

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 06/2025.27.12.Tib.05.02 РАҶАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

САДЫКОВА ХАНИФА ЗАКИРОВНА

ПРЕЭКЛАМСИЯ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН АЁЛЛАРДА «ОНА-ХОМИЛА» ТИЗИМИНИ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК БАҲОЛАШ

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

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

БУХОРО – 2026

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

Садыкова Ханифа Закировна

Преэклампсия билан касалланган аёлларда «она-хомила» тизимини клиник-иммунологик баҳолаш.....3

Садыкова Ханифа Закировна

Клинико-иммунологическая оценка системы «мать-плод» у женщин с преэкламсией23

Sadikova Khanifa Zakirovna

Clinical and immunological evaluation of the “mother-fetus” system in women with preeclampsia.....47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works50

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 06/2025.27.12.Tib.05.02 РАҶАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

САДЫКОВА ХАНИФА ЗАКИРОВНА

ПРЕЭКЛАМСИЯ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН АЁЛЛАРДА «ОНА-ХОМИЛА» ТИЗИМИНИ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК БАҲОЛАШ

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

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

БУХОРО – 2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестацион комиссиясида B2024.3.PhD/Tib4817 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tipme.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим тармоғида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган

Илмий раҳбарлар:

Ешимбетова Гулсара Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ҳамдамова Муҳайё Тўҳтасиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Синберсев Андрей Семенович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация химояси Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc 06/2025.27.12.Tib.05.02 рақами Илмий кенгашнинг 2026 йил «_____» соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Фиждувон кўчаси, 23 уй. Тел. (0365) 223-5000, (+99895) 911-0050).

Диссертация билан Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтида Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№_____ рақами билан рўйхатга олинган). Веб-сайт: www.bsmi.uz. Е mail: buxme_1990@mail.ru/info@bsmi.uz. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Фиждувон кўчаси, 23 уй. Тел. (0365) 223-5000, (+99895) 911-0050).

Диссертация автореферати 2026-йил «_____» куни тарқатилди.
(2026-йил «_____» даги _____ рақами реестр баённомаси).

Д.Т. Ходжиева

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

Н.Ш.Ахмедова

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

Г.А. Ихтиярова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги вақтда дунёда преэклампсия ҳомиладорликнинг энг кўп учрайдиган асоратларидан бири сифатида тиббиёт амалиёти ва перинатал хавфлар орасида энг долзарб муаммолардан бирига айланди. Мутаҳассислар маълумотларига кўра, «...преэклампсия кўп тизимли касаллик бўлиб, она ва ҳомила саломатлигига жиддий таҳдид солади»¹. Патология тарқалиши турли минтақаларда 5% дан 30% гача ўзгариб туради. Одатда, иккинчи триместрдан бошланиб, артериал гипертензия, протеинурия, шишлар ва полиорган етишмовчилиги билан кечадиган ушбу ҳолат кўпинча плацентар етишмовчилик, гипоксия ва ҳомила ривожланишининг кечикишига сабаб бўлади, бу эса, ўз навбатида перинатал касаллик ва ўлим кўрсаткичларини сезиларли даражада оширади.

Жаҳон миқёсида преэклампсия ривожланишига турли ижтимоий-иқтисодий ва биологик омиллар, жумладан шаҳарлашув, экологик шароитнинг ёмонлашиши ва турмуш даражасининг пасайиши таъсир кўрсатиши мумкин. Патогенезида муҳим қисм ҳисобланган эндотелий дисфункцияси иммун тизимнинг регулятор механизмларидаги издан чиқишилар билан узвий боғлиқ бўлиб, яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар мувозанатининг бузилиши орқали намоён бўлади. Плацентадаги морфологик ва биохимик ўзгаришилар, хусусан, коллаген тўпланиши ва ферментатив фаолиятнинг сусайиши плацентар етишмовчиликка олиб келиб, ҳомила ривожланишининг кечикиши, гипоксия ва перинатал асоратлар хавфини кескин оширади.

Мамлакатимизда аҳолининг турли қатламлари ўртасида репродуктив бузилишларни эрта аниқлаш, аёлларнинг репродуктив саломатлигини сақлаш ва тиклаш, шунингдек, ҳомиладорлик асоратларини олдини олиш ва даволаш бўйича кенг қўламли амалий ишлар олиб борилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттига устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиши даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Шу нуқтаи назардан, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом репродуктив муҳит яратиш, айниқса, преэклампсия билан касалланган аёлларда иммун тизим фаолиятини, цитокинлар мувозанатини ва нейрогормонал бошқарувни ҳар томонлама ўрганиш, клиник-иммунологик ташхис ва даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиши ҳамда асоратлар даражасини камайтириш мақсадида узоқ муддатли тадқиқотлар зарурлиги таъкидланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017-йил 20-июнданги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиши янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида»ги Қарори, ҳамда 2020-йил 12-ноябрдаги ПФ-6110-сон

¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia>

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

«Бирламчи тиббий санитария муассасалари фаолиятига тамоман янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган ислоҳотлар самарадорлигини янада ошириш чора тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, шунингдек, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2020-йил 19-ноябрдаги 735-сонли «Аҳолининг соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва жисмоний фаоллигини оширишга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-хуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қиласди.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда преэклампсия ҳомиладорлик даврида оналик ва перинатал ўлим ҳолатларида энг муҳим омиллардан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқ сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, бу касаллик узоқ муддатда 20 ҳафталикдан ўтган ҳомиладорликда юқори қон босими ($\geq 140/90$ мм.сим.ус.) ва протеинурия билан ёки бу белгиларда полиорган етишмовчилиги билан боғлиқ ҳолларда тавсифланади (Kaitlin Sullivan, 2023). Ҳавф омиллар қаторига анамнезда преэклампсия, сурункали артериал гипертензия, гестацион диабет, антифосфолипид синдроми, семизлик, она ёшининг катталиги ва ёндош сурункали репродуктив касалликлар киритилган (Zaher Armaly et al., 2018).

Патогенетик нуқтаи назардан, преэклампсия полиэтиологик асорат бўлиб, асосий рольни плацента тўқималарининг патофизиологияси тутади. Дастребки босқичда цитотрофобластлар пролиферацияси, миграцияси ва инвазияси етарли даражада ривожланмайди, бу спирал артерияларнинг тўлиқ қайта шаклланмаслигига, плацентар перфузиянинг бузилиши ва оксидатив стрессни олиб келади. Сурункали гипоксия тўқималарда апоптоз ва некроз жараёнларини қучайтиради. Иккинчи босқичда эндотелиал дисфункция юзага келади, ангиоген ва антиангиоген омиллар ўртасидаги мувозанати бузилади, тизимли эндотелиоз ривожланади ва клиник белгилар пайдо бўлади. (Christopher W. Ives et al., 2020).

Сўнгги тадқиқотлар биомаркерлар воситасида преэклампсияни эрта аниқлаш имкониятларига йўналтирилган. Хусусан, VEGF, PIgf ва sFlt 1 каби плацентар ангиоген омиллар жуда фаол ўрганилмоқда. PIgf даражасининг пасайиши ва sFlt 1 экспрессиясининг ошиши билан боғлиқ ангиоген мувозанатнинг бузилиши преэклампсия хавфининг юқорилигини акс эттиради. Мисол учун, Zeisler ва ҳамкорлари томонидан олиб борилган тадқиқотда, cFlt 1/PIgf нисбати 38 ва ундан паст бўлиши ҳозирги ҳафта ичидаги преэклампсияни рад этишда юқори аниқликка эга экани кўрсатилган. Шу сабабли, ушбу биомаркерлар комплекс баҳолаш тизимларига киритилиши клиник амалиётда преэклампсияни эрта ташхислаш ва прогноз қилиш самарадорлигини сезиларли ошириши мумкин (Saleh L. et al., 2017).

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тиббиёт ходимларининг касбий малакасани ошириш маркази хамда Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси иммунология ва инсон геномикаси институтининг илмий-тадқиқот режаларига мувофик лойихалар доирасида амалга оширилди ва институт илмий кенгаши томонидан 22.10. 2021да 1 сон протоколи буйича тасдиқланган.

Тадқиқотнинг мақсади преэклампсия бўлган аёлларда «она-ҳомила» тизимини клиник-иммунологик баҳолаш иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Сирдарё вилоятида яшовчи турли оғирлик даражасидаги ПЭ бўлган аёлларда ҳомиладорликнинг частотаси ва хусусиятларини ўрганиш;

турли даражадаги ПЭни бошдан кечирган тутруқруқдаги аёлларда плацентанинг морфологик ўзгаришларини ўрганиш;

турли оғирлик даражасидаги ПЭ бўлган аёлларда яллиғланиш омиллари (яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар) ва ўсиш омиллари (VEGF, PIGF, sFlt-1)нинг қон зардобидаги даражасини аниқлаш;

клиник-иммунологик тадқиқотлар натижалари асосида ПЭни эрта диагностика қилиш учун мезонларни таклиф қилиш.

Тадқиқот обьекти сифатида 2021–2024 йиллар давомида Сирдарё вилояти Перинатал маркази клиникасида кузатилган, гестация муддати 28–38 ҳафтани ташкил этган 120 нафар ҳомиладор аёллар киритилган, назорат гуруҳига шу муддатда физиологик нормал ҳомиладорликка эга 30 нафар аёллар киритилган.

Тадқиқот предмети сифатида цитокин ҳолати, гормонал ва биокимёвий параметрларни баҳолаш мақсадида периферик қон намуналари олинган, иммун тизимининг асосий қўрсаткичларини миқдорини аниқлаш учун эса киндик қони намуналари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

преэклампсия оғирлик даражаси ортиши билан йўлдошнинг морфологик архитектоникасида кузатилган ворсинкаларда фибринойд некрозлар, васкулопатиялар, инфаркт ўчоқлари каби деструктив ўзгаришлар янги тутғилган чақалоқларда перинатал адаптация бузилишлари, гипоксия, кам вазн билан туғилиш ва нейросоматик асоратлар ривожланиш хавфининг ошиши билан корреляцион боғлиқликка эга эканлиги исботланган;

преэклампсия билан асоратланган ҳомиладорларда яллиғланиш (IL-1 β , IL-6, IL-8) ва яллиғланишга қарши (IL-4, IL-10) цитокинлар даражалари йўлдошнинг морфологик архитектоникаси билан қиёсий таҳлил қилиниб, йўлдошнинг нормал, компенсатор-адаптив ва деструктив каби ўзгаришлари преэклампсиянинг оғирлик даражаси, цитокинлар мувозанатининг бузилиши хамда клиник кечиши билан боғлиқлиги исботланган;

турли оғирлик даражасида кечувчи преэклампсияда ангиоген омил — sFlt-1 ва проангиоген омил — PIgf үртасидаги нисбатнинг (sFlt-1/PIgf) ишончли даражада ошиши йўлдошнинг морфологик архитектоникасида деструктив ўзгаришлар шаклланиш хавфини белгиловчи муҳим патогенетик индикатор эканлиги асосланган;

илк бор иммунологик (яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар) ва ангиоген дисбалансни (sFlt-1/PIgf) биргалиқда баҳолаш каби интеграл ёндашув преэклампсияда йўлдошнинг деструктив тури шаклланишини клиник белгилар намоён бўлмасдан олдин башоратлаш мезонлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қўйидагилардан иборат:

турли оғирлик даражасидаги преэклампсия билан касалланган аёлларни комплекс клиник-лаборатор ва иммунологик текширувдан ўтказиш янги түғилган чақалоқлар саломатлиги плацентанинг морфологик тузилиши билан ўзаро боғлиқлигини ва ушбу маълумотларни перинатал натижаларни башорат қилишда қўллашга имкон бериши исботланган;

преэклампсия оғирлик даражасига қараб фарқланувчи хавф омилларини ҳисобга олиш ҳомиладор аёлларни эрта босқичда кузатув гуруҳларига ажратиш ва асоратларни ўз вақтида олдини олишга ёрдам бериши асосланган;

яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10) ҳамда sFlt-1/PIgf нисбати плацентанинг морфологик тури билан бевосита боғлиқлиги, ушбу қўрсаткичларнинг ортиши деструктив тур ривожланиши хавфини ошириши ва башоратлаш мезон сифатида фойдаланиш мақсадга мувофиқлиги асосланган;

турли оғирлик даражасидаги преэклампсия билан касалланган аёллар учун перинатал диагностика ва туғишига тайёргарлик алгоритми ишлаб чиқилган, уни қўллаш туғруқ пайтида ва туғруқдан кейинги даврда асоратлар ривожланиш хавфини камайтираши исботланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, Сирдарё вилоятида турли оғирлик даражасидаги преэклампсия билан касалланган аёлларда ўтказилган комплекс клиник-лаборатор ва иммунологик текширувлар натижасида янги түғилган чақалоқлар саломатлиги плацентанинг морфологик тузилишига боғлиқлиги, хавф омилларининг (сурункали артериал гипертензия, сурункали пиелонефрит, биринчи ҳомиладорлик, анамнезда преэклампсия, метаболик бузилишлар, юрак-қон томир касалликлари) аҳамияти, цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10) даражаларининг морфологик турлар билан боғлиқлиги ва sFlt-1/PIgf нисбатининг деструктив тур ривожланиши хавфини башорат

қилишдаги ташхислаш-башоратлаш қийматини асослаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти турли оғирлик даражасидаги преэклампсия билан касалланган аёлларда комплекс клиник-лаборатор ва иммунологик текширув натижалари асосида янги туғилган чақалоқлар саломатлиги плацентанинг морфологик тузилиши билан боғлиқлигини баҳолаш ҳамда ушбу маълумотлардан перинатал натижаларни башорат қилишда фойдаланиш имконияти асослаб берилганлиги, преэклампсия оғирлик даражасига қараб хавф омилларини ҳисобга олиш орқали ҳомиладор аёлларни эрта босқичда кузатув гурухларига ажратиш ва асоратларни олдини олишнинг самарадорлиги кўрсатилганлиги, яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10) ҳамда sFlt-1/PIGF нисбатини мунтазам баҳолаш плацентанинг деструктив тури ривожланиш хавфини башорат қилишда муҳим бошоратлаш мезони эканлиги ва ишлаб чиқилган перинатал ташхислаш ҳамда туғишига тайёргарлик алгоритмини қўллаш туғруқ ҳамда туғруқдан кейинги асоратлар хавфини камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Турли оғирлик даражасидаги преэклампсия билан касалланган аёлларда касалликнинг клинико-иммунологик хусусиятларини ўрганиш орқали олинган илмий натижалари асосида:

«Преэклампсия билан касалланган аёлларда акушерлик асоратларини башорат қилишнинг клиник-иммунологик мезонлари» номли услубий тавсиянома ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2024-йил 6-мартдаги PhD3u-t/010-сонли маълумотномаси). Олинган натижалар РИОвАБСИАТМ Тошкент шахар филиалида 2024-йил 10-декабрдаги №140-сонли ва РИОвАБСИАТМ Жиззах вилоят филиалида амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025-йил 7-юнадаги 21/21-сон хуносаси).

Биринчи илмий янгилик: преэклампсия оғирлик даражаси ортиши билан йўлдошнинг морфологик архитектоникасида кузатилган ворсинкаларда фибринойд некрозлар, васқулопатиялар, инфаркт ўчоқлари каби деструктив ўзгаришлар янги туғилган чақалоқларда перинатал адаптация бузилишлари, гипоксия, кам вазн билан туғилиш ва нейросоматик асоратлар ривожланиш хавфининг ошиши билан корреляцион боғлиқликка эга эканлиги исботланган. *Ижтимоий самарадорлиги:* тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш преэклампсия билан касалланган аёлларда асоратлар ва перинатал йўқотишларни камайтирган, она ва бола саломатлигини яхшилаб, соғлом бола туғилиши кўрсаткичини оширган. *Иқтисодий самарадорлиги:* турли оғирлик даражасидаги преэклампсия билан касалланган аёлларни эрта ташхислаш ҳамда ўз вақтида профилактика тадбирларини амалга ошириш ҳар бир бемор учун қўшимча равишда 604 000 сўм иқтисод қилиб, бир пайтнинг ўзида ҳомила йўқотиш ҳамда перинатал ўлим хавфини пасайтирган. *Хулоса:* турли оғирлик даражасидаги преэклампсия билан касалланган аёлларда комплекс клиник-лаборатория ва иммунологик текширувни амалга ошириш

муҳимлиги ҳамда плацентанинг морфологик тузилиши унинг оғирлик даражасига тўғридан-тўғри боғлиқлиги исботланган.

