

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
14.07.2016.Тиб.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАТЯКУБОВА САЛОМАТ АЛЕКСАНДРОВНА

**ГЕСТАЦИОН ГИПЕРТЕНЗИЯ КУЗАТИЛГАН
ҲОМИЛАДОРЛАРДА ПРЕНАТАЛ АСОРАТЛАР
ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА ИСТИҚБОЛИНИ БЕЛГИЛАШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология
(тиббиёт фанлари)

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2016

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Матякубова Саломат Александровна Гестацион гипертензия кузатилган ҳомиладорларда пренатал асоратлар профилактикаси ва истиқболини белгилаш	3
Матякубова Саломат Александровна Прогноз и профилактика пренатальных осложнений у беременных с гестационной гипертензией	29
Matyakubova Salomat Aleksandrovna Prognosis and prophylaxis of prenatal complications in pregnant women with gestational hypertension	53
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of publication works.....	77

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
14.07.2016.Тиб.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАТЯКУБОВА САЛОМАТ АЛЕКСАНДРОВНА

**ГЕСТАЦИОН ГИПЕРТЕНЗИЯ КУЗАТИЛГАН
ҲОМИЛАДОРЛАРДА ПРЕНАТАЛ АСОРАТЛАР
ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА ИСТИҚБОЛИНИ БЕЛГИЛАШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология
(тиббиёт фанлари)

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2016

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.3-4Тиб9 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) веб-саҳифанинг www.tashpmi.uz ҳамда “ZiyoNet” ахборот-таълим портали www.ziyounet.uz манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Аюпова Фариди Мирзаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Замалева Роза Семеновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Каримова Феруза Джавдатовна
тиббиёт фанлар доктори, профессор

**Етакчи
ташкilot:**

«Н.И.Пирогов номидаги Россия миллий тадқиқот тиббиёт университети» Олий касб-ҳунар таълими давлат бюджет таълим муассасаси (Россия Федерацияси).

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги 14.07.2016.Тиб.18.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2016 йил “___” _____ кuni соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел/факс: (99871)-2623314; e-mail: mail@tashpmi.uz Тошкент педиатрия тиббиёт институти кичик мажлислар зали)

Докторлик диссертацияси билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___-сон билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел/факс: (99871)-2623314.

Диссертация автореферати 2016 йил “___” _____ да тарқатилди.
(2016 йил “___” _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Э.А.Шамансурова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

А.М. Шарипов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси,
т.ф.д., профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотига кўра ҳомиладорлардаги гипертензив бузилишларни энг кўп тарқалган касалликлар орасида 4-8 фоизни ташкил этади. “Ушбу муаммо биринчи навбатда гестацион гипертензияли ҳомиладорларда кузатиладиган оналар саломатлигининг оғир бузилишлари ва ҳатто ўлими (баъзи мамлакатларда 40% гача), болалар ва перинатал касалланишнинг ҳамда ўлимнинг юқори даражада эканлиги, шунингдек, бир қатор акушерлик асоратларининг аниқланиши билан изоҳланади. Шу билан қаторда ҳомиладорликда кузатиладиган асорат оналар ўлимининг структурасида 2-3 ўринда туриши мазкур муаммонинг нақадар кескинлигини кўрсатади. Ушбу патология асоратини(преэклампсия) бошидан кечирган оналардан тугилган болаларнинг перинатал касалланиши 463,0дан 780,0%о булган кўрсаткични ташкил этади, чакалоқлар ўлими эса 10,0дан 30,0 фоизгача бўлиши мумкин”.¹

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини мустаҳкамлаш, айниқса оналик ва болаликни муҳофаза қилишга алоҳида эътибор қаратилиб, салмоқли натижаларга эришилди. Бу борада гестацион гипертензия кузатилган ҳомиладорларда пренатал асоратлар профилактикаси бўйича эришилган натижаларни алоҳида таъкидлаш керак.

Жаҳонда гестацион гипертензия кузатилган ҳомиладорларда пренатал асоратлар профилактикасини такомиллаштириш ва уни даволашнинг самарали усуларини ишлаб чиқишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. У борада ҳомиладорлик ва туғишни олиб боришнинг оптимал тактикасини танлаш, перинатал ва акушерлик ҳавфининг олдини олиш, туғиш жараёни асоратларини камайтириш ва ҳомила ҳаёт фаолиятининг бузилиши билан кечадиган аёллар гуруҳини ажратиш, шунингдек гестацион гипертензия кузатилган ҳомиладорлардаги перинатал асоратларда плацента ўсиш (ПЎО) ва томир-эндотелиал ўсиш (ТЭЎО) омиллари ҳамда ДНКга қарши аутоиммун антителолар миқдорининг патогенетик, клиник, истикболни белгиловчи услубий ёндашувларни такомиллаштириш зарур. Алоҳида таъкидлаш керакки, “гестацион гипертензиянинг ривожланиш хавфи гуруҳига киритилган ҳомиладорларда профилактик тадбирлар ва истикболни белгилаш алгоритминини ишлаб чиқиш ва гестацион гипертензия ривожланиши хавфи гуруҳидаги ҳомиладорларда асоратлар частотаси, аутоиммун жараёнлар, ангиогенез, эндотелий дисфункцияси ҳолатини тавсифловчи кўрсаткичларга эндотелиал дисфункция ва ангиогенез корректори – L-аргининнинг превентив даволаш курсида қўлланилгандаги таъсири хусусиятларини

¹ Dorogova I.V., Panina E.S. Comparison of the BPlab sphygmomanometer for ambulatory blood pressure monitoring with mercury sphygmomanometry in pregnant women: validation study according to the British Hypertension Society protocol// Vascular Health and Management-2015.-p.245-249; Шахбазова Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом// Акушерство и гинекология. - Москва, 2015. - №2. - С.20-26.

ўрганиш ушбу муаммонинг замонавий ечимини топишни талаб қилади”¹. Юқорида таъкидланганлар мазкур диссертация мавзусининг долзарблигини изоҳлайди.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2009 йил 13 апрелдаги ПҚ-1096-сон Қарори билан тасдиқланган «Она ва бола саломатлигини сақлаш, соғлом авлодни шакллантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ва 2014 йил 1 августдаги ПҚ-2221-сон Қарор билан тасдиқланган «2014–2018 йилларда Ўзбекистонда аҳолининг саломатлигини янада мустаҳкамлаш, оналар, болалар ва ўсмирлар соғлигини муҳофаза қилиш борасида» Давлат дастурлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ИТД–10 «Тиббиётда янги технологиялар, касалликларни аниқлаш, олдини олиш, даволаш усулларини яратиш ҳисобига аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш» дастури доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи². ХИГ этиологияси, патогенези, клиник-диагностикаси, иммунологик хусусиятлари ва профилактик муолажага бағишланган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан University of Mississippi Medical Center (USA), Harvard Medical School (USA), Ankara University (Turkey), University of British Columbia (Canada), Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espinosa de los Reyes (Mexico), Weill Cornell Medical College (Англия), Қозон тиббиёт институти (Россия), Тошкент тиббиёт академиясида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Гестацион гипертензияли ҳомиладорларда пренатал асоратлар профилактикаси ва истиқболни белгилашни тадқиқ этишга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан куйидаги илмий натижалар олинган: гестацион гипертензия плацентанинг муддатидан олдин кўчиши, преэклампсия, коагулопатик қон кетишлар каби пренатал асоратлар ривожланишининг предиктори аниқланган (University of Mississippi Medical Center, Harvard Medical School (USA), Ankara University (Turkey), University of British Columbia (Canada)); ҳомиладорлардаги оғир асоратлар ривожланишининг клиникагача бўлган иммунорегуляция бузилишлари ҳисобланиб, унинг оқибатида ҳомиладорларда пренатал ва антенатал асоратлар миқдори

¹ Замальева Р.С., Мальцева Л.И., Черепанова Н.А. и др. Клиническое значение определение уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развитие гестоза // Практич.мед.-2009.- №2.- С.68-71.; Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Иммуные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности// Акушерство и гинекология. - Москва, 2012. - №1. - С.128-136.; Шахбазова Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом// Акушерство и гинекология. - Москва, 2015. - №2. - С.20-26.

² www. Pubmed; www. Hindawi; www. BMJ Open; www. LibDex - Library Index; www.The British Library .

даражаси ошиши исботланган (Monash University (Australia), Қозон тиббиёт институти (Россия)); гестацион гипертензия патогенезида муҳим омил сифатида ҳомиладорликнинг эрта муддатларида ангиогенез кўрсаткичларининг пасайиши кузатилган (Xinxiahg Medical University (China), Weill Cornell Medical College (Англия)); ҳомиладорлик даврида L-аргининдан фойдаланиш гипертензив бузилишлар ва улар асоратлари ривожланиши камайишига олиб келиши аниқланган (Ankara University (Turkey), University of British Columbia (Canada) Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espinosa de los Reyes (Mexico)).

Жаҳонда гестацион гипертензия муаммоси бўйича катор, жумладан, куйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензия ривожланишининг патогенезидаги ўрнини белгилаш учун ҳомиладорларда аниқланган гестацион гипертензия белгиларини клиникагача эрта аниқлаш; ДНКга қарши аутоиммун антитаналар, эндотелиал дисфункция, ангиогенез, лимфоцитар-тромбоцитар адгезия, цитокинларни аниқлаш ҳамда гипертензив бузилишларда асоратлар ривожланиш ҳавфи омилларининг ва гестацион гипертензиянинг ривожланиш ҳавфи гуруҳларида истиқболни белгилаш; дифференциал ташхис маркерлари сифатида ДНКга қарши аутоиммун антитаналар ва лимфоцитар-тромбоцитар адгезия дисфункцияси маркерлари кўрсаткичлари ва улар орасидаги ўзаро боғлиқликни белгилаш; патологияли ҳомиладорларни олиб бориш алгоритмларини ишлаб чиқиш ва пренатал асоратларни олдини олиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ўзбекистонда оналар ва перинатал ўлим кўрсаткичларининг пасайиш тенденцияси кузатилаётганига қарамай, ҳомиладорлар саломатлигининг соматик ҳолати оғирлашиши, гестацион асоратлар учрашининг кўпаяётгани ва чақалоқлар касалланишининг юқори даражаси билан тавсифланиши давом этмоқда. Ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензия кузатилган аёлларда ДНКга қарши аутоиммун антитаналар миқдори, эндотелий функцияси ва ПЎО, уларнинг ташхиси ва истиқболни белгилашга доир маркерлар сифатида функционал боғлиқликларини аниқлаш амалий жиҳатдан ўрганилмай келмоқда. Бу эса муаммонинг долзарблигини ва ушбу йўналишда мақсадли тадқиқотлар ўтказиш заруратини белгилайди.

Бугунги кунда ҲИГнинг доклиник ташхиси ва истиқболни белгилаш алоҳида аҳамият касб этади. Шу муносабат билан ҳомиладорликни сақлаш ва унинг физиологик кечишини таъминлашга қаратилган тадбирлар ҲИГ бошлангунча унинг ўтказилиши лозим ¹. ҲИГ ривожланиш ҳавфи юқори бўлган ҳомиладорларни аниқлаш ва мониторинг қилиш мақсадида симптомлар аниқлангунча бўлган ташхисни ўтказишга имкон яратувчи оддий тестлар яратишга интилишни давом эттириш, бу орқали ҳомиладорлик ва туғишда рўй бериши мумкин бўлган асоратларни олдини олиш мумкин ².

¹ Сидорова И.С., Никитина Н.А. Гестоз или преэклампсия // Рос.вестн. акуш.-гин.- 2013. - №4. – С.67-73; Mutter W.P., Karumanchi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia // Microvasc Res. – 2008. – N1. - Vol.75 – P.1-8.

² Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2005. - №12. – С. 72.

Кўп йиллик тадқиқотлар натижасида бир неча потенциал тест-маркерлар ажратилган бўлиб, уларни мустақил ёки бир-бири билан комбинацияда гипертензив ҳолатларнинг истиқболлини белгиловчи омиллар сифатида ишлатиш мумкин. Шундай усуллардан бири эндотелий дисфункцияси тест-тизими бўлиб, ХИГ истиқболлини белгилашда ўз ўрнини топмаган¹.

Ҳозирги кунда ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензия ривожланиши патогенезида ДНК га қарши аутоиммун антителолар, эндотелиал дисфункция, ангиогенез, лимфоцитар-тромбоцитар адгезия, цитокинларнинг ўрнини аниқлашга улкан эътибор қаратилмоқда. Гестацион гипертензиянинг ушбу йўналиши бўйича олиб борилаётган тадқиқотлар жуда кам ва натижалар ўта қарама-қаршидир.

Ҳомиладорларда эндотелиал дисфункцияни ўрганишга бағишланган ишлар камдан кам, масалан, Д.К. Нажмутдинова ва муаллифлар гуруҳи (2009) ҳомиладорлардаги юракнинг ревматик нуқсониди, Х.Ф. Рахматуллаев (2008) бўлса пастки генитал йўл инфекцияси фониди кечувчи ҳомиладорликларда эндотелиал дисфункцияни аниқлашган. Н.А. Уринбаева (2006) ва У.Х. Рустамова, С.Н. Султановлар (2009) томонидан соғлом ҳомиладорларда эндотелиоцитлар ҳамда қоннинг кислота-асосли ҳолати ўрганилган. Гестацион гипертензияли ҳомиладорларда ДНК га қарши аутоиммун антителолар ва лимфоцитар-тромбоцитар адгезия даражасини аниқлашга бағишланган илмий изланишлар олиб борилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлар режасига мувофиқ АДСС-28.3 «Ҳомиладорлар ва ҳомила саломатлигини сақлаш пре-ва постнатал асоратлар эрта ташхиси ва истиқболлини белгиловчи самарали усулларни излаш» амалий грант асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади гестацион гипертензияли ҳомиладор аёлларда кузатилган пренатал асоратларда аутоиммун антитаналар миқдори ва ангиогенезини истиқболлини белгиловчи кўрсаткичлар даражасини аниқлаш ва унинг профилактик чора тадбирларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ҳавф гуруҳига киритиш ва профилактика чора-тадбирларни ўтказиш мақсадида ҳомиладорларда гестацион гипертензиянинг эрта, клиникагача бўлган белгиларини аниқлаш учун анкета-сўровномасини ишлаб чиқиш;

ҳомиладорларда анкета тўлдириш орқали ХИГ ривожланиш частотасини аниқлаш ва шу патологияли аёлларда ҳомиладорлик натижаларини баҳолаш;

ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензия ривожланиши патогенезида ДНКга қарши аутоиммун антитаналар, ангиогенез, эндотелиал дисфункция,

¹ Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Ильясова Н.А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода // Пробл. репрод. – 2008. - №3. - С.18-22; Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Джохадзе Л.С., Макаров О.В. Особенности изменений про-и антиангиогенных факторов у беременных с хронической артериальной гипертензией // Рос.вестн. акуш. и гин. – 2013. - №3. – С.9-13.

лимфоцитар-тромбоцитар адгезия даражасини, цитокинлар миқдорини аниқлаш;

гипертензив бузилишларда асоратлар ривожланиш хавфи омиллари, истиқболни белгиловчи ахамиятини аниқлаш, шу асосда аёлларда ҳомиладорлик нохуш кечиши муаммосининг истиқболни белгиловчи мезонларни ишлаб чиқиш;

гестацион гипертензия ривожланиши хавфи гуруҳида дифференциал ташхис ва истиқболни белгиловчи маркер сифатида лимфоцитар-тромбоцитар адгезия ва ДНК га қарши аутоиммун антителолар дисфункцияси маркерлари кўрсаткичларини ва улар орасидаги боғлиқликни исботлаш;

гестацион гипертензия ривожланиш хавфи гуруҳидаги ҳомиладорларда эндотелий дисфункцияси, ангиогенез, аутоиммун жараёнлар, асоратлар частотаси каби ҳолатларни тавсифловчи кўрсаткичларга эндотелиал дисфункция ва ангиогенез корректори L-аргининнинг таъсир хусусиятларини очиб бериш;

гестацион гипертензия ривожланиш хавфи гуруҳидаги ҳомиладорларни олиб бориш ва истиқболни белгиловчи алгоритм ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида оилавий поликлинаикаларда ҳомиладорликнинг эрта даврдан унинг охиригача назоратда бўлган 1508 ҳомиладорлар танланган.

Тадқиқотнинг предмети биринчи (10-12 ҳафта) ва иккинчи триместрларида (22-24 ҳафта) ҳомиладорлардан олинган қон ва қон зардобиди.

Тадқиқотнинг усуллари. Қўйилган вазифаларни бажариш мақсадида клиник, клиник-инструментал, биокимёвий, иммунологик ва статистик таҳлил усулларида фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

гестацион гипертензиясини истиқболни ҳомиладорликни илк давридаги ангиогенез ва эндотелий функциясини аниқловчи кўрсаткичлар асосида белгилаш усули ишлаб чиқилган;

ҳомиладорликнинг I триместрида ангиогенезнинг паст кўрсаткичлари ва аутоиммун жараёнлар дисбаланси гестациянинг 20 ҳафтасидан кейин ХИГ шаклланиши хавфи эканлиги исботланган;

илк бор гестацион гипертензиянинг клиникагача бўлган босқичида эндотелий дисфункцияси шаклланиши кўрсатилган ва истиқболни белгиловчи мезонлари ишлаб чиқилган;

биринчи марта эндотелиал дисфункция, гестацион гипертензиянинг клиникагача бўлган босқичи шаклланишида даврий ЛТА нинг таъсири исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензия клиник симптомлари намоён бўлгунча 14-18 ҳафта олдин эндотелиал дисфункция белгилари аниқланган;

ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензия ривожланишини юқори хавф гуруҳларига ажратиши ва ўз вақтида профилактик тадбирлар ўтказишга имкон берувчи ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензиянинг клиникагача бўлган ташхис усули ишлаб чиқилган;

ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензияси бор бўлган ҳомиладорларда эндотелиал дисфункцияни коррекция қилувчи услуб таклиф этилган ва унинг клиник самарадорлиги исботланган;

томир эндотелийси ва эндотелийга боғлиқ вазодилатация хусусиятларининг кўрсаткичлари асосида ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензияда кузатиладиган асоратларини даволаш самарадорлигининг мезонлари ишлаб чиқилган;

гестацион гипертензияли ҳомиладорлар хавф гуруҳини олиб бориш ва аниқлаш алгоритм ишлаб чиқилган.

«Гипертензив бузилишлар билан ҳомиладор аёлларда эндотелий дисфункциясини коррекциялаш усули» номли рационализаторлик таклиф киритилган (№685)

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий изланишда қўлланилган замонавий, бир бирини тўлдирувчи клиник, инструментал, иммунологик, статистик усуллар билан тасдиқланган ҳамда турли усулларнинг қўлланилиши физиологик кечаётган ҳомиладорлик ва гестацион гипертензияли ҳомиладорлик кечишининг энг муҳим ўзига хос қонуниятларини аниқлаш имконини берган. Шунингдек, барча олинган натижалар ва хулосалар далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти гестацион гипертензияли ҳомиладорлардаги пренатал асоратларда ДНКга қарши аутоиммун антителолар, томир-эндотелиал ўсиш омили ва плацента ўсиш омили миқдорларининг патогенетик, клиник, истиқболни белгилаш юзасидан олинган илмий натижалар мавзуга оид илмий тадқиқотларнинг методологик-услубий асосларини такомиллаштириши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти тавсия этилган ташхис, даво ва истиқболни белгиловчи усуллар гестацион гипертензияли ҳомиладорлар асоратларини камайтириши, аёлларни тўлиқ ҳаётга қайтариши, шу жумладан, уларнинг репродуктив саломатлигини тиклаш имконини беришида кўринади. Шунингдек, тадқиқот натижаларидан тиббиёт олий ўқув юртларида акушерлик ва гинекология фанидан маърузалар ўқиш, амалий машғулотлар ўтказиш ва талабаларнинг мустақил ишларини бажаришида янги манба сифатида фойдаланиш мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гестацион гипертензиянинг истиқболни белгилаш ва асоратларини олдини олиш буйича олинган илмий натижалар асосида:

«Ҳомиладорлик билан индуцирланган гипертензияни прогнозлаш усули» буйича Ўзбекистон Республикасининг ихтиро патенти олинган (№IAP 05235). Ушбу усул гестацион гипертензиясини олдиндан аниқлаш ва асоратларини олдини олиш сифатини оширишга имкон берган;

«Гестацион гипертензияли аёлларда асоратлар профилактикаси самарадорлигини ошириш усули» номли услубий тавсиялар тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 6.10.2015 йилдаги 8н-д/55-сон маълумотномаси). Комплекс динамик назорат ва патогенетик даво чораларига

L-аргинин препаратини қўшимча сифатида қўлланилиши эндотелий функциясининг курсаткичларини самарали тиклаган ҳамда эндотелий функциясининг меъёрлашуви ҳисобига кўпчилик ҳомиладор аёлларда (87,2%) ҳомиладорлик яхши яқун топган ва перинатал ўлимни беш маротаба пасайтириш имконини берган;

гестацион гипертензияли аёлларда асоратлар профилактикаси самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалар Тошкент шаҳар Учтепа тумани 9-сон акушерлик мажмуаси, Бухоро вилояти Жондор тумани акушерлик мажмуаси ва Тошкент шаҳар Миробод тумани 4-сон акушерлик мажмуасининг амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 27.04.2016 йилдаги 8д-3/57-сон маълумотномаси).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертациянинг асосий натижалари 6 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 2 та халқаро конференцияда: The 18th World Congress on COGI (Австрия, 2013); The Sixth European Conference on Biology and Medical Sciences (Австрия, 2015); Республика конференцияларида - Ўзбекистон акушер-гинекологларининг VIII съездида (Тошкент, 2013); «Actual Problems in Healthcare of Motherhood and Childhood» (Бухоро, 2015); Тошкент тиббиёт академияси УАШ тайёрлаш бўйича акушерлик ва гинекология кафедраси, даволаш факультетининг касб-касалликлари, госпитал ва факультатив терапияси ва тиббиёт-профилактика факультетининг ички касалликлар кафедраси ҳамда биоорганик ва биологик кимё кафедралар иштирокида кафедралараро семинарда (Тошкент, 2015); Тошкент педиатрия тиббиёт институти Илмий кенгаши қошидаги илмий семинарда (г.Ташкент, 25 декабрь 2015 года) апробациядан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 27 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шундан 1 таси услубий қўлланма, 17 таси илмий мақолалардир. Бундан 14 таси республика, 3 таси хорижий журналларда, 13 таси докторлик диссертациясини асосий натижаларини чоп этиш учун Ўзбекистон Республикаси ОАК томонидан тавсия қилинган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 175 бетни ташкил этган

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг биринчи боби «**Ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензиянинг замонавий патогенетик жиҳатлари**»да адабиётлар шарҳи келтирилган. Шарҳда гестацион жараён чақирган гипертензив бузилишлар тўғрисидаги замонавий маълумотлар таҳлил қилинган, шунингдек, ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензия ривожланиши батафсил баён қилинган. Алоҳида боб остида ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензияга дифференциал ёндашиш масалаларига ойдинлик киритилган.

Диссертациянинг «**Клиник материалнинг умумий тавсифи, тадқиқот усуллари**» номли иккинчи бобида тадқиқот материали ва усуллари баён этилган.

I – ишнинг бошланғич босқичида ҲИГ ривожланиши кузатилган ҳомиладорлар хавф гуруҳларини аниқлаш учун биз томондан ишлаб чиқилган анкета асосида 1508 нафар юқорида кўрсатилган оилавий поликлиникалардан бирида яқинлашаётган туғиш сабабли ҳисобга олинган ҳомиладор аёллар ўртасида сўров ўтказилди. Анкета маълумотлари асосида минимал 0-5 балл тўплаган ҳомиладорлар ҲИГ ривожланиш эҳтимоли паст 6-9 балл тўплаганлари ҲИГ ривожланиш эҳтимоли ўртача 9 балл ва ундан юқори тўплаганлари ҲИГ ривожланиш эҳтимоли юқори гуруҳларига ажратилди.

II босқичда – ўтказилган мажмуавий, махсус текширувлар натижасида бирламчи танланган аёллар гуруҳидан 17-27 ёшли 287 нафар аёл ажратиб олинди ва улардан 267 нафар ҳомиладор ҲИГ ривожланиши бўйича хавф гуруҳига кирганлари 20 нафари соғлом ҳомиладорлар бўлди. Олинган натижаларнинг қиёсий таҳлили 3 гуруҳ орасида ўтказилди. Биринчи асосий гуруҳни гестациянинг 20 ҳафтасидан кейин ҲИГ ривожланган хавф гуруҳига мансуб 119 нафар аёл ташкил қилди. Солиштириш гуруҳига гестациянинг 20 ҳафтасидан кейин ҲИГ ривожланмаган, хавф гуруҳига мансуб 148 нафар ҳомиладорлар киритилди. Назорат гуруҳини 20 нафар соғлом ҳомиладорлар ташкил этди.

