

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

АБДУҒАНИЕВА ДИЛСЎЗ ФАХРИДДИН ҚИЗИ

**ҲОМИЛА ЎСИШИ КЕЧИКИШINI ПРОГНОЗЛАШ
ВА ПРОФИЛАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 - Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Абдуғаниева Дилсўз Фахриддин қизи Ҳомила ўсиши кечикишини проғнозлаш ва профилактикасини такомиллаштириш	3
Абдуганиева Дилсуз Фахриддин кизи Совершенствование прогнозирования и профилактики задержки роста плода.....	23
Abduganieva Dilsuz Fakhriddin qizi Improvement of prediction and prevention of fetal growth restriction.....	41
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	47

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

АБДУҒАНИЕВА ДИЛСЎЗ ФАХРИДДИН ҚИЗИ

**ҲОМИЛА ЎСИШИ КЕЧИКИШINI ПРОГНОЗЛАШ
ВА ПРОФИЛАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 - Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар маҳкамаси Олий аттестация комиссиясида В2024.4.PhD/Tib5062 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация иши Тошкент давлат тиббиёт университетида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Уринбаева Нилуфар Абдужаббаровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Пахомова Жанна Евгеньевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Каримова Феруза Джавдатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етақчи ташкилот:

Самарканд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.04/30.12. 2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2026 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳар Олмазор тумани Фаробий 2-уй. Тел./факс: (+99871) 214-83-11, e-mail: info@tma.uz, tta@exat.uz).

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

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

А.В. Алимов

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

Х.А. Акрамова

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

Қ.Н.Хантов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ҳомила ўсишининг кечикиши (ХЎК) она ва ҳомила тиббиётининг долзарб ва комплекс муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Ҳозирги кунга қадар ушбу патологияни прогноз қилиш, ташхислаш ва олиб бориш тактикаси билан боғлиқ кўплаб ҳал қилинмаган ва мунозарали масалалар ечимини заруратини тақозо этмоқда.

Жаҳонда ҳомила ўсишининг кечикишини клиник ва иммунобиокимёвий хусусиятларини ўрганиш ҳамда даволаш чораларини такомиллаштиришга йуналтирилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ўтказилган тадқиқотлар натижасида маълумотлар шуни кўрсатадики, ижтимоий-иқтисодий даражага боғлиқ ҳолда ХЎК частотаси сезиларли даражада ўзгарувчан: Европа мамлакатларида бу кўрсаткич 6,2% ни, АҚШда 10-15% ни, Марказий Осиёда эса 31,1% ни ташкил этади. Россия Федерациясида ХЎК частотаси ой-куни етиб туғилганлар орасида 3 дан 24% гача ва ой-кунига етмай туғилган чақалоқлар орасида 18 дан 40 фоизгача бўлган кўрсаткични ташкил этади. ХЎК оқибатида перинатал ўлим ва касалланишнинг юқорилиги ҳомиланинг она қорнида нормал ривожланишини таъминлашга қаратилган даволаш-профилактика чора-тадбирларини ўз вақтида прогнозлаш, ташхислаш ва амалга ошириш муҳимлиги алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш тизимини фаол модернизация қилиш, жумладан, перинатал марказларни ташкил этиш, тиббий ёрдам сифатини яхшилаш, оналар ва гўдаклар ўлимини камайтириш бўйича дастурларни амалга ошириш ишлари олиб борилмоқда. Шу муносабат билан 2022-2026-йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегиясининг аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини оширишга қаратилган устувор йўналишларидан бири “...бирламчи тиббий-санитария ёрдами соҳасида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини ошириш, она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш...”¹ каби чора-тадбирларни амалга оширишдан иборат. Ушбу мақсадлардан келиб чиққан ҳолда, бошқа нарсалар қатори, ҳомила ривожланишининг кечикиш хавфини эрта ташхислаш ва даволаш, болалиқдан ногиронликни камайтириш, она ва боланинг ҳаёт сифатини яхшилаш бўйича янги ёндашувларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эга.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон "Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида"ги қарорида 2019-2025 йилларга мўлжалланган ривожланиш концепциясида белгиланган вазифалар доирасида бажарилган ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 25-апрель 2022 йилдаги «2022 — 2026 йилларда оналик ва болалиқни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги ПҚ-216-сон қарори <https://lex.uz/docs/5980203>

6 сентябрдаги «Соғлиқни сақлаш вазирлиги фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ- 156-сон фармони, 2021 йил 6 майдаги «Соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотларни изчил давом эттириш ва тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш учун зарур шарт-шароитлар яратиш тўғрисида»ги ПФ- 6221-сон, 2022 йил 29 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармонлари, 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сон «2022-2026 йилларда оналик ва болалиқни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги қарори, 2023 йил 8 сентябрдаги «Оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-296-сон, 2022 йил 25 апрелдаги «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамини аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори ва соғлиқни сақлаш соҳасидаги бошқа норматив ҳужжатларда белгиланган вазифалар ижросига муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI "Тиббиёт ва фармакология" устувор йўналишларига мос келади, жумладан акушерлик ва перинатология йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг таърифига кўра, ҳомила ўсишининг кечикиши синдроми - бу ҳомиланинг тегишли ҳомиладорлик муддати учун кутилган тана вазнига (вазни 10 процентиладан кам) етмайдиган патологик ҳолат. Ҳомиладорлик муддатига қараб, эрта (32 ҳафтагача) ва кечки (32 ҳафтадан кейин) ХЎК фенотиплари фарқланади (WHO, 2018). Ушбу шакллар учраш частотаси, скрининг маълумотлари, плацента гистопатологияси, доплерометрия кўрсаткичлари, онанинг соматик патологияси ва ҳомиладорлик натижалари бўйича сезиларли даражада фарқ қилади. Green-top Guideline (2024) тавсияларида ХЎК фенотипларини фарқлаш ва ҳомиладорликни олиб бориш тактикасини мақбуллаштиришга хизмат қиладиган янги биомаркерларни излашни давом эттириш зарурлиги таъкидланган.

Узоқ хориж маълумотлари шуни курсатадики, ХЎК частотаси сезиларли даражада ўзгарувчан: Европа мамлакатларида бу кўрсаткич 6,2% ни, АҚШда 10-15% ни, Марказий Осиёда эса 31,1% ни ташкил этади. Россия Федерациясида ХЎК частотаси ой-куни етиб туғилганлар орасида 3 дан 24% гача ва ой-кунига етмай туғилган чақалоқлар орасида 18 дан 40 фоизгача бўлган кўрсаткични ташкил этади.

МДХ давлатлари олимлари томонидан ушбу соҳада тадқиқот олиб борган ХЎК патогенезида асосий ўринни йўлдош жараёнларининг бузилиши, жумладан ангиогенез етишмовчилиги ва бачадон-йўлдош комплекси томирларининг ноадекват трансформацияси эгаллайди (Макаров И.О. ва ҳаммуал., 2016; Фаткуллин И.Ф. ва ҳаммуал., 2020; Ульянина Е.В.,2022).

Бу жараёнлар ангиоген ўсиш омиллари билан бошқарилади. Перинатал ўлимни камайтиришнинг муҳим йўналиши ХЎК хавфини табақалаштириш алгоритмларини яратиш, шунингдек, ҳомиладорликнинг асоратли кечишининг самарали биомаркерлари ва лаборатория предикторларини излашдан иборат бўлиб қолмоқда (Д.И. Якубова ва ҳаммуал., 2022). Бугунги кунга келиб анамнестик, биокимёвий, ультратовуш ва доплерометрик маълумотларга асосланган диагностик моделларнинг сони анча ошганлигига қарамай, ХЎК ҳолатларининг тахминан 40 фоизи идиопатик, яъни сабаби аниқланмаганлигича қолмоқда (Кравченко Е.Н., Куклина Л.В.,2022).

Ўзбекистон олимлари томонидан ҳомила ўсишининг кечикиши синдромини ўрганишга қаратилган бир қатор салмоқли ишлар амалга оширилган. Хусусан, Д.Н. Шукурхужаеванинг (2024) маълумотларига кўра, Самарқандда ҳомила ўсишининг кечикиши синдроми частотаси 3,96% ни ташкил этди. Бухоро тиббиёт институтида ҳомила ўсишининг кечикиши синдроми шаклланишининг ижтимоий-биологик омиллари ўрганилган (Ихтиярова Г.А. ва ҳаммуал., 2020); молекуляр-генетик тадқиқотлар олиб борилган (Аслонова М.Ж., ва ҳаммуал.,2021; Бобоев Қ.Т. ва ҳаммуал.,2017; Ихтиярова Г.А. ва ҳаммуал.,2020; Мавлянова Н.Н. ва ҳаммуал., 2022; Ikhtiyarova G.A. et al., 2021); ТПТИда ХЎК кечки фенотипининг доплерометрик параметрлари ўрганилган (Расул-Заде Ю.Г., Климашкин А.А.,2022); кам вазнли чақалоқларда иммунологик тадқиқотлар ўтказилган (Акрамова Х.А., Ахмедова Д.И.,2020).

Шуни таъкидлаш жоизки, ҳомиладорларда клиник-иммунологик ва фенотипик жиҳатларни комплекс ўрганиш, айниқса, ҳомила ўсишининг кечикиши синдромини эрта ташхислаш мавзусининг долзарблигини асослайди. Замонавий илмий адабиётлар таҳлили ХЎКда она-йўлдош-ҳомила тизимининг ҳолати, айниқса ҳомиладорликнинг асоратли кечиши: гипертензив бузилишлар, ҳомила тушиш хавфи, онанинг соматик касалликлари, вирусли инфекцияларни (ЎРВИ, грипп, қизамиқ, COVID-19) бошдан кечирган ҳолатларида ХЎК ҳақида маълумотлар етарли эмаслигидан далолат беради. Бундай шароитда ҳомила ўсишининг кечикиши синдроми ривожланишининг хавф омилларини ўрганиш, шунингдек, самарали профилактик ёндашувларни ишлаб чиқиш замонавий перинатологиянинг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат тиббиёт университетида “Репродуктив саломатликнинг тиббий-ижтимоий аспекти” илмий-тадқиқот ишининг мавзу режасига мувофиқ яқунланди ва Илмий кенгаш томонидан тасдиқланган: 2024 йил 30 октябр 3-сонли баённомаси мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ҳомила ўсишининг кечикиши синдромининг клиник ва иммунобиокимёвий хусусиятларини таҳлил қилиш асосида уни прогнозлаш ва олдини олиш усулини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ХўКС юзага келишининг асосий предгравидар ва антенатал хавф омилларини аниқлаш, шунингдек, ХўКС эрта ва кечки намоён бўлишида ҳамда турли клиник фенотипларда салбий перинатал оқибатлар хавфини баҳолаш;

Ўзбек популяциясида патологиянинг ривожланиш муддатлари ва фенотипини ҳисобга олган ҳолда ХўКС бўлган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқ кечишининг ўзига хос жиҳатлари, клиник-анамнестик хусусиятларини баҳолаш;

ангиоген ўсиш омиллари: йўлдош ўсиш омили (PIGF), қон томир-эндотелиал ўсиш омили (VEGF A), инсулинсимон ўсиш омили I типи (IGF-I)нинг ХўК эрта ва кечки фенотипларини прогноз қилишдаги диагностик аҳамиятини аниқлаш;

олинган маълумотлар асосида ҳомиладорликка тайёргарлик ва ҳомиладорлик даврида ХўКС амалга ошиши хавфи юқори бўлган аёлларни олиб боришнинг патогенетик жиҳатдан асосланган дифференциал алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2020-2024 йиллар давомида Республика перинатал марказида даволанган 170 нафар аёлнинг туғруқ тарихи ретроспектив таҳлили ва 70 нафар ҳомиладор аёлнинг проспектив клиник кузатуви олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида периферик қон ва қон зардоби олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда клиник-анамнестик таҳлил, умумклиник, иммунологик усуллар (шу жумладан ангиоген ўсиш омилларини миқдорий аниқлаш), далилларга асосланган тиббиёт усуллари билан фойдаланган ҳолда олинган маълумотларни статистик қайта ишлашдан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ХўКС (ҳомила ўсишининг кечикиши синдроми) бўлган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқ кечишида оғир преэклампсия, бачадон-йўлдош қон айланишининг II–III даражали бузилиши, абдоминал туғруқ ҳамда перинатал ўлим кўрсаткичларининг юқори даражаси учраши исботланган;

20-24 ёшдаги ўзбек популяцияси аёлларида эрта ХўКС ривожланишини башорат қилишда дифференциал ёндашув, олдинги абортлар, сурункали артериал гипертензия ва сийдик йўлларида яллиғланиш касалликлари билан, кеч ХўКС ривожланиши 35 ва ундан катта ёш, 3 ёки ундан ортиқ туғруқлар, олдинги муддатдан олдин туғруқлар, оғир преэклампсия ва перинатал йуқотишлар билан боғлиқлиги илмий исботланган;

Ҳомиладорларда ангиоген ўсиш омиллари даражасининг пасайиши ХўКС ривожланиши билан боғлиқлиги ва патологиянинг эрта шаклини

баҳолашда VEGF A, IGF-I, ҳамда PlGF каби биомаркерлар эрта ХЎКС ривожланишида муҳим прогностик аҳамиятга эга эканлиги ҳамда оғир преэклампсия ва ХЎКС каби қўшма асоратлар ривожланишининг белгиси ҳисобланиши исботланган;

Клиник-фенотипик ва иммунологик тадқиқотлар асосида ХЎКС патологиясининг олдини олиш асослари, ХЎКС ривожланиши бўйича юқори хавф гуруҳидаги аёлларни ҳомиладорликка тайёрлашни, шунингдек, VEGF A ва IGF-I ўсиш омилларининг миқдорий даражаларини башорат қилиш орқали ХЎКСни клиник белгилар пайдо бўлмасидан олдин эрта ташхислаш ва ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларидан бошлаб профилактик гестоген терапиясидан фойдаланиш алгоритми ишлаб чиқиш самарадорлиги илмий исботланган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, илк бор ангиоген ўсиш омиллари - VEGF A ва IGF-I ни аниқлашнинг мақсадга мувофиқлиги илмий асосланган, шунингдек, уларнинг 1,1-1,2 нисбати ХЎКС прогностик маркерлари сифатида аниқланган, ҳомиладорликнинг ҳар қандай даврида ушбу биомаркерларнинг паст даражаси ХЎКС ривожланишининг эрта кўрсаткичлари эканлиги аниқланган.