Иккинчи илмий янгилик: преэклампсия билан асоратланган ҳомиладорларда яллиғланиш (IL-1 β , IL-6, IL-8) ва яллиғланишга қарши (IL-4, IL-10) цитокинлар даражалари йўлдошнинг морфологик архитектоникаси билан қиёсий таҳлил қилиниб, йўлдошнинг нормал, компенсатор-адаптив ва деструктив каби ўзгаришлари преэклампсиянинг оғирлик даражаси, цитокинлар мувозанатининг бузилиши ҳамда клиник кечиши билан боғлиқлиги исботланган. *Ижтимоий самарадорлиги:* тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш преэклампсия билан касалланган аёлларда асоратлар ва перинатал йўқотишларни камайтирган, она ва бола саломатлигини яхшилаб, соғлом бола туғилиши кўрсаткичини оширган. *Иқтисодий самарадорлиги:* турли оғирлик даражасидаги преэклампсия билан касалланган аёлларни эрта ташхислаш ҳамда ўз вақтида профилактика тадбирларини амалга ошириш ҳар бир бемор учун қўшимча равища 604 000 сўм иқтисод қилиб, бир пайтнинг ўзида ҳомила йўқотиши ҳамда перинатал ўлим хавфини пасайтирган. *Хулоса:* ўрта оғирликдаги преэклампсия даражаси учун сурункали артериал гипертензия, сурункали пиелонефрит, биринчи ҳомиладорлик; оғир преэклампсия шакли учун анамнезда преэклампсия, метаболик бузилишлар, юрак-қон томир касалларни асосий хавф омиллари эканлиги асосланган.

Учинчи илмий янгилик: турли оғирлик даражасида кечувчи преэклампсияда ангиоген омил — sFlt-1 ва проангиоген омил — PIGF ўртасидаги нисбатнинг (sFlt-1/PIGF) ишончли даражада ошиши йўлдошнинг морфологик архитектоникасида деструктив ўзгаришлар шаклланиш хавфини белгиловчи муҳим патогенетик индикатор эканлиги асосланган. *Ижтимоий самарадорлиги:* тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш преэклампсия билан касалланган аёлларда асоратлар ва перинатал йўқотишларни камайтирган, она ва бола саломатлигини яхшилаб, соғлом бола туғилиши кўрсаткичини оширган. *Иқтисодий самарадорлиги:* турли оғирлик даражасидаги преэклампсия билан касалланган аёлларни эрта ташхислаш ҳамда ўз вақтида профилактика тадбирларини амалга ошириш ҳар бир бемор учун қўшимча равища 604 000 сўм иқтисод қилиб, бир пайтнинг ўзида ҳомила йўқотиши ҳамда перинатал ўлим хавфини пасайтирган. *Хулоса:* яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10) даражалари плацентанинг морфологик турлари билан қиёсий ўрганилган.

Тўртинчи илмий янгилик: илк бор иммунологик (яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар) ва ангиоген дисбалансни (sFlt-1/PIGF) биргаликда баҳолаш каби интеграл ёндашув преэклампсияда йўлдошнинг деструктив тури шаклланишини клиник белгилар намоён бўлмасдан олдин прогноз қилиш имконини бериши асосланган. *Ижтимоий самарадорлиги:* тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш преэклампсия билан касалланган аёлларда асоратлар ва перинатал йўқотишларни камайтирган, она ва бола саломатлигини яхшилаб, соғлом бола туғилиши кўрсаткичини оширган. *Иқтисодий самарадорлиги:* турли оғирлик даражасидаги

преэклампсия билан касалланган аёлларни эрта ташхислаш ҳамда ўз вақтида профилактика тадбирларини амалга ошириш ҳар бир бемор учун қўшимча равища 604 000 сўм иқтисод қилиб, бир пайтнинг ўзида ҳомила йўқотиш ҳамда перинатал ўлим хавфини пасайтирган. *Хулоса:* турли оғирлик даражасидаги преэклампсияда sFlt-1/PIGF нисбатининг ошиши плацентанинг деструктив тури шаклланиш хавфи билан боғлиқлиги асосланган ҳамда перинатал диагностика ва туғишига тайёргарлик алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг аprobацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 7 та, жумладан 2 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганини. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 114 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, Ўзбекистон Республикасида фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги қўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, мавзу бўйича чоп этилган илмий ишлар ҳақида маълумотлар ва диссертациянинг тузилиши баён этилган.

Диссертациянинг «Преэклампсия ривожланишининг патогенетик механизмлари ҳақида замонавий қарашлар (адабиётлар шарҳи)» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, унда маҳаллий ва хорижий адабиётлар маълумотларига кўра, преэклампсия билан оғриган аёлларда плацентар дисфункциясининг тушунчалари, сабаблари ва хавф омиллари, турли оғирлик даражаларининг ривожланишида маълум рол ўйнайдиган ҳужайравий ва гуморал иммунитет, шунингдек, яллиғланишга ҳос ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг роли ҳақидаги замонавий ғоялар ёритилган. Преэклампсия билан оғриган ҳомиладор аёлларда плацента етишмовчилгини диагностика қилиш имкониятлари ва преэклампсия билан оғриган аёлларда плацентар дисфункция ривожланиш механизмлари келтирилган. Шунингдек, ушбу муаммонинг ҳал етилмаган ёки аниқлаштиришни талаб қиласиган жиҳатлари асосланган

Диссертациянинг «Тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобида 2021-2024 йиллар давомида Сирдарё вилояти Перинатал маркази клиникасида олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилган. Тадқиқот материали сифатида ҳомиладорликнинг 28-38 ҳафталарида турли даражадаги

прээклампсия ташхиси қўйилган аёллар ҳамда шу даврда физиологик ҳомиладорлик кечган назорат гурухида 30 нафар аёллар ташкил топган.

Сирдарё вилоятида истиқомат қилувчи 120 та ҳомиладор аёл ва уларнинг янги туғилган чақалоқлари текширилган. Текширилган аёллар преэклампсиянинг оғирлик даражасига кўра 2 та гурухга бўлинган. 1-гурухга доплерометрия маълумотларига кўра ўрта даражали преэклампсияга эга бўлган 75 та аёл ва 2-гурухга оғир даражали преэклампсияга эга бўлган 45 та аёл киритилган.

Тадқиқотга преэклампсия белгилари (артериал гипертензия, протеинурия билан кечиши) мавжуд бўлган ҳомиладор аёллар киритилган. Тадқиқотдан чиқариш мезонларига оғир экстрагенитал ва акушер патологиясига эга бўлган ҳомиладор аёллар ва уларнинг чақалоқлари ташкил қилган.

Иммунологик тадқиқотлар ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти Репродукция иммунологияси лабораториясида амалга оширилган. Кон зардобида яллиғланишга ҳос ва яллиғланишга қарши цитокинлар: (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10), шунингдек, ангиогенез ва антиангиогенезнинг асосий маркёрлари: VEGF-A, PIgf, sFlt-1 ва уларнинг нисбати (sFlt-1/PIgf) асосланган. Барча таҳлиллар иммунофермент таҳлил (ИФА) усули ёрдамида бажарилган. Текширувларда «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ) ва «Цитокин» (Санкт-Петербург, РФ) компанияларининг сертификатланган тест-тизимлари қўлланган.

Олинган натижаларга Excel амалий дастурлар ёрдамида статистик ишлов берилган. Танланмалар тақсимотининг тўғрилигини олдиндан баҳолашдан сўнг параметрик вариантларни таққослаш хатолар эҳтимолини (r) ҳисоблаш билан Стюдент (t) мезони асосида амалга оширилган.

Диссертациянинг «ПЭ бўлган ҳомиладор аёлларнинг клиник-анамнестик хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида ҳомиладор аёлларнинг клиник-инструментал ва лаборатор тадқиқотлари маълумотлари келтирилган.

Сирдарё вилоятида ПЭ ривожланган ҳомиладор аёлларнинг касаллик тарихи бўйича ретроспектив таҳлил натижаларига кўра, 2020 йилда вилоятда 20988 та туғруқ бўлиб ўтган, шулардан 5005 та аёл перинатал марказда туғилганлиги асосланган. 2021 йилда вилоятда 23092 та туғруқ бўлиб ўтган, шулардан 6393 та аёл перинатал марказда туғган. 2022 йилда вилоятда 23171 та аёл туғган, шулардан 6202 та аёл перинатал марказда туғган.

Сирдарё вилояти ПМда даволанган 1277 та ҳомиладор аёл орасида 18-24 ёшдаги аёллар 6% ни, 25-29 ёшдагиси 10% ни, 30-35 ёшдагиси 25% ни ташкил қилган, шу билан бирга 36 ёшдан катта бўлган беморлар 59% ни ташкил қилган. Ҳомиладор аёлларнинг ўртача ёши $31\pm6,9$ ни ташкил қилган.

Туғруқ паритетини ўрганиш шуни кўрсатдики, тадқиқ қилинган ҳомиладор аёллар орасида илк ҳомиладор бўлганлар ва илк бора туғланлар 18,6% ни, қайта ҳомиладор бўлганлар ва илк бора туғланлар 23,8% ни, қайта туғланлар 39,4% ни ташкил қилган, шунингдек, 3 ва ундан ортиқ туғруқга эга бўлган аёллар 18,2% ни ташкил қилган.

Болалар инфекцияларини ўтказганлик таҳлили шуни кўрсатдики, аёллар орасида энг кўп учрайдиган касалликлар ОРИ (34%) ва вирусли гепатит (12%)

бўлган. Сийдик йўллари инфекцияси 17,1% ҳомиладорларда кузатилган, ошқозон—ичак тракти (ОИТ) касалликлари эса 7% ҳомиладорларда асосланган. Соматик касалликлар орасида энг кўп учрайдиганлари темир танқислиги анемияси (ТТА) (46,8%) ва сийдик йўллари инфекцияси (26,5%) бўлган. Шунингдек, аёлларда ОИТ касалликлари (12,2%) ва вирусли гепатит (7,8%) қайд этилган. 1277 та ҳомиладор аёл орасида фақат 17 та аёлда юрак нуқсонлари мавжуд бўлиб, бу ўртacha 1,3% ни ташкил этган.

Гинекологик анамнезни ўрганиш шуни кўрсатдики, беморларимиз орасида энг кўп учрайдиган касалликлар вульвовагинит ва бачадон бўйни эктопияси бўлган. 7% ҳомиладор аёлларда бачадон миомаси мавжудлиги қайд этилган.

Туғруқ 17% аёлларда муддатидан олдин яқунланган. 9% аёлларда туғруқ нормал жойлашган плацентанинг муддатидан олдин ажралиши (ПМОА) билан асоратланган ва 8% аёлларда туғруқ жараёнида туғруқ фаолиятининг аномалияси кузатилган.

Преэклампсия бўлган аёлларда ҳомиладорликнинг кечиши таҳлили шуни кўрсатдики, уларнинг 83% дан ортифида гестациянинг 27-30 ҳафталарида допплерометрия ўтказиш пайтида плацента дисфункцияси асосланган. Улардан 67% да оғир даражадаги преэклампсия ва 33% да ўртacha даражадаги преэклампсия асосланган. 9% да ПМОА ривожланган. 35% ҳомиладорларда туғруқ 28-33 ҳафталарида яқунланган, 22% да эса ҳомиладорликнинг 34 ҳафтасидан кейин яқунланган. ПЭ билан бўлган ҳомиладор аёллардан туғилган чақалоқлар 23% ҳолларда педиатрлар томонидан Апгар шкаласи бўйича 6-7 баллга баҳоланган, қолган ҳолларда эса ПД туфайли ҳомиланинг кўк ёки оқ асфиксияси қайд этилган.

Преэклампсия ривожланган ҳомиладор аёлларда III-триместрда ҳомиладорликнинг кечиши бўйича клиник-статистик таҳлил шуни кўрсатдики, 28-38 ҳафталик гестация муддатида турли даражадаги преэклампсия бўлган 120 та бемор аёллар орасида 75 та ҳомиладорда ўртacha даражадаги преэклампсия (АД 140/90, протеинурия > 0.3 дан 1.0 ммоль/л гача) асосланган ва улар биринчи гурухни ташкил этган. 45 та беморда оғир даражадаги преэклампсия (АД $> 160/110$, протеинурия > 1.0 ммоль/л) бўлган ва улар иккинчи гурухни ташкил қилган. Назорат гурухини физиологик ҳомиладорлик билан соматик жиҳатдан соғлом бўлган 30 та аёл ташкил қилган. ПЭ бўлган беморларнинг ўртacha $26,2 \pm 4,3$ ёш, физиологик ҳомиладорлик бўлган аёллар гуруҳида эса $25,8 \pm 4,7$ ёшни ташкил қилган.

Анамнез маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, текширилган беморлар орасида биринчи марта ҳомиладор бўлганлар 34 та (39,1%) ва қайта ҳомиладор бўлганлар 53та (60,1%) ни ташкил этган. Шуни таъкидлаш керакки, ПЭ бўлган аёлларда жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликлари назорат гуруҳидаги аёлларга нисбатан 5-6 марта кўпроқ учраган, бу статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлган (56%, 52%, 58% га нисбатан 20%) ($p<0,01$).

Бачадон бўйни хосилалари анамнезда ПЭ билан асоратланган аёлларда кўпроқ учраган (56,0%), ўрта даражадаги ПЭ билан бўлган аёлларда эса бу кўрсаткич 52% ни ташкил қилган. Бачадондан ташқари ҳомиладорлик 1-гуруҳ аёлларидан 2та (4%) ва 2-гуруҳ ҳомиладорларидан 5 таси (10%) да

асосланган. Назорат гурухыда бепуштлик анамнези бўлган аёллар 3та (6%) ни ташкил этган, 1- ва 2-гуруҳ ҳомиладорларида эса бу кўрсаткич 16% ни ташкил қилган ($p<0,05$).

Соматик касалликлар турли ҳомиладорлик асоратлари, жумладан, преэклампсия (ПЭ) ривожланиши учун жиддий хавф омили ва ноқулай фон ҳисобланади. Шунингдек, 1-назорат гурухидаги ҳомиладор аёлларда анемия 20 та (66,7%) аёлда кузатилган, ПЭ ривожланган ҳомиладорларда эса I ва II-триместрларда анемия мос равишида 58 та (77,3%) ва 40 та (88,9%) аёлда асосланган. Қалқонсимон без касалликлари ҳам ПЭ билан асоратланган ҳомиладор аёлларнинг 78% да, ПЭнинг ўртacha даражадаги гурухидаги 46 та (61,3%) ҳомиладорда ва назорат гурухидаги 9 та (30,0%) ҳомиладорда учраган.

Сийдик чиқариш йўллари тизими касалликлари ПЭ бўлган ҳомиладор аёлларнинг деярли ҳар иккинчисида анамнезда қайд этилган ва назорат гурухидаги аёлларга нисбатан кўпроқ учраган, мос равишида 28 та (37,3%), 21 та (46,7%) ва 2 та (6,7%) ҳолларда. Умумий қон таҳлили текширувлари ПЭ ривожланган ҳомиладорларда гемоглобин микдори ва эритроцитлар сонининг статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада камайганини ва ўртacha даражадаги ПЭ бўлган аёлларда ранг кўрсаткичининг камайиш тенденциясини қўрсатди. Бундай ўзгаришлар ушбу контингентдаги bemорларда темир танқислиги анемиясининг (TTA) янада ривожланишини қўрсатди. Айниқса, 2-гуруҳ ҳомиладорларида яққол ўзгаришлар кузатилган.

III-триместрда ПЭ ривожланган ҳомиладор аёлларда цитокин ҳолати ва ўсиш омиларини баҳолаш диагностика учун муҳим маркер ҳисобланади, чунки яллигланишга хос цитокинлар қон томир эндотелий ҳужайраларига кучли заар етказади, эндотелий дисфункцияси ва сурункали яллигланишни шаклланишига олиб келади. Шунингдек, ангиогенез плацента дисфункциядаги яллигланиш жараёнининг муҳим хусусияти бўлиб, у преэклампсияга олиб келиши мумкин.