III босқич – КХК-10 асосида АБ даражасига боғлиқ ҳолда асосий гуруҳ пациентлари 3 гуруҳга ажратилди. L-аргинин қўлланилишига боғлиқ ҳолда улар, ўз навбатида, 2 гуруҳчага бўлинди: А – L-аргинин буюрилган аёллар; Б – L-аргинин буюрилмаган аёллар. 1-гуруҳга ҲИГ кузатилган 39 нафар ҳомиладор (А гуруҳчаси 22, Б гуруҳчаси 17 пациент) киритилди: систолик артериал босим САБ ≥ 140 мм симоб устуни (ўртача $133,4 \pm 2,3$ мм симоб устуни), диастолик артериал босим ДАБ ≥ 90 мм симоб устуни (ўртача $85,3 \pm 1,6$ мм симоб устуни); 2-гуруҳга ўртача ҲИГ кузатилган 47 нафар ҳомиладор (А гуруҳчаси 26, Б гуруҳчаси 21 пациент) киритилди: САБ 140-159 мм симоб устуни (ўртача $152,4 \pm 3,6$ мм симоб устуни) ва ДАБ 90 дан 109 мм симоб устунигача (ўртача $96,8 \pm 2,1$ мм симоб устуни); 3-гуруҳга оғир ҲИГ кузатилган 33 нафар пациент (А гуруҳчаси 18, Б гуруҳчаси 15 пациент) киритилди: САБ ≤ 160 мм симоб устуни (ўртача $162,2 \pm 3,1$ мм симоб устуни), ДАБ ≤ 110 мм симоб устуни (ўртача $113,4 \pm 1,6$ мм симоб устуни).

Эндотелиал функция қуйидаги маркерлар бўйича баҳоланди: NO (NO_2^- ва NO_3^- стабил метаболитлари йиғиндиси бўйича) Грейс реактивидан

фойдаланган ҳолда, эндотелиал NO-синтаза (eNOS), индуцибел NOS (iNOS) фаолликлари, пероксинитрит (ONO_2^-) концентрацияси спектрофотометрия усулида UV-VIS 2100 (LTD, Хитой) спектрофотометрида.

Ангиогенез жараёнлари қон плазмасидаги эндотелин-1, ТЭУО ва ПҶО концентрациялари бўйича баҳоланди. Улар «Biomedica» (DHR, PRGTEHNOGIS) ва «Вектор Бест» (Новосибирск) реактивларидан фойдаланган ҳолда АТ-858 (LTD, Хитой) иммунофермент анализатори орқали аниқланди.

ИЛ-1 β ва ўсма некрози омили (ЎНО α) цитокинлари концентрацияси АТ-858 (LTD, Хитой) иммунофермент анализатори ёрдамида иммунофермент таҳлил усули орқали аниқланди.

Тест тўпламлари («Иммункулус»МИМда (Москва) ишлаб чиқарилган ЭЛИ-тестлар) ёрдамида икки спиралли ДНКга қарши IgG синфига мансуб аутоиммун, тромбоцитлар мембранаси икки антигени (Trm-0,01, Trm-0,15), буйракнинг икки антигени (Kim-05-300; Kis-07-120) ва жигар митохондрияси антигенига (НММР) қарши антителилар АТ-858 (LTD, Хитой) иммунофермент анализаторидан фойдаланган ҳолда 450 нм диапазонда референт диаметри 620-655 нм бўлганда аниқланди.

Аниқланган эндотелий дисфункцияси ва ангиогенез бузилишлари коррекцияси мақсадида 66 нафар ҳомиладорда L – аргинин препарати 4 г/сут дозада (0,9% ли 100 мл NaCl да ёки 5% ли глюкоза эритмасида суюлтирилган 20 мл эритма) 10 кун давомида қўлланилган.

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили вариацион статистика усуллари ёрдамида ўтказилди. Ўртача фарқлар ишончлилиги ишонарли интервал ($p < 0,05$) 95% бўлганда, Стьюдент мезони асосида баҳоланди.

Диссертациянинг **«Ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензия ривожланиши бўйича хавф гуруҳларини аниқлаш»** деб номланган учинчи бобида 17 ёшдан 28 ёшгача (ўртача $24,3 \pm 4,22$ ёш) бўлган 1508 нафар ҳомиладорнинг анкеталаштириш кўрсаткичлари таҳлили келтирилган. Биринчи марта туғаётганлар 52,1% ни (786 нафар аёл) ташкил этган бўлса, улардан 30,9% ининг (466 нафар аёл) анамнезида иккиламчи паритет учради, бошқа ҳолларда аёлларда 3 ва ундан ортиқ туғруқ борлиги (мос равишда 13,7%, 206 нафар аёл ва 3,3%, 50 нафар аёл) аниқланди. Ҳисобга олиш вақтида кўпчилик ҳолатда гестация муддати 14 ҳафтага тўғри келди (38,0%. 573 нафар аёл). 13 ҳафтагача ҳисобга 24,0% (362 нафар аёл), 12 ҳафтагача 22,1% (334 нафар аёл), 11 ҳафта ва 7-10 ҳафтагача мос равишда 8,1% (122 нафар аёл) ва 7,8% (117 нафар аёл) олинди. ҲИГ ривожланиш эҳтимолини баҳолаш шкаласи бўйича олинган натижалар таҳлили 1 жадвалда келтирилган. Шкала бўйича ўртача кўрсаткичлар $6,74 \pm 0,14$ баллни ташкил этди. Анкета сўровномаси саволлари орасида энг асосийси қондаги гемоглобин концентрациясини ўрганиш эди.

Кўпчилик аёлларда гемоглобин 110-120 г/л атрофида аниқланди, бу эса 42,8% ҳомиладор учун меъёр бўлди, уларда ўртача кўрсаткич $116,5 \pm 1,1$ г/л ни ташкил қилди. 16,8% аёлларда гемоглобин ўртача $107,5 \pm 1,8$ г/л гача пасайди, 22,6% аёлда гемоглобин ўртача $123,6 \pm 1,9$ г/л гача, 17,7% ида эса

гемоглобин ўртача $138,4 \pm 2,1$ г/л гача кўпайган эди. Ҳомиладор аёлларнинг 38,3% ида диастолик АБ нинг ўртача кўрсаткичи $62,3 \pm 1,1$ мм симоб устунини, 42,6% ида $77,8 \pm 1,3$ мм симоб устунини, 19,0% ида эса $91,5 \pm 1,5$ мм симоб устунини кўрсатди.

1-жадвал

**ҲИГ ривожланиш эҳтимолини баҳолаш шкаласи бўйича
олинган натижалар**

Саволлар	0 балл		1 балл		2 балл	
	Мут.	%	Мут.	%	Мут.	%
Гемоглобин концентрацияси	634	42,0	607	40,3	267	17,7
Диастолик артериал босимнинг (ДАБ) физиологик пасайишининг йўқлиги	956	63,4	288	19,1	264	17,5
Тана вазнининг ошиши	642	42,6	483	32,0	383	25,4
Бош оғриғининг борлиги	1016	67,4	245	16,2	247	16,4
Уйқунинг бузилиши	691	45,8	580	38,5	237	15,7
Субъектив:						
Уйқу сифати	769	51,0	489	32,4	250	16,6
Уйқуни кутиш вақтининг ошиши	533	35,3	680	45,1	295	19,6
Кундузги уйқучанлик	143	9,5	1009	66,9	356	23,6
Жаҳлдорлик	866	57,4	410	27,2	232	15,4

Ҳомиладорликкача бўлган даврдагига нисбатан ҳомиладорликнинг биринчи триместрида диастолик артериал босимнинг физиологик пасайиши кузатилмагани ҲИГ ривожланиш эҳтимоли юқори эканлигини кўрсатди.

Бизнинг тадқиқотларимизда тана вазнининг ҳаддан ташқари ошиши 292 нафар аёлда кузатилди. Улар тана вазнининг ўртача ошиши $3,8 \pm 0,8$ кг ни ташкил этди. 879 нафар аёл тана вазнининг ўртача ошиши $2,5 \pm 0,6$ кг ни, бошқа ҳолатларда (337 нафар аёл) тана вазнининг ўртача ошиши $1,6 \pm 0,3$ кг ни ташкил қилди. Уйқу бузилишини 719 нафар аёлда кузатилди, бу 47,7% ни ташкил этди. Уйқунинг субъектив маълумотлари таҳлили натижасида аниқланишича, 947 нафар ҳомиладор (62,8%) бузилиш борлиги айtilган. Кундузги уйқучанлик 1096 нафар аёлда кузатилди 72,7%. Уйқу бузилишининг ўртача бали $0,68 \pm 0,02$ ни ташкил қилди. 642 нафар (42,6%) ҳомиладор аёл жаҳлдор бўлиб қолган шундан 355 нафар (23,5%) ҳомиладорда кам ҳолатда, 287 нафар (19,0%) ҳомиладорда кўп ҳолатда содир бўлиши аниқланди. Ҳомиладорда кам ҳолатда аёлда аниқланган.

Анкета-сўров маълумотлари шуни кўрсатдики, $4,44 \pm 0,02$ балл бўлганда ҲИГ ривожланиш эҳтимоли паст, $6,8 \pm 0,03$ балл бўлганда ҲИГ ривожланиш эҳтимоли ўртача, $10,2 \pm 0,1$ балл бўлганда ҲИГ ривожланиш эҳтимоли юқори бўлди. Ўртача баллар асосида паст эҳтимоликнинг учраш даражаси 82,3%, ўртачаники 8,6%, юқориники 9,1% бўлди. Шундай қилиб, ҲИГ ривожланиш эҳтимоли шкаласи бўйича хавф гуруҳларига 6 баллдан ортиқ тўплаган 267 нафар аёл киритилди, бу фоиз ҳисобида 17,7% ни ташкил этди.

Олинган натижалар бўйича аниқланишича, атрибутив хавф (0,91) ва нисбий хавф коэффицентининг (11,58) юқори кўрсаткичлари I триместрда тана вазни ошиши 3 кг атрофида бўлганда кузатилди. ҲИГ ривожланиши энг

юқори хавфи, шунингдек, гемоглобин концентрацияси 120-130 г/л дан кўп бўлганда (мос равишда 0,90 ва 9,32) аниқланди. Атрибутив ва нисбий хавфнинг юқори кўрсаткичлари, диастолик артериал босимнинг физиологик пасайиши кузатилмаганда (мос равишда 0,89 ва 8,65) аниқланди. Юқори кўрсаткичлар ҳам объектив, ҳам субъектив уйқу бузилиши аниқланганда намоён бўлди. Демак, олинган натижалар асосида I триместрда ҳомиладорларда ҲИГ ривожланиш эҳтимолини баҳолаш шкаласини қўллашнинг мақсадга мувофиқлиги исботланди.

Динамик кузатув жараёнида 267 нафар хавф гуруҳидаги аёлнинг 119 нафарида ҲИГ ташхисланди. Бу ҳомиладорлар умумий сонига нисбатан 7,9% , хавф гуруҳига кирган аёлларга нисбатан эса 44,6% ни ташкил этди.

ҲИГ аниқланган аёлларда акушерлик ва перинатал, қолаверса, постнатал асоратларнинг юқори частотаси кузатилди: 26,1% ида (31) ҳомила ўсиши чегараланиши синдроми, 11,8% ида (14) муддатидан олдинги туғруқ, 2,5% ида (3) муддатидан олдинги плацента кўчиши, 13,4% ида (16) ҳомила ва чакалоқ гипоксияси, 18,5% ида (22) ҳомила гипотрофияси, 28,6% ида (34) ФПЕ. Таққослаш ва назорат гуруҳларида асоратлар кузатилмади.

Кейинги динамик кузатувда III триместрда асосий гуруҳ ҳомиладорларининг 16,8% ида қайта ҲИГ кузатилди. Таққослаш гуруҳида шунга ўхшаш асоратлар аниқланмади.

Гестацион жараён чақирган гипертензив бузилишларда ҳомиладорлик ўз вақтидаги туғруқ билан 84,9% ҳолатда, муддатидан олдинги туғруқ билан 15,1% (18) ҳолатда яқунланди. Гипертензив бузилишлар юқори фоизлардаги (38,7%) оператив усулда туғиш билан тавсифланди. Назорат гуруҳида оператив усулда туғиш аниқланмади.

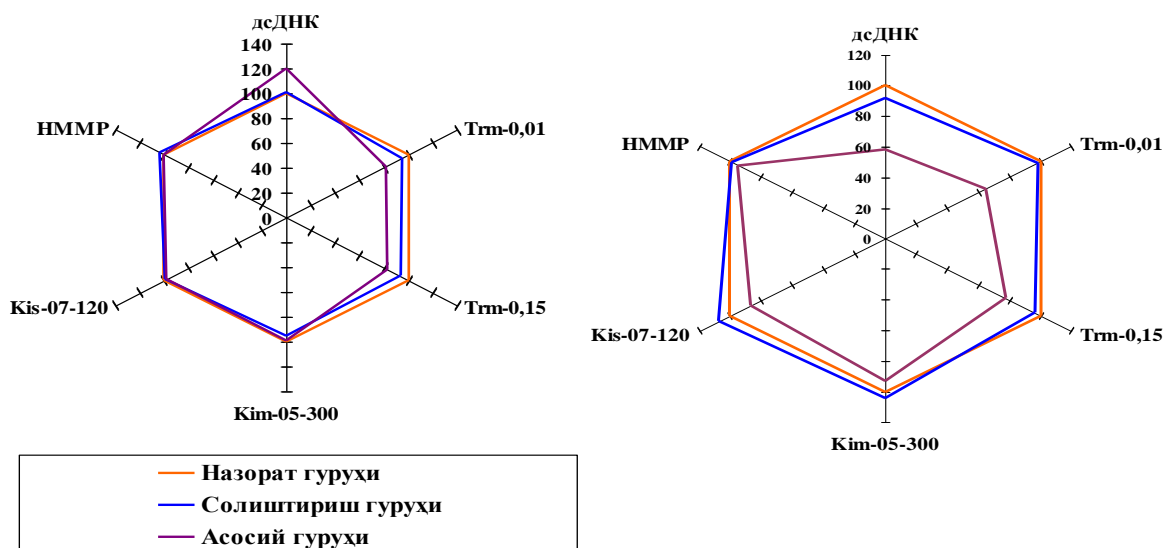
Шундай қилиб, ҲИГ борлиги асосий гуруҳда кўпчилик ҳолларда (45,4%) она учун ҳам, ҳомила учун ҳам нохуш тугашига олиб келди. Таққослаш гуруҳида, яъни ҲИГ аниқланиш шкаласи бўйича юқори балл тўплаган аёлларда ҳам кам фоизларда (26,4%) – бўлса ҳам нохуш тугашлар қайд қилинди.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорлардаги гестацион гипертензияда аутоиммун антитаналар, ангиогенез, ЛТА ва цитокинларнинг кўрсаткичлари**» тўртинчи бобида деб аталган ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензия ривожланишидаги биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларнинг патогенетик аҳамияти таҳлил этилган.

Гестация динамикасида аутоантителолар (ААТ) миқдорининг ташхисий аҳамияти ва уларнинг ҲИГ ривожланиши оғирлик даражаси билан боғлиқлигини аниқлаш шуни кўрсатдики, таққослаш гуруҳи ҳомиладорларида гестация динамикасида икки спиралли (ис) ДНКга қарши ААТ, Тгм-0,01, ТгМ-0,15, КиМ-05-300, КиS-07-120 ва НММРга қарши антителолар кўрсаткичлари назорат гуруҳидан фарқ қилмади (1-расм).

Асосий гуруҳ ҳомиладорларида I триместрда исДНКга қарши ААТ 20,1% га ошди ($p < 0,05$), Тгм-0,01 га қаршилари эса 18,1% га камайди. II триместрда ўрганилган кўрсаткичлар назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 16,4% ($p > 0,05$) ва 21,0% га ($p < 0,05$) камайди.

Шундай қилиб, ҳомиладорлар қон зардобдаги ААТ миқдори кўрсаткичлари аниқлаганда, II триместрда I триместрга нисбатан исДНК (исДНК), тромбоцитлар мембранаси антигенларига (Trm-0,01 ва Trm-0,15) қарши уларнинг ишонарли камайиши (мос равишда $p < 0,001$, $p < 0,05$ ва $p < 0,05$) кузатилди, буйрак (Kim-0,5-300 ва Kis-0,7-120) ҳамда жигар митохондриялари антигенларига (НММР) қарши ААТ кўрсаткичлари сезиларсиз ошган, ҳомиладорлик триместрлари орасида эса ишонарли тафовут аниқланмади ($p > 0,05$).



1 расм. Ҳомиладорлар қон зардобда I ва II триместрларда аутоантителолар миқдорининг қиёсий кўрсаткичлари

Кейинги босқичда биз гестациянинг II триместрида хавф гуруҳига киритилган аёллар орасида ($n=267$) исДНКга қарши ААТ кўрсаткичларининг миқдориغا боғлиқ қиёсий таҳлилини ўтказдик. Паст даражанинг мезонлари сифатида $< 69,5$ нм/мл, ўрта даражанинг мезонлари сифатида $69,5-88,4$ нм/мл, юқори даражанинг мезонлари сифатида $> 88,4$ нм/л кўрсаткичларини олдик. Меъёр кўрсаткичлари сифатида назорат гуруҳининг ўртача кўрсаткичлари олинди. ААТнинг исДНКга нисбатан паст даражаси гуруҳига 64 нафар (23,9%) аёл, ўрта даражасига 181 нафар (67,8%) ҳомиладор, юқори даражасига 22 нафар (8,2%) аёл киритилди.

Текширилганларнинг 61 нафарида (33,7%) ҲИГ ривожланди, қолган ҳолатларда ҳомиладорлик асоратсиз, яхши яқун топди. 22 нафар (8,2%) ҳомиладорда исДНК антигенига ААТнинг юқори даражаси аниқланди. Уларнинг 5 нафарида (22,7%) ҲИГ ривожланди. 64 нафар исДНКга қарши ААТнинг паст даражаси кузатилган ҳомиладорларнинг 82,8%ида (53 ҳомиладор) ҲИГ ривожланди.

Ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензия кузатилган ҳомиладорларда эндотелиал дисфункция ва ангиогенез кўрсаткичларининг таҳлили таққослаш гуруҳидагилар қон зардобда ҳам I, ҳам II триместрларда назорат гуруҳига нисбатан сезиларсиз ўзгаришлар бўлганини кўрсатди (2 жадвал).

Ушбу гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан iNOS ва NO миқдорлари, eNOS фаоллигининг нисбатан паст даражалари ($p < 0,05$) муддатларга мос тарзда аниқланди. Асосий гуруҳда ўрганилган кўрсаткичларнинг даражаси I ва II триместрларда таққослаш ва назорат гуруҳларига нисбатан ишонарли равишда фарқли ($p < 0,05$) бўлди. Шу билан бирга, II триместрда асосий гуруҳ ҳомиладорларида NO-фаоллик даражасининг нисбатан юқори даражаси кузатилди. NO кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан 1,4 марта, таққослаш гуруҳига нисбатан 1,3 марта, iNOS миқдори эса мос равишда 1,5 ва 2,6 марта, ONO_2 бўлса мос равишда 2,7 ва 2 мартага ошди.

2-жадвал

Ҳомиладорлар қон зардобиди эндотелиал дисфункция маркерларининг миқдори ($M \pm m$)

Гуруҳлар	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль /мин·л	iNOS, мкмоль /мин·л	ONO_2 , мкмоль /л
Назорат гуруҳи, n=20				
I триместр	18,97±0,55	15,6±0,24	0,08±0,004	0,07±0,005
II триместр	19,8±0,46	20,5±0,29 [^]	0,11±0,004	0,09±0,006
Таққослаш гуруҳи, n=148				
I триместр	17,8±0,25	15,2±0,14	0,08±0,001	0,07±0,001
II триместр	20,8±0,28 [^]	19,8±0,14 [^]	0,10±0,001	0,12±0,002 ^{^a}
Асосий гуруҳ, n=119				
I триместр	13,5±0,27 ^{*a}	12,7±0,17 ^{*a}	0,12±0,003 [*]	0,10±0,003 [*]
II триместр	28,3±0,97 ^{*^a}	11,2±0,14 ^{*^a}	0,29±0,015 ^{**^^}	0,25±0,013 ^{*^a}

Эслатма: * – назорат гуруҳига нисбатан ишончилилик кўрсаткичлари (*- $P < 0,05-0,001$); [^] – ҳомиладорликнинг I ва II триместрлари орасидаги ишончилилик кўрсаткичлари ([^]- $P < 0,05-0,01$); a – $p < 0,05$ таққослаш гуруҳига нисбатан.

Ушбу кўрсаткичлар eNOS фаоллигининг паст кўрсаткичлари фониди кўпайганини таъкидлаб ўтамыз, унинг миқдори назорат гуруҳига нисбатан 1,8 марта ва таққослаш гуруҳига нисбатан 1,7 мартага камайган.

Шундай қилиб, I триместрда асосий гуруҳ ҳомиладорлари қон зардобиди NO концентрациясининг камайиши, фикримизча, eNOS ферменти фаоллигининг пасайиши билан боғлиқ ($p < 0,05$). II триместрда асосий гуруҳ пациентлари қон зардобиди NO миқдорининг ошиши, бизнингча, eNOSнинг анча камайиши ($p < 0,001$) ва NOSнинг патологик изокўриниши iNOS фаоллигининг компенсатор кўпайиши ($p < 0,05$) билан боғлиқ. Таққослаш гуруҳида ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳи параметрларидан сезиларсиз фарқ қилди. Тадқиқот натижалари таққослаш гуруҳи пациентларида iNOS фаоллиги юқори бўлганини, аммо назорат гуруҳининг ишончилилик чегаралари доирасида бўлганини, асосий гуруҳ аёлларида бўлса ҳомиладорликнинг I ва II триместрларида ҳам назорат кўрсаткичларидан статистик жиҳатдан юқорилигини ($p < 0,05-0,01$) кўрсатди. ONO_2 миқдори таққослаш гуруҳи ҳомиладорларида назорат гуруҳи доирасида бўлса, асосий гуруҳда ундан ишонарли юқори бўлди ($p < 0,05-0,01$).

Асосий гуруҳ аёллари қон зардобида ЭТ-1 миқдори назорат кўрсаткичларидан I ва II триместрларда мос равишда 50,0% ва 95,3% га, таққослаш гуруҳида 6,8% ва 4,7% га юқори бўлди (3 жадвал). Бизнинг тадқиқотларимизда асосий гуруҳ ҳомиладорларида ПЎО I ва II триместрларда назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 23,0% ва 32,4% га, таққослаш гуруҳида параметрлар триместрлар бўйича 5,4% ва 7,3% га камайди.

3-жадвал

Ҳомиладорлар қон зардобидаги эндотелиал дисфункция ва ангиогенез маркерларининг миқдори (M±m)

Гуруҳлар	I триместр			II триместр		
	ЭТ-1	VEGF	ПЎО	ЭТ-1	VEGF	ПЎО
Назорат гуруҳи	5,8±0,2	125,3±2,3	238,4±2,3	8,5±0,04 ^a	148,6±1,0 ^a	361,1±2,2 ^a
Таққослаш гуруҳи	6,2±0,2	123,5±2,0	225,4±2,3 [*]	8,9±0,2 ^a	151,5±2,5 ^a	334,9±3,8 ^a
Асосий гуруҳ	8,7±0,2 ^{*^}	107,6±1,4 ^{*^}	183,5±3,1 ^{*^}	16,6±0,6 ^{a*}	175,8±1,8 ^{a*}	244,1±4,9 ^{a*}

Эслатма: * – назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик кўрсаткичлари (*-P<0,05-0,001); а – ҳомиладорликнинг I ва II триместрлари орасидаги ишончлилик кўрсаткичлари (а-P<0,05-0,01); ^ – p<0,05 таққослаш гуруҳига нисбатан.

Ҳомиладорлар қон зардобидаги VEGF миқдорининг даражаси гестация муддатларига боғлиқ, барча ўрганилган гуруҳларда унинг кўпайиши кузатилди. Аммо асосий гуруҳда назорат ва таққослаш гуруҳларига нисбатан I ва II триместрларда унинг миқдори ишонарли равишда юқори (p<0,01) бўлди. Унинг миқдори I триместрда назорат гуруҳига нисбатан 14,2% га пасайган бўлса, II триместрда 18,3% га кўпайди.