Гравидар олди даврда ХЎКС ривожланиш хавфи юқори бўлган аёлларни олиб бориш учун ишлаб чиқилган шахсийлаштирилган алгоритмни, шунингдек, ХЎКСни башорат қилиш ва ҳомиладорликнинг эрта муддатларидан бошлаб йўлдош билан боғлиқ асоратларнинг иммунопрофилактикасини ўз ичига олган ҳомиладор аёлларни олиб бориш алгоритмининг профилактика мақсадида жорий этиш зарурати асосланди. Ушбу алгоритмларнинг натижаларини миллий клиник протокол яратишда асос қилиб олиш мумкин.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган замонавий ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, ангиоген ўсиш омиллари экспрессиясининг аниқланган хусусиятлари ХЎКСни олдини олиш ва даволашда янги патогенетик асосланган ёндашувларга асос бўлиши мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ангиоген ўсиш омилларидан (PlGF, VEGF A, IGF-I) йўлдошда қон айланиши, ҳомиланинг ўсиши ва озикланиши ҳолатининг объектив биомаркерлари сифатида фойдаланиш мумкинлиги билан изоҳланади. Ушбу омилларнинг етишмовчилиги йўлдош

етишмовчилиги ва ХЎК хавфининг дастлабки белгиси сифатида қаралиши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. ХЎКС бўлган аёлларда ҳомиладорлик кечишининг клиник-иммунологик хусусиятларини ўрганиш ва ангиоген ўсиш омилларини аниқлаш асосида диагностик ёндашувларни ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: ҳомила ўсишининг кечикиши синдроми бўлган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқ кечишида оғир преэклампсия, бақадон-йўлдош қон айланишининг II–III даражали бузилиши, абдоминал туғруқ ҳамда перинатал ўлим кўрсаткичларининг юқори даражаси учраши кузатилиб, Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Хоразм вилояти филиали бўйича 2025 йил 15 майдаги 53-1-сон буйруғи ҳамда Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиалининг 2025 йил 3 июндаги 97-сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 17 июлдаги 22-сон хулосаси) **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** ҳомиладорлик даврининг физиологик кечишини, ҳомиланинг она қорнида нормал ривожланишини таъминлаш, ҳомила йўқотишнинг олдини олиш, ва перинатал ўлимни камайтириш мақсадида ХЎК синдроми бўлган ҳомиладор аёлларни антенатал парваришлаш сифатини ошириш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши ўсишнинг ангиоген омилларини аниқлаш, она ва ҳомила учун асоратларни прогноз қилиш ва олдини олиш ҳамда даволаш тактикасини оптималлаштириш орқали иқтисодий самарадорликка эришиш ва йилига ўртача 67 500 000 сўмни ортиқча сарф харажатларни иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** анамнезда ХЎКС амалга ошишининг юқори хавф омилларини ва қонда тасдиқловчи маркерларни аниқлаш ҳомила ўсишининг кечикиши ва перинатал ўлим хавфи юқори бўлган ҳомиладор аёллар контингентини аниқлаш ва клиник кузатувга янги ёндашувларни таклиф қилиш имконини берди, бу эса 1 нафар бемор учун 750 000 сўмни тежаш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: 20-24 ёшдаги ўзбек популяцияси аёлларида эрта ХЎКС ривожланишини башорат қилишда дифференциал ёндашув, олдинги абортлар, сурункали артериал гипертензия ва сийдик йўллари яллиғланиш касалликлари билан, кеч ХЎКС ривожланиши 35 ва ундан катта ёш, 3 ёки ундан ортиқ туғруқлар, олдинги муддатдан олдин туғруқлар, оғир преэклампсия ва перинатал йўқотишлар билан боғлиқлиги Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Хоразм вилояти филиали бўйича 2025 йил 15 майдаги 53-1-сон буйруғи ҳамда Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиалининг 2025 йил 3 июндаги 97-сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 17 июлдаги 22-сон

хулосаси) **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** ҳомиладорлик муддатини ҳисобга олган ҳолда ХЎКС аниқлашда дифференциал ёндашув патологиянинг турли хил вариантлари учун хос бўлган юқори хавф омилларини аниқлаш ва ХЎКС хавфи гуруҳидаги аёлларни ҳомиладорликка тайёрлаш ва уларни ҳомиладорликнинг эрта муддатларида олиб бориш тамойилларини ишлаб чиқиш зарурлигини асослаш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** олинган натижаларнинг амалий қўлланилиши ҳомиладорлик асоратларининг ангиоген генезини аниқлаш имконини берган, профилактика чора-тадбирларини ўтказиш ётоқ кунлари сонини камайтириш ҳисобига 90 нафар бемор учун бюджет маблағларини 67 500 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** ХЎКС эрта фенотипи ва перинатал йўқотишлар ўртасидаги аниқланган боғлиқлик ушбу гуруҳ ҳомиладорларини юқори хавф зонасига ажратиш ва кучайтирилган кузатув зарурлигини асослайди;

учинчи илмий янгилик: Ҳомиладорларда ангиоген ўсиш омиллари даражасининг пасайиши ХЎКС ривожланиши билан боғлиқлиги ва патологиянинг эрта шаклини баҳолашда VEGF A, IGF-I, ҳамда PlGF каби биомаркерлар эрта ХЎКС ривожланишида муҳим прогностик аҳамиятга эга эканлиги ҳамда оғир презеклампсия ва ХЎКС каби қўшма асоратлар ривожланишининг белгиси ҳисобланиши Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Хоразм вилояти филиали буйича 2025 йил 15 майдаги 53-1-сон буйруғи ҳамда Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиалининг 2025 йил 3 июндаги 97-сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 17 июлдаги 22-сон хулосаси) **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** ангиоген ўсиш омиллари динамикасининг аниқланган ўзига хос хусусиятлари она-йўлдош-ҳомила тизимида қон томирлари билан боғлиқ бузилишларнинг устунлигини ҳомила ўсишининг патологик кечикиши генезида қайд этиш имконини берди, бу клиник жиҳатдан ҳомила учун ҳаётий зарур таъминотнинг ёмонлашиши, ривожланишининг кечикиши, ҳатто унинг йўқотилиши кўринишида намоён бўлади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** олинган натижаларнинг амалиётда қўлланилиши ҳомиладорликнинг ушбу асоратининг ангиоген генезини аниқлаш имконини берган, комплекс фармакотерапияни ўз вақтида ўтказиш ётоқ кунлари сонини камайтириш ҳисобига 90 нафар бемор учун бюджет маблағларини 67 020 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** олинган маълумотлар ХЎКС хавфи бўлган ҳомиладорларда лаборатор назоратга олинадиган иммунологик кўрсаткичларни ишлаб чиқиш ва пренатал иммун мониторинг йўналишларини аниқлаштириш имконини берган.

тўртинчи илмий янгилик: Клиник-фенотипик ва иммунологик тадқиқотлар асосида ХЎКС патологиясининг олдини олиш асослари, ХЎКС ривожланиши бўйича юқори хавф гуруҳидаги аёлларни ҳомиладорликка тайёрлашни, шунингдек, VEGF A ва IGF-I ўсиш омилларининг миқдорий даражаларини башорат қилиш орқали ХЎКСни клиник белгилар пайдо бўлмасидан олдин эрта ташхислаш ва ҳомиладорликнинг дастлабки

босқичларидан бошлаб профилактик гестоген терапиясидан фойдаланиш алгоритми ишлаб чиқиш самарадорлиги Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Хоразм вилояти филиали буйича 2025 йил 15 майдаги 53-1-сон буйруғи ҳамда Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиалининг 2025 йил 3 июндаги 97-сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги 22-сон хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** ҳомиладорлик даврининг физиологик кечишини таъминлашга қаратилган прегравидар тайёргарлик сифатини ошириш, ҳомила йўқотилишининг олдини олиш, унинг она қорнида нормал ривожланишини таъминлаш ва перинатал ўлимни камайтиришга эришилган; **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** ҳомиладорлик патологияси ривожланиш патогенезига комплекс фармакотерапия билан мақсадли таъсир кўрсатиш даволаш муддатларини қисқартиришга олиб келади ва бюджет маблағларини бир нафар бемор ҳисобига 750 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** аниқланган VEGF-A ва IGF-I прогностик маркерлари ҳомиладорликнинг қўшма асоратлари ва ХЎКС хавфини эрта табақалаштиришга асос бўлганлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси буйича 11 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлардан 6 та мақола, жумладан, 3 та республика, 3 та ҳорижий журналларда, 1 та услубий тавсиянома нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 91 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг 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 очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши буйича маълумотлар келтирилган.

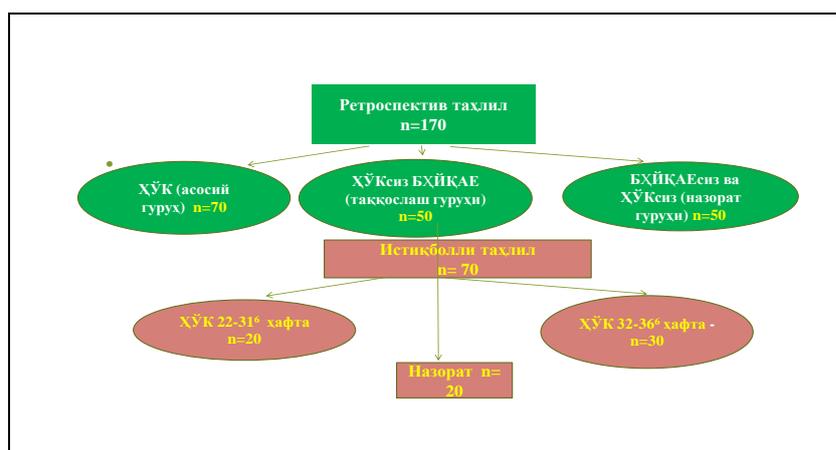
Диссертациянинг "Акушерликда ҳомила ўсишининг кечикиши синдроми муаммоси" деб номланган биринчи бобида ҳомила ўсишининг кечикиши терминологияси ва таърифи, этиологияси ва патогенезига бағишланган назарий жиҳатлар таҳлил қилинган ва тадқиқотлар тизимлаштирилган, ҳомила ўсишининг кечикишини ташхислаш усуллари келтирилган, бундан ташқари, ўсиш омиллари ва ангиогенез тўғрисидаги замонавий маълумотлар, ҳомила ўсишининг кечикишини даволаш масалалари

баён этилган, шунингдек, ушбу муаммонинг ҳал этилмаган ёки бироз аниқлаштиришни талаб қиладиган жиҳатлари аниқланган.

Диссертациянинг "Клиник материалнинг умумий тавсифи. Тадқиқот усуллари" деб номланган иккинчи бобда клиник материал бўйича маълумотлар, тадқиқот босқичлари тавсифи билан тадқиқот дизайни ҳақида маълумотлар келтирилган. Шунингдек, Республика перинатал марказига (Тошкент шаҳри) турли хил акушерлик шикоятлари билан мурожаат қилган ҳомиладор аёлларни ўрганишнинг клиник, иммунологик ва статистик усуллари тақдим этилган. Ушбу марказ Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йилдаги 151-сонли буйруғига мувофиқ акушерлик ва неонатал асоратлар хавфи юқори бўлган ҳомиладор аёллар тўпланадиган 3-даражали муассасадир., Биринчи босқич 2020-2023 йиллар давомида 170 нафар ҳомиладор аёл тиббий ҳужжатларининг ретроспектив таҳлил қилишни ўз ичига олди. Улардан асосий гуруҳни ХЎКС билан касалланган 120 нафар аёл ташкил этди. Назорат гуруҳини ХЎКС ва бачадон-ҳомила-йўлдош қон айланиши етишмаслиги (БХЙҚАЕ) бўлмаган 50 нафар аёл ташкил этди.

Иккинчи босқичда 70 нафар бемор проспектив текширув ва кузатувдан ўтказилди, улардан асосий гуруҳни ХЎКС бўлган 50 нафар ҳомиладор аёл, назорат гуруҳини эса 20 нафар нисбатан соғлом беморлар ташкил этди. Тадқиқот дизайни 1-расмда келтирилган.

Биз унификацияланган сўровномани ишлаб чиқдик, унга кўра барча беморлар ягона схема бўйича текширилди, уларнинг ҳаёт ва касаллик анамнези умумий қабул қилинган клиник-лаборатор ва махсус тадқиқот усуллари асосида ўрганилди. Йўлдошнинг жойлашуви, ҳомиланинг биометрик кўрсаткичлари ва бачадон-йўлдош-ҳомила қон айланиши доплерометрияси маълумотлари "VOLUSON P8" ультратовуш текшируви аппарати ёрдамида баҳоланди.

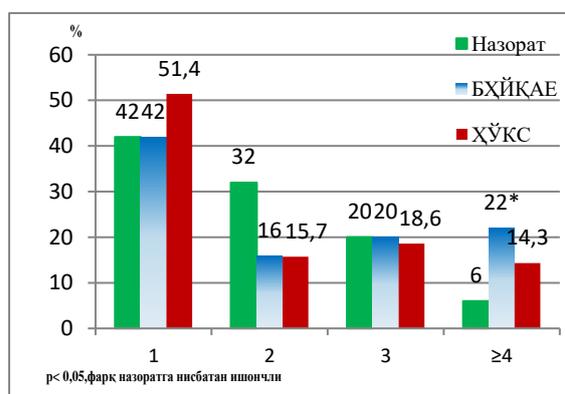
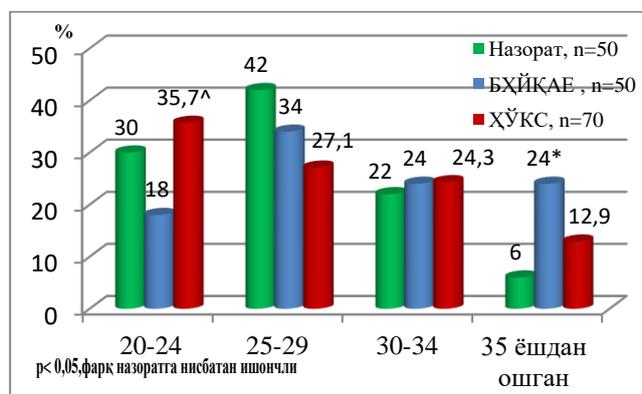


1-расм. Тадқиқот дизайни

Иммунологик кўрсаткичларни ўрганиш ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институтида ўтказилди (директор, ЎзР ФА академиги Т.У.Арипова). Қон зардобидаги PLGF, VEGF А ва IGF-1 даражаси "BioXimMax" (РФ) компаниясининг тижорат тўпламларидан фойдаланган ҳолда ишлаб чиқарувчи фирма тавсияларига аниқ мувофиқ иммунофермент

таҳлил (ИФТ) усули билан аниқланди. Маълумотларга статистик ишлов бериш вариацион статистика усулидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди: ўртача қиймат ва стандарт хатони ҳисоблаш ($M \pm m$), Студентнинг t – мезонини ҳисоблаб чиқариш амалга оширилди, фарқларнинг аҳамияти $p < 0,05$ деб қабул қилинди.

Диссертациянинг "Ҳомила ўсишининг кечикиш синдроми ривожланишининг хавф омиллари" деб номланган учинчи бобда анамнестик маълумотларнинг ретроспектив таҳлили келтирилган, ХЎКС ривожланишининг ижтимоий-биологик, прегравидар ва пренатал хавф омиллари аниқланган. Ёш таркибини таҳлил қилиш репродуктив ёшдаги 20-30 ёшдаги аёллар устунлигини кўрсатди - назорат гуруҳида 72,0% ва асосий гуруҳида 62,9% (1-расм).



1-расм. Ҳомиладор аёлларни ёш таркиби

2-расм. Туғруқ паритети

Бачадон- ҳомила-йўлдош қон айланиши етишмаслиги бўлган ҳомиладор аёлларнинг иккинчи гуруҳида 35 ёшдан ошган аёллар улуши $24,0 \pm 6,0\%$ ни ташкил этди, бу назорат гуруҳидаги ($6,0 \pm 3,4\%$, $p < 0,05$) ва асосий гуруҳидаги ($12,9 \pm 4,0\%$, $p > 0,05$) худди шундай кўрсаткичдан сезиларли даражада ошди. Туғруқ паритети бўйича (2-расм) ишончли фарқлар аниқланмади: биринчи марта туғувчилар 42,0-51,4%, такроран туғувчилар - 48,6-58,0% ни ташкил этди ($p > 0,05$). ≥ 4 туғруқ частотаси иккинчи гуруҳида ($22,0 \pm 5,9\%$) назорат ($6,0 \pm 3,4\%$, $p < 0,05$) ва асосий гуруҳида ($14,3 \pm 4,1\%$, $p > 0,05$) нисбатан юқори бўлган.

ХЎКС эрта намоён бўлиши (32 ҳафтагача) 57,1% ҳолатда, кечкиси - 42,9% ҳолатда ташхисланган. Ҳомиладорлик муддатлари бўйича гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмади ($p > 0,05$). Соматик патологиянинг таҳлиliga кўра, ХЎКС ривожланишининг предгравидар хавф омилларига қуйидагилар киритилган: СЙИ - $34,3 \pm 5,6\%$ (RR 2,42; OR 3,18), САГ - $58,6 \pm 5,9\%$ (RR 29,49; OR 6,95), ТТА - $52,9 \pm 6,0\%$ (RR 1,89; OR 2,9) ва семизлик - $15,7 \pm 4,4\%$ (RR 4,0; OR 4,5), ($p < 0,05$) (3-расм).