ПЭ билан оғриган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқ натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатди, асосий касалликдан ташқари, ушбу коҳорта ҳомиладорлик, туғруқ ва туғруқдан кейинги даврда ҳам сезиларли даражада кўпроқ акушерлик асоратларига дуч келган. 1-жадвалда кўрсатилганидек, ПЭ нинг энг кенг тарқалган акушерлик асорати муддатидан олдин туғруқ хавфи ва пардаларнинг туғруқдан олдин ёрилиши эди. Масалан, ўртacha ПЭ билан оғриган аёлларда муддатидан олдин туғруқ хавфи 18,7% ни ташкил этган бўлса, оғир ПЭ билан оғриган аёлларда бу икки баравар кўп учрайди ва 48,9% га етди. Оғирроқ ПЭ туғруқдан олдин пардаларнинг ёрилиши ҳолатларининг кўпайиши билан бирга келди (мос равишида 20,0% ва 42,2%). Оғир ПЭ нинг деярли ҳар иккинчи ҳолати оператив туғруққа олиб келди. Ўртacha ПЭ га келсак, бу гурухда сезарен кесиш даражаси назорат гурухига қараганда икки баравар юқори бўлиб, мос равишида 13,3% ва 6,7% га етди. Муддатидан олдин туғруқ ҳозирда оғир ПЭ ни даволашнинг ягона усули бўлганлиги сабабли, биз ушбу ҳолат учун туғруқ вақтини таҳлил қилдик. Ўртacha ва оғир ПЭ билан касалланган 120 аёлдан 7 нафари оғир ПЭ билан ва 3 нафари ўртacha ПЭ билан касалланган аёллар 34 ҳафтадан олдин туғилган. Шуни таъкидлаш керакки,

оғир РЕ гуруҳида оғир ПЭ муддатидан олдин туғилишнинг белгиси бўлса-да, ўртача РЕ гуруҳида 34 ҳафтадан олдин муддатидан олдин туғилиш ўз-ўзидан содир бўлган. Оғир ПЭ билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг аксарияти 35 ва 37 ҳафта оралиғида (66,7%), ўртача ПЭ гуруҳидагилар эса 38 ва 41 ҳафта оралиғида (74,7%) туғилган. ПЭ ва муддатидан олдин туғилиш хавфи юқори бўлганлиги сабабли муддатидан олдин туғилишнинг юқори даражаси муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг туғилишига олиб келади, бу эса перинатал касаллик ва ўлимга салбий таъсир кўрсатади. Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотларимиз шуни кўрсатдик, ПЭ нинг оғирлиги муддатидан олдин туғилиш хавфининг ортиши (30,0%), мембраналарнинг муддатидан олдин ёрилиши (33,3%), туғруқнинг қониқарсиз ривожланиши (22,5%) ва оператив туғилишнинг ортиши (27,5%) билан боғлиқ. ПЭ қанчалик оғир бўлса, муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг туғилиш эҳтимоли шунча юқори бўлади.

Тадқиқотларимизнинг натижалари 1-жадвалда келтирилган. 1-гурух ўртача даражадаги преэклампсия бўлган аёллардан, 2-гурух эса оғир шакли билан бўлган аёллардан иборат бўлган. Ўтказилган тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдик, соғлом ҳомиладорликда IL-1 β даражаси беморларнинг маълумотларига нисбатан ишончли даражада паст бўлган (1-жадвал).

1-жадвал.

Перекламция билан оғриган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқ натижалари, абс/%

Акушерлик патология	Назорат гурухи, n=30	Ўртача ПЭ, n=75	Оғир ПЭ, n=45
Муддатидан олдинги туғруқ хавфи	-	14/18,7	22/48,9
Сувларнинг туғишидан олдинги оқиб кетиши	7/23,3	15/20,0	20/42,2
Туғруқнинг қониқарсиз кечиши	-	16/21,3	11/24,4
Оператив туғруқ	2/6,7	10/13,3	21/46,7
Туғруқдан кейинги қон кетиши	-	2/2,7	5/11,1

Ўртача даражадаги преэклампсия (1-гурух) бўлган аёлларда IL-1 β даражаси назорат гуруҳидаги аёлларга нисбатан ишончли даражада юқори бўлган ($P<0,05$), ва оғир даражадаги преэклампсия (2-гурух) бўлган аёлларда IL-1 β даражасининг янада юқори кўтарилиши кузатилган ($P<0,01$).

Ўртача даражадаги преэклампсия бўлган ҳолларда IL-6 даражаси ишончли ошган ($P<0,05$). IL-6нинг энг юқори қиймати преэклампсиянинг оғир бўлган ҳомиладорларда кузатилган ($P<0,01$).

VEGF A асосий проангиоген омил сифатида қон томир тонусини сақлаш ва плацента қон томирларининг ривожланишида марказий роль ўйнайди. Назорат гуруҳида VEGF A даражаси $120,7\pm86$ пг/мл ни ташкил қилган. Ўрта даражадаги преэклампсия бўлган ҳомиладорларда (биринчи гурух) VEGF A даражаси деярли 1,5 марта камайган ва $89,8\pm5,3$ пг/мл ни ташкил қилган, бу ангиогенезнинг бошланғич бузилишларини кўрсатди. Оғир даражадаги

преэклампсия бўлган гурухда VEGF A даражаси янада камайган деярли 1,6 марта ва $73,7 \pm 4,8$ пг/мл ни ташкил қилган (2-жадвал).

2-жадвал.

Текширилган аёлларда яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар даражалари

Цитокинлар, пг/мл	Назорат гурухи, n=30	1-гурух, n=75	2-гурух, n=45
IL -1 β	$163,53 \pm 8,13$	$171,64 \pm 5,61^*$	$263,38 \pm 7,56^{*^{\wedge}}$
IL -6	$53,35 \pm 2,03$	$71,19 \pm 3,15^*$	$83,26 \pm 3,37^*$
IL -8	$21,92 \pm 1,24$	$27,16 \pm 1,24^*$	$32,47 \pm 1,58^*$
IL 4	$147,6 \pm 10,13$	$125,3 \pm 9,12^*$	$102,1 \pm 8,93^*$
IL -10	$39,8 \pm 1,95$	$29,6 \pm 1,64^*$	$21,7 \pm 1,21^*$

Изоҳ: *Кийматлар назорат гурухига нисбатан ишончлидир ^Кийматлар 1-гурухга нисбатан ишончлидир ($p < 0,05 - 0,001$)

PIGF, плацента ўсиш омиллари, ангиогенезга ёрдам беради ва преэклампсия бўлган ҳомиладорларда сезиларли даражада камайган. Биринчи гурухда (ўрта преэклампсия билан) эса у 3,7 марта камайган. Иккинчи гурухда (оғир преэклампсия билан) PIGF даражаси деярли 5,8 марта камайган.

sFlt-1 – антиангиоген омил бўлиб, VEGF A ва PIGF билан боғланиб, уларнинг рецепторлар билан ўзаро таъсирини олдини олади. Ўрта даражадаги преэклампсия бўлган ҳомиладорларда (биринчи гурух) sFlt-1 даражаси деярли 1,4 марта камайиб Аммо оғир даражадаги преэклампсия бўлган иккинчи гурухда sFlt-1 даражаси назорат гурухига нисбатан деярли 30% га ошган. Бу sFlt-1нинг ошиши VEGF A ва PIGFнинг кучли блокланишига олиб келади, бу эса қон томир бузилишларини кучайтиради.

sFlt-1/PIGF нисбати антиангиоген ва проангиоген омиллар ўртасидаги мувозанатни акс эттирувчи муҳим маркердир. Ўрта даражадаги преэклампсия билан бўлган ҳомиладорлар (биринчи гурух) да sFlt-1/PIGF нисбати 2,6 марта ошган. Оғир преэклампсия бўлган иккинчи гурухда бу нисбат 5 мартадан кўпроқ ошган. sFlt-1/PIGF нисбатининг сезиларли ошиши антиангиоген омилларнинг кучли устунлигини акс эттиради ва оғир преэклампсиянинг предиктори ҳисобланади (3-жадвал).

3-жадвал.

28-38 хафталик гестация муддатидаги ҳомиладор аёлларда проангиоген ва антиангиоген омиллар кўрсаткичлари, пг/мл

Кўрсаткичлар	Назорат гурухи n=30	Преэклампсия булган ҳомиладорлар	
		1-гурух, n=75	2-гурух, n=45
VEGF A	$120,7 \pm 8,6$	$89,8 \pm 5,3^*$	$73,7 \pm 4,8^{*^{\wedge}}$
PIGF	$291,3 \pm 11,3$	$78,6 \pm 6,2^*$	$50,5 \pm 5,4^{*^{\wedge}}$
sFlt-1	$2471,9 \pm 17,8$	$1795,8 \pm 12,6^*$	$3224,3 \pm 18,2^{*^{\wedge}}$
sFlt-1/PIGF	$8,7 \pm 1,2$	$22,8 \pm 2,6^*$	$44,5 \pm 3,9^{*^{\wedge}}$

Изоҳ: *Кийматлар назорат гурухига нисбатан ишончлидир ^Кийматлар 1-гурухига нисбатан ишончлидир ($p < 0,05 - 0,001$)

Диссертациянинг «Плацента турига қараб янги туғилган чақалоқларнинг клиник-иммунологик хусусиятлари» деб номланган түртинчи бобида плацента түқимасининг морфологик хусусиятлари натижалари, плацента морфологик турига қараб янги туғилган чақалоқларнинг клиник хусусиятлари ва плацента морфологик турига қараб янги туғилган чақалоқларда киндик қонидаги ҳужайравий ва гуморал иммун тизими омиллари ўрганилган маълумотлари келтирилган

Преэклампсия бўлган аёлларда плацентанинг морфологик текширувлари унинг тузилиши ва функцияларида сезиларли ўзгаришларни асосланган. Ўртача даражадаги преэклампсия билан бўлган 75 та аёлда нормал плацента тури 53,3% ҳолларда, компенсатор тури 28% ҳолларда ва деструктив тури 18,7% ҳолларда қайд этилган. Оғир даражадаги преэклампсия билан бўлган 45 та аёлда нормал плацента 11,1% ҳолларда, компенсатор тури 31,1% ҳолларда ва деструктив тури 57,8% ҳолларда кузатилган.

Ворсин стромасидаги патологик жараён фибриннинг кўпайиши, тромбоз ва некроз билан намоён бўлиб, ворсинларнинг ёпишиши ва қон айланишининг бузилишига олиб келган. Преэклампсия бўлган аёлларда айрим ҳолларда ворсинларнинг псевдоинфарктлари асосланган, бу қон томирларда қон айланишининг тўхташи билан боғлиқ. Анемия ва қалқонсимон без функциясининг бузилиши каби ҳамроҳ экстрагенитал касалликлар ҳомиладорликнинг кечишини оғирлаштирган ва плацента дисфункцияси ривожланишига сабаб бўлган.

Преэклампсия бўлган 120 та аёлда янги туғилган чақалоқларнинг ҳолатини таҳлил қилиш шуни қўрсатганки, туғилгандан кейинги биринчи дақиқада енгил асфиксия (6 - 7 балл) билан 58 та (48,3%) бола туғилган, ўртача даражадаги асфиксия (4 - 5 балл) 59 та (49,2%) чақалоқларда қайд этилган, 3 та (2,5%) янги туғилган чақалоқ оғир асфиксия (1 - 3 балл) билан туғилган. Назорат гуруҳида Апгар шкаласи бўйича 8 - 9 балл билан 20 та (55%) чақалоқ туғилган, 6 - 7 балл билан 7 та (32,5%) чақалоқ ва 4 - 5 балл билан 3та (12,5%) чақалоқ туғилган.

Бешинчи дақиқада асосий гуруҳдаги чақалоқлар Апгар шкаласи бўйича 8-9 балл олган 21 та (17,5%) чақалоқ туғилган, назорат гуруҳида эса 22 та (80%) чақалоқ. 6-7 балл олганлар асосий гуруҳда 92 та (76,7%) чақалоқ, назорат гуруҳида эса 8 та (20%) чақалоқ. 4-5 балл олганлар асосий гуруҳда 7 та (5,8%) чақалоқ (назорат гуруҳида қайд этилмаган) туғилган. Тадқиқот гуруҳида 54 та (45%) ўғил бола ва 66 та (55%) қиз бола туғилган; назорат гуруҳида эса 18 та (45%) ва 22 та (55%) мос равишда чақалоқлар туғилган. Янги туғилган чақалоқларнинг ўртача вазни ва вазн-ўсиш коэффициенти таққослаш гурухларида сезиларли фарқларга эга бўлмаган. Преэклампсия бўлган аёллар гуруҳида янги туғилган чақалоқларнинг биринчи кунлардаги ҳолати 54 та (45%) чақалоқларда қониқарли бўлган, бу назорат гуруҳидаги 25 та (83,3%) чақалоқларга нисбатан сезиларли даражада паст; $p<0,05$. Асосий гуруҳдаги чақалоқларнинг 47 та (39,2%) ва 19 та (15,8%) ўртача оғир ва оғир ҳолатда бўлган, бу назорат гуруҳидаги 10 та (25%) ва 5 та (12,5%) чақалоқларга нисбатан сезиларли даражада юқори; $p<0,05$.

Асосий гурухда 44 та ($36,7 \pm 4,2\%$) янги туғилған чақалоқларда мұддатидан ошғанлик белгилари бўлған, назорат гурухда эса 5 та ($16,7 \pm 2,3\%$) ($P < 0,01$). Бош мия тузилмаларининг ультратовуш текшируви асосий гурухдаги 48 та ($40,0 \pm 3,4\%$) чақалоқларда гипоксик марказий нерв тизими шикастланишини асосланған, бу назорат гурухидаги 7 та ($23,3 \pm 5,4\%$) чақалоқларга нисбатан юқори бўлған.

Плаценталарнинг морфологик текширувида асосий гурухда плацента факат 10 таси (8,3%) да нормал гистологик тузилишга эга бўлған, 42 та (35,0%) ҳолларда компенсатор ўзгаришлар ва 68 та (56,7%) ҳолларда деструктив ўзгаришлар асосланған; назорат гурухда мос равишида 21 та (52,5%), 13 та (32,5%), 7 та (17,5%).

Плацентанинг морфо-функционал ҳолати янги туғилған чақалоқ учун ҳомиладорлик натижасини қўп жиҳатдан белгилайдиган омил эканлигини ҳисобга олган ҳолда, биз турли морфологик турдаги плаценталарда чақалоқларнинг соғлиғи ва иммунитет ҳолатини таҳлил қилдик. Биринчи гурухга нормал гистологик тузилишга эга плацентаси бўлған 30 та аёл ва уларнинг янги туғилған чақалоқлари кирган. Улар назорат гурухини ташкил қилган.

Иккинчи гурух компенсатор турдаги плацентаси бўлған 50 та аёл ва уларнинг янги туғилған чақалоқларидан иборат бўлған. Учинчи гурухга деструктив турдаги плацентаси бўлған 70 та аёл ва уларнинг янги туғилған чақалоқлари кирган.

Компенсатор турдаги плацента бўлған янги туғилған чақалоқларда ўртача ва ўрта даражадаги асфиксия $94,4 \pm 5,2\%$ ҳолларда кузатилған, нормал плацента бўлған гурухда эса $77,7 \pm 5,8\%$ ҳолларда. Наслий белгилари компенсатор ўзгаришлар бўлған гурухда 33,9% янги туғилған чақалоқларда ва нормал плацента бўлған гурухда 3,3% ҳолларда кузатилған. Компенсатор турдаги плацента бўлған болаларнинг 19,6% да бош миянинг гипоксик шикастланиши асосланған, нормал турда эса бундай ҳолатлар қайд этилмаган.