Таққослаш гуруҳида бўлса, бу кўрсаткичлар назорат кўрсаткичлари доирасида бўлди. СЭФР омилининг II триместрда кўпайиши, фикримизча, плацентанинг кислород ва пластик материал билан таъминланишини қопламайди, бу ҳақда шу тизимдаги дисметаболик жараёнларни тавсифловчи кўрсаткичлар гувоҳлик бермоқда. Эндотелиал функциядаги бузилишларни тасдиқлаш мақсадида биз гестациянинг турли муддатларидаги ҳомиладорлар ЦЭХ кўрсаткичларини таҳлил қилдик. Аниқланишича, асосий гуруҳдаги аёлларда I триместрда ушбу кўрсаткичнинг 0,3 бирликка сезиларсиз ошиши (мос равишда 3,6±0,14 бирлик 3,9±0,15 бирликкача) кузатилди. Таққослаш гуруҳи аёлларида ЦЭХ кўрсаткичлари меъёрнинг юқори чегараларида бўлди, 20,3% ҳолатда эса ундан сезиларсиз юқори бўлди. Қон оқимида ЦЭХ миқдорининг ошиши эндотелий дисфункциясининг (ЭД) юқори махсусликдаги маркери сифатида намоён бўлди. Таққослаш гуруҳида бу кўрсаткичлар 20,3% ҳолатда меъёридан юқори бўлганини алоҳида таъкидлаш жоиз. Демак, ХИГ кузатилган аёлларда гестациянинг 20 ҳафтасидан сўнг АБ даражасининг кўпайиши билан бир қаторда NO алмашинуви жараёнларига, шунингдек, ангиогенезга жавобгар функционал тизимлар фаоллиги ўзгаради. Таҳлил натижалари ДАБ кўпайиши NO, eNOS, iNOS ва ONO₂, қолаверса,

ЭТ-1 параметрлари ўзгариши билан боғлиқлигини кўрсатди. ҲИГ кузатилган ҳомиладорларда II триместрда 1-гуруҳда ДАБ ва НО-тизими ҳамда ЭТ-1 кўрсаткичлари орасидаги корреляцион боғлиқлик заиф ($r < 0,3$) 2-гуруҳда ўртача ($r = 0,6$), 3 гуруҳда бўлса кучли ($r = 0,8$) эканлигини кўрсатди. Шу билан бирга, ангиогенез кўрсаткичлари (СЭФР ва ПЎО) ва ДАБ орасида аниқ корреляцион боғлиқлик аниқланмади. ДАБ миқдори билан НО-тизим ва ЭТ-1 кўрсаткичлари орасидаги заиф ва ўртача боғлиқликлар борлиги, фикримизча, гуруҳлардаги ушбу кўрсаткичлар ўртасидаги юқори тебранишларнинг натижасидир.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар ҲИГ кузатилган аёллар организмида НО-тизими бузилишлари ангиогенез жараёнларининг кучайиши билан боришини кўрсатди. Бу жараёнлар бир бири билан ўзаро боғлиқ. Гестациянинг 20 ҳафтасигача НО-тизими ва ангиогенез кўрсаткичларида назорат кўрсаткичларига нисбатан тафовут йўқлиги ва II триместрда бу тизимларда ёрқин бузилишлар кузатилиши АБ даражаси ошиши билан бир маромда рўй беради. Ушбу кўрсаткичлар кўпайишининг ДАБ даражаси ошиши билан ишонарли қонуниятлари учраши аёлларда ҲИГ шаклланиши жараёнлари, шунингдек, уларда пренатал асоратлар ривожланиши билан патогенетик боғлиқлиги борлигини намоён этди.

Тадқиқотларимиз давомида ҲИГнинг ЛТА дисбалансида бевосита ўрни борлигини исботладик, яъни, 1-, 2 ва 3-гуруҳларда ушбу кўрсаткичнинг назорат параметрларига нисбатан ишонарли ошгани (мос равишда $17,1 \pm 0,647$, $19,3 \pm 0,572$ ва $21,6 \pm 0,798$ назоратдаги $12,9 \pm 0,503$ га қарши; $p < 0,05-0,001$). Айниқса, кескин кўпайиш 3 гуруҳда қайд қилинди (мос равишда $21,6 \pm 0,798$ назоратдаги $12,9 \pm 0,503$ га қарши; $p < 0,001$). Таққослаш гуруҳида бу кўрсаткич ишонарли бўлмаса ҳам, кўпайиш тенденциясига эга бўлди.

ҲИГга мойиллиги бўлган ҳомиладорларда лимфоцитларнинг қон пластинкаларига адгезивлик қобилияти ва қондаги ЦЭХ миқдори орасидаги тўғри, кучли боғлиқлик аниқланди ($r = 0,9$).

Шундай қилиб, олинган натижалар ҲИГ ривожланиши эҳтимоли бор механизмлардан бири бу она томирлари эндотелийсида аутоиммун жараёнларнинг учрашидир. ҲИГ ривожланиш хавфи бўлган ҳомиладорларда лимфоцитларнинг тромбоцитларни адгезирлаш қобилияти ошади. ЛТА кўпайиш даражасининг ДАБ миқдори ошишига тўғридан-тўғри боғлиқлиги аниқланди, бу эса уларнинг ҲИГ патогенезида муҳимлигини кўрсатади.

Ҳомиладорларда гестация динамикасида IL-1β ва TNFα миқдорларининг кўпайиши кузатилди. Улар кўпайишининг яққол намоён бўлиши ҲИГ ривожланган аёлларда, яъни асосий гуруҳда қайд қилинди. Гестациянинг иккинчи триместрида таққослаш гуруҳи аёлларида ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳи параметрларига нисбатан ишонарли ошди ($6,61 \pm 0,26$ га қарши $7,8 \pm 0,21$; $p < 0,05$ ва $3,8 \pm 0,16$ га қарши $4,9 \pm 0,18$; $p < 0,05$) ва асосий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишонарли камайди ($7,8 \pm 0,21$ га қарши $14,2 \pm 0,36$; $p < 0,01$ ва $4,9 \pm 0,18$ га қарши $12,4 \pm 0,36$; $p < 0,01$). Цитокин статусининг таҳлили ҲИГ кузатилган ҳомиладорларда назорат гуруҳига нисбатан IL-1β ва TNFα

ларнинг ишонарли ошиш тенденцияси кузатилди. Агар 1-гуруҳ ҳомиладорларида уларнинг миқдори назорат гуруҳига нисбатан 1,4 марта ($p<0,01$) кўпайган бўлса, 2-гуруҳда бу тафовут 1,8 мартани ($p<0,001$), 3-гуруҳда 1,9 мартани ($p<0,001$) ташкил этди. Кўрсаткичларнинг энг юқори даражаси 3-гуруҳда кузатилди, IL-1 β ва TNF α мос равишда 2,5 ва 4,1 мартага назорат гуруҳи кўрсаткичларидан юқори бўлди. (мос равишда 16,8 \pm 0,48 ва 15,6 \pm 0,68 pg/ml га қарши 6,6 \pm 0,25 ва 3,8 \pm 0,16 pg/ml; $p<0,05$). 2-гуруҳда бу параметрлар назорат гуруҳидан 2,2 ва 3,4 марта кўп бўлди (мос равишда 11,2 \pm 0,46 ва 9,1 \pm 0,38 pg/ml га қарши 6,6 \pm 0,25 ва 3,8 \pm 0,16 pg/ml; $p<0,05$). 1-гуруҳда назорат гуруҳи билан қиёслаганда кўрсаткичлар орасида тафовутнинг паст нисбатлари кузатилди, агар IL-1 β (11,2 \pm 0,46 га қарши 6,6 \pm 0,25 pg/ml; $p<0,05$) 1,7 мартага ошган бўлса, TNF α (9,1 \pm 0,38 га қарши 3,8 \pm 0,16 pg/ml; $p<0,05$) 2,4 мартага ошган.

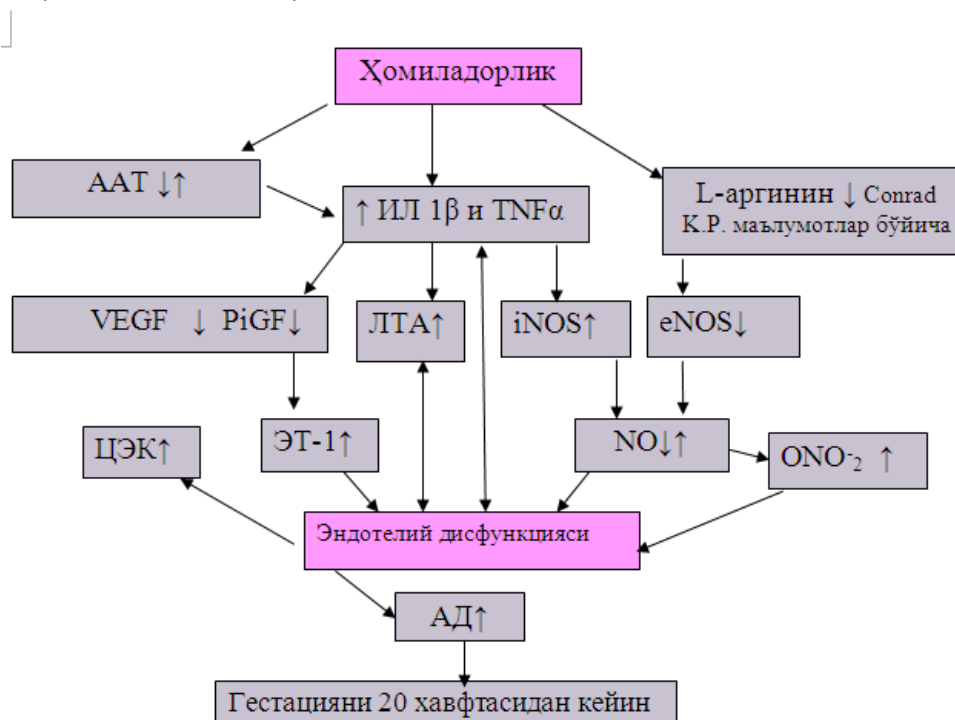
Кейинги босқичда ҲИГ кузатилган ҳомиладорлар қонидаги цитокинлар миқдори ва АБ кўрсаткичлари орасида корреляцион таҳлил ўтказилди. Натижада 3-гуруҳ ҳомиладорларида АБ ва IL-1 β ($r=0,856$) ҳамда TNF α ($r=0,741$) орасида кучли, тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди. 2-гуруҳ ҳомиладорларида АБ ва IL-1 β ($r=0,527$) ҳамда TNF α ($r=0,489$) орасида ўртача кучдаги корреляцион боғлиқлик кўрсатилган бўлса, 1-гуруҳда АБ ва IL-1 β ($r=0,357$) ҳамда TNF α ($r=0,321$) ораларида заиф боғлиқлик борлиги аниқланди. Асоратлар ривожланиши таҳлили 1-гуруҳда гипертензив асоратлар 15,4% (6 нафар аёл), 2-гуруҳда 17,0%, 3-гуруҳда бўлса 39,4% ҳомиладорларда ривожлангани қайд этилди. Бошқача айтганда, ҲИГ кузатилган аёлларда гипертензив асоратлар ривожланиши АБ даражаси ва цитокинларнинг миқдорига боғлиқ бўлди. ҲИГ кузатилган ҳомиладорларда IL-1 β ва TNF α миқдорларининг кескин ошиши асоратлар ривожланиши истиқболлини белгиловчи мезонлардан бири бўлиб хизмат қилади.

Шундай қилиб, олинган натижалар ҲИГ ривожланиши эҳтимоли бўлган механизмлардан бири она томирлари эндотелийсидаги аутоиммун жараёнлар эканлигини кўрсатди. ҲИГ ривожланиш хавфи бўлган ҳомиладорларда, айниқса, гестациянинг 20–22 ҳафтаси ва ундан кўп ҳолда лимфоцитларнинг тромбоцитларни адгезирлаш қобилияти ошади, яллиғланиш олди цитокинлари концентрацияси ҳамда NO миқдори кўпаяди. Олинган натижалар асосида ҲИГ ривожланиши патогенетик механизми ишлаб чиқилди (2 расм).

Диссертациянинг бешинчи боби «**Хавф гуруҳидаги аёлларда ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензия ривожланиш истиқболлини белгилаш ва истиқболни белгилаш усулини ишлаб чиқиш**» деб номланган ва унда хавф гуруҳидаги аёлларда ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензия ривожланиши ҳамда уларнинг асоратларини башорат қилиш натижалари келтирилган.

Ҳомиладорлар I триместрда NO-тизими ва ангиогенез кўрсаткичлари асосида учта гуруҳчага бўлинди: 1-гуруҳча ($n=19$, 7,1%) – қон зардобида NO-тизимининг паст кўрсаткичлари аниқланган ҳомиладорлар – NO <10 (7,5 дан 10 гача) мкмоль/л, eNOS <12 (8 дан 12 гача) мкмоль/мин/л, VEGF <100 (80 дан

100 гача) пг/мл ва PIGF<175 (125 дан 175 гача) пг/мл; 2-гурухча (n=142, 53,2%) – қон зардобида NO-тизимининг ўртача кўрсаткичлари аниқланган ҳомиладорлар – NO>10 (10 дан 15 гача) мкмоль/л, eNOS>12 (12 дан 15 гача) мкмоль/мин/л, VEGF>100 (100 дан 120 гача) пг/мл ва PIGF>175 (175 дан 210 гача) пг/мл; 3-гурухча (n=106, 39,7%) – қон зардобида NO-тизимининг юқори кўрсаткичлари аниқланган ҳомиладорлар – NO>20 (15 дан 20 гача) мкмоль/л, eNOS>15 (15 дан 20 гача) мкмоль/мин/л, VEGF>120 (120 дан 140 гача) пг/мл ва PIGF>210 (210 дан 250 гача) пг/мл.



2-расм. ХИГ ривожланиши патогенетик механизми схемаси

Кузатув динамикасида 1-гурух ҳомиладорларда барча ҳолатларда гестациянинг 20 ҳафтасидан сўнг ХИГ ривожланди, 2-гурухда бу ҳолат 73 нафар (51,4%) ҳомиладорда кузатилди. ХИГ ривожланишининг энг паст фоизи 3-гурухда қайд этилди, жами 106 нафар ҳомиладорнинг 27 нафарида (25,5%) у намоён бўлди.

ХИГ кузатилган ҳомиладор аёлларнинг 62 нафарида мазкур патологиянинг у ёки бу асоратлари ривожланди ҳамда 52,1% ни ташкил этди. Асоратлар ривожланишининг энг юқори частотаси 1-гурух ҳомиладорларида, энг пастси эса 3-гурухда кузатилди. Нитрооксидаза тизими ва ангиогенез кўрсаткичларининг юқори параметрлари аниқланган ҳомиладорларда асоратлар ривожланиш частотаси паст кўрсаткичларга нисбатан 5,4 марта ва ўртача кўрсаткичларга нисбатан 2,8 марта кам бўлди. Айтиш жоизки, ХИГ ривожланган ҳомиладорлар гуруҳида, шунинг баробарида нитрооксидаза тизими ва ангиогенезнинг паст кўрсаткичлари барча ҳолатларида мазкур патологиянинг у ёки бу асоратлари ривожланди.

Динамик кузатувлар давомида аниқланишича, ХИГ аниқланган 119 нафар пациентнинг 23,5% ида (n=28) ПЭ нинг енгил ва 6,7% ида (n=8) оғир

даражаси кузатилди. Шунинг баробарида, ХИГ кузатилган ҳомиладорларда гестациянинг 20 ҳафтасидан сўнг NO-тизим ва ангиогенез фаоллигининг паст даражаси (1-гурух, n=19) ДАБ микдори 90 дан 109 мм симоб устуни ва ДАБ ≤ 110 мм симоб устуни 6 ва 13 нафар ҳомиладорларда аниқланди. Мос равишда NO-тизим ва ангиогенез фаоллигининг ўртача даражаси (2-гурух, n=73) – ДАБ <90 ва ДАБ =90-109 мм симоб устуни 14 ва 59 нафар; NO-тизим ва ангиогенез фаоллигининг юқори даражаси (3-гурух, n=27) – ДАБ <90 ва ДАБ =90-109 мм симоб устуни 23 ва 4 нафар пациентда қайд қилинди. Демак, ХИГ ривожланиш башорати, ДАБ ошиш даражаси, ПЭга ўхшаш оғир асоратлар частотаси гестациянинг 20 ҳафтасигача қон зардобидаги NO, eNOS, VEGF, PIGF микдорларига боғлиқ.

ХИГ патогенезида NO-тизими ва ангиогенез кўрсаткичлари бохлиқликлари ҳамда улар патогенетик аҳамиятини асослаш учун гестациянинг 20 ҳафтасигача қуйидаги истиқболни белгиловчи кўрсаткичлар таҳлили ўтказилди: С, СП, ДА, МусПА, МанПА, НШ, НХ. NO-тизимнинг асосий истиқболни белгиловчи маркерлари - NO ва eNOS гестациянинг 14 ҳафтаси охирига бориб С, СП ва ДА мос равишда 71,4-75,6%, 77,7-90,6%, 74,9-83,3% ни, МусПА – 72,0-89,0% ни, МанПА – 77,0-82,0% ни, НШ – 0,75-1,39 ва НХ – 0,86-1,23 бирликни кўрсатди. Ангиогенез истиқболни белгиловчи маркерлари - VEGF ва PIGF таҳлили гестациянинг I триместри охирида С бўйича мос равишда 84,9% ва 27,7% ни; СП бўйича 73,0% ва 37,2% ни; ДА бўйича 78,3% ва 47,2% ни; МусПА бўйича 71,6% ва 37,5% ни; МанПА бўйича 85,7% ва 52,0% ни; НШ бўйича 0,42 ва 0,55 бирликни; НХ бўйича 0,70 ва 0,67 бирликни ташкил этди. Истиқболни белгилашнинг энг ахборотга бой маркери ЭФ-eNOS ҳисобланади. Аниқланишича, бу кўрсаткичнинг НШ ва НХ си NO маркеридан 20,8% ($p < 0,05$) ва VEGF маркеридан 20,8% га ($p < 0,05$) юқори бўлди. НШ эса мосравишда 85,3% га ва 33,9% га ($p < 0,001$), НХ мос равишда 43,0% ва 75,7% га ($p < 0,001$) кўп бўлди. Гестация динамикасида ўрганилган ЭФ ва ангиогенез маркерлари орасида аниқланган сезиларли фарқлар, бошқа истиқболни белгиловчи ташхисий тестлар қатори ХИГ истиқболни белгилаш эҳтимолини оширади. ЭД коррекцияси ва профилактикасини ўтказиш ҳомиладорлик кечиши ва якунининг яхши тугаши учун жуда муҳим.

Шундай қилиб, биз гестациянинг 20 ҳафтасидан сўнг ҳомиладорларда ХИГ ривожланиши башорати скрининг-тести сифатида ЭД (NO ва eNOS), ангиогенез (VEGF) маркерларини гестациянинг I триместрида (12-14 ҳафта) ҳомиладорлар текшируви мониторингига киритишни тавсия этамиз. Қон зардобида NO-тизими ва ангиогенез кўрсаткичларининг паст $NO < 10$ (7,5 дан 10 гача) мкмоль/л, $eNOS < 12$ (8 дан 12 гача) мкмоль/мин/л, $VEGF < 100$ (80 дан 100 гача) пг/мл ва ўртача $NO > 10$ (10 дан 15 гача) мкмоль/л, $eNOS > 12$ (12 дан 15 гача) мкмоль/мин/л, $VEGF > 100$ (100 дан 120 гача) пг/мл ва $PIGF > 175$ (175 дан 210 гача) пг/мл микдорлари кузатилган ҳомиладорларни гестациянинг 14 ҳафтасигача ХИГ шаклланишининг юқори хавфи гуруҳига киритиш лозим.

Юқоридагиларни ҳисобга олиб, ХИГ асоратлари ривожланиши ташхисий мезонлари ишлаб чиқилди (4-жадвал).

Гестацион гипертензия ва унинг асоратлари ривожланишининг дифференциал ташхиси ва истиқболни белгилаш мезонлари

ҲИГ ривожланишининг мезонлари	ҲИГ асоратлари ривожланишининг мезонлари
<i>ҲИГ ривожланиши юқори хавфи</i> NO<10 (7,5 дан 10 гача) мкмоль/л, eNOS<12 (8 дан 12 гача) мкмоль/мин/л, VEGF<100 (80 дан 100 гача) пг/мл, PIGF<200 (125 дан 200 гача) пг/мл.	Иккинчи триместрда NO миқдори 31,6-55,3 мкмоль/л атрофида, eNOS 10,8-5,5 мкмоль/мин/ л, iNOS фаоллиги 0,37-1,1 мкмоль/ мин/л, ONO ₂ концентрацияси=0,3-0,71 мкмоль/л, ЭТ-1 28,8-29,7 пг/мл, VEGF-228,7-271,3 пг/мл, ПҶО 228,3-186,3 пг/л
<i>ҲИГ ривожланишининг ўртача хавфи</i> NO>10 (10 дан 15 гача) мкмоль/л, eNOS>12 (12 дан 15 гача) мкмоль/мин/л, VEGF>100 (100 дан 120 гача) пг/мл, PIGF>175 (175 дан 210 гача) пг/мл	бўлганда ҲИГ асоратлари ривожланиши ва нохуш башорат эҳтимоли бўйича критик деб ҳисобланади.
<i>ҲИГ ривожланишининг паст хавфи</i> NO>20 (15 дан 20 гача) мкмоль/л, eNOS>15 (15 дан 20 гача) мкмоль/мин/л, VEGF>120 (120 дан 140 гача) пг/мл, PIGF>210 (210 дан 250 гача) пг/мл.	

Олинган натижалар асосида дискриминант функциялар ёрдамида томир эндотелийси чидамлилиги ва эмбрионал ангиогенез индексини (ЭЧЭАИ) ҳисоблаш тавсия этилди.

Ҳисоблаш ЭЧЭАИ $(P)=\Sigma Z:(\Sigma X \cdot \Sigma W)$ формуласи ёрдамида амалга оширилади.

Диссертациянинг олтинчи боби «**Ҳомиладорлик индуцирлаган гипертензия кузатилган аёлларда L-аргининнинг эндотелиопротектив самараси**» деб номланган олтинти бобида ҲИГ ривожланиш хавфи гуруҳига кирувчи аёлларда L-аргинин эндотелиопротективнинг самарасини ўрганиш ва баҳолаш бўйича натижалар тақдим қилинган. L-аргининни қўллаш бўйича ҳар бир гуруҳ, ўз навбатида, икки гуруҳчага бўлинди: А – L-аргинин буюрилган аёллар; Б – L-аргинин буюрилмаган аёллар.

L-аргинин билан коррекциядан сўнг (А гуруҳчаси) барча ўзгарган кўрсатилган параметрлар сезиларсиз тафовут билан меъёр даражасига етди. Б гуруҳчасида акс ҳолат кузатилди, яъни кузатув даврида параметрлар нафақат меъёр чегараларига етмади, балки бошланғич кўрсаткичлардан ҳам паст бўлди. Натижалар таҳлили кўрсатадики, L-аргинин 1-гуруҳ пациентларига нисбатан, ҳақиқатан ҳам ишонарли эндотелиопротектив самарага эга (5-жадвал).

Ушбу тадқиқотлар 2-гуруҳ ҳомиладорларига нисбатан ҳам ўтказилди (6-жадвал). Олинган натижалар шуни кўрсатдики, биринчидан, ҳомиладор аёлларнинг 2-гуруҳида эндотелиал функция фаоллиги (NO, eNOS, iNOS, ONO₂) бошланғич кўрсаткичларида 1-гуруҳга нисбатан манфий ўзгаришлар чуқурроқ намоён бўлган; иккинчидан, коррекциядан сўнг эндотелиал функция фаоллиги кўрсаткичлари меъёр параметрларига яқинлашди, аммо меъёрнинг энг паст чегаралари даражасида қолди; учинчидан, кузатув даврининг охирида ўрганилаётган препарат буюрилмаган ҳомиладорларда (Б-гуруҳчаси) таҳлил қилинаётган параметрлар янада чуқур ўзгаришларга дучор бўлди – меъёрдан

1,5-1,7 марта кам; тўртинчидан, энг чуқур манфий ўзгаришлар NO кўрсаткичларида кузатилди; бешинчидан, 2-гурухда L-аргинин препарати эндотелиопротектив самараси 1-гурухдаги каби яққол намоён бўлмади.

5-жадвал

ҲИГ кузатилян 1-гурух ҳомиладорларида коррекциягача ва ундан сўнг эндотелиал функция фаоллиги кўрсаткичлари, $M \pm m$

Гурух	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль/мин·л	iNOS, мкмоль/мин·л	ONO ₂ ⁻ , мкмоль/л
Назорат гуруҳи, n=20	19,8±0,28	20,5±0,28	0,11±0,004	0,09±0,006
Бошланғич даража, n=39	13,6±0,2	12,21±0,14*	0,12±0,003	0,11±0,004
Коррекциядан сўнг				
А гуруҳчаси, n=22	18,12±0,29 ^Δ	19,54±0,37 ^Δ	0,11±0,002	0,09±0,004
Б гуруҳчаси, n=17	17,2±0,30* ^ο	18,2±0,17* ^ο	0,12±0,005* ^ο	0,10±0,005* ^ο

Эслатма: * – назорат билан қиёслашга нисбатан $p < 0,05$; ^Δ – бошланғич даража билан қиёслашга нисбатан $p < 0,05$; ^ο – А гуруҳчаси билан қиёслашга нисбатан $p < 0,05$.

6-жадвал

ҲИГ кузатилян 2-гурух ҳомиладорларида коррекциягача ва ундан сўнг эндотелиал функция фаоллиги кўрсаткичлари, $M \pm m$

Гурух	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль/мин·л	iNOS, мкмоль/мин· л	ONO ₂ ⁻ , мкмоль/л
Назорат гуруҳи, n=20	19,8±0,28	20,5±0,28	0,11±0,004	0,09±0,006
Бошланғич даража, n=47	33,7±0,18*	11,3±0,21*	0,26±0,005*	0,23±0,006*
Коррекциядан сўнг				
А гуруҳчаси, n=26	21,7±0,85 ^Δ	18,07±0,57 ^Δ	0,13±0,006	0,11±0,006 ^Δ
Б гуруҳчаси, n=21	24,06±1,3* ^ο	15,5±0,6* ^ο	0,19±0,006* ^ο	0,15±0,011* ^{Δο}

Эслатма: * – назорат билан қиёслашга нисбатан $p < 0,05$; ^Δ – бошланғич даража билан қиёслашга нисбатан $p < 0,05$; ^ο – А гуруҳчаси билан қиёслашга нисбатан $p < 0,05$.