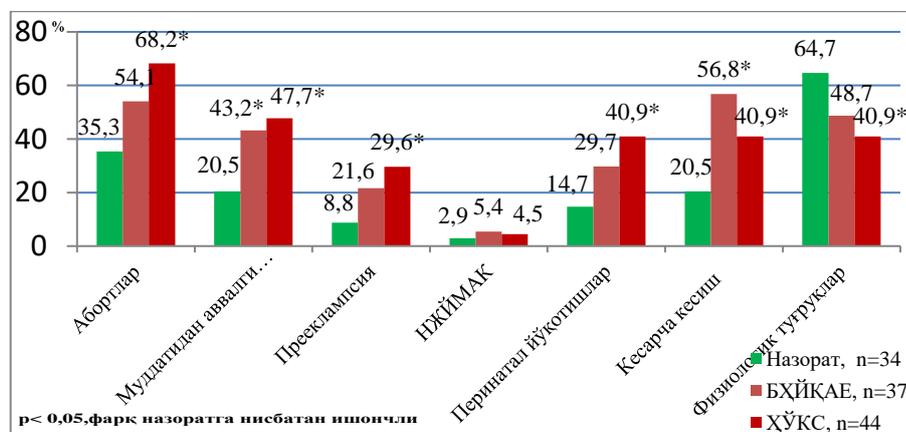


3-расм. Текширилганларда соматик патологияси

Бир қатор муаллифларнинг маълумотларига кўра, ПЭдан ташқари, эрта неонатал даврнинг асоратли кечишининг антенатал хавф омилларига ортиқча тана вазни ($>26 \text{ кг/м}^2$) ва шикастланган эндометрий (анамнезда – бачадон бўшлиғини такрорий кириш) ҳам киради. [Мамедов Н.Н., 2018; Стрижаков А.Н. ва ҳаммуал. 2014]. Д.А. Мантрова (2020) ҳам муҳим хавф омиллари қаторига сийдик ажратиш ва нафас олиш тизимларининг сурункали яллиғланиш касалликларини киритади.

З.И. Исаева ва С.-М.А. Омаров (2011) ишларида кўрсатилганидек, темир танқислиги анемияси (ТТА) ХЎК ривожланишининг кўп учрайдиган сабабларидан бири ҳисобланади. Аниқланишича, камқонлик ҳомиладорлик ва туғруқ кечишини оғирлаштиради, 40-50% ҳолларда ПЭ билан ассоциацияланади. У ҳомиланинг она қорнидаги ҳолатига ва эрта неонатал даврга сезиларли даражада салбий таъсир кўрсатади.

Акушерлик анамнези маълумотларига кўра (4-расм), биз такрорий ҳомиладор аёлларда ХЎКС ривожланишининг хавф омилларига қуйидагиларни киритдик: турли генезли абортлар - 68,2% (RR 1,94; OR 3,9), муддатидан олдинги туғруқлар - 47,7% (RR 2,29; OR 3,53), эндо- ва миометрийдаги жарроҳлик аралашувлари, шу жумладан кесарча кесиш - 40,9% (RR 1,95; OR 2,68). Ушбу аралашувлар сурункали эндометрит ривожланишига, имплантация, йўлдош ҳосил бўлиши ва жойлашуви жараёнларининг бузилишига олиб келди.



4-расм. Текширилган ҳомиладор аёлларнинг акушерлик анамнези маълумотлари

Маълумки, ҳомила ўсишининг кечикиши фетоплацентар комплексда микроциркуляция ва метаболизмнинг бузилиши туфайли юзага келадиган сурункали йўлдош етишмаслигининг клиник кўриниши бўлиб, бу ўз навбатида она-йўлдош-ҳомила тизимида ўзаро патологик таъсирларнинг нотўғри доирасини шакллантиради (Siragher Э., 2021). Йўлдош етишмаслиги клиник жиҳатдан ХЎК ва/ёки ҳомила гипоксияси кўринишида намоён бўлади. Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра, ХЎК эрта шакли барча ҳолатларнинг 20-30% ни ташкил қилади ва 50% ҳолларда эрта ПЕ билан бирга келади (Crovetto F., et al., 2014). M. Veglia ва ҳаммуал. (2018) маълумотларига кўра, 70% ҳолатларда эрта ХЎК онадаги гипертензия билан боғлиқ. Т.-Н. Hung ва ҳаммуаллифлар (2018) тадқиқотлари шуни кўрсатдики, ПЕ эрта бошланган аёлларнинг 50,6 фоизида ва касаллик кеч бошланган аёлларнинг 25,5 фоизида ХЎКС ташхиси қўйилган. Д.И. Якубова (2022, 2023) эрта ХЎК ҳомиладорликнинг гипертензив бузилишлари частотасининг 46,2% гача ошиши билан бирга келади; бизнинг маълумотларимизга кўра - 85,0% гача. Ушбу ҳолатлар патогенезининг асосини трофобласт хужайраларининг бачадон спираль артерияларига ноадекват инвазияси ва онанинг эндотелиал дисфункцияси ташкил қилади (Kwiatkowski S. et al., 2017; Pankiewicz K. et al., 2021).

Бизнинг маълумотларимизга кўра (1-жадвал), ХЎКС пренатал хавф омиллари қуйидагилардир: гипертензив бузилишлар - $81,4 \pm 4,7\%$ (RR 9,6; OR 50,89), ($p < 0,001$), йўлдош етишмаслигининг эрта ривожланиши - 85,7%, ҳомиладор аёлларнинг кучли қусиши $42,9 \pm 5,9\%$ (RR 2,15; OR 3,00), ($p < 0,05$), ҳомиладорлик даврида ўРИ - $44,3 \pm 5,9\%$ (RR 2,75; OR 4,17), ($p < 0,05$).

Ушбу маълумотлар бошқа муаллифларнинг натижалари билан тасдиқланган бўлиб, уларга кўра ПЕ ХЎК ривожланиши билан боғлиқ асоратлар орасида етакчи ўринни эгаллайди (Мурашко А.В., 2012). Бизнинг натижаларимизга кўра, 90% ҳолларда ХЎКС бевосита сабаби II–III даражали бачадон-ҳомила-йўлдош қон айланишининг бузилиши бўлган. САГ (сурункали артериал гипертензия) оғир ПЕ билан бирга келиши энг кўп кузатилди - 48,6%.

1-жадвал

Ҳомила ривожланишининг кечикиши синдроми пренатал омиллари, (абс., $M \pm m\%$)

Патология	Назорат гуруҳи		БҲЙҚАЕ гуруҳи		ХЎКС гуруҳи	
	n=50	%	n=50	%	n=70	%
Ҳомиладорлар қусиши	10	20,0±5,6	16	32,0±6,6	30	42,9±5,9*
ЎРИ, бронхопневмония	8	16,0±5,2	8	16,0±5,2	31	44,3±5,9*^
Гипертензив бузилишлар:	4	8,0±3,8	33	66,0±6,7*	57	81,4±4,7*
ГГ	1	2,0±1,9	6	12,0±4,6*	11	15,7±4,4*
Оғир прееклампсия	2	4,0±2,8	10	20,0±5,6*	12	17,1±4,5*
САГ + оғир прееклампсия	1	2,0±1,9	17	34,0±6,7*	34	48,6±6,0*
НЖЙМАК	4	8,0±3,8	5	10,0±4,2	8	11,4±3,7
II–III даражали БҲЙҚАЕ	0	0	50	100,0	60	85,7±4,1

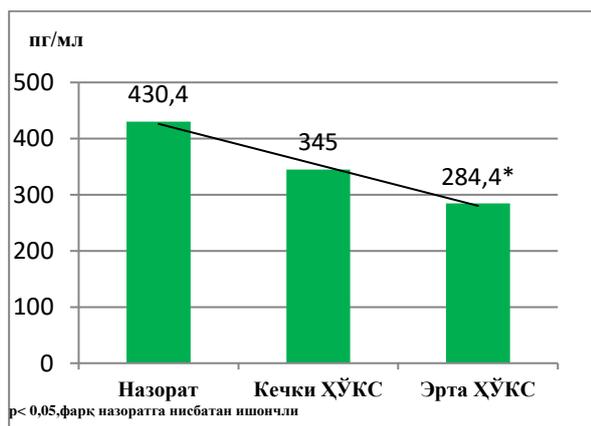
Изоҳ: *- ($p < 0,05$), кўрсаткичнинг назорат гуруҳининг ўхшаш кўрсаткичига нисбатан фарқи ишончли.

ХЎКС шаклланишининг ҳомиладорлик муддатини ҳисобга олган ҳолда дифференциал ёндашув бизга ХЎКС эрта шакли (32 ҳафтагача) ривожланишининг юқори хавф омиллари қуйидагилар эканлигини аниқлашга имкон берди: ёшлик (20-24 ёш), ўтказилган абортлар, САГ ва СЙИ. Бу ҳолатлар эрта ПЕ ва йўлдош етишмаслиги ривожланишига олиб келади. ХЎКС кечки шакли учун қуйидагилар хос: ≥ 35 ёш, учинчи ва ундан кейинги туғруқлар, нохуш акушерлик анамнези (ҳомиладорликни йўқотиш), оғир ПЕ.

ХЎКСда жарроҳлик йўли билан туғдириш частотаси сезиларли даражада юқори бўлди: кесарча кесиш $78,6 \pm 4,9\%$ беморларда амалга оширилди. Жарроҳлик йўли билан туғдиришга асосий кўрсатмалар: прогрессив оғир ПЕ (43,6%), ҳомила азобланишига шубҳа (34,5%), НЖЙМАК (14,6%), олдинги КК дан кейин бачадонда чандиқ мавжудлиги (21,4%) ва ўта оғирлашган акушерлик-гинекологик анамнез (10,9%) бўлган.

Жами 78 нафар чақалоқ туғилди: 22-25 ҳафталик муддатда - 8 нафар; 26-31 ҳафта – 37 нафар; 32 ҳафта ва ундан кўп – 33 нафар. Янги туғилган чақалоқларнинг ўртача тана вазни мос равишда 465,1 г, 866,1 г ва 1968,6 г ни ташкил этди. Перинатал ўлим 294,9‰ ни ташкил этди, бу асосан 22-25 ҳафталик (1000,0‰) ва 26-31 ҳафталик (378,4‰) эрта неонатал ўлим билан боғлиқ.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида қон зардобидаги ангиоген маркерлар (PIGF, VEGF-A, IGF1) ИФА (АЖ "Вектор-Бест" тест тизими, РФ) усулида таҳлил қилинди. 70 нафар ҳомиладор аёл текширилди: 20 нафарида ХЎКСнинг эрта шакли (22-31 ҳафта), 30 нафарида кеч шакли (32-38 ҳафта) ва 20 нафарида ҳомиладорликнинг физиологик кечиши (назорат) қайд этилди. Қиёсий жиҳатдан ҳомиладорлар қонида PIGF миқдорини тадқиқ қилиш натижалари ХЎКС ривожланишининг ҳомиладорлик муддатини ҳисобга олган ҳолда 5- ва 6-расмларда келтирилган.



5-расм. ХЎКСда PIGF даражалари

^ - $p < 0,05$, фарқи кечки ХЎКС нисбатан ишончли



6-расм. ХЎКСда VEGF A даражаси

PIGF даражасининг пасайиши ХЎКС ривожланиши билан боғлиқлиги кўрсатилган: эрта вариантда - назоратга нисбатан 33,9% ($p < 0,01$), кечки

вариантда - 19,8% ($p < 0,05$) га. Адабиёт маълумотларига кўра, PlGF EVT хужайралари пролиферациясини рағбатлантиради ва ангиогенез индукциясида VEGF билан бирга таъсир қилади (Giorgione V., et al., 2024).

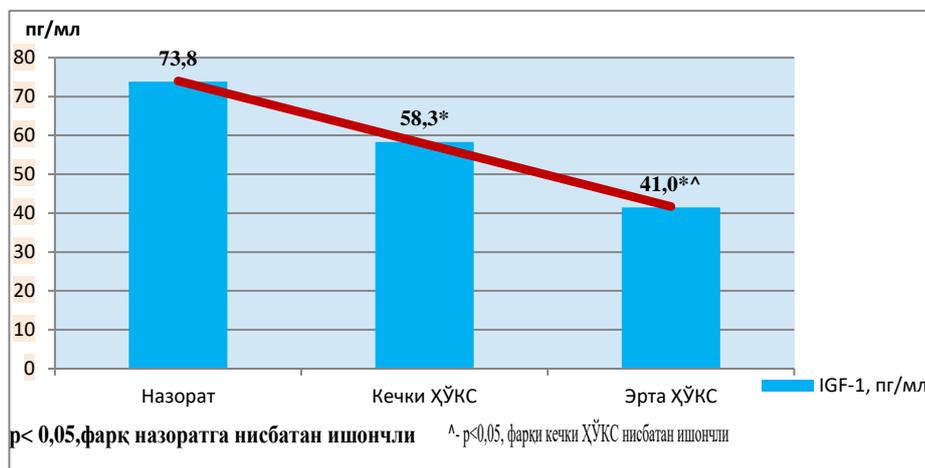
Х.А.Акрамова ва Д.И.Ахмедоваларнинг (2020) натижаларига кўра, ХЎКСда PlGF даражаси $84,3 \pm 13,4$ пг/мл ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса $275,0 \pm 126,5$ пг/мл ($p < 0,01$) ни ташкил этди, бу трофобласт инвазиясининг иккинчи тўлқинининг бузилишини акс эттиради.

VEGF-A даражаси эрта ХЎКСда 2,5 баравар ($p < 0,01$), кечкисиди - 1,8 баравар ($p < 0,05$) камайди. VEGF-A неоваскуляризация ва қон томирларининг ўтказувчанлигини таъминлашда иштирок этадиган асосий ангиоген оқсилдир. Н.Р.Ахмедаев (2019) маълумотларига кўра, VEGF $< 95,5$ пг/мл ХЎКС ва гестацион вазнининг пастлиги ўртасида дифференциал ташхис ўтказиш имконини беради. Бироқ, Е.В. Ульянина (2022) VEGF $\geq 95,5$ пг/мл ХЎК хавфини, ≥ 197 пг/мл эса ҳомиладорликнинг нохуш оқибатини кўрсатади, деб ҳисоблайди. Бизнинг маълумотларимизга кўра, 22-27 ҳафталик даврда VEGF < 60 пг/мл даражаси декомпенсацияланган йўлдош етишмаслигининг юқори хавфини кўрсатиши мумкин ва ХЎКС маркери ҳисобланади.

Шунга ўхшаш боғлиқлик ХЎКС бўлган ҳомиладорларда IGF-I инсулинга ўхшаш ўсиш омили даражасини ўрганишда аниқланди (7-расм).

Қон зардобидаги IGF-I концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камайди, бунда IGF-I нинг пасайиш даражаси ва патология намоён бўлган вақтдаги ҳомиладорлик муддати ўртасида тўғридан-тўғри пропорционал боғлиқлик кузатилди.

IGF-I нинг энг паст даражаси ҳомиладорликнинг 22-31 ҳафтасида ХЎКС ривожланишида қайд этилди ва 41,0 пг/мл ни ташкил этди, бу назорат гуруҳининг ўртача қийматидан 44,4% га ($p < 0,001$) ва кечки ХЎКСга қараганда 29,7% га ($p < 0,001$) паст.