Деструктив турдаги плацента бўлған янги туғилған чақалоқларнинг ўртача вазни $3598,0 \pm 82,48$ г ни ташкил қилган, бу нормал турдаги плацента бўлған чақалоқлардан ишончли даражада юқори ($3253,3 \pm 143,6$ г, $P < 0,05$). Вазн-ўсиш коэффициенти ҳам фарқ қилған ($66,59 \pm 1,03$ ва $62,44 \pm 1,78$; $p < 0,05$). Деструктив ўзгаришлар бўлған янги туғилған чақалоқларнинг 3500 г дан ортиқ тана вазнига эга бўлған улуши $52,3 \pm 6,1\%$ ни ташкил қилган, бу нормал плацента бўлған чақалоқларга нисбатан сезиларли даражада юқори ($11,1 \pm 1,4\%$, $p < 0,01$). Апгар шкаласи бўйича биринчи дақиқадаги ўртача баҳолаш $6,00 \pm 0,1$ баллни ташкил қилған, бу нормал плацента бўлған гурухдан фарқ қилмаган ($6,66 \pm 0,4$ балл, $p > 0,05$).

Деструктив турдаги плацента бўлған янги туғилған чақалоқларнинг $46,15 \pm 6,1\%$ қониқарли ҳолатда туғилған, ўртача оғир ҳолатда $43,07 \pm 5,4\%$ ва оғир ҳолатда $10,76 \pm 3,8\%$ бўлған, нормал турдаги плацента бўлған чақалоқларда эса бундай ҳолатлар қайд этилмаган. Апгар шкаласи бўйича бешинчи дақиқадаги баҳолаш деструктив турдаги плацента бўлған гурухда

пастроқ бўлган ($7,00\pm0,1$ балл) нормал плацента бўлган гурухга нисбатан ($7,66\pm0,28$ балл; $p<0,05$).

Деструктив турдаги плацента бўлган янги туғилган чақалоқларнинг $45,9\pm5,3\%$ да, нормал турдаги плацента бўлган чақалоқларда эса $3,3\pm0,4\%$ да наслий белгилари асосланган ($p<0,05$). Деструктив турдаги плацента бўлган болаларнинг $40,5\pm3,0\%$ да бош миянинг гипоксик шикастланиши асосланган, нормал турда эса бундай ҳолатлар қайд этилмаган ($P<0,001$). Бу маълумотлар плацентанинг ўзгаришлари янги туғилган чақалоқларнинг соғлиғига таъсирини таъкидлаган.

Яллиғланишга хос цитокинлар – IL -4 ва IL -10 ни текшириш натижалари таҳлили шуни кўрсатдик, бу цитокинлар даражаси плацента турига қараб фарқ қилган ($p<0,001$).

Диссертациянинг «**Янги туғилган чақалоқларнинг соғлигини башорат қилишда соғломлик ҳолати, иммун тизими параметрлари ва ўсиш омиллари даражаси билан морфологик турдаги плацента ўртасидаги ўзаро боғлиқлик**» деб номланган бешинчи бобида турли плацента турлари бўлган аёлларда клиник хусусиятлар ва ҳомиладорликнинг кечиши натижалари келтирилган ва морфологик турга қараб цитокинлар ва ўсиш омиллари даражалари маълумотлари келтирилган.

Плацента турига қараб аёллар З гурухга бўлинган: 1-гурух – нормал турдаги плацента бўлган 30 та аёл – назорат гурухи. 2- гурух – компенсатор турдаги плацента бўлган 50 та аёл ва 3- гурух – деструктив турдаги плацента бўлган 70та аёл.

Таҳлил натижалари шуни кўрсатдик, компенсатор ўзгаришлари бўлган плацента гуруҳидаги ҳомиладор аёлларнинг ўртача ёши $27,22\pm1,1$ ёшни ташкил қилган, бу нормал тузилишдаги плацента гурухи билан фарқ қилмайди ($26,55\pm1,77$ ёш, $p>0,05$). Ҳомиладорликнинг ўртача давомийлиги компенсатор турдаги плацентада $40,16 \pm 0,2$ ҳафта ва нормал турдаги плацентада $39,66\pm0,23$ ҳафта ($p>0,05$) бўлган. Компенсатор ўзгаришлари бўлган ҳомиладор аёлларнинг 71,4% (56 дан 40) ва нормал плацента бўлган аёлларнинг 43,3% (30 дан 13)да гинекологик касалликлар асосланган, бу 1,6 марта кўпроқ ($p<0,05$).

Компенсатор турдаги плацента бўлган ҳомиладор аёлларда туғруқ асоратлари сони нормал турдаги гуруҳдан сезиларли фарқ қилмаган (мос равища 41,02% ва 47,45%). Аммо, компенсатор ўзгаришлар бўлган плацента гуруҳида туғруқ кучсизлиги ва туғруқдан кейинги давр патологияси қўпроқ учраган.

Анамнезда abortлар 22 та (30,5%) ҳомиладор аёлларда, ўз-ўзидан тушишлар эса 19 та (26,4%) деструктив турдаги плацента бўлган ҳомиладор аёлларда кузатилган. Гинекологик касалликлар деструктив ўзгаришлар бўлган плацента гуруҳидаги 37 та (51,7%) ҳомиладор аёлларда асосланган.

Деструктив турдаги плацента бўлган аёллар гуруҳида менструал цикл бузилишлари 14,2% ни, бачадон ўсмалари эса 16,7% ни ташкил қилган, бу нормал тузилишдаги плацента гуруҳига нисбаттан сезиларли даражада юқори бўлган. Деструктив ўзгаришлар бўлган плацента гуруҳида экстрагенитал касалликлар 52,4% (22 та аёл) да асосланган. Ҳомиладорликнинг биринчи

яримдаги асоратлар 57,1% (24 аёл) да кузатилган, шу жумладан, эрта токсикоз 35,7% (15 аёл) да. Ҳомиладорликнинг биринчи яримда ҳомиладорликни тўхташ хавфи 19,04% ни ташкил қилган, бу нормал тузилишдаги плацента гуруҳи билан таққосланганда (17,5%) мос келган.

Ҳомиладорликнинг иккинчи яримда деструктив ўзгаришлар бўлган гуруҳда муддатидан олдин туғилиш хавфи 20,0% аёлларда кузатилган, бу нормал плацента бўлган гуруҳга нисбатан 1,6 марта кам (33,3%). Ҳомиладорликнинг биринчи яримда ўтқир респиратор инфекциялар 13,84% ($P<0,05$) ва иккинчи яримда 10,76% ($p<0,05$) да кузатилган, нормал плацента бўлган гуруҳда эса 0% бўлган. Туғруқ асоратлари частотаси деструктив ўзгаришлар бўлган гуруҳда 47,7% ва нормал плацента бўлган гуруҳда 44,5% ($P>0,05$) ни ташкил қилган.

Ш-тиместрдаги ҳомиладор аёлларда цитокинлар даражаси плацента турига боғлиқ. Цитокинлар, она ва ҳомила организми ўртасидаги ўзаро таъсирнинг асосий медиаторлари сифатида, имплантация, эмбрионнинг ўсиши ва ривожланишида муҳим роль ўйнайди, трофобласт ва децидуал ҳужайралар ўртасидаги ўзаро таъсир орқали иммун толерантлигини таъминлайди. Компенсатор ва деструктив турдаги плацентага эга бўлган аёлларда IL-1 β яллигланишга хос цитокин даражаси нормал плацентага эга бўлган аёлларга нисбатан сезиларли юқори $165,4\pm8,3$ пг/мл ва $258,7\pm9,2$ пг/мл га нисбатан $159,7\pm7,8$ пг/мл ($P<0,01$)

Компенсатор ва деструктив турдаги плацентага эга бўлган аёлларда IL-6 даражаси нормал турга нисбатан сезиларли юқори ($71,19\pm3,15$ ва $83,26\pm3,37$ га нисбатан $53,35\pm2,03$ пг/мл; $p<0,01$) бўлган.

Нормал ҳомиладорликда устун бўлган IL-4 даражаси компенсатор турдаги плацентага эга бўлган аёлларда камайган, деструктив турда эса ишончли камайиш кузатилган ($95,4\pm8,93$ пг/мл га нисбатан $102,1\pm3,7$ пг/мл; $p<0,01$), бу гуморал ва ҳужайравий иммунитет мувозанатининг бузилишини кўрсатган.

Ангиогенез ва плацентани ҳимоя қилишни таъминловчи IL-8, компенсатор турдаги плацентага эга бўлган аёлларда кўтарилиш тенденциясига эга бўлган, деструктив турда эса унинг даражаси ишончли кўтарилиган ($36,5\pm1,6$ пг/мл; $p<0,01$), бу туғруқдан олдин тўқималарнинг ремоделланиши билан боғлиқ бўлган.

Яллигланишга қарши цитокин ИЛ-10 деструктив турдаги плацентада нормал ва компенсатор турларга нисбатан камайган, бу камайиш туғруқ жараёнини бошлаш учун зарур бўлган жараёнларни акс эттирган.

Плацентанинг нормал ривожланиши фақат ангиогенезнинг мувозанатли тартибга солинишида бўлиши мумкин. Плацента етишмовчилиги қон томирларининг бузилиши билан боғлиқ, ва фетоплацентар ангиогенез ва унинг тартибга солувчи омиллари, масалан, VEGF, PIGF ва уларнинг рецепторлари (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) ни ўрганиш бу ҳолатни диагностика ва даволашни яхшилашга, перинатал касалликлар ва ўлимни камайтиришга ёрдам беради.

Ҳомиладорликнинг 3-тиместридаги аёлларда ўсиш омиллари маълумотларининг таҳлили натижалари шуни кўрсатганки, ўрганилган

күрсаткичлар плацента турига қараб фарқ қилған. Тадқиқот гурухларидаги үсиш омилларини үрганиш натижалари қуйидаги хulosани чиқаришга имкон беради: компенсатор турдаги плацентага эга бўлган аёлларнинг қон зардобида PLGF даражаси 1,7 марта ($p<0,01$) камайган, деструктив турдаги плацентага эга бўлган аёлларда эса PLGF даражаси деярли 4 марта камайган ($p<0,001$)

Плацента томонидан ишлаб чиқариладиган эрувчан fmsга ўхшаш тирозинкиназ-1 (sFlt-1), VEGF рецепторининг сплайс-варианти ҳисобланади. sFlt-1 даражаси 33-36 ҳафтагача деярли ўзгармайди. Бизнинг тадқиқотларимиз шуни кўрсатганки, нормал плацента турига sFlt-1 даражаси $2397,2\pm19,1$ пг/мл мос келди. Компенсатор турдаги плацентага эга бўлган аёлларда sFlt-1 даражасининг кўтарилиш тенденцияси кузатилган, деструктив турдаги плацентага эга бўлган аёлларда эса fms-ўхшаш тирозинкиназда даражаси ишончли кўтарилган.

Шуни таъкидлаш керакки, sFlt-1 даражасининг ўзгариши клиник белгилари ривожланишидан бир неча ҳафта олдин кузатилади. Шу асосда sFlt-1 башоратлаш омили сифатида қўлланилган. Бизда энг катта қизиқиши fms-ўхшаш тирозинкиназа ва плацента үсиш омили нисбати уйғотган, бу кўрсаткич нормал турдаги плацентага 7,38 нисбат мос келган, деструктив турдаги плацентада эса бу қиймат 6,4 марта юқори ($p<0,001$) бўлган. Шунинг учун, айнан ушбу кўрсаткичларнинг нисбати ҳар бир кўрсаткичга нисбатан преэклампсия ривожланишининг прогностик мезони ҳисобланган.

ХУЛОСА

1. Сирдарё вилоятида акушерлик патологиясининг умумий тузилишида ПЭ «бачадон-йўлдош-хомила» қон айланишининг бузилиши сабаблари орасида ТДАдан кейин иккинчи ўринда туради. ПЭ касаллиги хомиладор аёллар ўртасида - 8–10,4% ҳолатда учрайди. Текширилган хомиладор аёлларнинг 62,5 % да енгил ПЭ ва 37,5% да оғир шаклдаги ПЭ кузатилган.

2. ПЭ Йўлдошнинг морфологик таҳлили шуни кўрсатди, ПЭ билан оғриган аёлларнинг 37,5% да йўлдошнинг нормал тури, 29,2% да компенсатор, 33,3% да деструктив тури асосланган. Йўлдошнинг деструктив тури ёмон неонатал натижалар ва янги туғилган чақалоқларда киндик қонида ҳужайравий, гуморал ва ситокин ҳолатининг янада яққол ўзгаришлари билан боғлиқ

3. ПЭ кечишининг оғирлиги эрта туғруқ хавфи частотасининг ошиши (30,0%), туғруқдан олдин қоғоноқ пардасининг ёрилиши (ҚПТОЁ) (33,3%), туғруқнинг қониқарсиз кечиши (22,5%) ва оператив туғруқ частотасининг ошиши (27,5%) билан боғлиқ. ПЭ қанчалик оғир кечса, чала туғилган чақалоқларнинг туғилиш кўрсаткичлари шунчалик юқори бўлади.

4. ПЭ касаллиги бор ҳомиладор аёллар қон зардобида яллиғланиш омиллари даражасининг номутаносиблик ҳолати кузатилади. Жумладан, оғир ПЭ касаллигига яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар (IL-1 \square , IL-6 ва IL-8) даражасининг ошиши ва яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-4 ва IL-10) даражасининг сезиларли пасайиши кузатилди

5. ПЭ билан оғриган ҳомиладор аёлларда ангиоген (VEGF-A ва PLGF) ва антиангиоген (sFlt-1) омиллар даражасини таҳлил қилиш сезиларли ва касалликнинг оғирлигига боғлиқ ўзгаришларни кўрсатади. VEGF-A даражаси ПЭнинг ўртача оғир шаклида 1,3 марта ва оғир шаклида 1,6 марта камаяди. PLGF нинг пасайиши янада яққолроқ бўлиб, ўртача ПЭда 3,7 бараварга, оғир ПЭда эса 5,8 бараварга камаяди. Эрувчан sFlt-1 ретсепторининг даражаси оғирлик даражасига қараб турли йўналишдаги ўзгаришлар билан тавсифланади: ўртача ПЭда унинг даражасининг 1,37 баравар пасайиши, оғир ПЭда эса 1,3 баравар ошиши кузатилади.

6. Касалликнинг клиник олди босқичида ПЭ ривожланишини башорат қилиш имконини берувчи биокимёвий ва ангиоген маркерларнинг чегара қийматлари аниқланди. ПЭ нинг оғир кечиши Д-димер (830 нг/мл дан юқори), сийдик кислотаси (180 мкмоль/л дан юқори), sFlt-1 (2600 пг/мл дан юқори) даражасининг ошиши, PLGF даражасининг пасайиши (60 нг/мл дан кам), шунингдек, sFlt-1 / PLGF нисбатининг 18 дан ошиши билан бирга келади. Олинган маълумотлар ПЕни ўз вақтида ташхислаш ва унинг кечишини оғирлаштириш учун муҳим прогностик мезонлар ҳисобланади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВАНИИ НАУЧНОГО СОВЕТА
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc 06/2025.27.12.Tib.05.02
ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ
ИНСТИТУТЕ ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

САДЫКОВА ХАНИФА ЗАКИРОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОЦЕНКА СИСТЕМЫ
«МАТЬ-ПЛОД» У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

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

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

БУХАРА – 2026

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии Министерства высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан за B2024.3.PhD/Tib4817 .

Диссертация доктора философии (PhD) выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице по адресу www.bsmi.uz и на Информационно-образовательном портале “Ziyonet” по адресу: www.ziyonet.uz

Научные руководители:

Ешимбетова Гульсара Закировна
доктор медицинских наук, профессор

Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Хамдамова Мухайё Тухтасиновна
доктор медицинских наук, профессор

Синберцева Андрея Семеновича
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «____» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании научного совета DSc 06/2025.27.12.Tib.05.02 при Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино (адрес: 200118, Бухара, ул. Гиждуваний, 23. Тел./факс: (0365) 223–5000).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино (зарегистрирована за №____). Адрес: 200118, Бухара, проспект Гиждуваний, 23. Тел./факс: (0365) 223–5000).

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2026 года.
(реестр протокола рассылки №____ от «____» _____ 2026 года).

Д.Т. Ходжиева

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

Н.Ш. Ахмедова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.А. Ихтиярова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным ВОЗ в настоящее время преэклампсия, как одно из наиболее распространённых осложнений беременности, стала одной из самых актуальных проблем в медицине и управлении перинатальными рисками. По данным специалистов, «...преэклампсия представляет собой мультисистемное заболевание, создающее серьёзную угрозу здоровью матери и плода»¹. Распространённость патологии в различных регионах колеблется от 5% до 30%. Как правило, начиная со второго триместра, данное состояние сопровождается артериальной гипертензией, протеинурией, отёками и полиорганной недостаточностью, нередко приводя к плацентарной недостаточности, гипоксии и задержке внутриутробного развития плода, что, в свою очередь, существенно повышает показатели перинатальной заболеваемости и смертности.