Бу эса кўрсатилган препарат билан коррекциянинг ҲИГ даражасини ҳисобга олган ҳолда индивидуал ўтказишни талаб қилади.

Шундай қилиб, эндотелиал функция фаоллиги кўрсаткичларининг энг чуқур манфий ўзгаришлари ҳомиладорларнинг 3-гурухида аниқланди. Ўтказилган коррекциядан кейин ҳам параметрлар меъёргача тикланмади. Ундан ташқари, Б гуруҳчаси аёлларида кузатув даврида баён қилинаётган фаоллик пасайишда давом этди. Бу, ўз навбатида, L-аргининни буюриш ҲИГ кузатилган 3-гурух ҳомиладорлари учун мажбурийлигини кўрсатди. Бинобарин, бу гуруҳда ҳам эндотелиопротектив самара ҲИГ аниқланган 1- ва 2-гурух ҳомиладорларига нисбатан ишонарли пастлигича қолди (7-жадвал).

Тадқиқотларнинг кейинги босқичи даволаш динамикасида ҲИГ кузатилган ҳомиладорларда ЭТ-1 ва ЦЭХ фаоллиги параметрларини ўрганиш ва баҳолашга бағишланган. Олинган натижалар ҲИГ кузатилган ҳомиладорларнинг 1-гурухида ЭТ-1 ва ЦЭХ фаоллигининг экспрессияси кузатилганини кўрсатди. Коррекциядан сўнг бу аёллар киритилган турли

гуруҳчаларда (А ва Б) бир-биридан фарқ қилувчи кўрсаткичлар олинди. Агар коррекциядан сўнг (А гуруҳчаси) ЭТ-1 параметрлари назорат гуруҳи даражасигача тикланган бўлса ($8,6 \pm 0,21$ пг/мл га қарши $8,5 \pm 0,24$ пг/мл), коррекция ўтказилмаган Б гуруҳчасида параметрлар назорат кўрсаткичлари даражасигача ($3,09 \pm 0,14$ га қарши $4,07 \pm 0,26$; $p < 0,05$) тикланмади.

7-жадвал

ҲИГ кузатилян 3 гуруҳ ҳомиладорларида коррекциягача ва ундан сўнг эндотелиал функция фаоллиги кўрсаткичлари, $M \pm m$

Гуруҳ	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль/мин· л	iNOS, мкмоль/мин· л	ONO ₂ ⁻ , мкмоль/л
Назорат гуруҳи, n=20	$19,8 \pm 0,28$	$20,5 \pm 0,28$	$0,11 \pm 0,004$	$0,09 \pm 0,006$
Бошланғич даража, n=33	$38,1 \pm 0,21^*$	$9,69 \pm 0,16^*$	$0,53 \pm 0,005^*$	$0,45 \pm 0,005^*$
Коррекциядан сўнг				
А гуруҳчаси, n=18	$26,8 \pm 0,39^{\Delta}$	$15,25 \pm 0,27^{\Delta}$	$0,21 \pm 0,006^*$	$0,19 \pm 0,003^{\Delta}$
Б гуруҳчаси, n=15	$32,65 \pm 0,35^{*\Delta^{\circ}}$	$12,72 \pm 0,23^{*\Delta^{\circ}}$	$0,40 \pm 0,012^{*\Delta^{\circ}}$	$0,36 \pm 0,008^{*\Delta^{\circ}}$

Эслатма: * – назорат билан қиёслашга нисбатан $p < 0,05$; ^Δ – бошланғич даража билан қиёслашга нисбатан $p < 0,05$; [°] – А гуруҳчаси билан қиёслашга нисбатан $p < 0,05$.

ЦЭХ кўрсаткичлари бўйича ҳам шунга ўхшаш натижалар олинди. Кўрсатилган препарат билан коррекция қилинган ҳомиладор аёлларда кўрсаткичлар меъёр даражасига етди ва статистик жиҳатдан фарқ қилмади (тафовут $5,4\%$, $p > 0,05$). Б гуруҳчаси пациентларида бу кўрсаткич кузатув даври охирида нафақат меъёр параметрларидан $1,3$ мартагача ишонарли ($p < 0,001$) ошди, балки бошланғич даражага нисбатан статистик жиҳатдан ($p < 0,05$) фарқ қилди. ҲИГ кузатилган 2-гуруҳ ҳомиладор аёллари қон зардобида ЭТ-1 ва ЦЭХ миқдори ўзгаришларининг тенденцияси бир-бирига ўхшаш бўлди, аммо, фарқи шундаки, ўзгаришлар интенсивлиги юқори бўлди.

ҲИГ кузатилган ҳомиладорларнинг 2-гуруҳида ЭТ-1 ва ЦЭХ фаоллиги ўзгаришлари 1-гуруҳга ўхшаш бўлди, Б гуруҳчаси кўрсаткичлари (таклиф қилинган препарат билан коррекциясиз) эса нафақат назорат гуруҳига, бошланғич маълумотларга, А гуруҳчаси кўрсаткичларига нисбатан, шунингдек, 1 гуруҳ натижаларига нисбатан ҳам юқори бўлди.

Аниқланишича, 3-гуруҳ натижалари 1- ва 2- гуруҳларга нисбатан бошқача тус олди. Ушбу гуруҳда бошланғич кўрсаткичлар барча гуруҳлар орасида энг юқори бўлди, меъёрдан мос равишда $4,4$ ($p < 0,05$) ва $2,8$ ($p < 0,001$) мартагача фарқ қилган ҳолда. Коррекциядан сўнг А гуруҳчасида кўрсаткичлар меъёр даражасига етмаган ҳолда сезиларсиз пасайди, тафовутлар мос равишда $7,5$ ва $1,6$ бирликни ташкил этди. Б гуруҳчасида кўрсаткичлар кузатув даври охирида кескин ошиб, назорат параметрларидан мос равишда 16 ва $2,8$ бирликкача фарқ қилди ($p < 0,001$).

Турли гуруҳлар параметрларини қиёслаш шуни кўрсатдики, L-аргининнинг эндотелиопротектив самараси бир-бирига нисбатан фарқ қилди. Агар 1- ва 2-гуруҳларда коррекция меъёрлаштирувчи самара берган бўлса, 3-гуруҳда биз шунга ўхшаш самарани кузатмадик. Бундан ташқари, жоизки, ЭТ-1 ва ЦЭХ фаоллиги кўрсаткичлари гуруҳ тартиб рақами ва ҲИГ кузатилган

ҳомиладорлар ҳомиладорлик муддатлари ошиши баробарида ёмонлашиб борди.

АБ даражасига келсак, 1-гуруҳда 15,4% ҲИГ кузатилган ҳомиладорларда (n=6) ДАБ 90 мм симоб устунни атрофида бўлди ва кейинчалик уларда ПЭ ривожланди. 1 гуруҳ пациентларида ПЭ аниқланган 1 нафар ҳомиладор аёл (4,5%) А гуруҳчасидан, 5 нафар ҳомиладор аёл (29,4%) Б гуруҳчасидан эди. Шунга ўхшаш таҳлил бошқа гуруҳлар бўйича ҳам ўтказилди ҳамда қуйидаги натижалар олинди. 2-гуруҳда А гуруҳчасидан ПЭ аниқланган 4 нафар аёл (3,8%), Б гуруҳчасидан 8 нафар аёл (33,3%); 3-гуруҳда А гуруҳчасидан ПЭ аниқланган 7 нафар аёл (11,1%), Б гуруҳчасидан 12 нафар аёл (73,3%); 2-гуруҳдаги 2 нафар ДАБ 90 мм симоб устундан камайиш тенденцияси кузатилган аёллардан 1 нафарида ҲИГ ПЭ билан асоратланди. Демак, 1-гуруҳ аёлларига L-аргинин буюрилиши ҲИГга хос гипертензиянинг чуқурлашишига олиб келди: А гуруҳчасида 95,5% да ($p<0,001$), 2 ва 3 гуруҳларнинг шу гуруҳчаларида мос равишда 96,2% ва 88,9% га ($p<0,001$). Шунинг баробарида ҲИГ кузатилган ҳомиладорларда 1-, 2- ва 3-гуруҳларнинг А гуруҳчасида гипертензив асоратлар (преэклампсия) частотаси Б гуруҳчасига нисбатан 24,9% ($p<0,01$), 29,5% ($p<0,01$) ва 62,2% га ($p<0,001$) камайди. Олинган натижаларни умумлаштириш асосида аниқланишича, L-аргинин қўлланилиши ҳомиладорларда ҲИГ асоратлари фоизини 3,0 мартага қисқартирди.

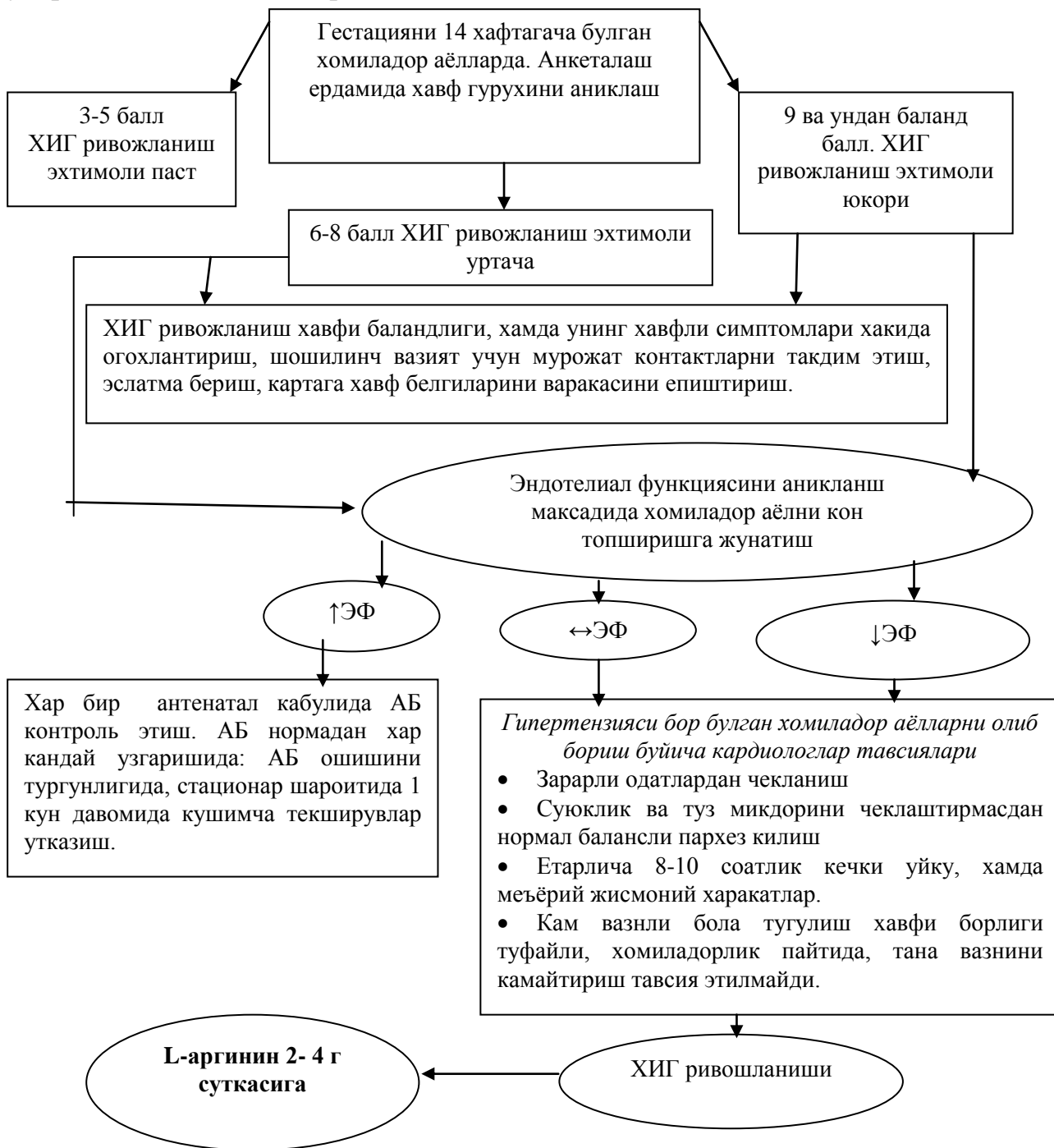
Шундай қилиб, ҲИГ кузатилган ҳомиладорларда гипертензив асоратлар ривожланишини олдини олиш сабабларидан бири L-аргинин буюрилишидир. У эса ЭД юзага чиқиш механизмларига самарали таъсир қилади. Препаратнинг эндотелиопротектив самараси NO-тизимдаги бузилган балансни меъёрлаштириши, гипертензив асоратлар ривожланиши частотасининг камайиши билан намоён бўлади. Олинган натижалар асосида ҲИГ ривожланиш хавфи гуруҳидаги ҳомиладорларни олиб бориш ва истиқболини белгилаш алгоритми ишлаб чиқилди (3-расм).

Иқтисодий самарадорлиги. Ҳомиладор аёлларни даволашга сарфланадиган харажатлар самарадорлиги таҳлили шуни кўрсатдики, ижобий клиник яқун топадиган ушбу даволаш қиймати 91820,99 сўмни ташкил этди, анъанавий даволашда эса бу харажат 39200,0 сўмга етади. Гестацион гипертензия кузатилган ҳомиладор аёлларда асоратлар ривожланишини олдини олиш бўйича таклиф қилинган профилактик тадбирлар усули нисбатан қиммат, аммо клиник тавсифи бўйича қўшимча харажатларни қоплайди, чунки асоратларни даволаш оналар ва перинатал ўлимнинг олдини олади.

ХУЛОСА

«Гестацион гипертензия кузатилган ҳомиладорларда пренатал асоратлар профилактикаси ва истиқболини белгилаш» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Анкеталаш, ҳомиладорларда гестацион гипертензия белгиларини клиникагача эрта аниқлашни қўллаш натижасида шу маълум бўлдики, 17,7% ҳомиладор аёлларда ҲИГ ривожланиши эҳтимоли бор (ҳавф гуруҳи) бўлиб, улардан 44,6% ида ҲИГ ривожланади.



2. Ҳомиладорлар қон зардобида ҳомиладорликнинг II триместрида I триместрга нисбатан исДНК га қарши ААТ 30,5% га, Тгм-0,01 га қарши 9,5% га ва Тгм-0,15 га қарши 6,9% га ишонарли камайгани аниқланди. Kim-0,5-300, Kis-0,7-120 ва НММР га қарши ААТ микдори кўрсаткичлари сезиларсиз ошди ва ҳомиладорлик триместрлари орасида ишонарли фарқ қилмади. Бу

эса барча ўрганилган антигенлар учун аутоиммун жараёнлар хос эканлиги, аммо антигенлардаги ўзгаришлар интенсивлиги бир биридан фарқли эканлигидан далолатдир.

3. ДАБ юқори миқдори билан ЛТА, ЦЭХ, IL-1β ва TNFα цитокинлари кўпайиш даражаси орасида бевосита боғлиқлик аниқланди, бу эса уларнинг ХИГ патогенезида муҳимлигини кўрсатади.

4. Эндотелий дисфункцияси, эмбрионал ангиогенез ва аутоиммун жавоб кўрсаткичларини ўз ичига олган ХИГ истиқболини белгилаш усули таклиф қилинди, кейин эса дискриминант функциялар ёрдамида томир эндотелийси чидамлилиги ва эмбрионал ангиогенез индексини (ЭЧЭАИ) ҳисоблаб топилди. Ҳисоблаш ЭЧЭАИ (P)=ΣZ:(ΣX·ΣW) формуласи бўйича амалга оширилади.

5. NO миқдори 31,6 дан 55,3 мкмоль/л гача атрофда, eNOS фаоллиги 10,8 дан 5,5 мкмоль/мин/л гача ва iNOS фаоллиги 0,37-1,1 мкмоль/мин/л, $ONO_2^- = 0,3-0,71$ мкмоль/л, ЭТ-1 28,8-29,7 пг/мл, VEGF 228,7-271,3 пг/мл ва ПҶО 228,3-186,3 пг/л бўлганда асоратлар ривожланиш эҳтимоли ва ХИГ нохуш якуни бўйича критик, деб ҳисобланиши лозим.

6. L-аргининнинг максимал эндотелиопротектив самараси ва ХИГ кузатилган аёлларда ДАБ миқдорининг пасайиши қонда NOнинг юқори экспрессияси аниқланган аёллар гуруҳидан фарқли равишда, NO миқдори ва eNOS фаоллигининг паст ва ўртача камайиши, iNOS, ONO_2^- , ЭТ-1 и ЦЭХ экспрессияси кузатилган гуруҳларда аниқланди. ХИГ кузатилган ҳомиладорларга L-аргинин буюрилиши ПЭ енгил ва оғир даражаси ривожланиш частотасини 2,1 ва 6,2 мартагача, ХҶЧС нинг 3,7 мартагача, ФПЕ ва муддатидан олдин туғруқларнинг мос равишда 3,0 ва 7,5 мартагача қисқаришига олиб келади.

7. Ишлаб чиқилган гестацион гипертензия ривожланиши бўйича хавф гуруҳидаги ҳомиладорларни олиб бориш ва истиқболини белгилаш алгоритми умумий амалиёт шифокорига ҳомиладорлик индуцирлаган томирга хос ўзгаришлар ривожланишини ўз вақтида аниқлаш ва баҳолаш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 14.07.2016.Тib.18.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МАТЯКУБОВА САЛОМАТ АЛЕКСАНДРОВНА

**ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

ТАШКЕНТ – 2016 год

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 30.09.2014/Б2014.3-4Тib9.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" по адресу (www.ziynet.uz)

**Научный
консультант:**

Аюпова Фарида Мирзаевна
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Замалеева Роза Семеновна
доктор медицинских наук, профессор

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
доктор медицинских наук, профессор

Каримова Феруза Джавдатовна
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая
организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Российская Федерация)

Защита состоится «__» _____ 2016 г. в ____ часов на заседании разового Научного совета 14.07.2016.Tib.18.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, Богишамалская улица дом 223. Малый зал Ташкентского педиатрического медицинского института (Тел./факс: (99871)-2623314; e-mail: mail@tashpmi.uz)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирован за № __) Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, Богишамалская улица дом 223.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2016 года.
(Реестр протокола рассылки № от _____ 2016 года.).

А.В. Алимов

Председатель научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Э.А. Шамансурова

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

А.М. Шарипов

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёной степени доктора наук,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), гипертензивные нарушения у беременных следует считать главными среди наиболее распространенных заболеваний, которые встречаются в 4-8%. «Значимость этой важнейшей международной проблемы здравоохранения определяется тяжелыми нарушениями здоровья и даже смертью матери (в некоторых странах до 40%), высоким уровнем детской и перинатальной заболеваемости и смертности, а также целого ряда акушерских осложнений, наблюдающихся у беременных с гестационной гипертензией. Наряду с этим, осложнения наблюдаемые при беременности, которая занимает 2-3-е место в структуре материнской смертности подчеркивает значимость данной проблемы. Перинатальная заболеваемость детей, родившихся от матерей, перенесших осложнения гестационной гипертензии (преэклампсию), составляет от 463,0 до 780,0‰, а смертность у них колеблется от 10,0 до 30,0‰»¹.

В годы Независимости в нашей стране обращается пристальное внимание и достигнуты огромные результаты по укреплению системы здравоохранения, особенно по охране материнства и детства. При этом результатам, достигнутым по профилактике пренатальных осложнений у беременных с гестационной гипертензией нужно подчеркнуть особо.

В мире обращается пристальное внимание на разработку эффективных методов лечения и совершенствованию профилактики пренатальных осложнений у беременных с гестационной гипертензией. При этом выбор оптимальной тактики ведения беременности и родов, предупреждение перинатального и акушерского риска, снижение осложнений родильного процесса и выделение групп женщин с течением нарушения жизнедеятельности плода, кроме того, патогенетические, клинические, прогностические методические подходы определяющие количественное определение аутоиммунных антител, сосудисто-эндотелиального фактора роста и фактора роста плаценты (ФРП) у женщин гестационной гипертензией предстоит усовершенствовать. Нужно подчеркнуть, что «изучение особенностей влияния корректора эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза – L-аргинина в курсе превентивной терапии на показатели, характеризующие состояние дисфункции эндотелия ангиогенеза, аутоиммунных процессов, частоту осложнений у беременных в группе риска развития гестационной гипертензии и разработка алгоритма прогнозирования и профилактических мероприятий у беременных в группе риска развития гестационной гипертензии требует современного решения данной проблемы»². Вышеуказанное подчеркивает актуальность темы данной диссертации.

¹ Dorogova I.V., Panina E.S. Comparison of the BPlab sphygmomanometer for ambulatory blood pressure monitoring with mercury sphygmomanometry in pregnant women: validation study according to the British Hypertension Society protocol// Vascular Health and Management-2015.-р.245-249; Шахбазова Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом// Акушерство и гинекология. - Москва, 2015. - №2. - С.20-26.

² Замальева Р.С., Мальцева Л.И., Черепанова Н.А. и др. Клиническое значение определение уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза // Практ.мед.-2009.- №2.- С.68-71.; Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Иммуные факторы в этиологии и

Данное диссертационное исследование в определенной степени будет служить выполнению задач, предусмотренных в постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-1096 от 13 апреля 2009 года «О дополнительных мерах по охране здоровья матери и ребенка, формированию здорового поколения», Государственной программе «Укрепление репродуктивного здоровья населения Узбекистана, защита здоровья матерей, детей и подростков в 2014-2018 гг.», утвержденной Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-2221 от 1 августа 2014 года и других нормативно-правовых документах относящейся к данной деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология» ГНТП-10 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации¹.

Научно-исследовательские работы, направленные на изучение этиологии, патогенеза, основ иммунологии, клинко-диагностических свойств и оптимизации профилактических мероприятий ГИБ осуществляются в ведущих научных центрах и в высших образовательных учреждениях мира, в том числе University of Mississippi Medical Center (USA), Harvard Medical School (USA), Ankara University (Turkey), University of British Columbia (Canada), Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espinosa de los Reyes (Mexico), Weill Cornell Medical College (Англия), Казанский медицинский институт (Россия) Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

Проведенными в мире исследованиями по изучению прогноза и профилактики пренатальных осложнений у беременных с гестационной гипертензией выявили ряд, в том числе следующие результаты: гестационная гипертензия является предиктором развития пренатальных осложнений, таких как преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия, коагулопатические кровотечения (University of Mississippi Medical Center (USA), Harvard Medical School (USA), Ankara University (Turkey), University of British Columbia (Canada)); нарушения иммунорегуляции являются доклиническими признаками развития тяжелых осложнений у беременных, неизбежным следствием чего является непрерывное увеличение количества пренатальных и антенатальных осложнений у беременных (Monash University (Australia), Казанский медицинский институт (Россия)); понижение показателей ангиогенеза в ранний сроки беременности является важнейшим фактором в патогенезе гестационной гипертензии (Xinxiahg Medical University (China), Weill Cornell Medical College (Англия)); выявлено, что прием L-аргинина во время бере-

патогенезе осложнений беременности// Акушерство и гинекология. - Москва, 2012. - №1. - С.128-136.; Шахбазова Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом// Акушерство и гинекология. - Москва, 2015. - №2. - С.20-26.

¹ www. Pubmed; www. Hindawi; www. BMJ Open; www. LibDex - Library Index; www.The British Library

менности способствует снижению развития гипертензивных нарушений и их осложнений (Ankara University (Turkey), University of British Columbia (Canada) Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espinosa de los Reyes (Mexico)).

В мире по проблеме гестационной гипертензии по ряду приоритетных направлений проводятся исследования, в том числе: раннее доклиническое выявления признаков гестационной гипертензии у беременных; определение уровня аутоиммунных антител к ДНК, эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза, лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, цитокинов в патогенезе развития гипертензии, индуцированной беременностью; выявление прогностической значимости факторов риска развития осложнений при гипертензивных нарушениях; установление значимости показателей и взаимосвязи маркеров дисфункции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и аутоиммунных антител к ДНК как маркеров прогноза и дифференциальной диагностики в группе риска развития гестационной гипертензии; разработка алгоритмов ведения беременных с данной патологией и предотвращения развития пренатальных осложнений.

Степень изученности проблемы. Несмотря на устойчивые тенденции снижения показателей материнской и перинатальной смертности в Узбекистане, здоровье беременных продолжает характеризоваться значительной соматической отягощенностью, возрастающей частотой гестационных осложнений и высоким уровнем заболеваемости новорожденных. Аспектам данной патологии посвящены многочисленные научно-исследовательские работы зарубежных авторов. Выявление значения уровня аутоиммунных антител к ДНК, функции эндотелия, ФРП в их функциональной взаимосвязи как маркеров диагностики и прогнозирования у женщин с гипертензией индуцированной беременностью остаётся практически неизученным, что определяет актуальность проблемы и проведения целенаправленных исследований в этом направлении.

В настоящее время особое значение приобретают прогнозирование и доклиническая диагностика ГИБ. В связи с этим мероприятия, направленные на сохранение и физиологическое течение беременности, должны осуществляться ещё до наступления ГИБ¹. Необходим поиск доступных тестов, которые позволили бы проводить досимптоматическую диагностику с целью выявления и мониторинга беременных с высоким риском развития ГИБ и соответственно предотвратить возможные осложнения беременности и родов.² В результате многолетних исследований выделено несколько потенциальных тест-маркеров, которые самостоятельно или в комбинации друг с другом можно использовать в качестве факторов прогноза гипертензивных состояний. Одним из таких методов могут являться тест-системы дисфункции эндотелия которые не нашли свое место в прогнозировании ГИБ³.