7-расм. ХЎКСда IGF-1 концентрацияси

Йўлдош орқали глюкоза ва аминокислоталар транспортини тартибга солиш орқали ҳомила трофикасини таъминлашга асосий таъсир кўрсатади. У яққол хусусиятга эга бўлиб, соматик хужайраларнинг митоген ўсиши ва кўпайишини рағбатлантиради. IGF-I экспрессиясининг пасайиши ҳомиланинг она қорнида ўсиш суръатининг кечикишига олиб келади (Albu A.R. et al., 2014)

ва Т.В. Тарабрина (2010) фикрига кўра, ХЎКС оғир шакли ривожланишининг прогностик кўрсаткичи бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Бизнинг маълумотларимизга кўра, 22-27 ҳафталик даврда IGF-I (<50 пг/мл) танқислиги ХЎКС эрта шаклланишининг потенциал белгиси сифатида қаралиши керак. ХЎКС фенотипига қараб VEGF-A/IGF-I нисбатини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, патологиянинг эрта вариантыда у 1,16 ни, кечки вариантыда эса 1,10 ни ташкил этди.

Ангиоген ўсиш омилларининг диагностика самарадорлигини баҳолаш шуни кўрсатдики, VEGF-Ани аниқлаш ХЎКС нинг эрта ва кечки вариантларида мутлақ ўзига хосликка ($S_p = 100,0\%$) эга. IGF-I аниқлаш усулининг сезгирлиги (S_e) 72% дан ошди, ўзига хослик эса ХЎКС эрта шаклида энг юқори бўлди - 86,6%.

Демак, олинган маълумотларга асосланиб, VEGF-A ва IGF-I даражасини аниқлаш клиник амалиётда ХЎКСнинг юқори ўзига хос клиник олди маркерлари сифатида фойдаланиш учун тавсия этилиши мумкин.

Ўтказилган тадқиқот шуни тасдиқладики, ультратовуш фетометрияси билан бир қаторда ангиоген ўсиш омиллари (PlGF, VEGF-A, IGF-I) даражасини аниқлаш ХЎКС ривожланишини башорат қилиш ва ҳолатнинг оғирлигини баҳолаш имконини беради. Ушбу кўрсаткичларнинг, айниқса патологиянинг эрта намоён бўлишида, ХЎКС бўлган ҳомиладор аёлларда сезиларли даражада пасайиши аниқланди. Ушбу ўсиш омиллари ишлаб чиқарилишининг бузилиши йўлдошдаги патологик ўзгаришларни акс эттиради, бу эса йўлдош етишмаслигининг ривожланишига ва натижада ҳомила ўсишининг кечикиши синдромига олиб келади.

Иммунологик усулларнинг юқори сезгирлиги ва ўзига хослигини ҳисобга олган ҳолда, VEGF-A и IGF-Iни, шунингдек, уларнинг нисбатини ($\leq 1,2$) аниқлаш ХЎКСни эрта аниқлаш ва башорат қилиш учун биомаркерлар сифатида тавсия этилиши мумкин.

Биз ҳомиладорликнинг оғир прееклампсия билан асоратланган аёлларда ХЎЧС намоён бўлиш фенотипини ҳисобга олган ҳолда ангиоген ўсиш омиллари таркибини таҳлил қилдик. Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал.

ХЎКС фенотипини ҳисобга олган ҳолда ҳомиладорликнинг оғир прееклампсия билан асоратланишда ангиоген ўсиш омиллари экскрецияси натижалари ($M \pm m$)

Ўсиш омиллари пг/мл	Назорат гуруҳи n=20	Эрта ХЎКС		Кечки ХЎКС	
		ХЎКС, n=20	ХЎКС+ ПЭ, n=11	ХЎКС, n=30	ХЎКС+ ПЭ, n=10
PlGF	430,36±24,03	284,41±44,47*	92,0±24,2 ^{a^*}	344,95±34,89	159,4±33,33 ^{c*}
VEGF A	117,74±17,86	46,48±1,35 ^{^*}	47,18±2,1 ^{^*}	63,99±2,10*	68,1±3,10*
IGF 1	73,79±5,19	40,99±3,59 ^{^*}	35,82±3,6 ^{^*}	58,28±3,58*	56,2±6,5*

Изоҳ: .* - $p < 0,05$, тафовут контролнинг ўхшаш кўрсаткичига нисбатан ишончли;

^a - $p < 0,05$, тафовут эрта ХЎКСнинг ўхшаш ўртача кўрсаткичига нисбатан ишончли; [^] - $p < 0,05$, фарқи кечки ХЎКС ўхшаш кўрсаткичига нисбатан ишончли; ^c - $p < 0,05$, фарқи кечки ХЎКС ўхшаш ўртача кўрсаткичига нисбатан ишончли.

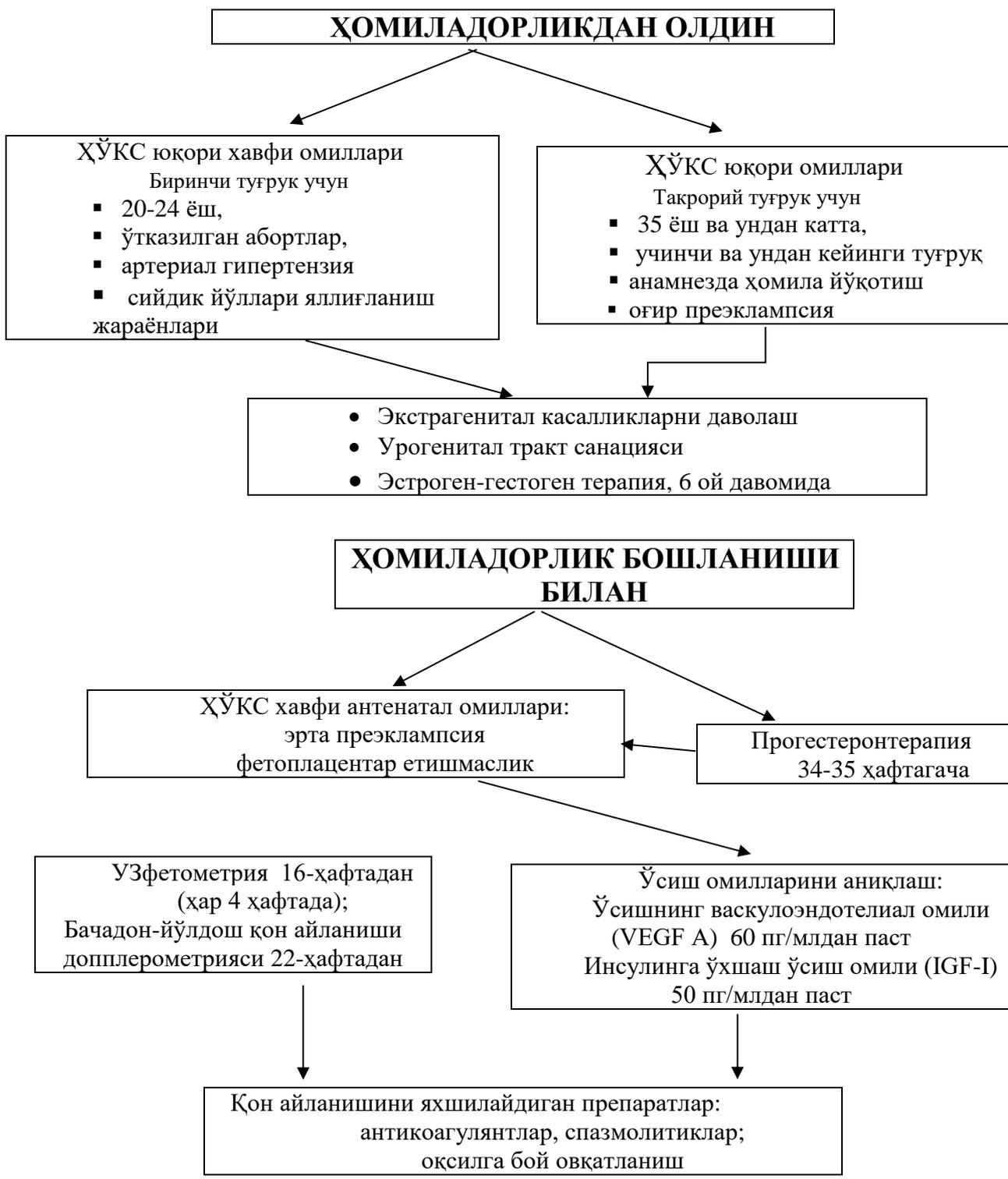
2-жадвалда келтирилган маълумотлардан келиб чиқадики, ХҶКС ва ҳомиладорликнинг кўшма асоратлари, хусусан оғир ПЕ ангиоген омилларнинг паст экскрецияси билан боғлиқ. Демак, эрта ХҶКС фенотиби билан бирга келган прееклампсия сезиларли даражада PIGF танқислиги билан тавсифланади, унинг даражаси ушбу фенотипнинг ўртача кўрсаткичидан 3,1 барабар паст ($p < 0,001$). VEGF A ва IGF 1 экспрессияси ушбу фенотипнинг ўртача қийматларидан фарқ қилмади ($p > 0,05$). Барча ангиоген омиллар даражаси эрта фенотипдаги ХҶКС ва оғир ПЕда кечки муддатларда намоён бўлган ХҶКС ва прееклампсияли ҳомиладор аёлларнинг аналогик кўрсаткичларидан ишончли паст бўлди: PLGF - 1,7 марта, VEGF A - 1,5 марта ва IGF-1 - 1,6 марта ($p < 0,05$), бу плацентациянинг эрта ва чуқур бузилишидан далолат беради.

Прееклампсия ва ҳомиладорликнинг 32-ҳафтасидан кейин ХҶКС пайдо бўлган ҳомиладор аёлларда энг муҳим ўзгаришлар PLGF таркибида ҳам қайд этилган, бу ХҶКС ушбу фенотипнинг ўртача кўрсаткичига нисбатан 2,2 барабар камайган ($p < 0,05$).

Демак, PIGF (< 100 пг/мл), VEGF A (< 50 пг/мл) ва IGF-1 (< 40 пг/мл) ангиоген ўсиш омиллари экспрессиясининг яққол ифодаланган етишмаслиги оғир прееклампсия ва ХҶКС ривожланишининг патогенетик маркери ҳисобланади.

Адабиёт маълумотлари (Долгушина В.Ф. ва ҳаммуал., 2020) ва олинган натижалар асосида хулоса қилиш мумкинки, ХҶКС шаклланиши юқори ҳавфи гуруҳига мансуб аёлларга прегравидар тайёргарлик бўйича чора-тадбирлар зарур. Хусусан, ҳомиладорликнинг эрта муддатларида тўлиқ децидуал қобикни шакллантириш ва имплантация қилиш бўйича тадбирлар, антенатал кузатувни оптималлаштиришни ўз ичига олган ҳомиладорликдан олдинги тайёргарлик куйидагилардан иборат: соматик касалликларни тузатиш ва компенсация қилиш; урогенитал инфекцияларнинг яллиғланишга қарши терапияси; ҳомиладорликдан олдин эндометрийнинг тўлиқ ривожланишини гормонал қўллаб-қувватлаш шулар жумласидан.

Юқоридагиларга асосланиб, биз ҳомиладорликдан олдинги даврда ҳам, ҳомиладорлик даврида ҳам юқори ҳавф гуруҳидаги ҳомиладор аёлларни олиб бориш алгоритмини ишлаб чиқдик (алгоритм).



Алгоритм ҲЎКС юқори хавф омиллари бўлган аёлларни олиб бориш алгоритми

ХУЛОСА

1. Ретроспектив тадқиқотлар асосида Ўзбекистоннинг маҳаллий аҳолисида ҳомила ўсишининг кечикиши синдроми (ХЎКС) ривожланишига сабаб бўлувчи асосий омиллар: сурункали артериал гипертензия (OR 6,95), сийдик йўллари инфекциялари (OR 3,43) ва семизлик (OR 4,5) каби соматик касалликлар эканлиги аниқланди. Шунингдек, ХЎКСнинг муҳим башоратчиси генитал инфекция мавжудлиги бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан анамнезда ўтказилган абортлар (68,2%), муддатидан олдин туғруқлар (47,7%), преэклампсия (29,6%) ва перинатал йўқотишларнинг (40,9%) юқори частотаси айнан шундан билвосита далолат беради ($p < 0,05$). Асосий гуруҳда оғир преэклампсия (65,7%), бачадон-йўлдош қон оқимининг II–III даражали бузилиши (85,7%), кесарча кесиш (78,6%, $p < 0,001$) ва перинатал ўлим (294,9%) нинг юқори частотаси қайд этилди, бу эса ХЎКС частотасини камайтиришга қаратилган индивидуал даволаш-профилактика ёндашувларини ишлаб чиқиш ва жорий этиш зарурлигини кўрсатади.

2. Ҳомиладорлик муддатини ҳисобга олган ҳолда ХЎКС ни аниқлашда табақалаштирилган ёндашув патология кечилишининг турли вариантлари учун хавф омилларини аниқлаш имконини берди. Эрта ХЎКС (ҳомиладорликнинг 32 ҳафтасигача) предикторларига 20-24 ёш (OR 1,9), ўтказилган абортлар (OR 5,25), сурункали артериал гипертензия (OR 147,0) ва сийдик йўллари яллиғланиш касалликлари (OR 11,23) киради. Бу омиллар эрта преэклампсия ва фетоплацентар етишмовчилик ривожланишига сабаб бўлади. Ўз навбатида, кечки (32 ҳафтадан кейинги) ХЎКС 35 ёш ва ундан катта ёшдагилар (OR 4,67), учинчи ва ундан кейинги туғруқлар (OR 2,8), анамнезда муддатидан олдинги туғруқлар (OR 3,33), оғир преэклампсия (OR 8,4) ва перинатал йўқотишлар (OR 3,33) билан боғлиқ.

3. ХЎКС бўлган ҳомиладор аёлларда назорат гуруҳига нисбатан ангиоген ўсиш омиллари даражасининг сезиларли пасайиши аниқланди: VEGF-A ни аниқлашнинг спецификлиги 100,0%, сезувчанлиги - 66,7%; IGF-I — Sp -86,6%, Se - 72% ни ташкил этган ҳолда Энг аниқ ўзгаришлар ХЎКСнинг эрта намоён бўлиши ва преэклампси билан биргаликда кузатишган. VEGF-A/IGF-I нисбати 1,2 ёки ундан кам бўлиши ХЎКС ривожланишининг юқори хавфи учун башоратли биомаркер бўлиши аниқланди; PLGF ифодасининг яққол танқислиги (< 100 пг/мл) кўшма асорат - оғир преэклампсия ва ХЎКС ривожланиши учун патогномоник белги ҳисобланади.

Олинган маълумотлар асосида ХЎКС бўйича юқори хавф гуруҳидаги аёлларни кузатишнинг ҳомиладорликдан олдинги даврда ва ҳомиладорлик даврида ҳам патогенетик асосланган, табақалаштирилган алгоритми ишлаб чиқилди. Ушбу алгоритмни қўллаш она ва ҳомила учун ҳомиладорликнинг ижобий яқунланиш эҳтимолини оширишга қаратилган

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

АБДУГАНИЕВА ДИЛСУЗ ФАХРИДДИН КИЗИ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА**

14.00.01 - Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2024.4.PhD/Tib5062

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском государственном медицинском университете

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета www/tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net

Научный руководитель:	Уринбаева Нилуфар Абдужаббаровна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Официальные оппоненты:	Пахомова Жанна Евгеньевна доктор медицинских наук, профессор Каримова Феруза Джавдатовна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском государственном медицинском университете (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, дом 2. Тел./факс: (+99871) 214-83-11, e-mail: info@tma.uz, tta@exat.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусободский район, ул. Богишамол, дом 223 Тел.: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2025 года.
(Реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2025 года).