В мире на развитие преэклампсии могут оказывать влияние различные социально-экономические и биологические факторы, включая урбанизацию, ухудшение экологической обстановки и снижение уровня жизни. Эндотелиальная дисфункция, являющаяся ключевым звеном патогенеза, тесно связана с нарушениями регуляторных механизмов иммунной системы и проявляется через дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Морфологические и биохимические изменения в плаценте, в частности накопление коллагена и снижение ферментативной активности, приводят к развитию плацентарной недостаточности, что влечёт за собой задержку внутриутробного развития плода, гипоксию и значительное повышение риска перинатальных осложнений.

В нашей стране среди разных слоев населения ведётся масштабная практическая работа по раннему выявлению репродуктивных нарушений, сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья женщин, а также по профилактике и лечению осложнений беременности. В этом в соответствии с семьей приоритетными направлениями Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы, поставлены задачи, направленные на повышение уровня медицинского обслуживания населения, такие как «...повышение качества оказания квалифицированной помощи в первичной медико-санитарной службе...»². В частности, подчёркивается необходимость комплексного изучения функционирования иммунной системы, баланса цитокинов и нейрогормональной регуляции у женщин с преэклампсией, разработки новых методов клинико-иммунологической диагностики и лечения, снижения уровня осложнений, что требует проведения долгосрочных исследований.

¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia>

² УП-60 от 28 января 2022 года Президента Республики Узбекистан «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы»

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, определённых постановлениями Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» и Указом Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года №УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», кроме того постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан от 19 ноября 2020 года №735 «О дополнительных мерах по поддержке здорового образа жизни и повышению физической активности населения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетам развития науки и техники республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время преэклампсия считается одним из важнейших факторов материнской и перинатальной смертности в период беременности. По данным Всемирной организации здравоохранения, данное заболевание при сроке беременности более 20 недель характеризуется повышенным артериальным давлением ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) и протеинурией либо наличием полиорганной недостаточности при этих признаках (Kaitlin Sullivan., 2023). К числу факторов риска относят преэклампсию в анамнезе, хроническую артериальную гипертензию, гестационный диабет, антифосфолипидный синдром, ожирение, старший материнский возраст, а также сопутствующие хронические репродуктивные заболевания (Zaher Armaly et al., 2018).

С патогенетической точки зрения преэклампсия является полиэтиологическим осложнением, ключевую роль в развитии которого играет патофизиология тканей плаценты.

На начальном этапе недостаточно выражены пролиферация, миграция и инвазия цитотрофобластов, что приводит к отсутствию полноценного ремоделирования спиральных артерий, нарушению плацентарной перфузии и развитию оксидативного стресса. Хроническая гипоксия усиливает процессы апоптоза и некроза в тканях. На втором этапе формируется эндотелиальная дисфункция, нарушается баланс ангиогенных и антиангогенных факторов, развивается системный эндотелиоз и проявляются клинические симптомы. (Christopher W. Ives и соавт., 2020).

Последние исследования направлены на расширение возможностей раннего выявления преэклампсии с использованием биомаркеров. В частности, активно изучаются плацентарные ангиогенные факторы, такие как VEGF, PIGF и sFlt-1. Нарушение ангиогенного баланса, проявляющееся снижением уровня PIgf и повышенной экспрессией sFlt-1, отражает высокий риск развития преэклампсии. Например, в исследовании Zeisler и соавт. было

показано, что отношение $sFlt-1/PlGF \leq 38$ обладает высокой точностью для исключения преэклампсии в течение ближайшей недели. В связи с этим включение данных биомаркеров в системы комплексной оценки может значительно повысить эффективность ранней диагностики и прогноза преэклампсии в клинической практике (Saleh L. и соавт., 2017).

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках проектов в соответствии с планами НИР Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз и Института иммунологии и геномики человека АН РУз и утверждена на Учёном совете института протокол №1 от 22.10. 2021 г.

Цель исследования – клинико-иммунологическая оценка системы «мать–плод» у женщин с преэклампсией.

Задачи исследования:

изучить частоту и особенности течения беременности у женщин с различной степенью тяжести ПЭ, проживающих в Сырдарыинском област;

изучить морфологические изменения плаценты у родильниц, перенесших ПЭ различной степени развития;

определить сывороточный уровень воспалительных факторов (про-и противовоспалительные цитокины), а также факторов роста (VEGF, PlGF, sFlt-1) у женщин с ПЭ с различной степенью развития;

предложить критерии для ранней диагностики преэклампсии на основании клинико-иммунологических исследований.

Объектом исследования являлись 120 беременных женщин с гестационным сроком 28–38 недель, наблюдавшихся в 2021–2024 годах в клинике Перинатального центра Сырдарыинской области; контрольную группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности того же срока.

Предметом исследования являлись образцы периферической крови, полученные с целью оценки цитокинового статуса, гормональных и биохимических параметров; для количественного определения основных показателей иммунной системы использовались образцы пуповинной крови.

Методы исследования. В исследовании использовались клинико-лабораторные, инструментальные, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Доказано, что деструктивные изменения морфологической архитектоники плаценты, такие как фибринOIDНЫЙ некроз, васкулопатия и очаги инфаркта, наблюдаемые при увеличении тяжести преэклампсии, коррелируют с повышенным риском нарушений перинатальной адаптации, гипоксии, низкой массы тела при рождении и нейросоматических осложнений у новорожденных;

Были проанализированы уровни воспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов у беременных женщин с

осложненной преэклампсией в сравнении с морфологической архитектоникой плаценты, и доказано, что нормальные, компенсаторно-адаптивные и деструктивные изменения плаценты связаны с тяжестью преэклампсии, цитокиновым дисбалансом и клиническим течением;

Было установлено, что значительное увеличение соотношения ангиогенного фактора - sFlt-1 и проангиогенного фактора - PIgf (sFlt-1/PIgf) при преэклампсии различной степени тяжести является важным патогенетическим показателем, определяющим риск развития деструктивных изменений морфологической архитектоники плаценты;

впервые установлено, что комплексный подход, такой как совместная оценка иммунологического (воспалительные и противовоспалительные цитокины) и ангиогенного дисбаланса (sFlt-1/PIgf), позволяет прогнозировать формирование деструктивного типа плаценты при преэклампсии до появления клинических симптомов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказано, что комплексное клинико-лабораторное и иммунологическое обследование женщин с преэклампсией различной степени тяжести выявляет взаимосвязь здоровья новорождённых с морфологическим строением плаценты и позволяет использовать эти данные для прогнозирования перинатальных исходов;

выявлено, что учёт факторов риска, различающихся в зависимости от степени тяжести преэклампсии, позволяет на раннем этапе выделять беременных женщин в группы наблюдения и своевременно проводить профилактику осложнений;

обоснованы взаимосвязь уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10) и соотношения sFlt-1/PIgf с морфологическим типом плаценты, а также то, что их повышение связано с повышенным риском формирования деструктивного типа и может использоваться в качестве прогностического критерия;

разработаны критерии биохимических и иммунологических показателей в перинатальной диагностике для предупреждения перехода умеренной преэклампсии в тяжелую форму, применение которого доказано снижает риск развития акушерских осложнений.

Достоверность полученных результатов обусловлена применёнными подходами и методами, их соответствием современным теоретическим положениям, методологической корректностью проведённых обследований, достаточным числом пациентов, использованием клинико-лабораторных, иммунологических и статистических методов обработки данных, подтверждением выводов компетентными организациями, а также сопоставлением полученных результатов с отечественными и международными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в Сырдарьинской области проведено комплексное клинико-лабораторное и иммунологическое обследование женщин с преэклампсией различной

тяжести, установлена связь состояния новорождённых с морфологией плаценты, определены факторы риска средней и тяжёлой форм, выявлено распределение морфологических типов плаценты по уровням цитокинов, а также показана связь повышения соотношения sFlt-1/PIGF с риском формирования деструктивного типа плаценты и критериями перехода умеренной преэклампсии в тяжёлую, что важно для прогноза и снижения акушерских осложнений.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что комплексное клинико-лабораторное и иммунологическое обследование женщин с преэклампсией различной степени тяжести может быть использовано для прогноза перинатальных исходов с учётом установленной связи состояния новорождённых с морфологическим строением плаценты; учёт факторов риска, специфичных для умеренной и тяжёлой форм преэклампсии, позволяет формировать группы наблюдения и своевременно проводить профилактику осложнений; выявленные взаимосвязи уровней прово- и противовоспалительных цитокинов и соотношения sFlt-1/PIGF с морфологическим типом плаценты обеспечивают возможность применения этих показателей как прогностических критерииев риска деструктивных изменений; разработанные биохимические и иммунологические параметры могут быть внедрены в перинатальную диагностику для предупреждения прогрессирования умеренной преэклампсии в тяжёлую форму и снижения частоты акушерских осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов, основанных на изучении клинико-иммунологических особенностей течения преэклампсии различной степени тяжести у женщин:

Утверждены методические рекомендации «Определение клинико-иммунологических критерииев прогноза акушерских осложнений у беременных женщин с преэклампсией» (утверждено на Экспертном совете Института иммунологии и геномики человека, протокол № PhD3u-t/010 от 6 марта 2024 г.). Данное исследование внедрено в практическую деятельность Ташкентского городского филиала РСНПЦЗМиР приказом №140 от 10 декабря 2024 г. и Джизакского областного филиала РСНПЦЗМиР приказом №43 от 3 декабря 2024 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения, протокол №21/21 от 7 июля 2025 г.).

первая научная новизна: социальная эффективность: Внедрение результатов исследования в практику позволило снизить частоту осложнений и перинатальных потерь у женщин с преэклампсией, улучшить здоровье матери и ребёнка, а также повысить показатель рождения здоровых детей; *экономическая эффективность:* раннее выявление женщин с преэклампсией различной степени тяжести и своевременное проведение профилактических мероприятий позволило сэкономить дополнительно 604000 сумов на каждую пациентку, одновременно снижая риск потери плода и перинатальной смертности; *заключение:* доказана важность проведения комплексного клинико-лабораторного и иммунологического обследования у женщин с преэклампсией различной степени тяжести, а также установлена прямая

зависимость морфологического строения плаценты от степени тяжести заболевания;

вторая научная новизна: социальная эффективность внедрение результатов исследования в практику позволило снизить частоту осложнений и перинатальных потерь у женщин с преэкламсией, улучшить здоровье матери и ребёнка, а также повысить показатель рождения здоровых детей; *экономическая эффективность*: раннее выявление женщин с преэкламсией различной степени тяжести и своевременное проведение профилактических мероприятий позволило сэкономить дополнительно 604000 сумов на каждую пациентку, одновременно снижая риск потери плода и перинатальной смертности; *заключение*: выявлено, что для преэклампсии средней степени тяжести характерны такие факторы риска, как хроническая артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит и первая беременность; для тяжёлой формы преэклампсии наличие преэклампсии в анамнезе, метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания;

третья научная новизна: социальная эффективность: внедрение результатов исследования в практику позволило снизить частоту осложнений и перинатальных потерь у женщин с преэкламсией, улучшить здоровье матери и ребёнка, а также повысить показатель рождения здоровых детей; *экономическая эффективность*: раннее выявление женщин с преэкламсией различной степени тяжести и своевременное проведение профилактических мероприятий позволило сэкономить дополнительно 604000 сумов на каждую пациентку, одновременно снижая риск потери плода и перинатальной смертности; *вывод*: проведено сравнительное изучение уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10) в зависимости от морфологических типов плаценты;

четвертая научная новизна: социальная эффективность: Внедрение результатов исследования в практику позволило снизить частоту осложнений и перинатальных потерь у женщин с преэкламсией, улучшить здоровье матери и ребёнка, а также повысить показатель рождения здоровых детей; *экономическая эффективность*: раннее выявление женщин с преэкламсией различной степени тяжести и своевременное проведение профилактических мероприятий позволило сэкономить дополнительно 604000 сумов на каждую пациентку, одновременно снижая риск потери плода и перинатальной смертности; *вывод*: выявлено, что повышение соотношения sFlt-1/PIGF при преэклампсии различной степени тяжести связано с риском формирования деструктивного типа плаценты.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований обсуждались на 7 научных конференциях, в том числе 2 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них: 6 журнальных статей, в том числе 4- в республиканских и 2- в зарубежных журналах, входящий в состав списка Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 114 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе «**Современные представления о патогенетических механизмах развития преэклампсии (обзор литературы)**» диссертации представлен анализ данных отечественных и зарубежных источников, в котором освещены современные представления о понятии, причинах и факторах риска плацентарной дисфункции у женщин с преэклампсией, а также о роли клеточного и гуморального иммунитета, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в формировании различных по степени тяжести форм заболевания. Описаны возможности диагностики плацентарной недостаточности и механизмы развития плацентарной дисфункции при преэклампсии. Определены аспекты проблемы, которые остаются нерешёнными или требуют дальнейшего уточнения.

Во второй главе «**Клиническая характеристика материалов и использованные методы исследования**» диссертации представлены результаты, полученные в ходе работы, проведённой в 2021–2024 годах на базе клиники Перинатального центра Сырдарьинской области. В качестве материала исследования использованы данные женщин с диагнозом преэклампсия различной степени тяжести при сроке беременности 28–38 недель, а также сведения о 30 женщинах с физиологическим течением беременности за тот же период, составивших контрольную группу.

Обследованы 120 беременных женщин и их новорожденные, проживающих в Сырдарьинском виляте. В зависимости от степени тяжести ПЭ обследованные женщины составили 2 группы – 1-я группа 75 женщин с умеренной степенью ПЭ (по данным доплерометрии) и 2-я группа - 45 женщин с ПЭ тяжелой степени.

Критерии включения, беременных женщин в исследование: беременные с признаками ПЭ (артериальная гипертензия, сопровождаемое протеинурией). Критерием исключения были беременные женщины с тяжелой экстрагенитальной и акушерской патологией и их младенцы.

Иммунологические исследования выполнялись в лаборатории иммунологии репродукции Института иммунологии и геномики человека АН РУз (директор - акад. Арипова Т.У.). В пуповинной крови новорожденных определяли клеточные, гуморальные и цитокиновые факторы иммунитета. В сыворотке крови беременных женщин определялись провоспалительные и противовоспалительные цитокины: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, а также основные маркеры ангиогенеза и антиангиогенеза: VEGF-A, PIgf, sFlt-1 и их соотношение (sFlt-1/PIgf). Все анализы выполнялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием сертифицированных тест-систем компаний «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ) и «Цитокин» (Санкт-Петербург, РФ).

Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием пакета прикладных программ Excel. После предварительной оценки правильности распределения выборок сравнение параметрических вариантов проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с расчётом вероятности ошибки (p).

В третьей главе «**Клинико-анамнестическая характеристика беременных женщин с преэкламсией**» диссертации представлены данные клинико-инструментальных и лабораторных исследований беременных женщин.

Проведен клинико-статистический анализ течения беременности у 120 женщин в III триместре беременности (28 - 38 недель) с развитием ПЭ. Было установлено, что у 75 из них наблюдалась ПЭ умеренной степени тяжести (АД 140/90, протеинурия > 0,3 до 1,0 ммоль/л), которые составили первую группу. У 45 пациенток беременность осложнилась тяжелой степенью ПЭ (АД >160/110, протеинурия > 1,0 ммоль/л), они составили вторую группу. Группой контроля служили 30 соматически здоровые женщины с физиологически протекающей беременностью. Средний возраст обследованных пациенток с ПЭ составил 26,2±4,3 лет, в группе беременных с физиологическим течением беременности – 25,8±4,7 лет.

Добропачественные новообразования шейки матки чаще встречались в анамнезе у женщин, осложненным течением ПЭ (56,0%), а у женщин с умеренной степенью развития ПЭ, этот показатель равнялся 52%. Внематочная беременность была у 2 (4%) женщин 1-ой группы и у 5 (10%) беременных 2-й группы. Женщин с бесплодием в анамнезе было 3 (6%) в контрольной группе и по 16% у беременных 1- и 2-й групп (p<0,05).