¹ Сидорова И.С., Никитина Н.А. Гестоз или преэклампсия // Рос.вестн. акуш.-гин. - 2013. - №4. - С.67-73; Mutter W.P., Karumanchi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia // Microvasc Res. - 2008. - N1. - Vol.75 - P.1-8.

² Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. - 2005. - №12. - С.70-72.

³ Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Ильясова Н.А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода // Пробл. репрод. - 2008. - №3. - С.18-22; Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Джохадзе Л.С., Макаров О.В. Особенности изменений про-и антиангиогенных факторов у беременных с хронической артериальной гипертензией // Рос.вестн. акуш. и гин. - 2013. - №3. - С.9-13.

На сегодняшний день большое внимание уделяется изучению роли аутоиммунных антител к ДНК, эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза, лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, цитокинов в патогенезе развития гипертензии, индуцированной беременностью. Исследования, ведущие в этом направлении при гестационной гипертензии весьма немногочисленны и крайне противоречивы.

Имеются единичные работы, касающиеся изучения эндотелиальной дисфункции у беременных, так Нажмутдиновой Д.К. и группой авторов (2009) была изучена эндотелиальная дисфункция при ревматических пороках сердца у беременных, Рахматуллаевым Х.Ф. (2008) при беременности, протекающей на фоне инфекции нижнего генитального тракта. Уринбаевой Н.А. (2006) и Рустамовой У.Х., Султановым С.Н. (2009) изучены эндотелиоциты и кислотно-основное состояние крови у здоровых беременных. Мы не встретили работ, касающихся изучению уровня аутоиммунных антител к ДНК и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у беременных с гестационной гипертензией.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы в Ташкентской медицинской академии и прикладного гранта АДСС 28.3 «Охрана здоровья беременных и плода – поиск эффективных методов ранней диагностики и прогнозирования пре – и постнатальных осложнений».

Цель исследования является определение прогностической значимости уровня аутоиммунных антител и ангиогенеза при пренатальных осложнениях у беременных с гестационной гипертензией и совершенствование их профилактических мероприятий.

Задачи исследования:

разработать анкету-опросник раннего доклинического выявления признаков гестационной гипертензии у беременных, для последующего включения их в группу риска и проведения профилактических мероприятий;

выявить на основании анкетирования беременных частоту развития ГИБ и оценить исходы беременности у женщин с данной патологией;

определить уровень аутоиммунных антител к ДНК, эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза, лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, цитокинов в патогенезе развития гипертензии, индуцированной беременностью;

определить прогностическую значимость факторов риска развития осложнений при гипертензивных нарушениях, на основании чего разработать прогностические критерии для оценки неблагоприятного исхода беременности у женщин;

доказать значимость показателей и взаимосвязь маркеров дисфункции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и аутоиммунных антител к ДНК как маркеров прогноза и дифференциальной диагностики в группе риска развития гестационной гипертензии;

раскрыть особенности влияния корректора эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза – L-аргинина на показатели, характеризующие состояние дисфункции эндотелия ангиогенеза, аутоиммунных процессов, частоту осложнений у беременных в группе риска развития гестационной гипертензии;

разработать алгоритм ведения и прогнозирования у беременных в группе риска развития гестационной гипертензии.

Объектом исследования стали 1508 беременных, наблюдавшихся с ранних сроков беременности и до ее окончания в семейных поликлиниках.

Предмет исследования кровь и сыворотка крови беременных в первом (10-12 недель), во втором (22-24 недель) триместрах.

Методы исследований. Для решения поставленных задач использованы клинические, клиничко-инструментальные, биохимические, иммунологические, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на основании показателей ангиогенеза и эндотелиальной функции в раннем сроке беременности разработан способ прогнозирования гестационной гипертензии;

доказано, низкое содержание показателей ангиогенеза и дисбаланс аутоиммунных процессов в I триместре беременности является риском возникновения ГИБ после 20 недели гестации;

впервые показано формирование дисфункции эндотелия на доклинической стадии гестационной гипертензии и разработаны прогностические критерии;

впервые доказано влияние периодической ЛТА на формирующуюся доклиническую стадию гестационной гипертензии, эндотелиальную дисфункцию.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены признаки эндотелиальной дисфункции за 14-18 недель до появления клинических симптомов гипертензии индуцированной беременностью;

разработан способ доклинической диагностики гипертензии индуцированной беременностью позволяющий выделить группу высокого риска развития гипертензии индуцированной беременностью и своевременно провести профилактические мероприятия;

предложена методика и доказана ее клиническая эффективность с целью коррекции эндотелиальной дисфункции у беременных с гипертензией, индуцированной беременностью;

разработаны критерии эффективности проводимой терапии осложнений при гипертензии, индуцированной беременностью на основании свойств сосудистого эндотелия и эндотелиозависимой вазодилатации;

разработан алгоритм выявления и ведения группы риска беременных с гестационной гипертензией;

заявлено рационализаторское предложение под названием «Способ коррекции дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными нарушениями» (№685)

Достоверность результатов исследования подтверждена примененными в исследованиях современными, взаимодополняющими клиническими, инструментальными, иммунологическими, статистическими методами. Использование разных методов позволило установить наиболее характерные закономерности характера течения физиологически протекающей беременности и беременности с гестационной гипертензией. Кроме того, все полученные результаты и выводы основаны на принципах доказательной медицины.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что научные результаты по определению патогенетической, клинической, прогностической значимости аутоиммунных антител к ДНК, сосудисто-эндотелиального фактора роста и фактора роста плаценты при пренатальных осложнениях у беременных с гестационной гипертензией характеризуется совершенствованием методических основ научных исследований по теме.

Практическая значимость работы заключается в том, что рекомендованные методы диагностики, лечения и прогноза позволяют снизить последствия беременностей с гестационной гипертензией, возвращению их к полноценной жизни, в том числе репродуктивного здоровья. Кроме того, результаты исследований можно использовать как новый источник для выполнения самостоятельных работ студентами медицинских вузов, чтения лекций, проведения практических занятий по предмету акушерство и гинекология.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по изучению прогнозирования и профилактики осложнений при гипертензии индуцированной беременностью:

получен патент «Способ прогнозирования гипертензия индуцированной беременностью» (№IAP 05235). Этот способ позволяет повысить качество прогнозирования и профилактических мероприятий осложнений при гипертензии индуцированной беременностью;

разработаны методические рекомендации «Способ повышения эффективности профилактики осложнений у женщин с гестационной гипертензией» (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/55 от 6.10.2015 года). Комплексные динамические наблюдения и дополнительное включение в патогенетическую терапию препарата L-Аргинина эффективно восстанавливали показатели функции эндотелия. Благодаря нормализации функции эндотелия у большинства (87,2%) женщин наблюдался благоприятный исход беременности, в пять раз уменьшилась перинатальная смертность.

На основании полученных научных результатов лечения и профилактики осложнений у женщин с гестационной гипертензией проведено внедрение в лечебную практику акушерского комплекса № 9 Учтепинского района, акушерского комплекса Джондорского района Бухарской области и акушерского комплекса № 4 Мирабадского района г.Ташкента (справка Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан № 8д-3/57 от 27.04.2016 года).

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации апробированы на 6 конференциях и семинарах в том числе, 2 международных конференциях: The 18th World Congress on COGI (Австрия, 2013); The Sixth European conference on Biology and medical Sciences (Австрия, 2015); Республиканских конференциях: VIII съезд акушеров-гинекологов Узбекистана (Ташкент, 2013); «Actual problems in healthcare of motherhood and childhood»; на межкафедральном семинаре с участием кафедр акушерства и гинекологии по подготовке ВОП ТМА, факультетская и госпитальная терапия, профессиональных болезней лечебного факультета и внутренних болезней медико-профилактического факультета ТМА, а также биоорганической и биологической химии ТМА (Ташкент, 20 октября 2015 года); на научном семинаре при Научном совете Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент, 25 декабря 2015 года).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликованы 27 научных работ, из них 1 – методические рекомендации, 17 научных статей, из них 14 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, из которых 13 статей в журналах рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, список использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 175 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации «**Современные патогенетические аспекты гипертензии индуцированной беременностью**» приводится обзор литературы. В обзоре проанализированы современные данные о гипертензивных расстройствах, вызванные гестационным процессом, а так же дается подробное описание развитию гипертензии индуцированной беременностью. В отдельной под главе отражены вопросы дифференцированного подхода к гипертензии индуцированной беременностью.

Во второй главе диссертации «**Общая характеристика клинического материала и методов обследования**» описаны материалы и методы исследования.

I этап – начальный этап работы, на основании разработанной нами анкеты для выявления группы риска беременных с развитием ГИБ, было анкетировано 1508 беременных женщин. По данным анкет беременные, набравшие минимальные баллы 0-5 составили группу с низкой вероятностью разви-

тия ГИБ; 6-9 составили группу со средней вероятностью развития ГИБ и 9 баллов и более составили группу с высокой вероятностью развития ГИБ.

II этап – в результате проведенного комплексного, а также специально-го обследования из всей первоначальной группы женщин было отобрано 287 женщин в возрасте 17-27 лет. Сравнительный анализ полученных данных проводился среди 3-х групп. Первую группу – основную – составили 119 женщин из группы риска, у которых после 20 недель гестации развилась ГИБ. Группу сравнения составили 148 беременных из группы риска, у которых после 20 недель гестации ГИБ не развилась. Контрольную группу составили 20 практически здоровых беременных женщин.

III этап – в зависимости от уровня АД согласно МКБ-10 пациентки основной группы разделены на 3 группы. В зависимости применения L-аргинина каждая группа в свою очередь была разделена на две подгруппы: А – женщины с назначением L-аргинина, Б – женщины без назначения L-аргинина. В 1-ю группу вошли 39 беременных с ГИБ (подгруппа А – 22, подгруппа Б – 17 пациенток): систолическое артериальное давление – САД ≥ 140 мм.рт.ст. (среднее значение $133,4 \pm 2,3$ мм.рт.ст.), диастолическое артериальное давление – ДАД ≥ 90 мм.рт.ст. (среднее значение $85,3 \pm 1,6$ мм.рт.ст.); 2-ую группу составили 47 пациенток (подгруппа А – 26, подгруппа Б – 21 беременных) с умеренной ГИБ: САД 140-159 мм.рт.ст. (среднее значение $152,4 \pm 3,6$) и ДАД от 90 до 109 мм.рт.ст. ($96,8 \pm 2,1$ мм.рт.ст.); в 3-ю группу были включены 33 пациентки (подгруппа А – 18, подгруппа Б – 15 беременных) с тяжелой ГИБ: САД ≤ 160 мм.рт.ст. (среднее значение $162,2 \pm 3,1$ мм.рт.ст.), ДАД ≤ 110 мм.рт.ст. (среднее значение $113,4 \pm 1,6$ мм.рт.ст.).

Эндотелиальную функцию оценивали по маркерам: NO (которые определяли по сумме стабильных метаболитов NO_2^- и NO_3^-) с использованием реактива Грейса), активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), активности индуцибельной NOS (iNOS) и концентрацию пероксинитрита (ONO_2^-) методом спектрофотометрии на спектрофотометре UV-VIS 2100 (LTD, Китай). Процессы ангиогенеза оценивали по концентрации в плазме крови эндотелина-1, СЭФР и ФРП, которые определяли с помощью иммуноферментного анализатора АТ-858 (LTD, Китай) с использованием реактивов «Biomedica» (DHR, PRGTEHNOGIS) и «Вектор Бест» (Новосибирск).

Концентрацию цитокинов – ИЛ-1 β и фактора некроза опухоли (ФНО α) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием ИФА-АТ-858 (LTD Китай).

С помощью тест наборов (ЭЛИ-тесты, производства МИЦ «Иммункулус», Москва) определяли содержание аутоиммунных антител класса IgG к dsДНК, двум антигенам мембран тромбоцитов (Trm-0,01, Trm-0,15), двум антигенам почек (Kim-05-300; Kis-07-120) и антигену митохондрий печени (НММР) используя иммуноферментный анализатор ИФА-АТ-858 (LTD, Китай) в диапазоне 450 нм, референтный диаметр 620-655 нм.

С целью коррекции выявленного ДЭ и нарушений ангиогенеза 66 беременным в комплекс проведенных мероприятий был включен препарат L – аргинин, в дозировке 4 г/сут (20 мл раствора, разведенного в 100 мл 0,9% NaCl или 5% раствора глюкозы) в течение 10 дней.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента при 95% доверительном интервале ($p < 0,05$).

В третьей главе «**Определение группы риска, по развитию гипертензии индуцированной беременностью**» диссертации проведен анализ показателей анкетирования 1508 беременных в возрасте от 17 до 28 лет, средний возраст женщин составил $24,3 \pm 4,22$ года. Было установлено, что наибольшее количество женщин приходилось на возраст 21-25 лет (879 женщин – 58,3%). Первородящие женщины составили 52,1% (786 женщин случаев), 30,9% (466 женщин) в анамнезе имели вторичный паритет, в остальных случаях женщины имели 3 и более родов (13,7% (206) и 3,3% (50) соответственно). Срок гестации взятия на учет в большинстве случаев составил 14 недель (38,0% 573 женщины). До 13 недель на учет были взяты 24,0% (362 женщины), до 12 недель – 22,1% (334), до 7-10 недель и 11 недель – 8,1% (122) и 7,8% (117 женщин) соответственно. Анализ полученных результатов по шкале оценки вероятности развития ГИБ представлен в таблице 1. Средние показатели по шкале составили $6,74 \pm 0,14$ баллов.

Таблица 1

Полученные результаты по шкале оценки вероятности развития ГИБ

Вопросы	0 баллов		1 балл		2 балла	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Концентрация гемоглобина	634	42,0	607	40,3	267	17,7
Отсутствие физиологического снижения диастолического артериального давления (ДАД)	956	63,4	288	19,1	264	17,5
Прибавка массы тела	642	42,6	483	32,0	383	25,4
Наличие головных болей	1016	67,4	245	16,2	247	16,4
Нарушение сна	691	45,8	580	38,5	237	15,7
Субъективно:						
Качество сна	769	51,0	489	32,4	250	16,6
Увеличение времени ожидания сна	533	35,3	680	45,1	295	19,6
Дневная сонливость	143	9,5	1009	66,9	356	23,6
Раздражительность	866	57,4	410	27,2	232	15,4

Основным из пунктов анкеты явилось изучение концентрации гемоглобина в крови. У большинства женщин гемоглобин находился в пределах 110-120 г/л, что является нормой для беременных (42,8%) в среднем составляя $116,5 \pm 1,1$ г/л. У 16,8% женщин гемоглобин снижался в среднем до $107,5 \pm 1,8$ г/л, у 22,6% женщин гемоглобин составил в среднем $123,6 \pm 1,9$, у 17,7% гемоглобин был повышен в среднем составляя $138,4 \pm 2,1$ г/л.

У 38,3% беременных женщин средние показатели диастолического АД составляют $62,3 \pm 1,1$ мм.рт.ст, у 42,6% – $77,8 \pm 1,3$ мм.рт.ст, а у 19,0% – $91,5 \pm 1,5$ мм.рт.ст. Отсутствие физиологического снижения диастолического артериального давления по сравнению с показателями его до беременности в первом триместре беременности указывает на повышенную вероятность развития ГИБ.

В наших исследованиях чрезмерная прибавка массы тела регистрировалась у 292 женщин, что составило $3,8 \pm 0,8$ кг. У 879 женщин средняя прибавка массы тела составила $2,5 \pm 0,6$ кг. В остальных случаях – 337 женщин – $1,6 \pm 0,3$ кг. Нарушение сна отмечали 719 женщин, что составило 47,7%. При анализе субъективных данных сна установлено нарушение у 947 беременных женщин, что в процентном соотношении составило 62,8%. Дневную сонливость отмечали 1096 женщин – 72,7%. Средний балл нарушения сна составил – $0,68 \pm 0,02$ баллов. Раздражительность отмечали 642 (42,6%) беременные женщины, из них редко – 355 (23,5%), частую – 287 (19,0%) женщин.

В результате проведенного анкетирования мы установили следующие результаты, так низкая вероятность развития ГИБ составила – $4,44 \pm 0,02$ балл, средняя вероятность развития ГИБ – $6,8 \pm 0,03$ балл, высокая – $10,2 \pm 0,1$ балл. Средние баллы низкой вероятности составили 82,3%, средней – 8,6% и высокой – 9,1%. Таким образом, в группу риска вошли 267 женщин набравшие свыше 6 баллов по шкале вероятности развития ГИБ, что в процентном соотношении составило – 17,7%.

Установлены высокие показатели атрибутивного риска (0,91) и коэффициента относительного риска (11,58) при наличии прибавки массы тела около 3 кг в I триместре. Так же очень высоким риском развития ГИБ является концентрация гемоглобина свыше 120-130 г/л (0,90 и 9,32 соответственно). Высокие показатели атрибутивного и относительного риска установлены были и при отсутствии физиологического снижения диастолического артериального давления (0,89 и 8,65 соответственно). Высокие показатели отмечались и при нарушении сна как объективно, так и субъективно. Таким образом, на основании полученных результатов нами была доказана целесообразность применения шкалы, оценки вероятности развития ГИБ у беременных в I триместре.

В процессе динамического наблюдения среди 267 женщин из группы риска у 119 была диагностирована ГИБ, что составило из общей выборки беременных – 7,9%, а из женщин входящих в группу риска – 44,6%.

У беременных с ГИБ отмечалась высокая частота различных акушерских и перинатальных, а также постнатальных осложнений: у 26,1% – синдром ограничения роста плода (31), у 11,8% – преждевременные роды (14), у 2,5% – преждевременная отслойка плаценты (3), гипоксия плода и новорожденного – 13,4% (16), гипотрофия плода – 18,5% (22), ФПН – 28,6% (34). В контрольной группе и группе сравнения осложнения не наблюдались.

В последующем динамическом наблюдении в III триместре у 16,8% беременных из основной группы развилась повторная ГИБ. В группе сравнения такие осложнения не отмечались. При гипертензивных нарушениях, вызванных гестационным процессом, беременность завершалась своевременными родами у 84,9% обследованных, преждевременными родами у 15,1% (18). Гипертензивные расстройства характеризуются высоким процентом (38,7%) оперативного родоразрешения. В контрольной группе оперативных родоразрешений не отмечалось.

Таким образом, наличие ГИБ в основной группе довольно часто ведет к неблагоприятным исходам (45,4%) как для матери, так и для плода. В группе сравнения, где женщины набрали высокие баллы по шкале выявления ГИБ, так же регистрировались неблагоприятные исходы, но в менее низком проценте (26,4%).

В четвертой главе диссертации «**Показатели аутоиммунных антител, ангиогенеза, ЛТА и цитокинов при гестационной гипертензией у беременных**» проанализированы патогенетические значения биохимических и иммунологических показателей в развитии гипертензии индуцированной беременностью.

Определение диагностической ценности содержания аутоантител и их связь со степенью тяжести развития ГИБ в динамике гестации показало, что у беременных группы сравнения в динамике гестации показатели ААТ – к дс

ДНК, Trm-0,01, Trm -0,15, Kim-05-300, Kis-07-120 и HMMP не отличались от контроля (рис. 1).

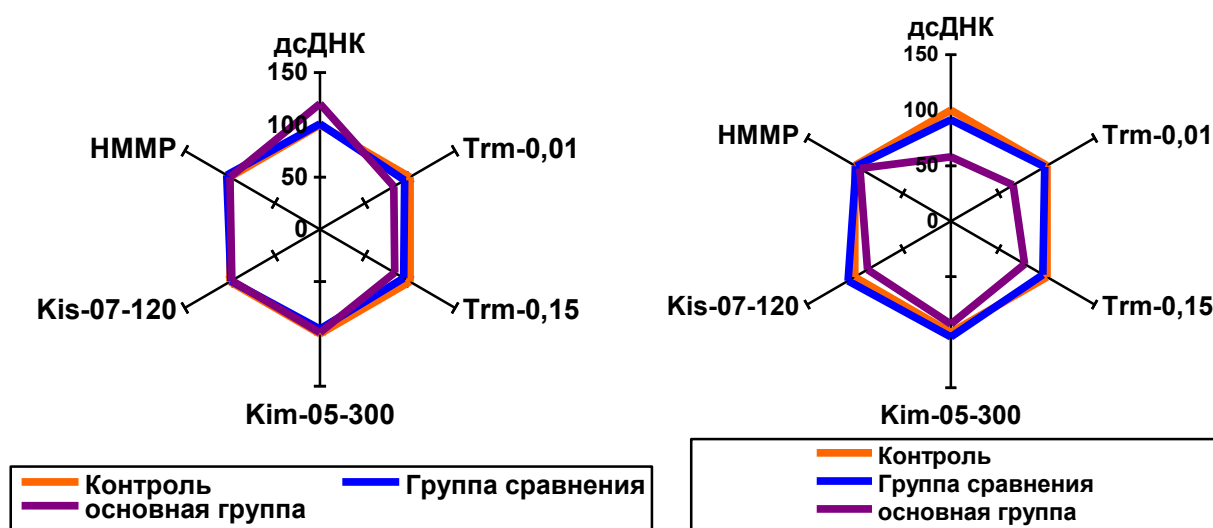


Рис. 1. Сравнительные показатели содержания аутоантител в сыворотке крови беременных в I и II триместрах

У беременных основной группы в I триместре беременности содержание ААТ к дс ДНК увеличилось на 20,1% ($p < 0,05$), Trm-0,01 снизилось на 18,1% во II триместре изучаемые показатели по сравнению с контролем снижались соответственно на 16,4 ($p > 0,05$) и 21,0% ($p < 0,05$).

По показателям содержания ААТ в сыворотке крови беременных обнаружено достоверное снижение их против антигенов ДНК (дсДНК), мембран тромбоцитов (Trm-0,01 и Trm-0,15) во II триместре беременности по отношению к I триместру (соответственно $p < 0,001$, $p < 0,05$ и $p < 0,05$), а показатели содержания ААТ к антигенам почки (Kim-0,5-300 и Kis-0,7-120) и митохондрий печени (HMMP) незначительно повышаются и достоверно не отличаются между триместрами беременности ($p > 0,05$).

На дальнейшем этапе мы провели сравнительный анализ показателей ААТ среди женщин из группы риска ($n=267$) во II триместре гестации в зависимости от уровня ААТ к дсДНК. Критериями низкого уровня служили показатели $< 69,5$ нм/мл, средним уровнем служили показатели $69,5 - 88,4$ нм/мл, а высоким уровнем – $> 88,4$ нм/л. За нормативные значения были приняты средние показатели контрольной группы. Группу с низким уровнем ААТ к дсДНК составили 64 женщины (23,9%), со средним уровнем – 181 беременная (67,8%), а у 22 беременных (8,2%) – высокий уровень ААТ к дсДНК. Из этого числа женщин ($n=181$) со средним уровнем ААТ к дсДНК ГИБ развилась у 61 (33,7%) обследованных, в остальных случаях беременность в последующем закончилась благополучно, без осложнений. У 22 (8,2%) беременных обнаружен высокий уровень ААТ к антигену дсДНК, из которых только у 5 (22,7%) развилась ГИБ. У 64 беременных с низким уровнем ААТ к дсДНК ГИБ развилась у 82,8% (53 беременных).

Анализ показателей эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза у беременных с гипертензией, индуцированной беременностью установил, что в группе сравнения уровень исследуемых показателей в сыворотке крови как в I-ом, так и во II триместре незначительно изменялся по сравнению с данными в контроле (табл. 2).

Таблица 2

**Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции
в сыворотке крови у беременных (M±m)**

Группа	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль /мин·л	iNOS, мкмоль /мин·л	ONO ₂ ⁻ , мкмоль /л
Контрольная, n=20				
I триместр	18,97±0,55	15,6±0,24	0,08±0,004	0,07±0,005
II триместр	19,8±0,46	20,5±0,29 [^]	0,11±0,004	0,09±0,006
Группа сравнения, n=148				
I триместр	17,8±0,25	15,2±0,14	0,08±0,001	0,07±0,001
II триместр	20,8±0,28 [^]	19,8±0,14 [^]	0,10±0,001	0,12±0,002 ^{^a}
Основная группа, n=119				
I триместр	13,5±0,27* ^a	12,7±0,17* ^a	0,12±0,003*	0,10±0,003*
II триместр	28,3±0,97* ^{^a}	11,2±0,14* ^{^a}	0,29±0,015** ^{^^}	0,25±0,013* ^{^a}

Примечание: * – достоверность данных по отношению к контрольной группе (* – P<0,05-0,001); ^ – достоверность данных между I и II триместром беременности (^ – P<0,05-0,01); a – p<0,05 по сравнению с группой сравнения.

В данной группе отмечено относительно невысокий уровень (P>0,05) iNOS и относительно низкое содержание NO, активности eNOS соответствующего срока по сравнению с группой контроля. В основной группе уровень исследуемых показателей оказался достоверно отличимым (P<0,05), чем в группе сравнения и по сравнению с контролем в I и II триместрах. Вместе с тем у беременных основной группы отмечен более высокий уровень NO-активности во II триместре. Так показатели NO повышались в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой и в 1,3 раза по отношению к группе сравнения, тогда как уровень iNOS – в 1,5 и 2,6 раза соответственно, а ONO₂⁻, – в 2,7 раза и в 2 раза соответственно. Данные показатели повышались на фоне низкой активности eNOS, его уровень в 1,8 раз был ниже в отношении контрольной группы и в 1,7 раз по отношению к группе сравнения.