А.В. Алимов

Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Х.А. Акрамова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

К.Н. Хаитов

Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире задержка роста плода (ЗРП) остаётся одной из актуальных и комплексных проблем медицины матери и плода. До настоящего времени сохраняются многочисленные нерешённые и дискуссионные вопросы, касающиеся прогноза, диагностики и тактики ведения данной патологии. Согласно определению Американского колледжа акушеров и гинекологов, ЗРП признана одной из наиболее сложных и значимых проблем современного акушерства.

В мире проводятся ряд научных исследований с целью изучения клинических и иммунобиохимических характеристик задержки роста плода и совершенствования лечебных мероприятий. Мировые данные демонстрируют значительную вариативность частоты ЗРП в зависимости от социально-экономического уровня: в странах Европы она составляет 6,2%, в США — 10–15%, а в Центральной Азии — до 31,1%. В Российской Федерации частота ЗРП составляет от 3 до 24% среди доношенных и от 18 до 40% среди недоношенных новорождённых. Высокая перинатальная смертность и заболеваемость при ЗРП определяют важность своевременного прогнозирования, диагностики и реализации лечебно-профилактических мероприятий, направленных на обеспечение нормального внутриутробного развития плода.

В нашей стране проводится активная модернизация системы охраны здоровья матери и ребёнка, включая создание перинатальных центров, улучшение качества медицинской помощи и реализацию программ по снижению материнской и младенческой смертности. В связи с этим, одним из приоритетных направлений стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы, по совершенствованию уровня медицинского обслуживания населения является внедрение таких мер, как «...повышение качества квалифицированного обслуживания населения в сфере первичной медико-санитарной помощи, защита материнства и детства...». Исходя из этих задач, среди прочего, важна разработка новых подходов к ранней диагностике и лечению риска развития задержки роста плода, снижению детской инвалидности, повышению качества жизни матери и ребенка.

Настоящее диссертационное исследование реализуется в русле задач, обозначенных в ПП-4513 от 8 ноября 2019 года – в соответствии с решением «О повышении качества и дальнейшем расширении объёма медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам и детям, в Концепции развития на 2019–2025 годы»²; и выполнено в рамках задач, поставленных указом Президента Республики Узбекистан от Указа Президента Республики Узбекистан от 6 сентября 2023 года «О мерах по совершенствованию деятельности министерство здравоохранения» - № УП

² Постановление Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года № УП-216 «Об усилении охраны материнства и детства // www.lex.uz. 5980203

-156, №УП- 6221 от 6 мая 2021 года «О последовательном продолжении осуществляемых в системе здравоохранения реформ и создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников», №УП-60 от 29 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-296 от 8 сентября 2023 года «О мерах по охране здоровья матери и ребенка, укреплению репродуктивного здоровья населения», №ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико-санитарной помощи и повышению эффективности медицинских услуг», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Степень изученности проблемы. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения СЗРП — патологическое состояние, при котором плод не достигает ожидаемой массы тела для соответствующего гестационного срока (вес менее 10-й процентиля). В зависимости от гестационного возраста различают ранний (до 32 недель) и поздний (после 32 недель) фенотипы ЗРП (ВНО, 2018). Эти формы существенно различаются по частоте встречаемости, данным скрининга, гистопатологии плаценты, показателям доплерометрии, материнской соматической патологии и исходам беременности. В рекомендациях Green-top Guideline (2024) подчёркивается необходимость дальнейшего поиска новых биомаркеров, способных разграничить фенотипы ЗРП и оптимизировать тактику ведения беременности.

Ученые СНГ, проводя исследования в этой области, установили, что ключевую роль в патогенезе ЗРП играет нарушение процессов плацентации, включая дефицит ангиогенеза и неадекватную трансформацию сосудов маточно-плацентарного комплекса (Макаров И.О. и соавт., 2016; Фаткуллин И.Ф. и соавт., 2020; Ульянина Е.В., 2022). Эти процессы регулируются ангиогенными факторами роста. Важным направлением снижения перинатальной смертности остаётся создание алгоритмов стратификации риска ЗРП, а также поиск эффективных биомаркеров и лабораторных предикторов осложнённого течения гестации (Якубова Д.И. и соавт., 2022). Несмотря на значительное количество диагностических моделей, основанных на анамнестических, биохимических, ультразвуковых и доплерометрических данных, около 40% случаев ЗРП являются идиопатическими, без установленной причины (Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., 2022).

В Узбекистане проведён ряд значимых работ, направленных на изучение СЗРП. Так, по данным Д.Н. Шукурхужаевой (2024), частота СЗРП в Самарканде составила 3,96%. В Бухарском медицинском институте изучены социально-биологические факторы формирования СЗРП (Ихтиярова Г.А. и соавт., 2020); проведены молекулярно-генетические исследования (Аслонова М.Ж., и соавт., 2021; Бобоев К.Т. и соавт., 2017; Ихтиярова Г.А. и соавт., 2020; Мавлянова Н.Н. и соавт., 2022; Ikhtiyarova G.A. et al., 2021); в ТПМИ изучены доплерометрические параметры позднего фенотипа ЗРП (Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., 2022); проведены иммунологические исследования у новорождённых с низкой массой тела (Акрамова Х.А., Ахмедова Д.И., 2020). Тем не менее, остаётся актуальной необходимость комплексного изучения

клинико-иммунологических и фенотипических аспектов, особенно в ранней диагностике СЗРП.

Анализ современной научной литературы свидетельствует о недостаточности данных о состоянии системы мать–плацента–плод при ЗРП, особенно при осложнённом течении гестации: гипертензивных расстройствах, угрозе прерывания, соматических заболеваниях матери, перенесённых вирусных инфекциях (ОРВИ, грипп, корь, COVID-19). Изучение факторов риска развития СЗРП в этих условиях, а также разработка эффективных профилактических подходов являются актуальными задачами современной перинатологии.

Связь работы с государственными программами и научно-исследовательскими проектами. Настоящая диссертационная работа выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ «Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья» и утверждена на Ученом совете: протокол №3 от 39 октября 2024г.

Цель исследования: разработка метода прогнозирования и профилактики синдрома задержки роста плода на основании анализа клинических и иммуно-биохимических особенностей его течения.

Задачи исследования:

изучить клинико-anamнестические характеристики, особенности течения беременности и родов у женщин с СЗРП с учетом фенотипа сроков развития патологии в узбекской популяции;

выявить основные предгравидарные и антенатальные факторы риска реализации СЗРП, а также оценить риск неблагоприятных перинатальных исходов при ранней и поздней манифестации ЗРП и различных клинических фенотипах;

определить диагностическую значимость ангиогенных факторов роста: фактора роста плаценты (PlGF), сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF A), инсулиноподобного фактора роста I типа (IGF-I) в прогнозировании раннего и позднего фенотипов ЗРП;

на основании полученных данных разработать патогенетически обоснованный дифференцированный алгоритм ведения женщин группы высокого риска реализации СЗРП в предгравидарном периоде и во время беременности.

Объект исследования — ретроспективный анализ 170 историй родов и проспективное клиническое наблюдение за 70 беременными женщинами, находившимися на лечении в Республиканском перинатальном центре в период 2020–2024 гг.

Предмет исследования — периферическая венозная кровь беременных женщин для определения концентрации ангиогенных факторов роста.

Методы исследования. В работе использованы клинико-anamнестический анализ, общеклинические, иммунологические методы (включая количественное определение ангиогенных факторов роста), статистическая обработка полученных данных с использованием методов доказательной медицины.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

доказано, что особенностями течения беременности и родов у женщин с СЗРП являлись: высокая частота сопутствующих плацентарно-зависимых осложнений, таких как тяжёлая преэклампсия и нарушение маточно-плацентарного кровотока II–III степени, высокий уровень абдоминального родоразрешения и перинатальной смертности, что было обусловлено концентрацией в перинатальном центре беременных с высоким риском осложнений;

доказано в прогнозировании ранней СЗРП необходимо дифференцированный подход в узбекской популяции женщин в возрасте 20-24 лет, предыдущие аборты, хроническая артериальная гипертензия и воспалительные заболевания мочевыводящих путей, при развитии поздней СЗРП возраст женщин 35 лет и старше, третьи роды и более, а анамнезе преждевременные роды, тяжёлая преэклампсия и перинатальные потери;

доказано, что снижение уровней ангиогенных факторов роста у беременных ассоциируется с развитием СЗРП, и имеют прогностическую значимость в оценке ранней формы патологии : VEGF и IGF-I следует рассматривать как потенциальный биомаркер раннего формирования СЗРП; выраженный дефицит экспрессии PLGF, является патогномоничным для развития сочетанного осложнения - тяжелой преэклампсии и СЗРП;

доказано, что (на основании клинико-фенотипических и иммунологических исследований) разработаны основы профилактики СЗРП патологии, включающей предгравидарную подготовку женщин из группы высокого риска по развитию патологии, а также алгоритм ведения беременности с ранней доклинической диагностикой СЗРП с использованием для прогноза количественных уровней факторов роста VEGF A и IGF-I и профилактической гестогенотерапии с начальных сроков гестации для предупреждения плацентарно обусловленных осложнений.

Практическая значимость исследования заключается в том, что научно обоснована целесообразность определения ангиогенных факторов роста — VEGF A и IGF-I, а также их соотношения 1,1-1,2 в качестве прогностических маркеров СЗРП, установлено, что низкие уровни указанных биомаркеров на любом сроке гестации являются ранними предикторами развития ЗРП.

Обоснована необходимость внедрения с профилактической целью разработанного персонализированного алгоритма ведения женщин с высоким риском развития СЗРП в предгравидарном периоде, а также алгоритма ведения беременных, включающего прогнозирование СЗРП и иммунопрофилактику плацентарно обусловленных осложнений с ранних сроков гестации, выходные данные которых могут быть положены в основу создания национального клинического протокола.

Достоверность полученных результатов обеспечена обоснованным выбором методов исследования, соответствующих поставленным задачам, использованием современных клинико-лабораторных и иммунологических методик, репрезентативностью выборки (240 беременных); статистически корректной обработкой данных, сопоставлением результатов с отечественными и зарубежными исследованиями, утверждением выводов компетентными научными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость состоит в том, что выявленные особенности экспрессии ангиогенных факторов роста могут лечь в основу новых патогенетически обоснованных подходов к профилактике и терапии СЗРП.

Полученные данные позволяют прогнозировать тяжесть патологии на доклинической стадии, что даёт возможность своевременной профилактики, пролонгирования беременности и снижения риска неблагоприятных перинатальных исходов.

Практическая значимость определяется возможностью использования ангиогенных факторов роста (PlGF, VEGF A, IGF-I) как объективных биомаркеров состояния плацентарного кровотока, роста и питания плода. Дефицит этих факторов может рассматриваться как ранний признак плацентарной недостаточности и риска СЗРП.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных в ходе изучения клинико-иммунологических особенностей течения беременности у женщин с СЗРП и разработки диагностических подходов на основе определения ангиогенных факторов роста представлена:

первая научная новизна: доказательство особенностями течения беременности и родов у женщин с СЗРП являлись: высокая частота сопутствующих плацентарно-зависимых осложнений, таких как тяжёлая преэклампсия и нарушение маточно-плацентарного кровотока II–III степени, высокий уровень абдоминального родоразрешения и перинатальной смертности, что было обусловлено концентрацией беременных с высоким риском осложнений. Данное положение внедрено в практическую деятельность в соответствии с приказом директора Хорезмского областного филиала РСНПЦЗМР Матякубовой С.А №53-1 от 15 мая 2025 года, приказом № 97 Ташкентского городского филиала РСНПЦЗМР от 3 июня 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №22 от 17 июля 2025 года); **Социальная эффективность научной новизны:** повышение качества антенатального ухода за беременными с СЗРП, направленного на обеспечение физиологического течения гестационного периода, предупреждение потери плода, нормального его внутриутробного развития и снижение перинатальной смертности. **Экономическая эффективность научной новизны:** внедрение научных результатов в клиническую практику позволило добиться экономической эффективности за счет определения ангиогенных факторов роста, прогнозирования и профилактики осложнений для матери и плода и оптимизации лечебной тактики и сэкономить на среднее количество проявлений болезни за год 67 500 000 сум. **Заключение:** определение в анамнезе факторов высокого риска реализации СЗРП и обнаружение в крови подтверждающих маркеров позволяет определить контингент беременных, имеющих высокий риск задержки роста плода и перинатальной смерти, и предложить новые подходы к клиническому наблюдению, что позволило сэкономить 750 000 сумов на 1 больную.

вторая научная новизна: доказательство того, что у беременных женщин с СЗРП в прогнозировании ранней СЗРП необходимо дифференцированный подход в узбекской популяции женщин в возрасте 20-

24 лет, предыдущие аборты, хроническая артериальная гипертензия и воспалительные заболевания мочевыводящих путей, при развитии поздней СЗРП возраст женщин 35 лет и старше, третьи роды и более, а анамнезе преждевременные роды, тяжелая преэклампсия и перинатальные потери. Данное положение внедрено в практическую деятельность в соответствии с приказом №53-1 Хорезмского областного филиала РСНПЦЗМР от 15 мая 2025 года, приказом №97 Ташкентского городского филиала РСНПЦЗМР от 3 июня 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №22 от 17 июля 2025 года); **Социальная эффективность научной новизны:** Дифференцированный подход с учётом срока гестации при выявлении СЗРП позволил определить характерные высокие факторы риска для различных вариантов течения патологии и обосновать необходимость разработки принципов прекоцепционной подготовки женщин группы риска по СЗРП и ведения их на ранних сроках гестации; **Экономическая эффективность научной новизны:** практическое применение полученных результатов позволило констатировать ангиогенный генез осложнений беременности, проведение профилактических мер дает возможность сэкономить бюджетные средства 67 500 000 сум на 90 пациенток за счет снижения количества койко-дней; **Заключение:** выявленная зависимость между ранним фенотипом СЗРП и перинатальными потерями обосновывает необходимость выделения данной группы беременных в зону высокого риска и усиленного наблюдения;

третья научная новизна: доказательство того, что снижение уровней ангиогенных факторов роста у беременных ассоциируется с развитием СЗРП, и имеют прогностическую значимость в оценке ранней формы патологии : VEGF и IGF-I следует рассматривать как потенциальный биомаркер раннего формирования СЗРП; выраженный дефицит экспрессии PLGF, является патогномичным для развития сочетанного осложнения - тяжелой преэклампсии и СЗРП; Данное положение внедрено в практическую деятельность в соответствии с приказом №53-1 от 15 мая 2025 года Хорезмского областного филиала РСНПЦЗМР, приказом №97 от 3 июня 2025 года Ташкентского городского филиала РСНПЦЗМР (заклучение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №22 от 17 июля 2025 года); **Социальная эффективность научной новизны:** выявленные характерные особенности динамики ангиогенных факторов роста позволили констатировать превалирование сосудистых нарушений в системе мать-плацента-плод в генезе патологического отставания роста плода, проявляющегося клинически в виде ухудшения его жизненно необходимого обеспечения, развития, вплоть до его потери. **Экономическая эффективность научной новизны:** практическое применение полученных результатов позволило констатировать ангиогенный генез данного осложнения беременности, своевременное проведение комплексной фармакотерапии дает возможность сэкономить бюджетные средства 67 020 000 сум на 90 пациенток за счет снижения количества койко-дней. **заключение:** полученные данные позволили разработать иммунологические параметры, подлежащие лабораторному контролю у беременных группы риска по СЗРП и уточнить направления пренатального иммуномониторинга;

четвёртая научная новизна: доказано, что на основании клинико-фенотипических и иммунологических исследований разработаны основы профилактики СЗРП патологии, включающей предгравидарную подготовку женщин из группы высокого риска по развитию патологии, а также алгоритм ведения беременности с ранней доклинической диагностикой СЗРП с использованием для прогноза количественных уровней факторов роста VEGF А и IGF-I и профилактической гестогенотерапии с начальных сроков гестации для предупреждения плацентарно обусловленных осложнений. Данное положение внедрено в практическую деятельность в соответствии с приказом №53-1 от 15 мая 2025 года Хорезмского областного филиала РСНПЦЗМР, приказом №97 от 3 июня 2025 года Ташкентского городского филиала РСНПЦЗМР (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №22 от 17 июля 2025 года); **Социальная эффективность научной новизны:** повышение качества прегравидарной подготовки, направленной на обеспечение физиологического течения гестационного периода, предупреждение потери плода, нормального его внутриутробного развития и снижение перинатальной смертности; **Экономическая эффективность научной новизны:** целенаправленное воздействие на патогенез развития патологии беременности комплексной фармакотерапией обуславливает сокращение сроков лечения и позволяет сэкономить бюджетные средства в объеме 750 000 сумов на одну больную; **Заключение:** установленные прогностические маркеры VEGF-A и IGF-I легли в основу ранней стратификации риска СЗРП и сочетанных осложнений гестации.