Соматические заболевания являются серьезным фактором риска и неблагоприятным фоном для развития различных осложнений беременности, в том числе и ПЭ. Так, в 1-контрольной группе беременных женщин, анемия наблюдалась у 20 (66,7%) женщин, в то время как у беременных с развитием ПЭ в I и II триместрах анемия была выявлена у 58 (77,3%) и 40 (88,9%) соответственно, по сравнению с контрольной группой. Заболевания щитовидной железы также встречались у 78% женщин, у которых беременность была осложнена ПЭ, у 46 (61,3%) беременных - в группе с умеренным течением ПЭ и у 9 (30,0%) беременных контрольной группы.

Заболевания мочевыделительной системы регистрировались в анамнезе почти у каждой второй беременной женщины с ПЭ и встречались чаще, чем в

контрольной группе, 28 (37,3%), 21 (46,7%) и 2 (6,7%), соответственно. Исследования общего анализа крови показали, статистически значимое снижение количества гемоглобина и числа эритроцитов у беременных с развитием ПЭ и тенденцию к снижению цветового показателя у женщин с умеренной степенью ПЭ. Такие изменения свидетельствуют о дальнейшем развитии железодефицитной анемии (ЖДА) данного контингента больных. Особенно выраженные изменения наблюдались у беременных 2-й группы.

Анализ репродуктивной функции показал, что у женщин с ПЭ частота беременностей больше трёх встречалась на 52,6% чаще, чем в контрольной группе ($P>0,01$). В группе здоровых беременных первая беременность отмечалась у 52%, вторая у 28%, а три и более у 20%. В первой группе (умеренная преэклампсия) первобеременными были 31 женщина (41,3%), вторую беременность имели 17 (22,7%), а третью и более 26 (34,7%). Во второй группе (тяжёлая преэклампсия) первобеременность регистрировали у 19 женщин (42,2%), вторую у 8 (17,8%), третью у 9 (11,1%), а четыре и более у 9 пациенток (20%).

Частота воспалительных заболеваний органов малого таза при ПЭ в 5-6 раз превышала показатель контрольной группы. Воспалительные процессы в матке фиксировались с равной частотой, независимо от степени тяжести ПЭ. При этом доброкачественные новообразования шейки матки гораздо чаще встречались у пациенток с тяжёлой формой, достигая 48,9%.

Частота кольпитов при ПЭ была почти одинаковой в обеих группах и составляла 72,0% и 73,3% соответственно, что значительно превышало показатель контроля.

Эктопическая беременность была зарегистрирована у 1 женщины из контрольной группы (3,3%), у 5 с умеренной преэклампсией (6,7%) и у 4 с тяжёлой формой (8,9%). Бесплодие в анамнезе отмечали у 1 пациентки (3,3%) в контроле, у 5,3% с умеренной преэклампсией и у 6,7% с тяжёлой.

Патологии щитовидной железы выявлялись как у женщин контрольной группы, так и у беременных с ПЭ. Анемия была диагностирована у 45 пациенток (60,0%) с умеренной формой ПЭ и у 32 женщин (71,1%) с тяжёлой её степенью. Заболевания щитовидной железы встречались также в контрольной группе, где они были зарегистрированы у 8 женщин (26,7%).

Патологии мочевыделительной системы регистрировались почти у каждой второй женщины с осложнённой ПЭ, что подчёркивает их высокую распространённость в данной клинической группе. Анализ структуры сопутствующей соматической заболеваемости показал, что хронический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, хронический бронхит, перенесённые инфекции COVID-19, вирусные и бактериальные заболевания, миопия и варикозная болезнь существенно чаще выявлялись у пациенток с ПЭ по сравнению с женщинами контрольной группы.

Статистический анализ подтвердил достоверно более высокую частоту соматической патологии у беременных с осложнённой преэклампсией. Лабораторные данные показали, что уровень общего белка в сыворотке крови

у женщин с тяжёлой формой ПЭ был значимо ниже, чем в контрольной группе, составляя $59,86 \pm 0,96$ г/л ($p < 0,05$). Уровень креатинина показывал тенденцию к росту, особенно у женщин с тяжёлой ПЭ, что говорило о прогрессирующем нарушении функции почек. Напротив, концентрация кальция явно снижалась: при умеренной форме ПЭ, это фиксировали у 30,3% пациенток по сравнению с контролем, а при тяжёлой данный показатель доходил до 42,8%. Уровень магния в сыворотке имел склонность к снижению. Параллельно при обеих формах преэклампсии отмечали рост концентрации мочевины, что отражало степень повреждения почечной ткани.

У женщин контрольной группы с нормальной беременностью уровень мочевой кислоты в третьем триместре составлял $(241,0 \pm 5,74)$ мкмоль/л, что полностью соответствует литературным данным.

При умеренной форме преэклампсии уровень мочевой кислоты превышал контрольные значения примерно в 1,5 раза и составлял $361,5 \pm 7,21$ мкмоль/л ($P < 0,01$) (рис.1). При тяжёлой форме этот показатель вырастал уже в 2,2 раза, достигая $530,2 \pm 8,6$ мкмоль/л ($P < 0,001$). Индивидуальный разбор случаев показал, что важным критерием служит не только абсолютное значение мочевой кислоты, но и темпы его подъёма. У некоторых пациенток концентрация увеличивалась на 20–30 мкмоль/л уже в первые сутки после госпитализации, и это можно использовать как ориентир для выбора лечебной тактики.

Если значения мочевой кислоты остаются стабильно низкими, давление нормализуется, протеинурия умеренная, а признаков гипоксии плода нет, то беременность можно пролонгировать. Но резкий рост уровня мочевой кислоты становится поводом для скорейшего родоразрешения, поскольку он может сигнализировать об усилении системного воспаления.

Среди основных показателей для оценки тяжести ПЭ ключевое место занимают артериальное давление, степень протеинурии и концентрация мочевой кислоты. Последняя обладает высокой диагностической ценностью и может использоваться как дополнительный критерий для стратификации заболевания. Наряду с классическими симптомами ПЭ гипертензией и протеинурией, уровень мочевой кислоты даёт ценную информацию для клинической оценки состояния беременной и подбора оптимальной тактики ведения.

Проведен анализ гематологических параметров обследованных беременных. Результаты исследования показали, что у беременных с ПЭ отмечается статистически значимое снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и тенденция к уменьшению цветового показателя по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью.

Количество тромбоцитов в обеих группах ПЭ также было достоверно ниже контрольных значений ($p < 0,05$). Снижение эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев обусловило уменьшение тромбокритного индекса: в 1-й группе в 1,21 раза ($p < 0,05$), во 2-й в 1,28 раза ($p < 0,05$), что отражает нарастающие гемостазиологические нарушения по мере утяжеления ПЭ.

Гематологические исследования показали наличие неспецифического воспаления у беременных. В частности, количество лейкоцитов у беременных с ПЭ статистически значимо увеличивалось в 1,26 ($P<0,05$) и 1,25 ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой, ($p<0,05$).

Однако следует сказать, что гематологические изменения, выявляемые у беременных, не могут свидетельствовать о риске ПЭ, поскольку они неспецифичны и наблюдаются при большинстве экстрагенитальных и генитальных заболеваний.

Уровень сывороточного железа находится в тесной связи с такими гематологическими параметрами, как количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и железосвязывающие белки. При физиологически протекающей беременности в третьем триместре содержание сывороточного железа составляет в среднем $14,15\pm0,74$ мкмоль/л. У пациенток с ПЭ умеренной степени тяжести отмечено достоверное повышение данного показателя по сравнению с контрольной группой, тогда как при тяжёлой форме заболевания выявляется ещё более выраженный рост концентрации сывороточного железа.

Индивидуальные значения сывороточного железа при умеренной преэклампсии колебались от 10,8 до 59,3 мкмоль/л, в то время как при тяжёлой форме нижний предел составлял 16,0 мкмоль/л, а верхний доходил до 62,7 мкмоль/л. Такие данные свидетельствуют о нарушениях метаболизма сывороточного железа при ПЭ. Его повышенный уровень отражает активацию хелатирующего пула, что связано с секвестрацией железа под действием провоспалительных цитокинов и усилением активности ксантинооксидазы в этом состоянии.

Оценка коагуляционного звена гемостаза включала определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО) и уровня фибриногена.

У беременных с преэклампсией первой группы АЧТВ снижалось до $28,36\pm0,28$ сек, что в 1,34 раза ($P<0,05$) ниже показателей контрольной группы. У женщин второй группы этот параметр уменьшался ещё сильнее в 1,75 раза ($p<0,01$) по сравнению с контролем.

Полученные данные показали, что у беременных с ПЭ по мере увеличения срока гестации фиксируется прогрессирующее сокращение АЧТВ. Во второй группе показатель снижался до $25,13\pm0,49$ сек, что в 1,47 раза ниже контрольного уровня $37,12\pm0,28$ сек ($P<0,001$). Эти изменения свидетельствуют о выраженному гиперкоагуляционном сдвиге плазменного гемостаза как при умеренной, так и при тяжёлой преэклампсии, сопровождающемся значительным укорочением времени свертывания крови по сравнению с физиологическими значениями. Протромбиновый индекс в контрольной группе составил $92,18\pm0,42\%$. У женщин с умеренной преэклампсией данный показатель повышался до $94,42\pm1,57\%$, а при тяжёлой форме достигал $101,51\pm1,33\%$. Эти данные подтверждают усиление тенденции к гиперкоагуляции у беременных с ПЭ.

Увеличение МНО отмечалось как при умеренной ПЭ ($0,97 \pm 0,01$), так и при тяжёлой ($0,98 \pm 0,03$), тогда как в контрольной группе этот показатель составлял $0,82 \pm 0,02$. Эти данные демонстрируют значимый сдвиг коагуляции во второй фазе свертывания крови в сторону гиперкоагуляции у пациенток с ПЭ. Анализ концентрации фибриногена выявил его существенный рост у женщин с ПЭ, что также подтверждает наличие гиперкоагуляционного сдвига (табл.1). В первой группе уровень фибриногена увеличивался в 1,41 раза ($P < 0,001$) и достигал $4,51 \pm 0,11$ г/л. Во второй группе его содержание повышалось в 1,73 раза ($P < 0,001$) по сравнению с контролем. Повышенный уровень фибриногена при ПЭ может рассматриваться как значимый предиктор данного состояния. Фибриноген, синтезируемый преимущественно в печени, относится к белкам острой фазы; его концентрация в крови повышается при воспалительных, инфекционных, травматических и стрессовых состояниях. На его выработку влияют инсулин, прогестерон, жирные кислоты и продукты распада фибрина, а дополнительная активация синтеза происходит в макрофагах и моноцитах под воздействием IL-6. Повышенный уровень фибриногена, ассоциированный с сердечно-сосудистыми нарушениями, увеличивает риск тромбообразования.

D-димер, являющийся продуктом деградации фибрина, также демонстрировал выраженную тенденцию к увеличению при ПЭ. У женщин с физиологически протекающей беременностью его концентрация составляла $624,8 \pm 28,3$ нг/мл, что выше показателей у небеременных и связано с ростом плода. В первой группе наблюдалась тенденция к повышению уровня D-димера - $691,3 \pm 32,6$ нг/мл. Во второй группе показатель возрастал уже в 1,56 раза ($P < 0,01$) относительно контроля, составляя $975,8 \pm 22,4$ нг/мл. Эти данные согласуются с литературными сведениями и характерны для беременных с осложнениями, а также для женщин с диабетом или почечной патологией.

D-димер рассматривается одним из ведущих маркеров активации гемостаза. Его увеличение отражает как образование фибриновых нитей, так и процессы их лизиса, позволяя оценивать риск тромбоэмболических осложнений. При тяжелой ПЭ это указывает на прогрессирование патологического процесса и вероятность развития тромботических осложнений.

В рамках исследования были проанализированы показатели липидного обмена. У беременных контрольной группы липидный профиль соответствовал нормальным значениям. Уровень триглицеридов у пациенток первой группы был статистически значимо повышен в 1,3 раза ($P < 0,05$), а при тяжёлой ПЭ (вторая группа) их концентрация увеличивалась уже в 2,28 раза ($P < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

В сыворотке крови беременных также фиксировали рост общего холестерина. Как при умеренной, так и при тяжелой форме ПЭ наблюдалась лишь тенденция к его повышению. Значимые сдвиги выявлены и в распределении холестерина лишь в содержании ЛПНП. Так его значение

достоверно превышало контрольные значения ($P<0,05$). При этом концентрация холестерина в ЛПВП оставалась в пределах нормы.

Одновременный рост триглицеридов и неблагоприятные сдвиги в липидном транспорте указывают на метаболические нарушения и склонность к ожирению и гипертензии у беременных с ПЭ.

Гематологические изменения при ПЭ, как умеренной, так и тяжёлой, имеют неспецифический характер. В ходе работы выявили тенденцию к гиперкоагуляции, затрагивающей все этапы коагуляционного гемостаза, с наибольшими отклонениями при тяжёлой форме. Уровни фибриногена и D-димера в плазме могут служить надёжными предикторами нарушений гемостаза, поскольку их рост отражает стаз в микроциркуляции системы «мать-плацента-плод». Эти сдвиги усиливают эндотелиальную дисфункцию и способствуют переходу болезни в тяжёлую стадию. Рост мочевой кислоты отражает сбой в пуриновом обмене, активацию окислительного стресса и ранние признаки гемодинамических проблем в почках, что делает этот показатель ценным индикатором риска неблагоприятного течения беременности.

Анализ исхода беременности и родов у женщин с ПЭ показал, что наряду с основным заболеванием у данного контингента гораздо чаще встречались акушерские осложнения, как во время беременности, так и во время родов и после родовом периоде. Как видно из данных таблицы 1, наиболее характерным акушерским осложнением для ПЭ оказалась угроза преждевременных родов и дородовое излитие вод. Так, если при умеренной ПЭ угроза преждевременных родов составил 18,7%, тогда как при тяжелой ПЭ он встречался в 2 раза чаще и достигал 48,9% (таблица 1).

Таблица 1.
Исход беременности и родов у женщин с преэкламсией, абс/%

Акушерская патология	Контр.гр., n=30	Умеренная ПЭ, n=75	Тяжелая ПЭ, n=45
Угроза преждевременных родов	-	14/18,7	22/48,9
Дородовое излитие вод	7/23,3	15/20,0	20/42,2
Неудовлетворительный прогресс родов	-	16/21,3	11/24,4
Оперативное родоразрешение	2/6,7	10/13,3	21/46,7
Послеродовые кровотечения	-	2/2,7	5/11,1

Боолее тяжелое течение ПЭ сопровождалось ростом числа случаев дородового излития вод (20,0% и 42,2% соответственно). Почти каждый второй случай тяжелой ПЭ завершился родами оперативным путем. Что касается умеренной ПЭ, в данной группе частота операции кесарево сечения был в 2 раза чаще, чем в контрольной группе и составил 13,3 и 6,7% соответственно.

Так как, на сегодняшний день единственным методом лечения тяжелой ПЭ является досрочное родоразрешение, нами был проведен анализ сроков родоразрешения при данной патологии. Из 120 женщин с умеренной и тяжелой ПЭ, в сроках до 34 недель были родоразрешены 7 женщин с тяжелой ПЭ и 3 женщины с умеренной формой ПЭ. Надо отметить, что если в группе с тяжелой ПЭ показаниям к досрочному родоразрешению явилась тяжелая ПЭ, то в группе с умеренной ПЭ, преждевременные роды до 34 недель произошли спонтанно. Ниболее часто беременные с тяжелой ПЭ были родоразрешены в сроки 35-37 недель (66,7%), тогда как в группе с умеренной ПЭ беременные рожали в сроке 38-41 неделя (74,7%). Большая частота встречаемости преждевременных родов обосновлены как ПЭ, так и высокой частотой угрозы преждевременных родов приводит к рождению недоношенных детей, что отрицательно отражается на показателя перинатальной заболеваемости и смертности.