Таким образом, уменьшение концентрации NO в сыворотке крови беременных основной группы в I триместре, по-видимому, было связано со снижением активности фермента eNOS (p<0,05). Увеличение содержания NO в сыворотке крови у пациенток основной группы во II триместре было обусловлено значительным угнетением eNOS (p<0,001) и компенсаторным повышением активности патологической изоформы NOS-iNOS (P<0,05). В группе сравнения данные показатели незначительно отличались от показателей контрольной группы. Результаты исследования показали, что у пациенток группы сравнения активность iNOS была высокой, но оставалась в пределах доверительных границ контроля, а у женщин основной группы статистически значимо превышала контрольные значения как в I и II триместре беременности (p<0,05-0,01). Уровень ONO₂⁻ у беременных группы сравнения всё еще находился в пределах контроля, а в основной группе превышал его (P<0,05-0,01).

У женщин основной группы в сыворотке крови уровень ЭТ-1 превышал контрольные значения на 50% и 95,3% в I и II триместрах, а в группе сравнения на 6,8% и 4,7% соответственно (табл. 3). В наших исследованиях у беременных основной групп уровень ФРП снижается соответственно на 23,0% и 32,4% по сравнению с контрольными данными в I и II триместрах.

Таблица 3

**Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза
сыворотки крови у беременных (M±m)**

Группы	1 триместр			2 триместр		
	ЭТ-1	VEGF	ФРП	ЭТ-1	VEGF	ФРП
Контроль- ная группа	5,8±0,2	125,3±2,3	238,4±2,3	8,5±0,04 ^a	148,6±1,0 ^a	361,1±2,2 ^a
Группа сравнения	6,2±0,2	123,5±2,0	225,4±2,3*	8,9±0,2 ^a	151,5±2,5 ^a	334,9±3,8 ^a
Основная группа	8,7±0,2 [*]	107,6±1,4 ^{*^}	183,5±3,1 [*]	16,6±0,6 ^{a*}	175,8±1,8 ^{a*}	244,1±4,9 ^{a*}

Примечание: * – достоверность данных по отношению к контрольной группе (* – P<0,05-0,001); а – достоверность данных между I и II триместром беременности (^ – P<0,05-0,01); ^ – p<0,05 по сравнению с группой сравнения.

В группе сравнения показатели снижались на 5,4% и 7,3% соответственно по триместрам. Уровень содержания VEGF в сыворотке крови у беременных зависит от сроков гестации, так наблюдается его повышение во всех исследуемых группах.

Однако в основной группе его содержание достоверно отличалось от показателей контрольной группы и группы сравнения (P<0,01) как в I, так и во II триместрах. Уровень его в I триместре снижался на 14,2% от контрольных значений, во II триместре он повышался на 18,3%. Тогда как в группе сравнения эти показатели находились в пределах контрольных значений. Повышение уровня фактора СЭФР во II триместре, по-видимому, не компенсирует обеспеченность плаценты кислородом и пластическим материалом, о чем свидетельствуют данные, характеризующие дисметаболические процессы в этой системе. Для подтверждения нарушений в эндотелиальной функции нами были проанализированы показатели ЦЭК у беременных с разными сроками гестации. Так нами установлено, что у женщин основной группы в I триместре отмечалось незначительное увеличение данного показателя на 0,3 ед. (3,6±0,14 ед. против 3,9±0,15 ед. соответственно). В группе сравнения у женщин показатели ЦЭК находились на верхней границе нормы, а в 20,3% незначительно ее превышали. Возрастание в кровотоке количества ЦЭК является высоко-специфическим маркером дисфункции эндотелия (ДЭ). Особенно хочется отметить, что в группе сравнения эти показатели в 20,3% случаях превышают нормативные значения. Следовательно, у женщин с ГИБ после 20 недель гестации, наряду с увеличением уровня АД, изменяется активность функциональных систем, ответственных как за процессы обмена NO, так и ангиогенеза. Результаты анализа показали, что повышение ДАД связано с изменением параметров NO, eNOS, iNOS и ONO₂, а также с ЭТ-1. У беременных с ГИБ во II триместре в 1-й группе корреляционная связь ДАД с показателями NO-системы и ЭТ-1 была слабой (r<0,3), во 2-й группе – средней (r=0,6), а в 3-й группе – сильной (r=0,8). Вместе с тем не выявлено четкой корреляционной зависимости между показателями ангиогенеза (СЭФР и ФРП) и уровнем ДАД. Слабая и умеренная связь показателей NO-системы и ЭТ-1 с уровнем ДАД, была обусловлена высокими колебаниями этих показателей в группах.

Проведенные исследования показали, что нарушение NO-системы сопровождается усилением процесса ангиогенеза в организме женщин с ГИБ. Эти процессы взаимосвязаны между собой. Отсутствие различий в показате-

лях NO-системы и ангиогенеза до 20 недель гестации по сравнению с контролем и появление выраженных нарушений этих систем во II триместре происходит синхронно с увеличением уровня АД. Достоверная закономерность связи увеличения этих показателей с повышением уровня ДАД указывает на их патогенетическую зависимость в процессах формирования у женщин ГИБ, а также развитие у них пренатальных осложнений.

В наших исследованиях мы доказали, что ГИБ имеет непосредственную роль в дисбалансе ЛТА, так в 1-й, 2-й и в 3-й группах наблюдалось достоверное повышение этого показателя по сравнению с контрольными значениями ($17,1 \pm 0,647$, $19,3 \pm 0,572$, $21,6 \pm 0,798$ против $12,9 \pm 0,503$ соответственно; $P < 0,05-0,001$). Особенно резкое повышение регистрировалось в 3-й группе ($21,6 \pm 0,798$ против $12,9 \pm 0,503$ соответственно; $P < 0,001$). В группе сравнения этот показатель имел тенденцию к повышению ($14,3 \pm 0,480$ против $12,9 \pm 0,503$), хотя и не достоверную. У беременных с предрасположенностью к ГИБ выявлена прямая сильная связь адгезивной способности лимфоцитов к кровяным пластинкам и содержанием ЦЭК в циркулирующей крови ($r=0,9$).

Таким образом, полученные результаты показывают, что одним из возможных механизмов развития ГИБ лежат аутоиммунные процессы в эндотелии сосудов матери. У беременных с риском развития ГИБ возрастает способность лимфоцитов адгезировать тромбоциты. Выявлена прямая зависимость высокого уровня ДАД от степени увеличения ЛТА, что указывает на их важность в патогенезе ГИБ.

У беременных женщин отмечается повышение уровней ИЛ-1 β и TNF α в динамике гестации. Более выраженное их повышение регистрируется в основной группе женщин у которых в последующем развилась ГИБ. У женщин группы сравнения данные показатели достоверно повышались по сравнению с показателями контрольной группы ($6,61 \pm 0,26$ против $7,8 \pm 0,21$; $P < 0,05$ и $3,8 \pm 0,16$ против $4,9 \pm 0,18$; $P < 0,05$) и были достоверно снижены по отношению к данным основной группы ($7,8 \pm 0,21$ против $14,2 \pm 0,36$; $P < 0,01$ и $4,9 \pm 0,18$ против $12,4 \pm 0,36$; $P < 0,01$) во втором триместре гестации. В результате анализа цитокинового статуса нами установлено, что у беременных с ГИБ отмечалась достоверная тенденция к повышению ИЛ-1 β и TNF α по сравнению с контрольной группой, так их содержание у беременных 1 группы в 1,4 раз ($P < 0,01$) выше чем в контрольной группе, во 2-й – в 1,8 раз ($P < 0,001$), в 3-й – в 1,9 раз ($P < 0,001$). Пик высоких показателей наблюдался у беременных 3 группы содержание ИЛ-1 β и TNF α было в 2,5 и 4,1 раз соответственно выше значений контрольной группы ($16,8 \pm 0,48$ и $15,6 \pm 0,68$ пг/мл против $6,6 \pm 0,25$ и $3,8 \pm 0,16$ пг/мл соответственно; $P < 0,05$). Во 2 группе эти данные были в 2,2 и 3,4 раза выше значений контрольной группы ($11,2 \pm 0,46$ и $9,1 \pm 0,38$ пг/мл против $6,6 \pm 0,25$ и $3,8 \pm 0,16$ пг/мл соответственно; $P < 0,05$). В 1 группе заметно более низкое соотношение разницы между показателями контрольной группы, так ИЛ-1 β ($11,2 \pm 0,46$ против $6,6 \pm 0,25$ пг/мл; $P < 0,05$) был повышен в 1,7 раз, а TNF α ($9,1 \pm 0,38$ против $3,8 \pm 0,16$ пг/мл; $P < 0,05$) в 2,4 раза.

На дальнейшем этапе работы нами был проведен корреляционный анализ между показателями АД и уровнем цитокинов в крови у беременных с ГИБ. В результате установлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь АД и ИЛ-1 β ($r=0,856$), ФНО α ($r=0,741$) в 3 группе беременных. Средняя корреляционная взаимосвязь АД выявлена во 2 группе беременных с ИЛ-1 β ($r=0,527$) и ФНО α ($r=0,489$). В 1 группе беременных корреляционный анализ показал слабую зависимость АД с показателями ИЛ-1 β ($r=0,357$) и ФНО α

($r=0,321$). При анализе развития осложнений нами было отмечено, что в 1 группе гипертензивные осложнения развились у 15,4% (6 женщин), во 2 группе – у 17,0% беременных, а в 3 группе – у 39,4% беременных. То есть у женщин с ГИБ развитие гипертензивных осложнений зависело от уровня АД и содержания уровня цитокинов. Резкое увеличение уровня IL-1 β и TNF α у беременных с ГИБ могут служить одним из прогностических критериев развития осложнений.

Таким образом, полученные результаты показывают, что одним из возможных механизмов в развитии ГИБ лежат аутоиммунные процессы в эндотелии сосудов матери. У беременных с риском развития ГИБ, особенно после 20-22 и больше недель гестации, возрастает способность лимфоцитов адгезировать тромбоциты, увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов и содержание NO. На основании полученных данных была разработана схема патогенетического механизма развития ГИБ (рис. 2).

В пятой главе диссертации «Прогнозирование развития гипертензии, индуцированной беременностью у женщин группы риска и разработка способа прогнозирования» приведены результаты прогнозирования развития гипертензии, индуцированной беременностью и их осложнений у женщин группы риска. По содержанию показателей NO-системы и ангиогенеза беременные в I триместре были разделены на три подгруппы: 1 подгруппа (n=19, 7,1%) – беременные с низким значением в сыворотке крови NO<10 (от 7,5 до 10) мкмоль/л, eNOS<12 (от 8 до 12) мкмоль/мин/л, VEGF<100 (от 80 до 100) пг/мл и PlGF<175 (от 125 до 175) пг/мл; 2 подгруппа (n=142, 53,2%) – беременные с умеренным значением в сыворотке крови NO>10 (от 10 до 15) мкмоль/л, eNOS>12 (с 12 до 15) мкмоль/мин/л, VEGF>100 (от 100 до 120) пг/мл и PlGF>175 (от 175 до 210) пг/мл; 3 подгруппа (n=106, 39,7%) – беременные с высоким в сыворотке крови NO>20 (от 15 до 20) мкмоль/л, eNOS>15 (с 15 до 20) мкмоль/мин/л, VEGF>120 (от 120 до 140) пг/мл и PlGF>210 (от 210 до 250) пг/мл.

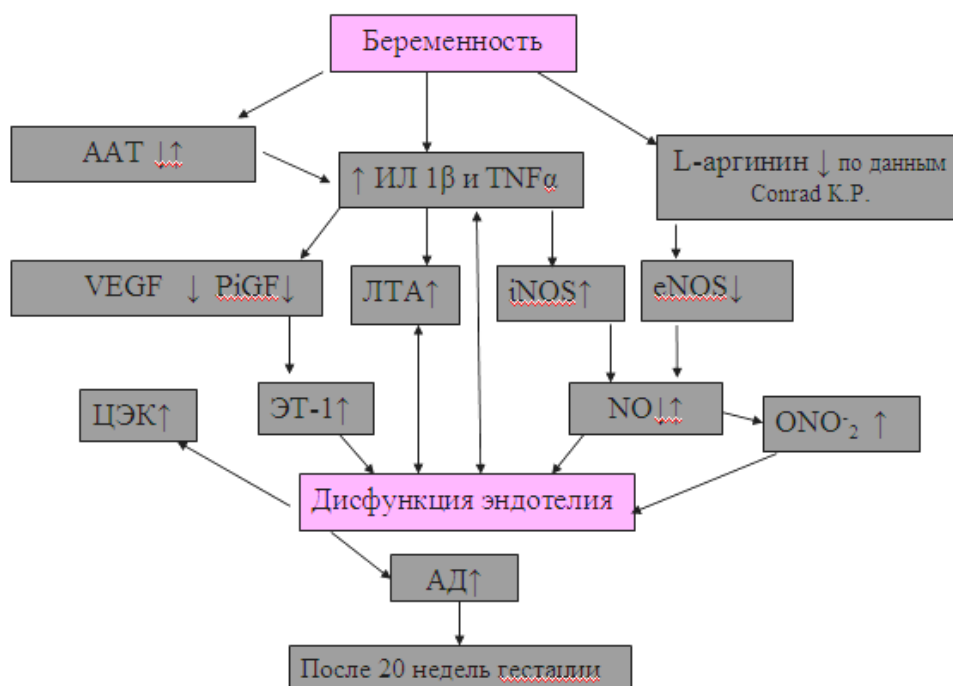


Рис. 2. Схема патогенетического механизма развития ГИБ

В динамике наблюдения у беременных первой группы во всех случаях после 20 недели гестации развилась ГИБ, во 2 группе у 73 беременных, что составило 51,4%. Самый низкий процент развития ГИБ регистрировался в 3 группе, так из 106 беременных она наблюдалась у 27, что составило 25,5%.

У 62 беременных женщин с ГИБ развились те или иные осложнения данной патологии, что составило 52,1%. Самая высокая частота развития осложнений выявлена в 1 группе беременных, самые низкие в 3 группе. У беременных с высокими показателями нитрооксидазной системы и ангиогенеза частота развития осложнений в 5,4 раза ниже по сравнению с низкими значениями и в 2,8 раз – по сравнению с умеренными значениями. Хочется отметить, что в группе беременных с ГИБ и низкими значениями нитрооксидазной системы и ангиогенеза во всех случаях развиваются те или иные осложнения данной патологии.

При дальнейшем динамическом наблюдении нами установлено, что из 119 пациенток с ГИБ у 23,5% (n=28) развилась ПЭ легкой и из них у 6,7% (n=8) тяжелой степени. Одновременно установлено, что у беременных после 20 недель гестации с ГИБ с низким уровнем активностью NO-системы и ангиогенеза (1 группа, n=19) уровень диастолического артериального давления (ДАД) колебался от 90 до 109 мм рт.ст. и ДАД \leq 110 мм рт.ст. у 6 и 13 беременных. Соответственно с умеренным уровнем активности NO-системы и ангиогенеза (2 группа, n=73) – ДАД <90 и ДАД =90-109 мм рт.ст. у 14 и 59; с высоким уровнем активности NO-системы и ангиогенеза (3 группа, n=27) – ДАД <90 и ДАД =90-109 у 23 и 4 пациенток соответственно. Следовательно, от уровня в сыворотке крови NO, eNOS, VEGF, PlGF до 20 недель гестации зависит прогноз развития ГИБ, степень повышения ДАД и частота тяжелых осложнений, таких как ПЭ.

Для обоснования взаимосвязи показателей NO-системы и ангиогенеза и их патогенетической значимости в патогенезе ГИБ, мы провели анализ прогностических показателей: Ч, СП, ДТ, ППЗ, ОПЗ, ОШ, ОР до 20 недель гестации. Основные прогностические маркеры NO-системы – NO и eNOS к концу 14 недели гестации составили по Ч, СП и ДТ соответственно 71,4-75,6%, 77,7-90,6%, 74,9-83,3%, ППЗ – 72,0-89,0%, ОПЗ – 77,0-82,0%, ОШ – 0,75-1,39 и ОР – 0,86-1,23 единиц. При анализе прогностических маркеров ангиогенеза – VEGF и PlGF к концу I триместра гестации установлено, что Ч составило соответственно 84,9% и 27,7%; СП – 73,0% и 37,2%; ДТ – 78,3% и 47,2%; ППЗ – 71,6% и 37,5%; ОПЗ – 85,7% и 52,0%; ОШ – 0,42 и 0,55 единиц; ОР – 0,70 и 0,67 единиц соответственно. Наиболее информативным показателем прогноза является маркер ЭФ-eNOS. Установлено, что ОШ и ОР этого показателя оказались выше маркера NO на 20,8% (p<0,05) и VEGF на 20,8% (p<0,05), ОШ соответственно на 85,3% и 33,9% (p<0001), ОР соответственно на 43,0% и 75,7% (p<0,001). Выявленные существенные различия между изучаемыми маркерами ЭФ и ангиогенеза в динамике гестации наряду с другими прогностическими диагностическими тестами позволяют с большой долей вероятности прогнозировать ГИБ, что важно для проведения коррекции и профилактики ДЭ, обеспечения благополучного течения и исхода беременности.

Таким образом, нами рекомендуется включить в мониторинг обследования беременных I триместра (12-14 нед) гестации маркеров ДЭ (NO и eNOS), ангиогенеза (VEGF) в качестве скрининг-теста прогноза развития ГИБ у беременных после 20 недель гестации. Беременных с низким NO<10 (от 7,5 до

10) мкмоль/л, eNOS<12 (от 8 до 12) мкмоль/мин/л, VEGF<100 (от 80 до 100) пг/мл и умеренным NO>10 (от 10 до 15) мкмоль/л, eNOS>12 (с 12 до 15) мкмоль/мин/л, VEGF>100 (от 100 до 120) пг/мл и PIGF>175 (от 175 до 210) пг/мл; содержанием в сыворотке крови показателей системы NO и ангиогенеза до 14 недель гестации, следует отнести в группу повышенного риска формирования ГИБ.

На основании изложенного выше были разработаны диагностические критерии развития осложнений ГИБ (табл. 4).

Таблица 4

Критерии прогноза и дифференциальной диагностики развития гестационной гипертензии и ее осложнений

Критерии развития ГИБ	Критерии развития осложнений ГИБ
<i>Высокий риск развития ГИБ</i> NO<10 (от 7,5 до 10) мкмоль/л, eNOS<12 (от 8 до 12) мкмоль/мин/л, VEGF<100 (от 80 до 100) пг/мл PIGF<200 (от 125 до 200) пг/мл;	Во втором триместре Содержание NO в пределах 31,6 до 55,3 мкмоль/л, активность eNOS – 10,8 до 5,5 мкмоль/мин/л и iNOS – 0,37-1,1 мкмоль/мин/л, концентрация ONO ₂ =0,3-0,71 мкмоль/л, ЭТ-1-28,8-29,7 пг/мл, VEGF-228,7-271,3 пг/мл, ФРП-228,3-186,3 пг/л следует считать критическим в отношении вероятности развития осложнений и неблагоприятного исхода ГИБ.
<i>Средний риск развития ГИБ</i> NO>10 (от 10 до 15) мкмоль/л, eNOS>12 (с 12 до 15) мкмоль/мин/л, VEGF>100 (от 100 до 120) пг/мл и PIGF>175 (от 175 до 210) пг/мл;	
<i>Низкий риск развития ГИБ</i> NO>20 (от 15 до 20) мкмоль/л, eNOS>15 (с 15 до 20) мкмоль/мин/л, VEGF>120 (от 120 до 140) пг/мл и PIGF>210 (от 210 до 250) пг/мл.	

На основании полученных результатов предложен расчет индекса устойчивости эндотелия сосудов и эмбрионального ангиогенеза (ИУЭСЭА) с помощью дискриминантных функций. Расчет проводится по формуле: ИУЭСЭА (P)=ΣZ:(ΣX·ΣW).

В шестой главе диссертации «Эндотелиопротективный эффект L-аргинина у женщин с гипертензией, индуцированной беременностью» представлены результаты изучения и оценки эндотелиопротективного эффекта L-аргинина у женщин группы риска развития гипертензии, индуцированной беременностью. В зависимости применения L-аргинина каждая группа в свою очередь была разделена на две подгруппы: А – женщины с назначением L-аргинина, Б – женщины без назначения L-аргинина.

После коррекции L-аргинином (подгруппа А) все указанные измененные параметры достигли нормальных значений с незначительными отличиями. У женщин подгруппы В наблюдали обратную ситуацию, параметры не только не достигли нормы, но и несколько ухудшились даже по отношению к исходным данным. Анализ результатов указывает, что L-аргинин действительно обладает достоверным эндотелиопротективным эффектом по отношению к пациенткам 1 группы (табл. 5).

Эти же исследования проведены по отношению к беременным 2 группы исследования (табл. 6). Во первых полученные результаты показывают у беременных женщин 2 группы исходные показатели активности эндотелиальной функции (NO, eNOS, iNOS, ONO₂) были подвержены более глубоким отрицательным изменениям, чем в 1 группе; во вторых, хотя после коррекции все показатели активности эндотелиальной функции приблизились к нормальным значениям, но оставались на нижних границах нормы; в третьих, в конце периода наблюдения у беременных, которым не назначали изучаемый

препарат (подгруппа Б) анализированные параметры подверглись еще более глубоким изменениям – отличаясь от нормы 1,5–1,7 раза; в четвертых, наиболее глубоким отрицательным изменениям подверглись показатели NO; в пятых, эндотелиопротективный эффект препарата L-аргинин во 2 группе было не таким заметным, чем в 1 группе.

Таблица 5

Показатели активности эндотелиальной функции у беременных 1 группы с ГИБ до и после коррекции, М±m

Группа	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль/мин·л	iNOS, мкмоль/мин·л	ONO ₂ ⁻ , мкмоль/л
Контрольная группа, n=20	19,8±0,28	20,5±0,28	0,11±0,004	0,09±0,006
Исходный уровень n=39	13,6±0,2	12,21±0,14*	0,12±0,003	0,11±0,004
После коррекции				
Подгруппа А, n=22	18,12±0,29 ^Δ	19,54±0,37 ^Δ	0,11±0,002	0,09±0,004
Подгруппа Б, n=17	17,2±0,30* ^ο	18,2±0,17* ^ο	0,12±0,005* ^ο	0,10±0,005* ^ο

Примечание: * – P<0,05 по сравнению с контролем; ^Δ – P<0,05 по сравнению с исходным уровнем; ^ο – P<0,05 по сравнению с подгруппой А.

Таблица 6

Показатели активности эндотелиальной функции у беременных 2 группы с ГИБ до и после коррекции, М±m

Группа	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль/мин·л	iNOS, мкмоль/мин·л	ONO ₂ ⁻ , мкмоль/л
Контрольная группа, n=20	19,8±0,28	20,5±0,28	0,11±0,004	0,09±0,006
Исходный уровень, n=47	33,7±0,18*	11,3±0,21*	0,26±0,005*	0,23±0,006*
После коррекции				
Подгруппа А, n=26	21,7±0,85 ^Δ	18,07±0,57 ^Δ	0,13±0,006	0,11±0,006 ^Δ
Подгруппа Б, n=21	24,06±1,3* ^ο	15,5±0,6* ^ο	0,19±0,006* ^ο	0,15±0,011* ^{Δο}

Примечание: * – P<0,05 по сравнению с контролем; ^Δ – P<0,05 по сравнению с исходным уровнем; ^ο – P<0,05 по сравнению с подгруппой А.

Это указывает на то, что коррекцию указанным препаратом нужно провести индивидуально, с учетом степени ГИБ.

Таким образом, у беременных 3 группы обнаружены наиболее глубокие отрицательные изменения показателей активности эндотелиальной функции. Даже после проведенной коррекции параметры не возвращались до нормы. Кроме того, у женщин подгруппы Б в период наблюдения описываемая активность продолжала снижаться. Это указывает, что назначение L-аргинина обязателен для беременных с ГИБ 3 группы, хотя и в этой группе эндотелиопротективный эффект достоверно ниже, чем у беременных с ГИБ 1 и 2 групп (табл. 7).

Полученные результаты показывают, что у обследованных беременных с ГИБ 1 группы обнаружена экспрессия активности ЭТ-1 и ЦЭК. После коррекции у этой категории женщин получены несколько отличающиеся показатели в разных подгруппах (А и Б), если после коррекции (подгруппа А) параметры ЭТ-1 практически восстановились до уровня контрольной группы (8,6±0,21 пг/мл против 8,5±0,24 пг/мл), то в подгруппе Б, где коррекция не была проведена показатели не достигали показателей контроля (3,09±0,14

против $4,07 \pm 0,26$; $p < 0,05$). Аналогичные данные получены и по показателям ЦЭК.