Апробация научных результатов. Основные положения диссертации были обсуждены на 4 научных конференциях, в том числе на 2-х международных и 2-х – республиканских конференциях.

Опубликованность научных результатов. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 6 журнальных статей, в том числе 3 статьи в журналах и 3 - в зарубежных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, 4 тезиса, из них 1 - за рубежом, 1 методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 91 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении изложены актуальность и востребованность научного исследования, отражены цель и задачи, объект и предмет исследования, взаимосвязь с основными приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, представлены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику, сведения по опубликованным работам, структуре и объему диссертации.

В первой главе **«Проблема синдрома отставания роста плода в акушерстве** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные терминологии и определению, этиологии и патогенезу задержки роста плода, приведены методы диагностики задержки роста плода, кроме того изложены современные сведения о факторах роста и

ангионеогенезе, вопросы лечения задержки роста плода, а также определены нерешенные или требующие некоторого уточнения аспекты этой проблемы. Во второй главе диссертации «**Общая характеристика клинического материала. Методы исследования**» приведены сведения по клиническому материалу, дизайну исследования с описанием этапов исследования, а также представлены клинические, иммунологические и статистические методы исследования беременных женщин, обратившихся с различными акушерскими жалобами в Республиканский перинатальный центр (г. Ташкент). В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 151 от 2021 года данный центр является учреждением 3-го уровня, куда направляются беременные женщины с высоким риском акушерских и неонатальных осложнений. Первый этап включал ретроспективный анализ медицинских документов 170 беременных за 2020-2023гг. Из них основную группу составили 120 женщины с СЗРП. Контрольную группу составили 50 женщин с без СЗРП и НМППК.

Вторым этапом проведено проспективное обследование и наблюдение 70 пациенток, из них основную группу составили 50 беременных с СЗРП, группу контроля составили 20 относительно здоровых пациенток. Дизайн исследования представлен на рис.1.

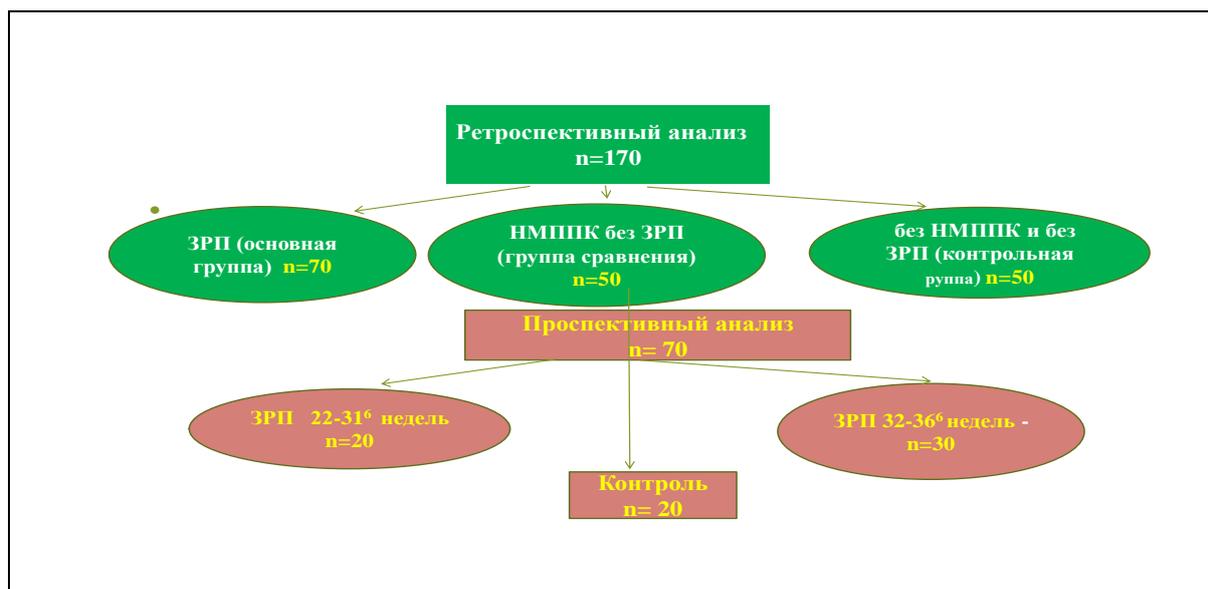


Рис.1. Дизайн исследования

Нами была разработана унифицированная карта-опросник, по которой проводили обследование всех пациенток по единой схеме, включающей изучение анамнеза жизни и заболевания, общепринятые клинико-лабораторные и специальные методы исследования. Локализация плаценты, биометрические параметры плода и данные доплерометрии маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) оценивались с использованием УЗИ-аппарата «VOLUSON P8».

Исследование иммунологических показателей было проведено в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз (директор, академик АН РУз Арипова Т.У.). Определяли уровни PLGF, и VEGF A и IGF-1 в

сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием коммерческих наборов группы компаний «БиоХимМак» (РФ) в точном соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Статистическая обработка данных проводилась с использованием метода вариационной статистики: расчет среднего значения и стандартной ошибки ($M \pm m$), t-критерия Стьюдента, значимость различий принималась при $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации «**Факторы риска развития синдрома задержки роста плода**» представлен ретроспективный анализ анамнестических данных, определены социально-биологические, предгравидарные и пренатальные факторы риска развития СЗРП. Анализ возрастной структуры показал преобладание женщин репродуктивного возраста 20–30 лет - 72,0% в контрольной группе и 62,9% в основной (рис.1).

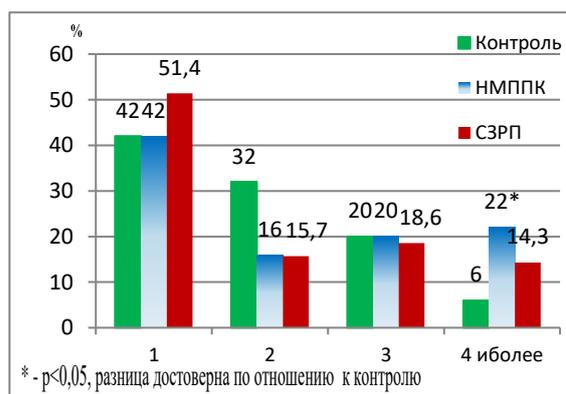
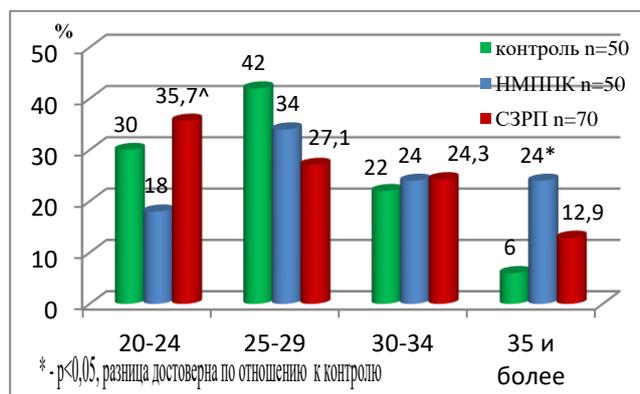


Рис.1. Возрастная структура беременных

Рис.2. Паритет родов

Во второй группе беременных с НМППК доля женщин старше 35 лет составила $24,0 \pm 6,0\%$, что достоверно превышало аналогичный показатель в контрольной группе ($6,0 \pm 3,4\%$, $p < 0,05$) и основной группе ($12,9 \pm 4,0\%$, $p > 0,05$). По паритету родов (рис.2) достоверных различий не выявлено: первородящие составили 42,0–51,4%, повторнородящие — 48,6–58,0% ($p > 0,05$). Частота ≥ 4 родов была выше во второй группе ($22,0 \pm 5,9\%$) по сравнению с контрольной ($6,0 \pm 3,4\%$, $p < 0,05$) и основной ($14,3 \pm 4,1\%$, $p > 0,05$).

Ранняя манифестация СЗРП (до 32 недель) диагностирована в 57,1% случаев, поздняя — у 42,9%. По срокам гестации статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). На основании анализа соматической патологии, к прегравидарным факторам риска развития СЗРП были отнесены: ИМТ — $34,3 \pm 5,6\%$ (RR 2,42; OR 3,18), ХАГ — $58,6 \pm 5,9\%$ (RR 29,49; OR 6,95), ЖДА — $52,9 \pm 6,0\%$ (RR 1,89; OR 2,9) и ожирение — $15,7 \pm 4,4\%$ ($p < 0,05$) (RR 4,0; OR 4,5). (Рис. 3).

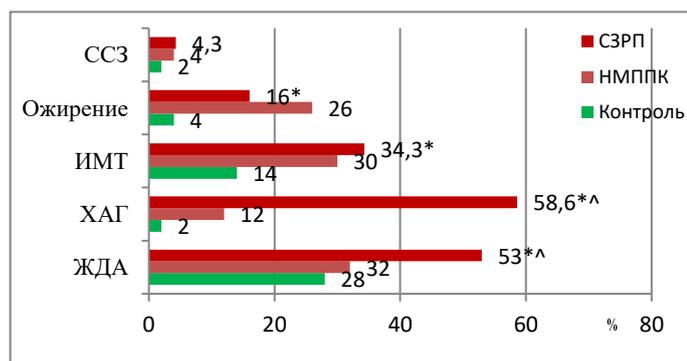


Рис.3. Соматическая патология у обследованных

Согласно данным ряда авторов, к антенатальным факторам риска осложнённого течения раннего неонатального периода при ЗРП III степени, помимо ПЭ, относятся избыточная масса тела ($>26 \text{ кг/м}^2$) и скомпрометированный эндометрий (в анамнезе — повторные выскабливания полости матки) (Мамедов Н.Н., 2018.; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014). Д.А. Мантрова (2020) также относит к значимым факторам риска хронические воспалительные заболевания мочевыделительной и дыхательной систем.

ЖДА, как показано в работах З.И. Исаевой и С.-М.А. Омарова (2011), является одной из частых причин развития ЗРП. Установлено, что анемия усугубляет течение беременности и родов, а в 40–50% случаев ассоциируется с ПЭ. Она оказывает выраженное неблагоприятное влияние на внутриутробное состояние плода и ранний неонатальный период.

По данным акушерского анамнеза (рис.4), к факторам риска развития СЗРП у повторнобеременных женщин нами были отнесены: аборты различного генеза — 68,2% (RR 1,94; OR 3,9), преждевременные роды — 47,7% (RR 2,29; OR 3,53), оперативные вмешательства на эндо- и миометрии, в том числе кесарево сечение — 40,9% (RR 1,95; OR 2,68) .

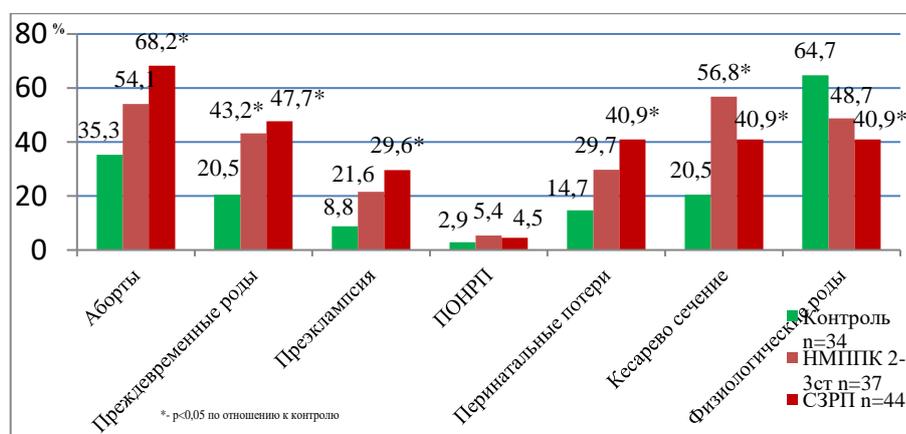


Рис.4. Данные акушерского анамнеза у обследованных беременных

Эти вмешательства способствовали развитию хронического эндометрита, нарушению процессов имплантации и плацентации.

Задержка роста плода, как известно, представляет собой клиническое проявление хронической плацентарной недостаточности (ПН), обусловленной нарушением микроциркуляции и метаболизма в фетоплацентарном комплексе, что в свою очередь формирует порочный круг взаимных патологических влияний в системе мать-плацента-плод (Siragher E., 2021). ПН клинически проявляется в виде ЗРП и/или гипоксии плода. По данным литературы, ранняя форма ЗРП составляет 20–30% всех случаев и в 50% сочетается с ранней ПЭ (Crovetto F., et al., 2014). Согласно М. Veglia и соавт. (2018), в 70% случаев ранняя ЗРП ассоциирована с гипертензией у матери. Т.-Н. Hung и соавт. (2018) установили, что СЗРП диагностирован у 50,6% женщин с ранним началом ПЭ и у 25,5% — с поздним началом заболевания. Д.И. Якубова (2022, 2023) показала, что ранняя ЗРП сопровождается повышением частоты гипертензивных расстройств беременности до 46,2%; по нашим данным — до 85,0%. Основу патогенеза этих состояний составляет неадекватная инвазия трофобласта в спиральные артерии и эндотелиальная дисфункция матери (Kwiatkowski S. et al., 2017; Pankiewicz K. et al., 2021).

Согласно нашим данным (табл. 1), пренатальными факторами риска СЗРП являются: гипертензивные расстройства — $81,4 \pm 4,7\%$ ($p < 0,001$), раннее развитие ПН — 85,7% (RR 9,6; OR 50,89), выраженная рвота беременных — $42,9 \pm 5,9\%$ ($p < 0,05$) (RR 2,15; OR 3,00), ОРИ во время беременности — $44,3 \pm 5,9\%$ ($p < 0,05$) (RR 2,75; OR 4,17). Эти данные подтверждаются результатами других авторов, согласно которым ПЭ занимает ведущее место среди осложнений, ассоциированных с развитием ЗРП (Мурашко А.В., 2012).

Таблица 1

Пренатальные факторы развития синдрома задержки развития плода, (абс., $M \pm m\%$)

Патология	Группа контрольная		Группа с НМППК		Группа с СЗРП	
	n=50	%	n=50	%	n=70	%
Рвота беременных	10	20,0±5,6	16	32,0±6,6	30	42,9±5,9*
ОРИ, бронхопневмония	8	16,0±5,2	8	16,0±5,2	31	44,3±5,9*^
Гипертензивные нарушения:	4	8,0±3,8	33	66,0±6,7*	57	81,4±4,7*
ГГ	1	2,0±1,9	6	12,0±4,6*	11	15,7±4,4*
Тяжелая преэклампсия	2	4,0±2,8	10	20,0±5,6*	12	17,1±4,5*
ХАГ+тяжелая преэклампсия	1	2,0±1,9	17	34,0±6,7*	34	48,6±6,0*
ПОНРП	4	8,0±3,8	5	10,0±4,2	8	11,4±3,7
НМППК 2 и 3 степени	0	0	50	100,0	60	85,7±4,1

Примечание: *- ($p < 0,05$), разница показателя по отношению к аналогичному показателю контрольной группы достоверна

По нашим результатам, в 90% случаев непосредственной причиной СЗРП являлись НМППК II–III степени. Наиболее часто встречались сочетания ХАГ с тяжелой преэклампсией — 48,6%.