Следующим этапом наших исследований было изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов у беременных женщин с ПЭ в зависимости от тяжести течения заболевания. Результаты наших исследований представлены в таблице 1. 1-ю группу составили женщины с ПЭ умеренной степени тяжести, а 2-я группа состояла из женщин с тяжелой формой ПЭ. Результаты проведенных исследований показали, что уровень IL-1 β был достоверно ниже при здоровой беременности, по сравнению с данными пациенток (табл.2). У женщин с умеренным развитием ПЭ (1-я группа) уровень IL-1 β был достоверно выше, чем у женщин контрольной группы, ($P<0,05$), а у женщин, у которых уже развилась более тяжелая степень ПЭ (2-я группа) наблюдалось более выраженное повышение уровня IL-1 β , ($P<0,01$) (таблица 2).

Таблица 2.
Уровни про-и противовоспалительных цитокинов у обследованных женщин

Цитокины, пг/мл	Контр. группа, n=30	Умеренная ПЭ, n=75	Тяжелая ПЭ, n=45
IL-1 β	163,53 ± 8,13	171,64 ± 5,61*	263,38 ± 7,56*^
IL-6	53,35 ± 2,03	71,19 ± 3,15*	83,26 ± 3,37*
IL-8	21,92 ± 1,24	27,16 ± 1,24*	32,47 ± 1,58*
IL-4	147,6 ± 10,13	125,3 ± 9,12*	102,1 ± 8,93*
IL-10	39,8 ± 1,95	29,6 ± 1,64*	21,7 ± 1,21*

Примечание: *Значения достоверны по отношению к контрольной группе ^Значения достоверны по отношению к 1-й группе ($p<0,05$ – 0,001)

Синтез IL-6 у женщин с физиологически протекающей беременностью в среднем составил 53,35 ± 2,03 пг/мл. При умеренном развитии ПЭ уровень IL-6 был достоверно повышен, ($p<0,05$). Максимальное значение IL-6 наблюдалось у беременных с более тяжелой степенью ПЭ, которое составило в среднем 83,26 ± 3,37 пг/мл, ($p<0,01$).

У беременных с ПЭ умеренной степени уровень VEGF A был снижен почти в 1,5 раза и составил $89,8 \pm 5,3$ пг/мл, что указывает на начальные нарушения ангиогенеза. В группе с преэкламсией тяжелой степени уровень VEGF A был еще более снижен почти в 1,6 раза и составил $73,7 \pm 4,8$ пг/мл (таблица 3).

Таблица 3.

Показатели проангиогенных и антиангиогенных факторов у беременных женщин в сроках 28-38 недель гестации, пг/мл

Показатели	Контрольная группа n=30	Беременные с преэкламсией	
		1-я группа n=75	2-я группа n=45
VEGF A	$120,7 \pm 8,6$	$89,8 \pm 5,3^*$	$73,7 \pm 4,8^{*^{\wedge}}$
PIGF	$291,3 \pm 11,3$	$78,6 \pm 6,2^*$	$50,5 \pm 5,4^{*^{\wedge}}$
sFlt-1	$1971,9 \pm 67,8$	$2295,8 \pm 49,6^*$	$3224,3 \pm 78,2^{*^{\wedge}}$
sFlt-1/PIGF	$6,8 \pm 1,2$	$31,7 \pm 2,6^*$	$44,5 \pm 3,9^{*^{\wedge}}$

Примечание: *Значение достоверно относительно контрольной группы

[^]Значения достоверны относительно 1-й группы ($p < 0,05 - 0,001$)

PIGF, плацентарный фактор роста, который также способствует ангиогенезу, был значительно снижен у беременных с преэкламсией. В первой группе (с умеренной преэкламсией) он был снижен в 3,7 раза. Во второй группе (с тяжелой преэкламсией) уровень PIGF был снижен почти в 5,8 раза.

sFlt-1 – антиангиогенный фактор, который связывает VEGF A и PIGF, предотвращая их взаимодействие с рецепторами. У беременных с умеренной преэкламсией (1-я группа) наблюдалось повышение уровня sFlt-1, что свидетельствует о умеренной активации антиангиогенных механизмов. Однако во 2-й группе (с тяжелой преэкламсией) уровень sFlt-1 значительно повышался – почти на 30% по сравнению с контрольной группой. Это увеличение sFlt-1 приводит к сильной блокировке VEGF A и PIGF, что способствует выраженным сосудистым нарушениям.

Соотношение sFlt-1/PIGF – важный маркер, отражающий баланс между антиангиогенными и проангиогенными факторами. В первой группе, где беременные с ПЭ умеренной степени тяжести, соотношение sFlt-1/PIGF было увеличено в 4,7 раза. Во второй группе (тяжелая преэклампсия) это соотношение возросло более чем в 5 раз. Значительное увеличение соотношения sFlt-1/PIGF отражает выраженное доминирование антиангиогенных факторов и является предиктором тяжелого течения ПЭ.

В четвёртой главе «Клинико-иммунологические особенности новорождённых в зависимости от типа плаценты» диссертации приведены результаты изучения морфологических особенностей ткани плаценты, клинических характеристик новорождённых в зависимости от морфологического типа плаценты, а также данные о факторах клеточного и

гуморального звена иммунной системы в пуповинной крови новорождённых в зависимости от морфологического типа плаценты.

Морфологический анализ плацент от женщин с ПЭ выявил типичные изменения. Со стороны ворсинчатого дерева и амниона наблюдались вакуольная дистрофия и расслоение амниотической оболочки. Часто встречались пролиферирующие синцитиальные узлы, значительные отложения фибринOIDных масс и фибринOIDное перерождение отдельных ворсин. В процессе морфологического анализа плаценты мы выделили три основных типа её строения: нормальный, компенсаторный и деструктивный. Нормальный тип отличается чёткой дольчатостью, хорошо сформированной системой первичных (стволовых) и вторичных (терминальных) ворсин, а также полноценной капиллярной сетью в терминальных ворсинах.

Компенсаторные изменения включали клеточные реакции, проявляющиеся увеличением числа и размера синцитиальных узлов, а также развитием некротических процессов. Сосудистая система таких плацент демонстрировала разрастание терминальных ворсин, образование дочерних ворсин и увеличение числа капилляров в конечных ворсинах, что свидетельствует о попытках компенсировать нарушения кровотока.

Деструктивный тип плаценты характеризовался выраженным морфологическими нарушениями, включая фибринOIDный некроз, обширные отложения фибринOIDа в интервиллезном пространстве, накопление солей кальция в строме ворсин, склероз сосудов различной степени выраженности и формирование псевдоинфарктов. Подобный комплекс изменений нередко сочетался с экстрагенитальной патологией у беременных, в том числе анемией и нарушениями функций щитовидной железы. Совокупность этих факторов, в том числе осложнённое течение беременности, могла усиливать нарушение плацентарных механизмов адаптации и способствовать развитию ПЭ.

Морфологическое исследование плацент у женщин с умеренной ПЭ выявило разные варианты структурных изменений: у 40 пациенток (53,3%) плацента соответствовала нормальному типу; у 21 женщины (28,0%) определялся компенсаторный тип; у 14 обследованных (18,7%) регистрировались деструктивные изменения.

При анализе плацент у женщин с тяжёлой ПЭ нормальный тип встречался всего у 5 (11,1%). Компенсаторные изменения отмечали у 14 пациенток (31,1%), а деструктивный тип у 26 (57,8%). В целом среди всех обследованных с преэкламсией нормальная плацента была у 45 женщин. Компенсаторный тип наблюдался у 35, а деструктивный тип – у 40 женщин, что наглядно показывает, насколько морфологические сдвиги зависят от степени тяжести заболевания.

Сравнительный анализ степени деструктивных изменений плаценты с состоянием новорожденного показал, что чем глубже деструкции в плаценте, тем тяжелее состояние новорожденного. Так, нами было проанализированы 45 (37,5%) нормальных плацент, 35 (29,2%) компенсаторных и 40 (33,3%)

деструктивных плацент, которые принадлежали родильницам, как тяжелой, так и умеренной преэклампсии.

Выраженные морфологические нарушения плаценты фиксировали в обеих группах, и они проявлялись в снижении количества терминальных ворсин, что указывало на задержку её созревания. У подавляющего большинства пациенток (93,7% и 92,6%) выявляли признаки незрелости ворсинчатого дерева: промежуточные и склерозированные ворсины, а также неравномерное развитие котиледонов. В строме почти у половины женщин отмечалось избыточное отложение фиброна (68,2% и 70,3%), что приводило к слипанию ворсин, уменьшению сосудистых элементов и появлению зон без синцитиотрофобласта. В областях выраженного склероза часто встречались тромбозы, очаги белого некроза и окклюзия лимфатических сосудов.

У женщин с преэкламсией ворсины приобретали неправильную, извилистую форму, что говорило о нарушениях в их нормальном развитии. Преобразование цитотрофобласта в синцитий шло неполноценно, из-за чего оставались участки незрелого цитотрофобласта. Молодые ворсины отчасти брали на себя компенсаторную функцию, но их активности не хватало для поддержания оптимального маточно-плацентарного кровотока. В итоге на поздних сроках функциональный потенциал плаценты заметно снижался.

При изучении сосудистого русла ворсин в каждом втором случае регистрировали псевдоинфаркты 52,3% в первой группе и 53,7% во второй. Они возникали из-за прекращения кровотока в ворсинных сосудах, что исключало эти зоны из межворсинчатого кровообращения.

Высокая частота экстрагенитальных заболеваний, включая анемию и проблемы с щитовидной железой, а также осложнения текущей беременности, вероятно, создавали дополнительные предпосылки для выраженных нарушений плацентарной функции.

Морфологическое исследование также показало, что у 30% пациенток с нарушениями кровотока в артериях пуповины выявлялись макро- и микроскопические инфаркты плаценты разной давности. Площадь поражённых зон варьировалась от 8% до 20% поверхности плаценты, прилегающей к материнской стороне. Изменения в сосудистой структуре ворсин были преимущественно локальными и ограничивались отдельными сегментами, что указывало на сегментарный тип повреждения плаценты.

Среднетяжёлое состояние отмечали у 47 детей (39,2%), а тяжёлое у 19 новорождённых (15,8%). В контрольной группе частота среднетяжёлых состояний составила 8 случаев (26,7%), тяжёлых случаев не было.

Морфологическое исследование плацент выявило значительные различия между группами. Из 120 женщин с ПЭ нормальная плацента была зафиксирована у 45 женщин (37,5%), компенсаторный тип плаценты был выявлен у 35 женщин (29,2%), а у 40 женщин – деструктивный тип плаценты (33,3%).

Анализ показал, что при деструктивных изменениях плаценты лишь 10,6% новорождённых находились в состоянии средней тяжести, а 89,5%

оценены как тяжелое состояние. Детей с удовлетворительным состоянием не было.

Что касается анализа состояния новорожденных с компенсаторным типом плаценты, то в большинстве случаев (61,7%) дети родились в состоянии средней тяжести или удовлетворительном (24,07%). Всего в 10,5% случаях состояние новорожденных было оценено как тяжелое.

В группе с нормальной плацентой эти показатели выглядели лучше: 75,9% детей родились в удовлетворительном состоянии и 27,7% в состоянии средней тяжести.

В основной группе нормальная структура плаценты установлена всего в 10 случаях (8,3%); компенсаторные изменения у 42 (35,0%), а деструктивные у 68 плацент (56,7%). В контрольной группе доля нормальной морфологии была гораздо выше 21 случай (52,5%); компенсаторный тип встречался в 13 наблюдениях (32,5%), а деструктивный только в 7 (17,5%). Соотношение нормального и деструктивного типов плаценты составляло 1:7 в основной группе и 3:1 в контрольной.

При деструктивном типе плаценты наиболее часто (54,5%) отмечен средний вес новорожденного - $2598,0 \pm 82,48$ г, что было достоверно ниже, чем в группе как с нормальным, так и компенсаторным типом плаценты.

Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни в группе с компенсаторным типом плаценты была в среднем $6,50 \pm 0,23$ балла, что сопоставимо с контролем $6,66 \pm 0,4$ балла ($P > 0,05$). Однако частота новорожденных, родившихся в состоянии тяжелой или средней асфиксии, существенно превышала в группе с деструктивным типом плаценты, что указывает на более высокую функциональную нагрузку на плод при деструктивном типе плаценты.

По данным ультразвукового исследования головного мозга признаки гипоксических поражений ЦНС были выявлены у 19,6% новорожденных, рожденных от женщин с компенсаторным и деструктивным типом плаценты. В контрольной группе подобных отклонений не наблюдалось.

Доля новорожденных с признаками синдрома отставания роста плода (СОРП) при деструктивном типе плаценты она составляла $33,3 \pm 5,7\%$, а при компенсаторном типе плаценты $21,53 \pm 5,0\%$ ($P > 0,05$). Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у детей от матерей с компенсаторными изменениями плаценты была $6,00 \pm 0,1$ балла и статистически не отличалась от контроля $6,66 \pm 0,4$ балла ($P > 0,05$).

Полученные результаты подтверждают, что нормальный рост плода и благополучное течение беременности напрямую зависят от полноценной работы плаценты с сохраненной структурой и морфометрическими параметрами. Патологические изменения, выявленные в плацентах женщин с разными формами преэклампсии, создавали неблагоприятный фон для внутриутробного развития и заметно ухудшали состояние новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Ихучение цитокинового статуса показало, что уровень IL-1 β был достоверно выше при компенсаторном типе плаценты, по сравнению с

нормальным типом ($p<0,05$). А при деструктивном типе уровень IL-1 β был еще выше, чем при нормальном и компенсаторном типах плаценты ($P<0,01$) и ($p<0,05$). Уровень IL-8 оказался в 1,5 раза выше в группе с деструктивным типом плаценты, чем в группе с нормальным типом ($P<0,01$). Уровень IL-6 также был значимо выше как при компенсаторном типе, так и при деструктивном типе плаценты, ($p<0,01$).

Анализ результаты по изучению противовоспалительных цитокинов – IL-4 и IL-10 установил, что уровень противовоспалительных цитокинов был различным в зависимости от типа плаценты. Так, при компенсаторном типе плаценты уровень этих цитокинов было достоверно ниже, чем при нормальной плаценте, ($p<0,01$). При деструктивном типе плаценты эти цитокины были еще ниже, почти в 2 раза ($p<0,001$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что изменения, происходящие в плаценте, отражаются и на состоянии иммунной системы.

В пятой главе «**Взаимосвязь состояния здоровья, уровня цитокинов, ростовых факторов с морфологическим типом плаценты в прогнозировании здоровья новорожденного**» диссертации представлены результаты клинических характеристик и течение беременностей у женщин с различными типами плаценты и были изучены уровни цитокинов и факторов роста в зависимости от морфологического типа плаценты.

В зависимости от типа плаценты, женщины были разделены на 3 группы: 1-я группа – 45 женщин с нормальным типом плаценты. 2-ю группу составили 35 женщин с компенсаторным типом плаценты и 3-я группа – 40 женщин с деструктивным типом плаценты.

Проведенный сравнительный анализ состояния плаценты и течения беременности, родов и послеродового периода показал, что у женщин с компенсаторным типом плаценты чаще встречаются эндокринные заболевания (40,0%), инфекция мочевого тракта (34,4%). В первой половине беременности у данной категории женщин чаще регистрируется ранний токсикоз беременности (31,4%) и угроза преждевременных родов (20,0%). В родах у рожениц с компенсаторным типом плаценты чаще встречается дородовое излитие вод (31,4%) и тазо-головная диспропорция (25,7%).

Необходимо отметить, что у женщин с нормальным типом плаценты также у каждой пятой встречалось дородовое излитие вод (22,5%).

Срок беременности в группе с деструктивным типом плаценты в среднем достигал $36,2\pm0,2$ недели, что достоверно ниже срока родоразрешения у пациенток с нормальным и компенсаторным типом плаценты. В группе родильниц с деструктивным типом плаценты у каждой второй встречалась инфекция мочевого тракта (52,5%). Также в данной группе у каждой трети отмечены заболевания ССС и эндокринные заболевания (40,0%), что отрицательно сказалось на формировании и функционировании фето-плацентарной системы.

В первой половине гестации разные осложнения отмечали у 24 женщин (60,0%) с деструктивным вариантом строения плаценты. Чаще всего

встречался ранний токсикоз у 14 пациенток (35,0%). Угроза самопроизвольного прерывания беременности фиксировали в 37,5% случаев, что было в 1,5 раза чаще, по сравнению с пациентками с морфологически нормальной плацентой. Во второй половине беременности частота угрозы преждевременных родов в группе с деструктивными нарушениями плаценты оказалась выше, более 3,5 раза (55,0%) в сравнении с нормальной структурой плацентарной ткани. Такая высокая частота преждевременных родов может объясняться резким нарушением в системе мать-плацента-плод, что приводит к повышению выработке простагландинов, которые приводят к гипертонусу матки и прерываниям беременности.