Таблица 7

Показатели активности эндотелиальной функции у беременных 3 группы с ГИБ до и после коррекции, $M \pm m$

Группа	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль/мин· л	iNOS, мкмоль/мин· л	ONO ₂ ⁻ , мкмоль/л
Контрольная группа, n=20	19,8±0,28	20,5±0,28	0,11±0,004	0,09±0,006
Исходный уровень, n=33	38,1±0,21*	9,69±0,16*	0,53±0,005*	0,45±0,005*
После коррекции				
Подгруппа А, n=18	26,8±0,39* ^Δ	15,25±0,27* ^Δ	0,21±0,006*	0,19±0,003* ^Δ
Подгруппа Б, n=15	32,65±0,35* ^{Δ°}	12,72±0,23* ^{Δ°}	0,40±0,012* ^{Δ°}	0,36±0,008* ^{Δ°}

Примечание: * – $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ^Δ – $P < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; [°] – $P < 0,05$ по сравнению с подгруппой А.

У беременных женщин, которым проведена коррекция указанным препаратом показатели снизились до нормальных значений, статистически не отличаясь от данных контроля (разница 5,4%, $p > 0,05$).

У пациенток подгруппы Б этот показатель в конце периода наблюдения было достоверно больше не только параметров нормы в 1,3 раз ($p < 0,001$), но и статистически значимо отличался от исходного показателя ($p < 0,05$). Тенденция изменений количественного содержания ЭТ-1 и ЦЭК в сыворотке крови беременных женщин с ГИБ 2 группы была аналогичной, с той лишь разницей, что интенсивность изменений была выше. У беременных с ГИБ 2 группы были аналогичные изменения активности ЭТ-1 и ЦЭК, как и 1 группе, с той разницей, что показатели подгруппы Б (без коррекции предложенным препаратом) были еще более высокими, не только по отношению к контролю, исходным данным и показателям подгруппы А, но и по отношению полученных результатов 1 группы.

Установлено, что полученные результаты 3 группы были иными, чем в 1 и 2 группах. Исходные показатели в этой группе были самыми высокими среди всех групп, соответственно отличаясь от контроля в 4,4 ($p < 0,05$) и 2,8 ($p < 0,001$) раза. После коррекции в подгруппе А показатели снизились незначительно, не доходя до нормальных значений, отличия составили 7,5 и 1,6 ед. соответственно. В подгруппе Б показатели резко поднялись в конце периода наблюдения, отличаясь от данных контроля на 16 и 2,8 ед. соответственно ($p < 0,001$). Сравнение параметров разных групп показывает, что энделиопротективный эффект L-аргинина заметно отличается по отношению друг к другу. Если в 1 и 2 группе коррекция дает нормализующий эффект, то в 3 группе такого эффекта мы не наблюдали. Кроме того, нужно отметить, что показатели активности ЭТ-1 и ЦЭК ухудшаются по мере увеличения порядкового номера группы и срока беременности у беременных с ГИБ.

Что касается уровня АД, то в 1 группе у 15,4% беременных (n=6) с ГИБ ДАД было в пределах 90 мм рт.ст. и в последующем у них развилась ПЭ. Среди пациенток 1 группы с ПЭ была 1 беременная из подгруппы А (4,5%) и

5 из подгруппы Б (29,4%). Такой же анализ проводили по другим группам и получили следующие результаты. Во 2 группе из подгруппы А было 4 женщин (3,8%) с ПЭ, из подгруппы Б 8 пациенток (33,3%); в 3 группе из подгруппы А было 7 женщин (11,1%), из подгруппы Б 12 женщин (73,3%). Во 2 группе из 2 женщин, у которых ДАД имело тенденцию к снижению <90 мм рт.ст. у 1 ГИБ осложнилась ПЭ. Следовательно, назначение L-аргинина пациенткам 1 группы позволило предотвратить усугубление гипертензии, характерные для ГИБ: в подгруппе А на 95,5% ($p<0,001$), во 2 и 3 группах в этих же подгруппах – соответственно на 96,2% и 88,9% ($p<0,001$). Одновременно наблюдалось уменьшение частоты развития гипертензивных осложнений (преэклампсия) у беременных с ГИБ в подгруппах А 1, 2 и 3 групп по сравнению с подгруппой Б соответственно на 24,9% ($p<0,01$), 29,5% ($p<0,01$) и 62,2% ($p<0,001$). В результате обобщения полученных данных нами было установлено, что применение L-аргинина у беременных сокращает процент осложнений ГИБ в 3,0 раз.

Таким образом, одной из возможных причин предотвращения развития гипертензивных осложнений у беременных с ГИБ является назначение L-аргинин, который эффективно воздействует на механизмы, реализующие ДЭ. Эндотелиопротективный эффект препарата проявляется нормализацией нарушенного баланса в NO-системе, уменьшением частоты развития гипертензивных осложнений. На основании полученных данных разработан алгоритм прогнозирования, и ведения беременных в группе риска развития ГИБ (рис. 3).

Экономическая эффективность. Анализ эффективности затрат на лечение беременных женщин показал, что стоимость данного лечения с желательным клиническим исходом составит 91820,99 сум, тогда как при традиционной терапии – 39200,0 сум. Предложенный метод профилактических мероприятий по развитию осложнений среди беременных женщин с гестационной гипертензией является более дорогостоящим, но по клинической характеристике оправдывает дополнительные затраты, т.к. лечение осложнений предотвращает материнскую и перинатальную смертность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Прогноз и профилактика пренатальных осложнений у беременных с гестационной гипертензией» представлены следующие выводы:

1. В результате применения анкетирования, раннего доклинического выявления признаков гестационной гипертензии у беременных установлено, что у 17,7% беременных женщин имеется вероятность развития ГИБ (группа риска), из них у 44,6% развилась ГИБ.

2. В сыворотке крови беременных обнаружено достоверное снижение уровня ААТ против дсДНК на 30,5%, Тгм-0,01 – на 9,5% и Тгм-0,15 – на 6,9% во II триместре беременности по отношению к I триместру. Показатели

содержания ААТ к Kim-0,5-300, Kis-0,7-120 и НММР незначительно повышаются и достоверно не отличаются между триместрами беременности. Это указывает, что аутоиммунные процессы касаются всех изученных антигенов, но интенсивность изменений у антигенов отличаются между собой.

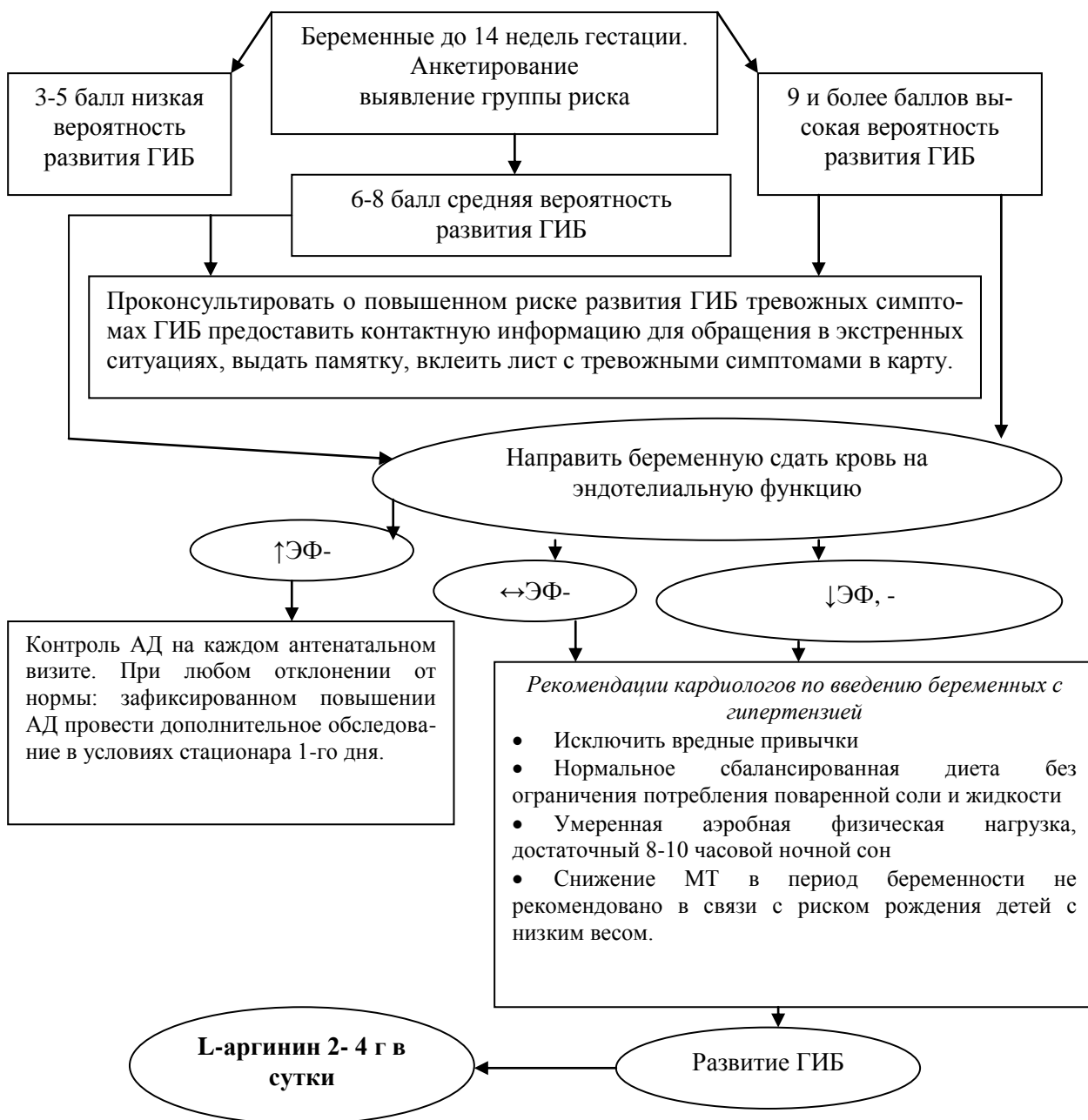


Рис. 3. Алгоритм прогнозирования и ведения беременных в группе риска развития ГИБ

3. Выявлена прямая зависимость высокого уровня ДАД от степени увеличения ЛТА, ЦЭК, цитокинов IL-1β и TNFα, что указывает на их важность, в патогенезе ГИБ.

4. Предложен способ прогнозирования ГИБ, включающий показатели дисфункции эндотелия, эмбрионального ангиогенеза и аутоиммунного ответа, затем проведен расчет индекса устойчивости эндотелия сосудов и эмбри-

онального ангиогенеза (ИУЭСЭА) с помощью дискриминантных функций. Расчет проводится по формуле: ИУЭСЭА (P)= $\Sigma Z:(\Sigma X \cdot \Sigma W)$;

5. Содержание NO в пределах 31,6 до 55,3 мкмоль/л, активность eNOS 10,8 до 5,5 мкмоль/мин/л и iNOS 0,37-1,1 мкмоль/мин/л, концентрация ONO₂⁻ = 0,3-0,71 мкмоль/л, ЭТ-1 28,8-29,7 пг/мл, VEGF 228,7-271,3 пг/мл и ФРП 228,3-186,3 пг/л следует считать критическим в отношении вероятности развития осложнений и неблагоприятного исхода ГИБ.

6. Максимальный эндотелиопротективный эффект L-аргинина и снижение уровня ДАД у беременных с ГИБ выявлено в группах с низким и умеренно низким уровнем NO и активностью eNOS, экспрессией iNOS, ONO₂⁻, ЭТ-1 и ЦЭК, в отличие от группы женщин с высокой экспрессией NO в крови. Назначение беременным с ГИБ L-аргинина ведет сокращению частоты развития ПЭ легкой и тяжелой степени в 2,1 и 6,2 раз, СОРП в 3,7 раз, ФПН и преждевременных родов в 3,0 и 7,5 раз соответственно.

7. Разработанный алгоритм прогнозирования и ведения беременных группы риска по развитию гестационной гипертензии позволит врачу общего профиля выявить и своевременно оценить развитие сосудистых изменений индуцированных беременностью.

**SCIENTIFIC COUNCIL No. 14.07.2016.Tib.18.01. ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES AT TASHKENT
PAEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

MATYAKUBOVA SALOMAT ALEXANDROVNA

**PROGNOSIS AND PROPHYLAXIS OF PRENATAL
COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH
GESTATIONAL HYPERTENSION**

14.00.01 – Obstetrics and Gynaecology
(medical sciences)

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

TASHKENT – 2016

The theme of the doctoral dissertation is registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No 30.09.2014/Б2014.3-4.Tib9.

The doctoral dissertation has been carried out at Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian and English) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” information and education portal at www.ziyo.net.

Scientific consultant: **Ayupova Farida Mirzaevna**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Zamaleeva Roza Semyonovna**
Doctor of Medicine, Professor

Kattakhodjaeva Mahmuda Khamdamovna
Doctor of Medicine, Professor

Karimova Feruza Javdatovna
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: State Educational Institution of Higher Professional Education “Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov” (Russian Federation)

The defence of the dissertation will be held on “___” _____ 2016, at ___ at the meeting of the Scientific Council No. 14.07.2016 Tib.18.01 at Tashkent Paediatric Medical Institute (Address: Bogishamol str. 223, Yunusobod district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz)

The doctoral dissertation has been registered in the Information Resource Centre of Tashkent Paediatric Medical Institute under No ____ . It is possible to review it in the Information-Resource Centre of Tashkent Paediatric Medical Institute. Address: Bogishamol str. 223, Yunusobod district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 262-33-14.

The abstract of the dissertation is distributed on “___” _____ 2016
(Registry record No _____ dated “___” _____ 2016)

A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Council on Award of
Scientific Degree of Doctor of Sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

E.A. Shamansurova

Scientific Secretary of the Scientific Council on
Award of Scientific Degree of Doctor of Sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

A.M. Sharipov

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council
On Award of Scientific Degree of Doctor of Sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (annotation of doctoral dissertation)

The urgency and relevance of the theme of dissertation. According to the report of the World Health Organization (WHO), hypertensive disorders in pregnant women should be considered the main among the most common major diseases, which occur in 4-8% of pregnant women. “The importance of this major international health problem is defined by severely impaired health and even death of the mother (in some countries up to 40%), high level of infant and perinatal morbidity and mortality, as well as a number of obstetric complications observed in pregnant women with gestational hypertension. Along with this, the complications observed during pregnancy, which takes the 2nd-3rd place in the maternal mortality, stress the importance of this issue. Perinatal morbidity in children born to mothers who have had complications of gestational hypertension (pre-eclampsia) ranges from 463.0 to 780.0 %, and deaths from 10.0 to 30.0 %.”¹

In our country, during the years of independence, close attention was paid to strengthening the healthcare system, especially, protection of maternity and childhood, and tremendous results were achieved. At the same time, the results achieved in the prevention of prenatal complications in pregnant women with gestational hypertension should be particularly emphasized.

In the world, close attention is also being paid to the development of effective treatment methods and improvement of the prevention of prenatal complications in pregnant women with gestational hypertension. Besides, there is a need to improve the choice of optimal tactics of controlling the pregnancy and childbirth, prevention of perinatal and obstetric risks, reduction of complications of the maternity process and isolation of the group of women with disorders of vital functions of fetus, moreover, pathogenic, clinical, prognostic methodical approaches defining the quantitative determination of autoimmune antibodies, vascular endothelial growth factor and placental growth factor (PGF) in women with gestational hypertension. It is necessary to emphasize that “the study of the features of influence of the corrector of endothelial dysfunction and angiogenesis - L-arginine in the course of preventive therapy on the indicators characterizing the status of dysfunction of endothelial angiogenesis, autoimmune processes, the incidence of complications in pregnant women at risk of gestational hypertension and the development of the algorithm of prediction and prevention activities for pregnant women at risk of development of gestational hypertension requires modern solutions to this problem”². The above underlines the relevance of the topic of the dissertation.

This dissertation research to a certain extent will serve to fulfil the tasks set out in the Decree No. PD-1096 of the President of the Republic of Uzbekistan “On

¹ Dorogova I.V., Panina E.S. Comparison of the BPlab sphygmomanometer for ambulatory blood pressure monitoring with mercury sphygmomanometry in pregnant women: validation study according to the British Hypertension Society protocol// Vascular Health and Management-2015.-р.245-249; Шахбазова Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом// Акушерство и гинекология. - Москва, 2015. - №2. - С.20-26.

²Замальева Р.С., Мальцева Л.И., Черепанова Н.А. и др. Клиническое значение определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза // Практ.мед.-2009.- №2.- С.68-71.; Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Иммуные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности// Акушерство и гинекология. - Москва, 2012. - №1. - С.128-136.; Шахбазова Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом// Акушерство и гинекология. - Москва, 2015. - №2. - С.20-26.

additional measures for the protection of the health of mother and child, formation of healthy generation” of April 13, 2009, the State program “Strengthening the reproductive health of the population of Uzbekistan, protection of the health of mothers, children and adolescents in 2014-2018” approved by the Decree No. PD-2221 of the President of the Republic of Uzbekistan of August 1, 2014 and other regulatory and legal documents relating to this activity.

Relevance of the research to the priority areas of science and technology development of the republic. This study was performed in accordance with the priority directions of science and technology development of the Republic of Uzbekistan VI. “Medicine and Pharmacology” and within the framework of the project SSTP-10 “Development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases.”

Review of international researches on the topic of the dissertation ¹.

Scientific researches dedicated to the study of aetiology, pathogenesis, basis of immunology, clinical-diagnostic features and optimization of preventive measures of HIP are being carried out in the leading scientific centres and higher education institutions of the world, including University of Mississippi Medical Center (USA), Harvard Medical School (USA), Ankara University (Turkey), University of British Columbia (Canada), Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espinosa de los Reyes (Mexico), Weill Cornell Medical College (England), Kazan Medical Institute (Russia) Tashkent medical academy (Uzbekistan).

The researches conducted in the world to study the prediction and prevention of prenatal complications in pregnant women with gestational hypertension identified a number of results including the following: gestational hypertension is a predictor of the development of prenatal complications such as premature detachment of the placenta, preeclampsia, coagulopathic bleeding (University of Mississippi Medical Center (USA), Harvard Medical School (USA), Ankara University (Turkey), University of British Columbia (Canada)); immune disorders are preclinical signs of development of severe complications in pregnant women, an inevitable consequence of which is the continuous increase of the number of prenatal and antenatal complications in pregnant women (Monash University (Australia), the Kazan Medical Institute (Russia)); the decrease of indicators of angiogenesis in early pregnancy is a critical factor in the pathogenesis of gestational hypertension (Xinxiang Medical University (China), Weill Cornell Medical College (England)); it was found that taking L-arginine during pregnancy allows the reduction of development of hypertensive disorders and their complications (Ankara University (Turkey), University of British Columbia (Canada) Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espinosa de los Reyes (Mexico)).

In the world, researches are being carried out on the issue of gestational hypertension in a number of priority areas, including: early preclinical signs of gestational hypertension in pregnant women; definition of the level of autoimmune-antibodies to DNA, endothelial dysfunction, angiogenesis, lymphocyte-platelet ad-

¹ www. Pubmed; www. Hindawi; www. BMJ Open; www. LibDex - Library Index; www. The British Library

hesion (LPA), cytokines in the pathogenesis of hypertension development induced by pregnancy; identification of prognostic significance of factors of the risk of complications during hypertensive disorders; establishment of the significance of indicators and interrelation of the markers of dysfunction of lymphocyte-platelet adhesion and autoimmune-antibodies to DNA as a marker for prognosis and differential diagnosis in the risk group of gestational hypertension development; development of algorithms for controlling the pregnant women with this disease and preventing the development of prenatal complications.

The degree of study of the problem. Despite the steady decline in maternal and perinatal mortality in Uzbekistan, the health of pregnant women continues to be characterized by considerable somatic aggravations, increase of the frequency of gestational complications and a high level of neonatal morbidity. Numerous research works of foreign authors are devoted to the aspects of this disease. Identification of the importance of the level of autoimmune-antibodies to DNA, endothelial function, PGF in their functional relationship as a marker for diagnosis and predicting in women with hypertension induced by pregnancy remains virtually unexplored, which determines the urgency of the problem and conducting targeted researches in this direction.

Currently, prediction and pre-clinical diagnosis of HIP gain special significance. In connection with this, the events aimed at preservation and physiological course of pregnancy should be carried out before the onset of HIP¹. It is necessary to look for available tests that would allow conducting presymptomatic diagnostics with the purpose of identifying and monitoring the pregnant women with a high risk of HIP development and thus prevent possible complications of pregnancy and childbirth². As a result of years of research, several potential test markers were identified, which can be used independently or in combination with each other as predictors of hypertensive states. One of these methods can be the test systems of endothelial dysfunction that did not find their place in the predicting HIP³.

Today, much attention is given to studying the role of autoimmune-antibodies to DNA, endothelial dysfunction, angiogenesis, lymphocyte-platelet adhesion, cytokines in the pathogenesis of hypertension development induced by pregnancy. The researches being conducted on this direction are quite few and highly controversial at gestational hypertension.

There are few works related to the study of endothelial dysfunction in pregnant women, so Najimitdinova D.K. and a group of authors (2009) studied the endothelial dysfunction in rheumatoid valvular disease of the heart in pregnant women, Rakhmatullaev Kh.F. (2008) – in pregnancy proceeding in the backdrop of lower genital tract infection. Urinbayeva N.A. (2006) and Rustamova U.Kh., Sultanov S.N. (2009) studied endothelial cells and acid-base status of the blood in healthy pregnant women. We did not encounter the works related to the study of

¹Сидорова И.С., Никитина Н.А. Гестоз или преэклампсия // Рос.вестн. акуш.-гин.- 2013. - №4. – С.67-73; Mutter W.P., Karumanchi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia // Microvasc Res. – 2008. – N1. - Vol.75 – P.1-8.

²Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2005. - №12. – С.72.

³Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Ильясова Н.А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода // Пробл. репрод. – 2008. - №3. - С.18-22; Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Джохадзе Л.С., Макаров О.В. Особенности изменений про-и антиангиогенных факторов у беременных с хронической артериальной гипертензией // Рос.вестн. акуш. и гин. – 2013. - №3. – С.9-13.

the level of autoimmune-antibodies to DNA and lymphocyte-platelet adhesion in pregnant women with gestational hypertension.

Connection of the theme of dissertation with the scientific-research works of the higher educational institution, where the dissertation was conducted. The dissertation work was performed in compliance with the plan of scientific researches of Tashkent Medical Academy and within the framework of the project ADSS-28.3 “Health care of pregnant women and fetus – search for effective methods of early diagnostics and prediction of pre- and post-natal complications”.

The aim of the research is determining the prognostic significance of the levels of autoimmune antibodies and angiogenesis in prenatal complications in pregnant women with gestational hypertension and improving their preventive measures.

The tasks of the research:

developing a questionnaire of early preclinical signs of gestational hypertension in pregnant women for their subsequent inclusion in the risk group and conducting preventive measures;

identifying the frequency of HIP development on the basis of the survey of pregnant women and evaluating the outcomes of pregnancy in women with this pathology;

determining the level of autoimmune antibodies to DNA, endothelial dysfunction, angiogenesis, lymphocyte-platelet adhesion, cytokines in the pathogenesis of hypertension development induced by pregnancy;

determining the prognostic significance of risk factors of complications in hypertensive disorders, whereby developing prognostic criteria for the assessment of adverse outcomes of pregnancy in women;

proving the importance of indicators and relationship of the markers of dysfunction of lymphocyte-platelet adhesion and autoimmune antibodies to DNA as markers for prognosis and differential diagnosis in the risk group of gestational hypertension development;

disclosing the features of the effect of the corrector of endothelial dysfunction and angiogenesis - L-arginine on the indices characterizing the state of endothelial dysfunction, angiogenesis, autoimmune processes, the incidence of complications in pregnant women in the risk group of gestational hypertension development;

developing the algorithm of controlling and predicting the development of gestational hypertension in pregnant women in the risk group.

The object of the research were 1508 pregnant women who were observed from the early terms of pregnancy till its end in family polyclinics.

The subject of the research was blood and blood serum of pregnant women taken in the first (10-12 weeks) and in the second (22-24 weeks) trimesters.

The methods of research. To achieve the objectives, we used clinical, clinical and instrumental, biochemical, immunological and statistical research methods.

Scientific novelty of the research was concluded in the following:

On the basis of the indicators of angiogenesis and endothelial function a method for predicting the gestational hypertension was developed in the early term of pregnancy.

It was proven that low content of angiogenesis indicators and imbalance of autoimmune processes in the 1st trimester of pregnancy are the risks of HIP development after 20 weeks of gestation.

For the first time the formation of endothelial dysfunction at the preclinical stage of gestational hypertension was shown and prognostic criteria were developed.

For the first time the influence of the periodic LPA on the emerging preclinical stage of gestational hypertension, endothelial dysfunction was proven.

Practical results of the research consist of the following:

The signs of endothelial dysfunction were identified 14-18 weeks before the onset of clinical symptoms of hypertension induced by pregnancy.

A method of preclinical diagnosis of hypertension induced by pregnancy was developed, which allows to distinguish the high risk group of hypertension induced by pregnancy and conduct preventive measures in a timely manner.

A method was proposed and its clinical efficiency was proven with the purpose of correcting the endothelial dysfunction in pregnant women with hypertension induced by pregnancy.

The criteria were developed for the effectiveness of the therapy of complications of hypertension induced by pregnancy on the basis of the properties of the vascular endothelium and endothelium dependent vasodilation.

An algorithm was developed for the identification and management of the risk group of pregnant women with gestational hypertension.