Дифференцированный подход с учетом гестационного срока формирования СЗРП позволил нам установить, что прегравидарными факторами высокого риска развития *ранней формы* СЗРП (до 32 недель)

являются: молодой возраст (20–24 года), перенесённые аборт, ХАГ и ИМТ. Эти состояния способствуют развитию ранней ПЭ и ПН. Для *поздней формы* СЗРП характерны: возраст ≥ 35 лет, третьи и последующие роды, неблагоприятный акушерский анамнез (потери беременности), тяжёлая ПЭ. Частота оперативного родоразрешения при СЗРП оказалась значительно высокой: кесарево сечение выполнено у $78,6 \pm 4,9\%$ пациенток. Основными показаниями были: прогрессирующая тяжёлая ПЭ (43,6%), подозрение на страдание плода (34,5%), ПОНРП (14,6%), наличие рубца на матке после предыдущего КС (21,4%) и крайне отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (10,9%).

Всего родилось 78 новорождённых: в сроке 22–25 недель — 8; 26–31 неделя — 37; 32 недели и более — 33. Средняя масса тела новорождённых составила 465,1 г, 866,1 г и 1968,6 г соответственно. Перинатальная смертность составила 294,9%, преимущественно за счёт ранней неонатальной смертности в сроках 22–25 недель (1000,0%) и 26–31 недель (378,4%).

На втором этапе исследования был проведён анализ ангиогенных маркеров (PlGF, VEGF-A, IGF1) в сыворотке крови методом ИФА (тест-системы АО «Вектор-Бест», РФ). Обследованы 70 беременных: 20 — с ранней формой СЗРП (22–31 неделя), 30 — с поздней формой (32–38 недель) и 20 — с физиологическим течением беременности (контроль).

В сравнительном аспекте результаты исследования PlGF в крови беременных с учетом гестационного срока развития СЗРП представлены на рис.5. и 6.

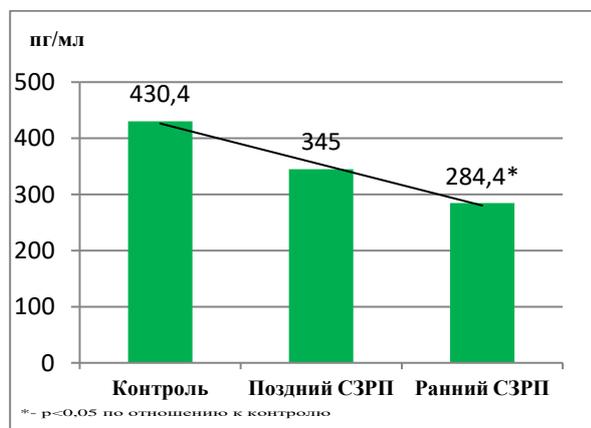


Рис.5. Уровни PlGF при СЗРП

Рис.6. Содержание VEGF A при СЗРП

Показано, что снижение уровня PlGF ассоциируется с развитием СЗРП: при раннем варианте — на 33,9% ($p < 0,01$), при позднем — на 19,8% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. По данным литературы, PlGF стимулирует пролиферацию вневорсинчатого трофобласта и синергизирует с VEGF в индукции ангиогенеза [Giorgione V., et al., 2024]. Согласно результатам Х.А. Акрамовой и Д.И. Ахмедовой (2020), уровень PlGF при СЗРП составил $84,3 \pm 13,4$ пг/мл против $275,0 \pm 126,5$ пг/мл в контроле ($p < 0,01$), что отражает нарушение второй волны инвазии трофобласта.

Уровень VEGF-A при раннем СЗРП снижался в 2,5 раза ($p < 0,01$), при позднем — в 1,8 раза ($p < 0,05$). VEGF-A — ключевой ангиогенный белок,

участвующий в неоваскуляризации и обеспечении проницаемости сосудов. По данным Н.Р. Ахмедеева (2019), $VEGF < 95,5$ пг/мл позволяет проводить дифференциальную диагностику между СЗРП и малым гестационным весом. Однако Е.В. Ульянина (2022) считает, что $VEGF \geq 95,5$ пг/мл указывает на риск ЗРП, а ≥ 197 пг/мл — на неблагоприятный исход беременности. По нашим данным, уровень $VEGF < 60$ пг/мл в сроке 22–27 недель может указывать на высокий риск декомпенсированной ПН и являться маркером СЗРП.

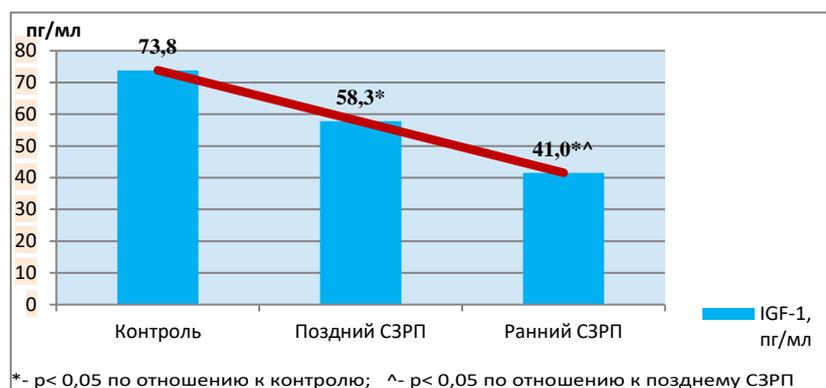


Рис.7. Концентрация IGF-1 при СЗРП

Аналогичная зависимость выявлена при исследовании уровня инсулиноподобного фактора роста IGF-I у беременных с СЗРП (рис.7). Концентрация IGF-I в сыворотке крови достоверно снижалась по сравнению с контрольной группой при этом наблюдалась прямо пропорциональная зависимость между степенью снижения IGF-I и сроком гестации на момент манифестации патологии.

Наименьший уровень IGF-I был зафиксирован при развитии СЗРП в сроке гестации 22–31 недели и составил 41,0 пг/мл, что ниже среднего значения контрольной группы на 44,4% ($p < 0,001$) и ниже, чем при позднем СЗРП, на 29,7% ($p < 0,001$). У женщин с поздним дебютом СЗРП (после 32 недель) уровень IGF-I также оставался достоверно ниже контроля на 21,0% ($p < 0,001$). IGF-I оказывает ключевое влияние на обеспечение трофики плода, регулируя транспорт глюкозы и аминокислот через плаценту. Он обладает выраженными митогенными свойствами, стимулируя рост и пролиферацию соматических клеток. Снижение экспрессии IGF-I приводит к задержке темпов внутриутробного роста плода [Albu A.R. et al., 2014] и, по мнению Т.В.Тарабриной (2010), может служить прогностическим показателем развития тяжёлой формы СЗРП.

Согласно нашим данным, дефицит IGF-I (< 50 пг/мл) на сроке 22–27 недель следует рассматривать как потенциальный маркер раннего формирования СЗРП. Анализ соотношения $VEGF-A/IGF-I$ в зависимости от фенотипа СЗРП показал, что при раннем варианте патологии оно составляло 1,16, а при позднем — 1,10.

Оценка диагностической эффективности ангиогенных факторов роста показала, что определение $VEGF-A$ обладает абсолютной специфичностью ($Sp = 100,0\%$) как при раннем, так и при позднем варианте СЗРП.

Чувствительность (Se) метода определения IGF-I превышала 72%, а специфичность была наивысшей при ранней форме СЗРП — 86,6%.

Таким образом, на основании полученных данных, определение уровней VEGF-A и IGF-I может быть рекомендовано для использования в клинической практике в качестве высокоспецифичных доклинических маркеров СЗРП.

Проведённое исследование подтвердило, что наряду с ультразвуковой фетометрией, определение уровней ангиогенных факторов роста (PlGF, VEGF-A, IGF-I) позволяет прогнозировать развитие СЗРП и оценивать тяжесть состояния. Установлено достоверное снижение этих показателей у беременных с СЗРП, особенно при ранней манифестации патологии. Нарушение продукции данных факторов роста отражает патологические изменения в плаценте, ведущие к развитию плацентарной недостаточности и, как следствие, синдрому задержки роста плода.

Учитывая высокую чувствительность и специфичность иммунологических методов, определение VEGF-A и IGF-I, а также их соотношения ($\leq 1,2$) может быть рекомендовано в качестве биомаркеров для раннего выявления и прогнозирования СЗРП.

Мы проанализировали содержание ангиогенных факторов роста у беременных женщин при осложнении гестации тяжелой преэклампсией с учетом фенотипа манифестации СЗРП. Полученные результаты представлены в табл.2.

Таблица 2

Результаты экскреции ангиогенных факторов роста при осложнении беременности тяжелой преэклампсией с учетом фенотипа СЗРП (M±m)

Факторы роста, пг/мл	Контроль n=20	Ранний СЗРП		Поздний СЗРП	
		СЗРП, n=20	СЗРП+ ПЭ, n=11	СЗРП, n=30	СЗРП+ ПЭ, n=10
PlGF	430,36±24,03	284,41±44,47*	92,0±24,2 ^{a*} ^	344,95±34,89	159,4±33,33 ^{c*}
VEGF A	117,74±17,86	46,48±1,35 ^{^*}	47,18±2,1 ^{^*}	63,99±2,10*	68,1±3,10*
IGF 1	73,79±5,19	40,99±3,59 ^{^*}	35,82±3,6 ^{^*}	58,28±3,58*	56,2±6,5*

Примечание: * - $p < 0,05$, разница достоверна по отношению аналогичного показателя контроля; ^a - $p < 0,05$, разница достоверна по отношению аналогичного среднего показателя раннего СЗРП; [^] - $p < 0,05$, разница достоверна по отношению аналогичного показателя позднего СЗРП; ^c - $p < 0,05$, разница достоверна по отношению аналог

Из данных, представленных в табл.2 следует, что сочетанное осложнение беременности СЗРП и тяжелой ПЭ ассоциирует с более низкой экскрецией ангиогенных факторов. Так, ранняя преэклампсия с ранним фенотипом СЗРП характеризуется выраженным дефицитом PlGF, уровень которого в 3,1 раза ниже значений среднего показателя данного фенотипа СЗРП ($p < 0,001$). Экспрессия VEGF A и IGF 1 не отличалась от средних значений данного фенотипа. ($p > 0,05$). Уровни всех ангиогенных факторов при раннем фенотипе СЗРП и тяжелой ПЭ были достоверно ниже аналогичных показателей беременных с поздней манифестацией СЗРП и преэклампсией: PlGF – в 1,7 раза, VEGF A- в 1,5 раза и IGF-1- в 1,6 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о раннем и глубоком нарушении плацентации.

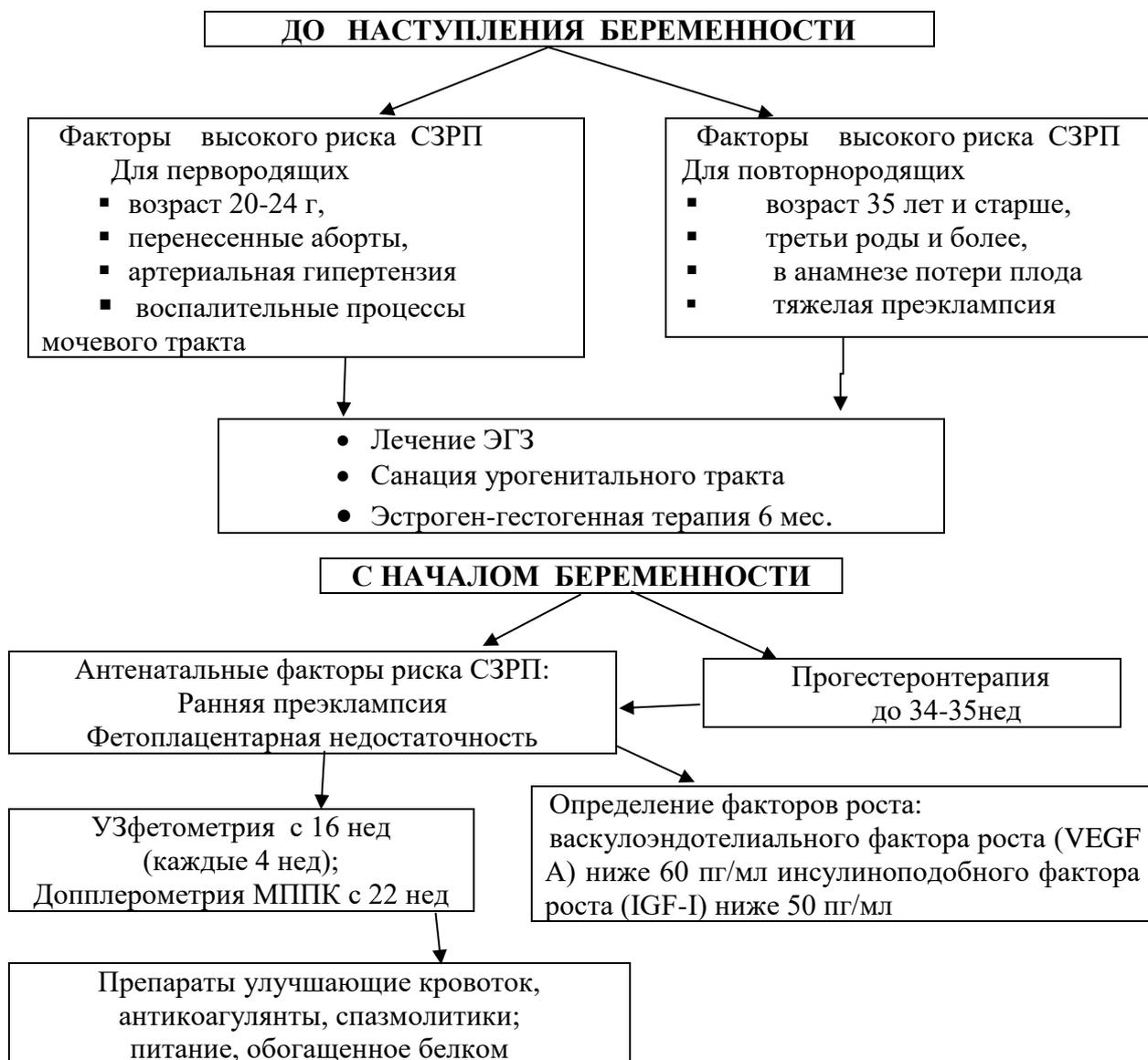
У беременных при возникновении преэклампсии и СЗРП после 32 недель гестации также наиболее значимые изменения отмечены в содержании PlGF,

которое снижено в 2,2 раза по отношению среднего показателя данного фенотипа СЗРП ($p < 0,05$).

Таким образом, выраженный дефицит экспрессии ангиогенных факторов роста PLGF (< 100 пг/мл), VEGF A (< 50 пг/мл) и IGF-1 (< 40 пг/мл) является патогномичным маркером развития тяжелой преэклампсии и СЗРП.

На основании данных литературы [Долгушина В.Ф. и соавт., 2020] и полученных результатов можно сделать вывод, что женщинам, относящимся к группе высокого риска формирования СЗРП, необходима прегравидарная подготовка, включающая: коррекцию и компенсацию соматических заболеваний; противовоспалительную терапию урогенитальных инфекций; гормональную поддержку полноценного развития эндометрия до зачатия; мероприятия по формированию полноценной децидуальной оболочки и имплантации на ранних сроках беременности, оптимизацию антенатального наблюдения.