В родах и послеродовом периоде у женщин с деструктивным типом плаценты почти у каждой второй встречался дородовое излите вод и неудовлетворительный прогресс родов (47,5 %). Отмечена высокая оперативная активность при деструктивном типе плаценты, что составило 52,5%, что почти в 8 раз выше показателей родильниц с нормальным типом плаценты. В данной группе также отмечено высокая частота послеродовых кровотечений (12,5%), что в основном было обусловлено атонией матки.

Беременность у женщин с деструктивным типом плаценты характеризовалась не только высокой частотой соматической и акушерской патологии, также в данной группе отмечалось высокая частота детей, рожденных в тяжелом состоянии.

Таким образом, чем выраженнее морфологические и структурные поражения плаценты у женщин с ПЭ, тем чаще встречаются акушерские осложнения и рождаются дети в тяжелом состоянии.

Анализ результатов изучения цитокинового статуса в зависимости от строения типа плаценты показал, что уровень IL-1 β у женщин с компенсаторными и деструктивными изменениями плаценты был значительно выше, чем у пациенток с нормальной структурой: 165,4 \pm 8,3 пг/мл и 258,7 \pm 9,2 пг/мл против 159,7 \pm 7,8 пг/мл соответственно ($P<0,01$).

При компенсаторных и особенно деструктивных типах плаценты уровень IL-6 в периферической крови заметно растёт по сравнению с женщинами, у которых плацента имеет нормальное морфологическое строение: 71,19 \pm 3,15 и 83,26 \pm 3,37 против 53,35 \pm 2,03 пг/мл соответственно ($P<0,01$). Это подтверждает активацию системного воспалительного ответа при нарушениях в структурной организации плаценты.

Нормальное течение беременности отличает преобладание IL-4 в децидуальной ткани, что связано с доминированием гуморального иммунитета над клеточным. Однако в нашем исследовании уровень IL-4 у женщин с компенсаторным типом плаценты имел тенденцию к снижению, а у пациенток с деструктивным типом падение было достоверным и составляло 102,1 \pm 3,7 пг/мл против 95,4 \pm 8,93 пг/мл ($P<0,01$).

При компенсаторном типе плаценты наблюдалась тенденция к росту уровня IL-8, а при деструктивном типе концентрация его достоверно увеличивалась и достигала 36,5 \pm 1,6 пг/мл ($P<0,01$). Такой подъём IL-8 связан

с интенсивными процессами ремоделирования соединительной ткани, которые происходят при созревании шейки матки перед родами.

Противовоспалительный цитокин IL-10 у женщин с деструктивным типом плаценты имел достоверно более низкий уровень по сравнению с группами нормальной и компенсаторной плаценты.

Полученные результаты подтверждают, что система «мать-плод-новорождённый» крайне уязвима к факторам, провоцирующим ПЭ, а плацента служит ценнейшей моделью для изучения влияния таких неблагоприятных факторов на человеческий организм.

Анализ уровня ростовых факторов показал, что у женщин с компенсаторными изменениями концентрация PIGF снижалась примерно в 1,7 раза по сравнению с контролем ($p<0,01$). При деструктивном типе падение уровня PIgf было гораздо более выраженным и достигало почти четырёхкратной разницы $81,7\pm4,8$ пг/мл против $324,6\pm12,6$ пг/мл ($p<0,001$). Недостаточный синтез PIgf ассоциируется с нарушениями роста и развития плода, включая задержку внутриутробного развития, повышенный риск асфиксии во время родов.

Уровень sFlt-1 при нормальном течении беременности остаётся относительно стабильным до 33–36 недель гестации. Однако его подъём часто служит сигналом развития патологических состояний. В нашем исследовании у женщин с нормальным типом плаценты типичный уровень sFlt-1 составлял $2397,2\pm19,1$ пг/мл. У пациенток с компенсаторными изменениями наблюдалась тенденция к его росту, а при деструктивном типе плаценты концентрация была достоверно выше и достигала $3548,3\pm23,4$ пг/мл ($p<0,01$).

Стоит подчеркнуть, что повышение уровня sFlt-1 может регистрироваться за несколько недель до появления клинических симптомов ПЭ, что определяет его высокую прогностическую ценность.

Особый интерес вызывает анализ соотношения sFlt-1 и PLGF. Для нормального типа плаценты типичным является соотношение 7,38, в то время как при деструктивном типе этот показатель возрастает в 6,4 раза ($P<0,001$). Это подтверждает, что соотношение уровней sFlt-1 и PIgf выступает более информативным прогностическим критерием развития ПЭ, чем оценка каждого из этих показателей в отдельности.

Таким образом, исход беременности и родов у женщин с ПЭ, напрямую зависит от морфофункционального состояния плаценты, которая играет центральную роль в системе взаимодействия «мать-плацента-плод». Глубокое изучение клинико-иммунологических факторов, приводящих к плацентарной дисфункции при ПЭ, позволит не только обеспечить своевременно и персонализированную помочь женщине и ребёнку, но и улучшить раннюю диагностику характера течения ПЭ, что является важным как для науки, так и для практической деятельности врача.

ВЫВОДЫ

1. В общей структуре акушерской патологии по Сырдарынскому вилояту ПЭ занимает второе место после ЖДА, среди причин Нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения. Среди беременных с НМППК, ПЭ встречается частотой от 8- до 10,4 % случаев. Из числа обследованных беременных женщин, в среднем у 62,5% наблюдается преэклампсия умеренной степени развития и у 37,5% беременных - тяжелая преэклампсия.

2. Тяжесть течения ПЭ ассоциируется с повышением частоты угрозы преждевременных родов (30,0%), дородовым излитием околоплодных вод (33,3%), нудовлетворительным прогрессом в родах (22,5%) и ростом частоты оперативного родоразрешения (27,5%). Чем тяжелее течение ПЭ, тем выше показатели рождения недоношенных детей.

3. Морфологический анализ плаценты показал, что нормальный тип плаценты выявлен у 37,5% женщин с ПЭ, компенсаторный — у 29,2%, деструктивный — у 33,3%. Деструктивный тип плаценты ассоциирован с худшими неонатальными исходами и более выраженными изменениями клеточного, гуморального и цитокинового статуса в пуповинной крови у новорожденных.

4. ПЭ характеризуется достоверными изменениями цитокинового профиля: повышение провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8) и снижение противовоспалительных (IL-4, IL-10) с максимальными отклонениями при тяжёлой форме ($P<0,01$).

5. Анализ уровней ангиогенных (VEGF-A и PLGF) и антиангиогенных (sFlt-1) факторов у беременных с ПЭ демонстрирует значительные и зависящие от тяжести заболевания изменения. Уровень VEGF-A снижается в 1,3 раза при умеренной форме ПЭ и в 1,6 раза при тяжелой форме. Снижение PLGF более выражено, достигая 3,7-кратного уменьшения при умеренной ПЭ и 5,8-кратного уменьшения при тяжелой ПЭ. Уровень растворимого рецептора sFlt-1 характеризуется разнонаправленными изменениями в зависимости от степени тяжести: при умеренной ПЭ наблюдается снижение его уровня в 1,37 раза, а при тяжелой ПЭ – повышение в 1,3 раза.

6. Установлены пороговые значения биохимических и ангиогенных маркеров, позволяющие прогнозировать развитие ПЭ в доклинической стадии заболевания. Развитие тяжёлого течения ПЭ, сопровождается повышением уровня D-димера (свыше 830 нг/мл), мочевой кислоты (более 180 мкмоль/л), sFlt-1 (выше 2600 пг/мл), снижение уровня PLGF (менее 60 нг/мл), а также увеличение соотношения sFlt-1/PLGF выше 18. Полученные данные являются важными прогностическими критериями для своевременной диагностики ПЭ и усугубления ее течения.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL UNDER THE SCIENTIFIC
COUNCIL FOR THE AWARD OF ACADEMIC DEGREES
DSc 06/2025.27.12.Tib.05.02 AT THE BUKHARA STATE MEDICAL
INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI IBN SINO**

**CENTER FOR DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL QUALIFICATIONS
OF MEDICAL WORKERS**

SADIKOVA KHANIFA ZAKIROVNA

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EVALUATION OF THE “MOTHER-FETUS” SYSTEM IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA

**14.00.01 – Obstetrics and Gynecology
14.00.36 – Allergology and Immunology**

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

BUKHARA-2026

The theme of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under № B2024.3.PhD/Tib4817.

The dissertation Doctor of Philosophy (PhD) was performed at the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers.

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

Scientific consultant:

Yeshimbetova Gulsara Zakirovna
Doctor of Medical Science, Professor

Musakhodjaeva Diloram Abdullaevna
Doctor of Biological Science, Professor

Official opponents:

Khamdamova Mukhayo Tukhtasinovna
Doctor of Medical Science, Professor

Sinbertsev Andrey Semenovich
Doctor of Medical Science, Professor

Leading organization:

Samarkand State Medical University

The dissertation defense will be held at the one-time meeting of the Scientific Council under the Scientific Council of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino under the number DSc 06/2025.27.12.Tib.05.02 on “ ____ ” 2026 at the Bukhara State Medical Institute (address: 100060, Uzbekistan, Bukhara, st. Gizhduvaniy, 23. Phone/fax: (0365) 223–5000).

The dissertation can be viewed at the Information and Resource Center of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (registered under number ____). (address: 100060, Uzbekistan, Bukhara, st. Gizhduvaniy, 23. Phone/fax: (0365) 223–5000).

The dissertation abstract was distributed on “ ____ ” _____, 2026.

(Registered minutes No. _____ dated “ ____ ” _____, 2026).

D.T. Xodjieva

Chairperson of the Science Council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.Sh. Ahmedova

Scientific Secretary of the Scientific Council for the Award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

G.A. Ikhtiyarova

Chairperson of the Academic Seminar at the Science Council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

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

The aim of the study – clinical and immunological assessment of the “mother–fetus” system in women with preeclampsia.

The object of the study was 120 pregnant women at 28–38 weeks of gestation who were observed between 2021 and 2024 at the clinic of the Perinatal Center of the Syrdarya region; the control group consisted of 30 women with a physiological course of pregnancy of the same gestational age.

The scientific novelty of the research is as follows:

a comprehensive clinical, laboratory, and immunological examination was carried out in women with preeclampsia of varying severity, and a direct relationship between the health status of newborns and the morphological structure of the placenta was proven;

depending on the severity of preeclampsia, risk factors were identified: for the moderate form – chronic arterial hypertension, chronic pyelonephritis, first pregnancy; for the severe form – a history of preeclampsia, metabolic disorders, cardiovascular diseases;

a comparative study of the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10) was conducted depending on the morphological types of the placenta, showing that the normal type was found in 37.5% of women, the compensatory type in 29.2%, and the destructive type in 33.3% of patients with preeclampsia;

a relationship was established between an increase in the sFlt-1/PIGF ratio in preeclampsia of varying severity and the risk of developing the destructive type of placenta, and an algorithm for perinatal diagnosis and preparation for delivery aimed at reducing the frequency of complications during labor and in the postpartum period was developed.

Research objectives:

To study the frequency and features of pregnancy in women with varying degrees of PE living in the Syrdarya region;

To study the morphological changes in the placenta in mothers who have experienced PE of varying degrees of development;

determine the serum level of inflammatory factors (pro- and anti-inflammatory cytokines), as well as growth factors (VEGF, PIGF, sFlt-1) in women with PE of varying degrees of development;

propose criteria for early diagnosis of preeclampsia based on clinical and immunological studies.

The object of the study were 120 pregnant women with a gestational age of 28-38 weeks, observed in 2021-2024 at the clinic of the Perinatal Center of the Syrdarya region; the control group consisted of 30 women with a physiological course of pregnancy of the same period.

The subject of the study was peripheral blood samples obtained for the purpose of assessing cytokine status, hormonal and biochemical parameters; for the quantitative determination of the main groups.

The structure and volume of the dissertation. The composition of the dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 114 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Мусаходжаева Д.А, Садыкова Х.З., Ешимбетова Г.З. Особенности течения преэклампсии у женщин Сырдарьинского вилоята РУз // Журнал теоретической и клинической медицины- Ташкент, 2023.- № 6. - С. 75-78. (14.00.00; № 2).
2. Мусаходжаева Д.А, Садыкова Х.З., Файзуллаева Н.Я., Жураева Д.М. Бачадон-йўлдош-ҳомила қон айланишининг васкуляр дисфункциясидаги иммунопатогенези // Журнал теоретической и клинической медицины- Ташкент, 2023. № 3. - С. 112-119. (14.00.00; № 20).
3. Мусаходжаева Д.А, Садыкова Х.З., Ешимбетова Г.З., Рустамова Н.Б. Уровень цитокинов у женщин с преэклампсией // Журнал теоретической и клинической медицины- Ташкент, 2023. - № 4. - С. 260-272. (14.00.00; № 20).
4. Мусаходжаева Д.А, Садыкова Х.З., Файзуллаева Н.Я., Жураева Д.М. Иммунопатогенез при васкулярной дисфункции маточно-плацентарно-плодового кровообращения // Тиббиётда янги кун. - Бухара, 2023. - № 4 (54). - С. 177-186. (14.00.00; № 22)
5. Musakhodjaeva D.A., Sadikova X.Z., Yeshimbetova G.Z. The role of the immune system in the formation of endothelial dysfunction in case Prognostik Biomarkers of PRE-Eclampsia in Pregnant Women // Journal of Advanced Zoology. - 2024. - 44 (S7). - P. 1-6. (Web of Science)

II бўлим (II часть; II part)

1. Musakhodjaeva.D.A, Fayzutlaeva.N.Ya, Yeshimbetova.G.Z, Sadikova.X.Z, The role of the immune system in the formation of endothelial dysfUnction in case of violation of the uteroplacental blood circulation, European Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 2023, 10 (4), 430436 https://storage.googleapis.com/journaluploads/ejpmr/article_issue/1680588803.pdf 430—436
2. Ешимбетова Г.З., Мусаходжаева Д.А., Садыкова Х.З. Уровень про-и противовоспалительных цитокинов у женщин с нарушениями в системе мать-плацента-плод // Ежегодная Международная Научно-Практическая Конференция «Актуальные вопросы медицины» и «IV спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения» - Азербайджан, 2023.- С. 66-67.
3. Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Садыкова Х.З. Цитокиновый каскад у беременных женщин с преэклампсией // Журнал теоретической и клинической медицины.-Узбекистан, 2023. -№ 4. С.299.
4. Ешимбетова Г.З., Мусаходжаева Д.А., Садыкова Х.З. Характеристика

про-и противовоспалительных цитокинов при нарушениях в системе мать-плацента-плод // Журнал Проблемы дефицита железа у женщин в разные периоды жизни. Материалы научно-практической конференции. Узбекистан, 2023. - С.107.

5. Мусаходжаева Д.А, Садыкова Х.З. Нарушение цитокинового баланса у беременных женщин с преэклампсией // Журнал Российского научного общества иммунологов - Россия, 2024.- № 4. - С. 859-864.

6. Ешимбетова Г.З., Мусаходжаева Д.А., Садыкова Х.З., Шаикрамова Н.Х. Определение клинико-иммунологических критериев прогноза акушерских критериев прогноза акушерских осложнений у беременных женщин с преэклампсией // Методические рекомендации Ташкент, 2024.- С.31.

7. Мусаходжаева Д.А, Садыкова Х.З., Ешимбетова Г.З. Annual International Scientific-Practical Conference "Medicine Pressing Questions" And "Satellite Forum On Public Health And Healthcare Politics", Республиканский центр повышения квалификации медицинских кадров МЗ РУз «Цитокиновый статус у беременных с преэклампсией» С.1-14.

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

Bosishga ruxsat etildi: 15.01.2026 yil. Bichimi 60x84 1/16,
«Times New Roman» garniturada raqamli bosma usulida bosildi.
Shartli bosma tabog‘i 3,2. Adadi: 50 nusxa. Buyurtma №10.
Guvochnoma №1331551. 02.02.2021.

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