На основании вышеизложенного нами был разработан алгоритм ведения беременных группы высокого риска на формирование СЗРП как в преконцепционном периоде, так и в период гестации (алгоритм).



Алгоритм ведения женщин с факторами высокого риска СЗРП

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основании ретроспективного исследования установлено, что у коренных жительниц Узбекистана основными факторами, способствующими развитию синдрома задержки роста плода (СЗРП), являются соматические заболевания, включая хроническую артериальную гипертензию (OR 6,95), инфекции мочевыводящих путей (OR 3,43) и ожирение (OR 4,5). Также значимым предиктором СЗРП является наличие генитальной инфекции, о чём косвенно свидетельствует высокая частота в анамнезе перенесённых аборт (68,2%), преждевременных родов (47,7%), преэклампсии (29,6%) и перинатальных потерь (40,9%) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В основной группе отмечена высокая частота тяжёлой преэклампсии (65,7%), нарушение маточно-плацентарного кровотока II–III степени (85,7%), кесарева сечения (78,6%, $p < 0,001$) и перинатальной смертности (294,9‰), что подчёркивает необходимость разработки и внедрения индивидуальных лечебно-профилактических подходов, направленных на снижение частоты СЗРП.

2. Дифференцированный подход с учётом срока гестации при выявлении СЗРП позволил определить факторы риска для различных вариантов течения патологии. К предикторам раннего СЗРП относятся возраст 20–24 года (OR 1,9), перенесённые аборты (OR 5,25), хроническая артериальная гипертензия (OR 147,0) и воспалительные заболевания мочевыводящих путей (OR 11,23). Эти факторы способствуют развитию ранней преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности. В свою очередь, позднее СЗРП ассоциируется с возрастом 35 лет и старше (OR 4,67), третьими и последующими родами (OR 2,8), преждевременными родами в анамнезе (OR 3,33), тяжёлой преэклампсией (OR 8,4) и перинатальными потерями (OR 3,33).

3. У беременных с СЗРП выявлено достоверное снижение уровней ангиогенных факторов роста по сравнению с контрольной группой, при этом специфичность определения VEGF-A составила 100,0%; чувствительность - 66,7%; IGF-I — Sp-86,6%, Se - 72%. Наиболее выраженные изменения наблюдались при ранней манифестации СЗРП и сочетании с преэклампсией. Установлено, что соотношение VEGF-A/IGF-I до значений 1,2 и менее может служить прогностическим биомаркером высокого риска развития СЗРП, выраженный дефицит экспрессии PLGF (< 100 пг/мл), является патогномичным для развития сочетанного осложнения - тяжёлой преэклампсии и СЗРП.

4. На основании полученных данных разработан патогенетически обоснованный, дифференцированный алгоритм ведения женщин группы высокого риска по СЗРП как в предгравидарном периоде, так и во время беременности. Реализация данного алгоритма направлена на повышение вероятности благоприятного исхода беременности для матери и плода.

**ACADEMIC COUNCIL FOR THE AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01 at the TASHKENT STATE MEDICAL
UNIVERSITY**

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

ABDUGANIEVA DILSUZ FAKHRIDDIN QIZI

**IMPROVEMENT OF PREDICTION AND PREVENTION
OF FETAL GROWTH RESTRICTION**

14.00.01 – Obstetrics and Gynecology

ABSTRACT

**of the dissertation submitted for the degree of Doctor of Philosophy (PhD)
in Medical Sciences**

TASHKENT – 2026

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2024.4.Phd/Tib5062

The doctoral dissertation was completed at the Tashkent state medical university .

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English (resume)) is available on the official website of the Scientific Council: www.tashpmi.uz and on the Informational and Educational Portal at www.ziyonet.uz.

Scientific supervisors:	Nilufar Abdujabbarovna Urinbaeva, Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Paxomova Janna Evgeniyevna Doctor of Medical Sciences, Professor Karimova Feruza Djavdatovna Doctor of Medical Sciences, Professor
Leading organization:	Samarkand State Medical University

The defence of the dissertation will be held on “___” _____ 2026, at ___ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent state Medical university (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent city. Tel./Fax: (+998)71-262-33-14; e-mail:info@tashpmi.uz)

The doctor of philosophy (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Center of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No ____). Address: 2 Farobiy str Almazar district, 100109 Tashkent city, Tel.: (+998)71-214-83-11.

Abstract of dissertation sent out on “___” _____ 2025.
(mailing report. _____ on “___” _____ 2025).

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

X.A. Akramova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

Q.N.Khaitov
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation (PhD) of the doctor of philosophy)

Purpose: to develop a method for predicting and preventing fetal growth restriction (FGR) based on the analysis of clinical and immunological characteristics of its course.

Object of the study- A retrospective analysis of 170 birth histories and a prospective clinical observation of 70 pregnant women who received treatment at the Republican Perinatal Center during the period 2020–2024.

Subject of the study: peripheral venous blood of pregnant women for the determination of the concentration of angiogenic growth factors.

Research methods: The study employed clinical and anamnestic analysis, general clinical and immunological methods (including quantitative determination of angiogenic growth factors), and statistical data processing using evidence-based medicine approaches.

Scientific novelty of the study:

it has been proven that the features of the course of pregnancy and childbirth in women with FGR were: a high frequency of concomitant placenta-dependent complications, such as severe preeclampsia and impaired uteroplacental blood flow of II–III degree, a high level of abdominal delivery and perinatal mortality, which was due to the concentration of pregnant women with a high risk of complications in the perinatal center;

it has been proven that a differentiated approach is necessary in the prediction of early SFGR in the Uzbek population of women aged 20-24, with previous abortions, chronic arterial hypertension, and inflammatory diseases of the urinary tract. In the development of late SFGR, the age of women is 35 years and older, with a history of third or more births, premature births, severe preeclampsia, and perinatal losses;

It has been proven that a significant decrease in the levels of angiogenic growth factors in pregnant women is associated with the development of SFGR, and they have prognostic significance in assessing the early form of pathology: VEGF A and IGF-I should be considered as a potential biomarker early formation of the disruption of uterine and placental blood flow; a pronounced deficiency of PLGF expression is pathognomonic for the development of a combined complication - severe preeclampsia and SFGR;

It has been proven that (based on clinical, phenotypic, and immunological studies) the foundations for the prevention of FGR pathology have been developed, including preconception preparation for women at high risk of developing pathology, as well as an algorithm for managing pregnancy with early preclinical diagnosis of FGR using quantitative levels of VEGF A and IGF-I growth factors for prediction and preventive gestogen therapy from the initial stages of gestation to prevent placenta-related complications.

First scientific innovation: it has been proven that the features of the course of pregnancy and childbirth in women with FGR were: a high frequency of concomitant placenta-dependent complications, such as severe preeclampsia and impaired uteroplacental blood flow of II–III degree, a high level of abdominal

delivery and perinatal mortality, which was due to the concentration of pregnant women with a high risk of complications in the perinatal center; This provision was implemented in clinical practice in accordance with: Order No. 53-1 dated May 15, 2025, issued of the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology (RSSPCOG) ; Order No. 97 dated June 3, 2025, issued of the Tashkent City Branch of the RSSPCOG ; (Scientific and Technical Council Conclusion of the Ministry of Health, No. 22 dated July 17, 2025). ***The social effectiveness of the scientific novelty*** :improved quality of antenatal care for women with FGR, aimed at ensuring physiological progression of pregnancy, preventing fetal loss, supporting normal intrauterine development, and reducing perinatal mortality.***Economic effectiveness of the scientific novelty***: implementation of scientific results in clinical practice enabled economic efficiency by assessing angiogenic growth factors, predicting and preventing maternal and fetal complications, and optimizing treatment tactics. As a result, it was possible to save an average of 67,500,000 UZS annually due to a reduction in the number of disease manifestations.***Conclusion***: Identification of high-risk factors for FGR in patient history and detection of confirming biomarkers in blood allows for the stratification of pregnant women into high-risk groups for FGR and perinatal mortality. This facilitates the development of new clinical monitoring approaches and enables a cost saving of 750,000 UZS per patient.

Second scientific innovation: it has been proven that a differentiated approach is necessary in the prediction of early SFGR in the Uzbek population of women aged 20-24, with previous abortions, chronic arterial hypertension, and inflammatory diseases of the urinary tract. In the development of late SFGR, the age of women is 35 years and older, with a history of third or more births, premature births, severe preeclampsia, and perinatal losses. This provision was implemented in clinical practice in accordance with: Order No. 53-1 dated May 15, 2025, issued of the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology (RSSPCOG) ; Order No. 97 dated June 3, 2025, issued of the Tashkent City Branch of the RSSPCOG ; (Scientific and Technical Council Conclusion of the Ministry of Health, No. 22 dated July 17, 2025). ***Social effectiveness of the scientific novelty***: A differentiated approach based on gestational age at the time of FGR diagnosis allowed the identification of specific high-risk factors for different variants of the pathology and substantiated the need for developing principles of preconception care and early gestational monitoring for women at high risk of FGR.***Economic effectiveness of the scientific novelty***: the practical application of the obtained results confirmed the angiogenic origin of pregnancy complications. Preventive measures allow for significant savings in public healthcare expenditures, amounting to 67,500,000 UZS for 90 patients, due to a reduction in hospital bed-days.***Conclusion***: The identified correlation between early-onset FGR and perinatal losses substantiates the need to classify such pregnancies as high-risk and implement enhanced monitoring protocols.

Third scientific innovation: It has been proven that a significant decrease in the levels of angiogenic growth factors in pregnant women is associated with the

development of SFGR, and they have prognostic significance in assessing the early form of pathology: VEGF A and IGF-I should be considered as a potential biomarker early formation of the disruption of uterine and placental blood flow; a pronounced deficiency of PLGF expression is pathognomonic for the development of a combined complication - severe preeclampsia and SFGR. This provision was implemented in clinical practice in accordance with: Order No. 53-1 dated May 15, 2025, issued of the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology (RSSPCOG) ; Order No. 97 dated June 3, 2025, issued of the Tashkent City Branch of the RSSPCOG ; (Scientific and Technical Council Conclusion of the Ministry of Health, No. 22 dated July 17, 2025). ***Social effectiveness of the scientific novelty:*** the identified dynamic patterns of angiogenic growth factors confirmed the predominance of vascular disturbances in the mother–placenta–fetus system as the underlying cause of pathological fetal growth retardation, clinically manifested in deterioration of vital fetal support, impaired development, and even fetal loss. ***Economic effectiveness of the scientific novelty:*** practical application of these results confirmed the angiogenic origin of this pregnancy complication. Timely administration of comprehensive pharmacotherapy made it possible to save 67,020,000 UZS for 90 patients by reducing the number of hospital bed-days. **Conclusion:** The obtained data enabled the development of immunological parameters to be used for laboratory monitoring of pregnant women at risk of FGR and helped refine the directions for prenatal immune surveillance.

Fourth scientific innovation: It was proven that (based on clinical, phenotypic, and immunological studies) the foundations for the prevention of FGR pathology have been developed, including preconception preparation for women at high risk of developing pathology, as well as an algorithm for managing pregnancy with early preclinical diagnosis of FGR using quantitative levels of VEGF A and IGF-I growth factors for prediction and preventive gestogen therapy from the initial stages of gestation to prevent placenta-related complications. This provision was implemented in clinical practice in accordance with: Order No. 53-1 dated May 15, 2025, issued of the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology (RSSPCOG); Order No. 97 dated June 3, 2025, issued of the Tashkent City Branch of the RSSPCOG; (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health, No. 22 dated July 17, 2025). ***Social effectiveness of the scientific novelty:*** improvement in the quality of preconception care, aimed at ensuring the physiological course of pregnancy, prevention of fetal loss, support of normal intrauterine development, and reduction of perinatal mortality. ***Economic effectiveness of the scientific novelty:*** Targeted influence on the pathogenesis of pregnancy complications through comprehensive pharmacotherapy led to shorter treatment durations and budget savings of 750,000 UZS per patient. **Conclusion:** The established prognostic markers VEGF-A and IGF-I formed the basis for early risk stratification of FGR and associated gestational complications.

Approbation of research results: The main findings of the dissertation were presented and discussed at three scientific conferences, including one international and two national (republican) conferences.

Publication of research results: A total of 11 scientific works were published on the dissertation topic, including 6 journal articles (3 of which were published in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of dissertation results), 4 abstracts (1 published abroad), and 1 set of methodological recommendations.

The structure and volume of the dissertation: The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, general findings, practical recommendations, and a list of references. The total volume of the dissertation is 91 pages.

E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I bo'lim (I часть, part I)

1. Абдуганиева Д.Ф. Джаббарова Л.А. Предгравидарные и пренатальные факторы риска синдрома отставания развития плода.//Journal Of Reproductive Health And Uro-Nephrology Research, Самарканд, 2024, №3, С. 7-11 Impact Factor: 6.145. (Приказ ВАК РУз: №01-07/2371 13.06.2025).

2. Уринбаева Н.А., Абдуганиева Д.Ф. Проблема синдрома отставания роста плода в акушерстве (обзор литературы)//«Проблемы биологии и медицины» Самарканд. 2024.Т.9, №2 С.10-21.(14.00.00.№19)

3. Абдуганиева Д. Ф. Уринбаева Н., А., Джаббарова Ю.К. Преэклампсия как фактор высокого риска реализации задержки роста плода// Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси.2025,№1.С.61-64. (14.00.00. №13).

4. Абдуганиева Д. Ф. Уринбаева Н., А., Мухамедова У.Ю. Факторы риска развития синдрома задержки роста плода//International Scientific Journal Science And Innovation Special Issue “Innovative Approaches To Modern Pharmacotherapy” February 26, 2025. с.10-18.

5. Djabbarova Y.K., Abduganieva D.F, Musaxodjaeva D., Urinbaeva N.A. Diagnostic value of angiogenic growth factors in fetal growth restriction syndrome.//Journal of education and scientific medicine №5, p.244-249 <https://journals.tma.uz/index.php/jesm> 2025 v.1.

6. Abduganieva D. F., Urinbaeva N. A., Djabbarova Y. K., Musakhozhaeva D. A Diagnostic value of angiogenic growth factors in combined pregnancy complications: preeclampsia and fetal growth restriction syndrome// Obstetrics & Gynecology International Journal 2025;16 (3):104–107. DOI: 10.15406 /ogij.2025.16.00795

II bo'lim (II часть, part II)

7. Абдуганиева Д. Ф., Уринбаева Н., А. , Джаббарова Ю.К. Мусаходжаева Д.А. Диагностические критерии оценки ангиогенных факторов роста у беременных женщин с синдромом задержки роста плода: Методические рекомендации, Ташкент- 2025, 16с.

8. Абдуганиева Д.Ф. Ранняя преэклампсия как фактор высокого риска развития синдрома ограничения роста плода.//III Молодежная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка»; Сборник тезисов 5.04 2024 Ташкент. с.34-36.

9. Абдуганиева Д.Ф. Железодефицитная анемия, сочетанная с преэклампсией, как причина синдрома ограничения роста плода.//LXXXV ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием "Актуальные вопросы

экспериментальной и клинической медицины - 2024" СПб Россия 1-28 Апреля 2024 С.5-6.

10. Уринбаева Н.А., Абдуганиева Д.Ф. Преэклампсия, сочетанная с железодефицитной анемией, фактор высокого риска развития ограничения роста плода.//Сборник международной научно-практической конференции по теме «Роль инновации в медицине» Ургенч, 26-27 апрель 2024г. С. 213-214.

11. Абдуганиева Д. Ф., Джаббарова Ю.К. Мусаходжаева Д.А. Характеристика ангиогенных факторов роста у беременных женщин с синдромом задержки роста плода.//Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы микробиологии и фармакологии». Ташкент, 22 мая 2025 г. ТГСИ. С. 37-38.

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

Босишга рухсат этилди: 15.12.2024 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3. Адади 100. Буюртма № 438

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