A rationalization proposal titled "A method for correcting the endothelial dysfunction in pregnant women with hypertensive disorders" (No.685) was announced.

The reliability of the research results is confirmed by modern, complementary clinical, instrumental, immunological and statistical methods applied in the research. Using different methods made it possible to establish the most characteristic regularities of the nature of progress of physiological pregnancy and pregnancy with gestational hypertension. In addition, all the obtained results and conclusions were based on the principles of evidence-based medicine.

Theoretical and practical significance of the research results. The scientific importance of the research results is in that the scientific results obtained by defining the pathogenic, clinical, prognostic significance of autoimmune antibodies to DNA, vascular endothelial growth factor and growth factor of placenta during prenatal complications in pregnant women with gestational hypertension are characterized by the improvement of the methodological foundations of scientific researches on the theme.

The practical significance of the work lies in the fact that the recommended methods for diagnosis, treatment and prognosis can reduce the complications of pregnancies with gestational hypertension, return them to normal life, including

reproductive health. In addition, the research results can be used as a new source to perform independent works by the students of medical universities, to deliver lectures and to conduct practical classes on the subject of obstetrics and gynaecology.

Implementation of the research results. On the basis of the obtained scientific results on the study of prognosis and prevention of complications of hypertension induced by pregnancy:

we received a patent for “A method of predicting the hypertension induced by pregnancy” (No.IAP 05235). This method allows to increase the quality of prognosis and preventive measures of complications of hypertension induced by pregnancy;

we developed methodological recommendations “A method of increasing the efficiency of prevention of complications in women with gestational hypertension” (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/55 of 10.06.2015). Complex dynamic monitoring and additional inclusion of the drug L-Arginine in the pathogenic therapy effectively restored the indicators of endothelial function. Due to the normalization of endothelial function in the majority (87.2%) women, we observed a favourable outcome of pregnancy and five times decrease of perinatal mortality.

Based on the obtained scientific results, we introduced the treatment and prophylaxis of complications in women with gestational hypertension into medical practice of obstetric complex No.9 in Uchtepa district, obstetric complex in Jondor district of Bukhara region and obstetric complex No.4 in Mirabad district of Tashkent city (reference of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8d-3/57 of 27.04.2016).

Testing of the research results. The main provisions of the dissertation were submitted at 6 conferences and seminars, including 2 International Conferences: The 18th World Congress on COGI (Austria, 2013); The Sixth European Conference on Biology and Medical Sciences (Austria, 2015); Republican conferences: The 8th Congress of Obstetricians and Gynaecologists of Uzbekistan (Tashkent, 2013); “Actual Problems in Healthcare of Motherhood and Childhood”; at interdepartmental seminars with the participation of the Chairs of Obstetrics and Gynaecology for the preparation of GP TMA, faculty and hospital therapy, occupational diseases of therapeutic departments and internal diseases of medical-prophylactic faculty of TMA, as well as bioorganic and biological chemistry of TMA (Tashkent, 20 October 2015); at a scientific seminar at the Scientific Council of Tashkent Paediatric Medical Institute (Tashkent, 25 December 2015).

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 27 scientific works were published, of these, 1 – a methodological recommendation, 17 – scientific articles; 14 of them were published in national and 3 in international journals, of which 13 articles in the journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the basic scientific results of doctoral dissertations.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation is presented on 175 pages, consisting of an introduction, six chapters, conclusions and a list of references and appendices.

THE MAIN CONTENT OF THE DISSERTATION

In the introduction the topicality and relevance of the conducted research were justified, the aims, tasks as well as the object and subject of the research were formulated, its conformity to the priority directions of science and technology development of the republic was shown, an overview of international researches on the topic of the dissertation was provided, the degree of study of the problem was highlighted, the relevance of the research to the plan of scientific researches was shown, the scientific novelty, the reliability of the obtained results, their theoretical and practical significance were disclosed, a summary of the implementation and announcement of the research results and the structure of the dissertation were given.

The first chapter of the dissertation titled **“Modern pathogenic aspects of hypertension induced by pregnancy”** provides an overview of the literature. In the review, modern data about hypertensive impairments caused by gestation process are analysed, and a detailed description of the development of hypertension induced by pregnancy is presented. A separate sub-chapter reflects the problems of differential approach to hypertension induced by pregnancy.

In the second chapter of the dissertation titled **“General characteristics of clinical material and methods of investigation”** materials and methods of investigation are described.

Stage I– initial stage of the work, on the basis of the questionnaire worked out by us for identifying the risk group of pregnant women with the development of HIP, we queried 1508 pregnant women. According to the data of the questionnaire, the pregnant women who collected minimal 0-5 scores composed the group with low possibility of HIP development; 6-9 scores composed the group with average possibility of HIP development, and 9 scores and more –the group with high possibility of HIP development.

Stage II– as a result of the performed complex and special checking, we selected 287 pregnant women out of the original group in the age from 17 to 27 years old. Comparative analysis of the obtained data was performed among three groups. The first group – main – involved 119 women from the risk group, who had HIP development after 20 weeks of gestation. The comparison group involved 148 pregnant women from the risk group, who did not have HIP development after 20 weeks of gestation. The control group consisted of 20 completely healthy pregnant women.

Stage III – depending on the AP level, the patients of the main group were divided to 3 groups according to IDC-10. Depending on the application of L-arginine, each group was divided into two sub-groups: A – women with prescription of L-arginine, B – women without prescription of L-arginine. The 1st group included 39 pregnant women with HIP (subgroup A – 22, subgroup B – 17 patients): systolic arterial pressure – $SAP \geq 140$ mm.m.c. (average value 133.4 ± 2.3 mm.m.c), diastolic arterial pressure – $DAP \geq 90$ mm.m.c. (average value 85.3 ± 1.6 mm.m.c.); the 2nd group involved 47 patients (subgroup A – 26, subgroup B – 21 pregnant women) with moderate HIP: SAP 140-159 mm.m.c. (average value

152.4±3.6) and DAP from 90 to 109 mm.m.c. (96.8±2.1 mm.m.c.); the 3rd group included 33 patients (subgroup A – 18, subgroup B – 15 pregnant women) with severe HIP: SAP ≤160 mm.m.c. (average value 162.2±3.1 mm.m.c.), DAP ≤110 mm.m.c. (average value 113.4±1.6 mm.m.c.).

Endothelial function was evaluated according to the markers: NO (which were determined according to the sum of stable metabolites NO₂⁻ and NO₃⁻ using Grays reagent), activity of endothelial NO-synthase (eNOS), activity of inducible NOS (iNOS), and concentration of peroxynitrite (ONO₂⁻) by method of spectrophotometry in spectrophotometer UV-VIS 2100 (LTD, China). The processes of angiogenesis were evaluated according to the concentration of endothelin-1 in blood plasma, VEGF and PGF, which were determined with the help of immune enzyme analyser AT-858 (LTD, China) using the reagents “Biomedica” (DHR, PRGTEHNOGIS) and “Vector Best” (Novosibirsk).

Concentration of cytokines – IL-1β and tumor necrosis factor (TNFα) was determined by means of the method of immune enzyme analysis using IEA-AT-858 (LTD China).

With the help of test-sets (ELI-tests produced by MRC “Immunkulus”, Moscow) we determined the amount of autoimmune antibodies class IgG to dsDNA, two antigens of platelet membranes (Trm-0.01, Trm-0.15), two antigens of kidneys (Kim-05-300; Kis-07-120) and antigens of liver mitochondria (HMMP) using immune enzyme analyser IEA-AT-858 (LTD, China) in the range 450 nm, referent diameter 620-655 nm.

To correct the identified ED and angiogenesis dysfunction, in a complex of conducted measures 66 pregnant women were prescribed L - arginine, at a dosage of 4 g / day (20 ml solution diluted in 100 ml of 0.9% NaCl or 5% glucose solution) for 10 days.

Statistical analysis of the obtained results was performed with the help of variation statistic methods. Reliability of the differences of average means was evaluated on the basis of Student’s criterion in 95% confidence interval (p<0.05).

The third chapter of the dissertation “**Definition of risk groups for the development of hypertension induced by pregnancy**” analyses the results of the questionnaire of 1508 pregnant women in the age from 17 to 28 years old, with the average age 24.3±4.22 years old. It was found that the largest number of women were in the age of 21-25 years (879 women - 58.3%). Nulliparous women accounted for 52.1% (786 cases, women), 30.9% (466 women) had a history of secondary parity, in other cases, the women had 3 or more births (13.7% (206) and 3.3% (50), respectively). The period of gestation to take account, in most cases was 14 weeks (38.0% 573 women). Prior to 13 weeks 24.0% (362 women) were registered, prior to 12 weeks – 22.1% (334 women), prior to 11 weeks and 7-10 weeks – 8.1% (122 women) and 7.8% (117 women) respectively. The analysis of the obtained results according to the scale of HIP development possibility is presented in Table 1. Average indicators according to the scale were 6.74±0.14 points.

The main item of the questionnaire was the study of haemoglobin concentration in blood. Majority of the women had haemoglobin in the range of 110-120 g/l, which was normal for pregnant women (42.8%) and the average was 116.5±1.1 g/l.

16.8% of the women had decrease of haemoglobin averaging to 107.5 ± 1.8 g/l. 22.6% women had average haemoglobin equalling to 123.6 ± 1.9 , and in 17.7% of women haemoglobin increased and averaged to 138.4 ± 2.1 g/l.

Table 1
The results obtained according to the scale of HIP development possibility

Questions	0 point		1 point		2 points	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Concentration of haemoglobin	634	42.0	607	40.3	267	17.7
Absence of physiologic decline of diastolic arterial pressure DAP	956	63.4	288	19.1	264	17.5
Weight gain	642	42.6	483	32.0	383	25.4
Presence of headache	1016	67.4	245	16.2	247	16.4
Insomnia	691	45.8	580	38.5	237	15.7
Subjectively:						
Quality of sleeping	769	51.0	489	32.4	250	16.6
Increase of the time of waiting for sleeping	533	35.3	680	45.1	295	19.6
Daytime sleepiness	143	9.5	1009	66.9	356	23.6
Irritability	866	57.4	410	27.2	232	15.4

In 38.3% of the pregnant women the average indicators of diastolic AP were 62.3 ± 1.1 mm.m.c.; in 42.6% – 77.8 ± 1.3 mm.m.c; and in 19.0% – 91.5 ± 1.5 mm.m.c. The absence of physiologic decrease of diastolic arterial pressure in comparison with the indicators before pregnancy in the first trimester indicates the increased possibility of HIP development.

In our studies excessive gaining of body weight was registered in 292 women; there average gaining of body weight was 3.8 ± 0.8 kg. In 879 women average gaining of body weight equalled to 2.5 ± 0.6 kg. In the rest cases – 337 women – 1.6 ± 0.3 kg. Sleep disorder was noted in 719 women, and that was equal to 47.7%. In the analysis of subjective data of sleeping we determined disorder in 947 pregnant women, which in percent ratio was 62.8%. Daytime sleepiness was noted in 1096 women – 72.7%. Average point of sleep disorder was 0.68 ± 0.02 points. Irritability was noted in 642 (42.6%) pregnant women, among them rare ones – 355 (23.5%) women, frequent – 287 (19.0%) women.

As a result of the conducted questionnaire, we found the following results: so, low possibility of HIP development was 4.44 ± 0.02 points, average possibility of HIP development – 6.8 ± 0.03 points, high possibility of HIP development – 10.2 ± 0.1 points. Average points of low possibility were 82.3%, average – 8.6% and high – 9.1%. Thus, the risk group included 267 women who gained more than 6 points according to the scale of HIP development possibility, which in percent ratio was 17.7%.

We found high indicators of attributive risk (0.91), and coefficient of relative risk (11.58) were observed if there was weight gaining about 3 kg in the 1st trimester. Besides, very high risk of HIP development was haemoglobin concentration above 120-130 g/l (0.90 and 9.32 respectively). High indicators of attributive and relative risk were also detected if there was no physiologic decrease of diastolic arterial pressure (0.89 and 8.65 respectively). High indicators were noted also

with sleep disorders both subjectively and objectively. Thus, on the basis of the obtained results we proved the rationality of using the scale, assessment of HIP development possibility in pregnant women in the 1st trimester.

In the process of dynamic observations among 267 women from the risk group 119 were diagnosed to have HIP, and that was equal to 7.9% from the total selection of pregnant women, and 44.6% of the women from the risk group.

Pregnant women with HIP had notably high frequency of various obstetric, perinatal and post-natal complications: in 26.1% – syndrome of fetal growth limitation (31), in 11.8% – preterm birth (14), in 2.5% – preterm exfoliation of placenta (3), fetal and new-born hypoxia – 13.4% (16), fetal hypotrophy – 18.5% (22), FPF – 28.6% (34). In the control group and comparison group no complications were observed.

In the further dynamic monitoring in the 3rd trimester 16.8% of the pregnant women from the main group had relapse of HIP. In the comparison group these complications were not registered.

In cases of hypertension disorders caused by gestation process, pregnancy finished with in-time labour in 84.9% of the examined women, and preterm labours in 15.1% (18). Hypertensive disorders are characterized by high percent (38.7%) surgical deliveries. In the control group there were no surgical deliveries.

Thus, the presence of HIP in the main group quite often leads to unfavourable outcomes (45.4%) both for mother and fetus. In the comparison group of the women who got high score on the scale of HIP detection, unfavourable outcomes were also registered, but in lower percent rate (26.4%).

In the fourth chapter of the dissertation titled **“Indicators of autoimmune antibodies, angiogenesis, LPA and cytokines in gestational hypertension in pregnant women”** we analysed pathogenic values of biochemical and immunological indicators in the development of hypertension induced by pregnancy.

Determination of the content of the diagnostic value of autoantibodies and their relation with the degree of severity of HIP development in the dynamics of gestation showed that in pregnant women of the comparison group in the dynamics of gestation, the indicators AAB - to ds DNA, Trm-0.01, TrM -0.15, KiM-05-300, KiS-07-120 and HMMP did not differ from the control (Figure 1).

In the pregnant women of the main group in the 1st trimester of pregnancy the amount of AAB to ds DNA increased by 20.1% ($p < 0.05$), Trm-0.01 decreased to 18.1%, in the 2nd trimester the studied indicators decreased to 16.4 ($p > 0.05$) and 21.0% ($p < 0.05$) in comparison with the control.

Thus, according to the indicators of AAB in the blood serum of the pregnant women, we revealed reliable decrease versus antigens of DNA (dsDNA), platelet membranes (Trm-0.01 and Trm-0.15) in the 2nd trimester of pregnancy in comparison with the 1st trimester (respectively $p < 0.001$, $p < 0.05$ and $p < 0.05$), while the indicators of AAB to kidney antigens (Kim-0.5-300 and Kis-0.7-120) and liver mitochondria (HMMP) insignificantly increase and reliably do not differ between the trimesters of pregnancy ($p > 0.05$).

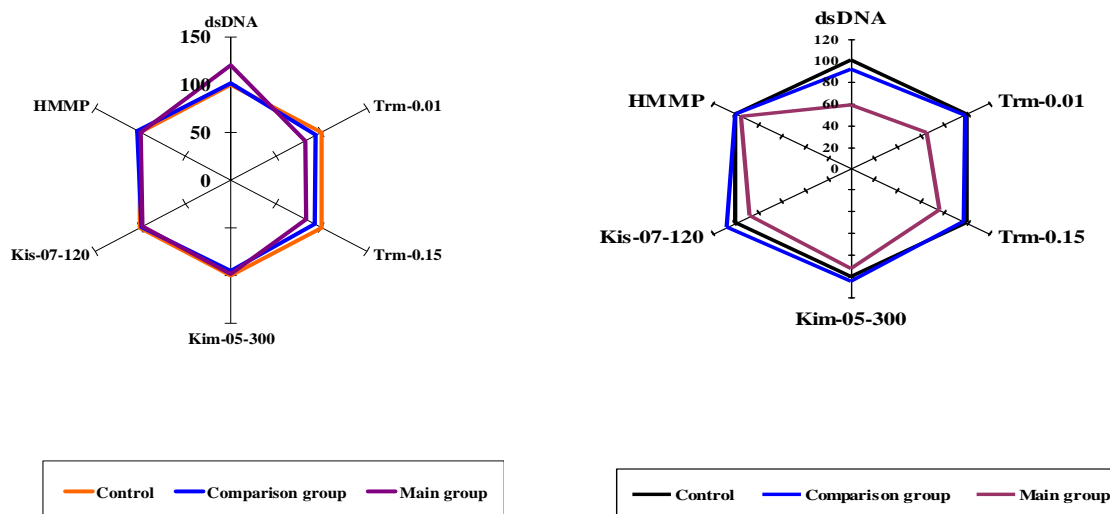


Figure 1. Comparative indicators of the amount of autoantibodies in blood serum of pregnant women in the 1st and 2nd trimesters

At the further stage we performed a comparative analysis of AA indicators among the women from the risk group ($n=267$) in the 2nd trimester of gestation depending on the level of AAB to ds DNA. The criteria of the low level were the indicators < 69.5 nm/ml, the average level were $69.5 - 88.4$ nm/ml, while the high level > 88.4 nm/ml. The average indicators of the control group were considered to be normative values. The group with the low level of AAB to ds DNA included 64 women (23.9%), with the average level – 181 pregnant women (67.8%), and in 22 women (8.2%) – the high level of AAB to dsDNA. Among these women ($n=181$) with the average level of AAB to dsDNA, HIP developed in 61 (33.7%) of the examined women, while in the rest cases pregnancy later finished favourably without complications. 22 (8.2%) of the pregnant women had high level of AAB to antigen dsDNA, out of which only in 5 (22.7%) developed HIP. Among 64 pregnant women with the low level of AAB to dsDNA, HIP developed in 82.8% (53 women). The analysis of the indicators of endothelial dysfunction and angiogenesis in pregnant women with hypertension induced by pregnancy showed that in the comparison group the level of the examined indicators in blood serum both in the 1st and 2nd trimesters had insignificant change compared with the control data (Table 2).

In that group there was noted relatively low level ($P>0.05$) iNOS and relatively low amount of NO, activity of eNOS of the corresponding term in comparison with the control group. In the main group, the level of the examined indicators turned out to be reliably different ($P>0.05$) than in the comparison group and control group in the 1st and 2nd trimesters. At the same time, the pregnant women of the main group had higher level of NO-activity in the 2nd trimester. So, the indicators of NO increased by 1.4 times in comparison with the control group and by 1.3 times compared with the comparison group, while the level of iNOS – by 1.5 and 2.6 times respectively, and ONO_2^- , – by 2.7 and 2 times respectively. These indicators increased with the background of low activity of eNOS, its level was 1.8 times

lower in comparison with the control group and 1.7 times lower in relation to the comparison group.

Table 2

Amount of the markers of endothelial dysfunction in the blood serum of pregnant women (M±m)

Group	NO, mkmol /l	eNOS, mkmol /min/l	iNOS, mkmol/min/l	ONO ₂ ⁻ , mkmol /l
Control, n=20				
1st trimester	18.97±0.55	15.6±0.24	0.08±0.004	0.07±0.005
2nd trimester	19.8±0.46	20.5±0.29 [^]	0.11±0.004	0.09±0.006
Comparison group, n=148				
1st trimester	17.8±0.25	15.2±0.14	0.08±0.001	0.07±0.001
2nd trimester	20.8±0.28 [^]	19.8±0.14 [^]	0.10±0.001	0.12±0.002 ^{^a}
Main group, n=119				
1st trimester	13.5±0.27* ^a	12.7±0.17* ^a	0.12±0.003*	0.10±0.003*
2nd trimester	28.3±0.97* ^{^a}	11.2±0.14* ^{^a}	0.29±0.015** ^{^^}	0.25±0.013* ^{^a}

Note: * – reliability of the data in relation to the control group (* – P<0.05-0.001); [^] – reliability of the data between the 1st and 2nd trimesters of pregnancy ([^] – P<0.05-0.01); a – p<0.05 in comparison with the comparison group.

Thus, the decrease of NO concentration in the blood serum of the pregnant women of the main group in the 1st trimester, evidently, was linked with the decrease of eNOS (p<0.05) enzyme activity. The increase of NO amount in the blood serum of the patients of the main group in the 2nd trimester was conditioned by significant suppression of eNOS (p<0.001) and compensatory rise of the activity of pathologic isoform of NOS-iNOS (P<0.005). In the comparison group, these indicators insignificantly differed from the indicators of the control group. The results of the study showed that the patients of the comparison group had high activity of iNOS, but it stayed in the confidence bounds of the control (p>0.05), and the women of the main group statistically significantly exceeded the control values both in the 1st and 2nd trimesters of pregnancy (p<0.05-0.01). The level of ONO₂⁻ in the pregnant women of the comparison group was still in the limits of the control, and in the main group exceeded it (P<0.05-0.01).

In the women of the main group ET-1 level in the blood serum exceeded the control values by 50% and 95.3% in the 1st and 2nd trimesters, while in the comparison group 6.8% and 4.7% respectively (Table 3).

In our studies, in the pregnant women of the main group the level of PGF decreased respectively to 23.0% and 32.4% in comparison with the control data in the 1st and 2nd trimesters. In the comparison group, the indicators decreased to 5.4% and 7.3% respectively in trimesters. The level of VEGF amount in the blood serum of pregnant women depends on the terms of gestation, so its increase in all the examined groups is observed. Though in the main group its amount reliably differed from the indicators of the control group and comparison group (P<0.01) both in the 1st and 2nd trimesters. Its level decreased to 14.2% from the control values in the 1st trimester, and in the 2nd trimester it increased by 18.3%.

Table 3

Amount of markers of endothelial dysfunction and angiogenesis in the blood serum of pregnant women (M±m)

Groups	1st trimester			2nd trimester		
	ET-1	VEGF	PGF	ET-1	VEGF	PGF
Control group	5.8±0.2	125.3±2.3	238.4±2.3	8.5±0.04 ^a	148.6±1.0 ^a	361.1±2.2 ^a
Comparison group	6.2±0.2	123.5±2.0	225.4±2.3 [*]	8.9±0.2 ^a	151.5±2.5 ^a	334.9±3.8 ^a
Main group	8.7±0.2 ^{**^}	107.6±1.4 ^{**^}	183.5±3.1 ^{**^}	16.6±0.6a ^{**^}	175.8±1.8 ^{a**^}	244.1±4.9 ^{a**^}

Note: * – reliability of the data in relation to the control group (* – P<0.05-0.001); a – reliability of the data between the 1st and 2nd trimesters of the pregnancy (^ – P<0.05-0.01); ^ – p<0.05 in comparison with the comparison group.

While in the comparison group these indicators were in the range of the control values. The increase of the level of VEGF factor in the 2nd trimester, evidently, does not compensate the supply of placenta with oxygen and plastic material, and it is testified by the data characterizing dysmetabolic processes in that system. For the confirmation of disorders in endothelial function, we analysed the indicators of CEC in pregnant women with various terms of gestation. So we found out that the women of the main group had insignificant increase of that value to 0.3 units (3.6±0.14 versus 3.9±0.15 respectively) in the 1st trimester. In the comparison group the women showed the indicators of CEC at the upper normal level, and 20.3% insignificantly exceeded it. The growth of CEC amount in the blood flow is a highly specific marker of endothelial dysfunction (ED). Especially, we would like to note that in the comparison group these indicators in 20.3% cases exceed the normative values. Consequently, the women with HIP after 20 weeks of gestation together with the increase of AP level had a change of activity of functional systems responsible both for NO exchange processes and angiogenesis. The results of the analysis showed that the increase of DAP is linked with the alterations of NO, eNOS, iNOS and ONO₂ parameters, as well as with ET-1. The pregnant women with HIP in the 2nd trimester, so in the 1st group the correlation link of DAP with the indicators of NO-system and ET-1 was weak (r<0.3), in the 2nd group – mild (r=0.6), and in the 3rd – strong (r=0.8). At the same time, we did not reveal clear correlation dependence between the indicators of angiogenesis (VEGF and PGF) and DAP level. Weak and moderate link of the indicators of NO-system and ET-1 with DAP level, evidently, was conditioned by high fluctuations of these indicators in the groups.

Thus, the conducted researches showed that the disorders of NO-system are accompanied with the intensification of angiogenesis process in the organism of women with HIP. These processes are interrelated with each other. The absence of differences in the indicators of NO system and angiogenesis up to 20 weeks of gestation in comparison with the control and appearance of the expressed disorders of these systems in the 2nd trimester occur synchronically with the rise of AP level. Reliable regularity of the link of the increase of these indicators with the increase

of DAP level indicates their pathogenetical dependence in the processes of HIP formation in women, and development of perinatal complications in them.

In our studies, we proved that HIP has immediate role in misbalance of LPA, so in the 1st, 2nd and 3rd groups there was reliable increase in this indicator in comparison with the control values (17.1 ± 0.647 , 19.3 ± 0.572 , 21.6 ± 0.798 versus 12.9 ± 0.503 respectively; $P < 0.05-0.001$). Especially, sudden increase was registered in the 3rd group (21.6 ± 0.798 versus 12.9 ± 0.503 respectively; $P < 0.001$). In the group of comparison this value had a tendency to increase (14.3 ± 0.480 versus 12.9 ± 0.503), though non-reliable one. The pregnant women with predisposition to HIP revealed a strong link of adhesive ability of lymphocytes to blood plates and amount of CEC in circulating blood ($r=0.9$).

Thus, the obtained results show that one of possible mechanisms of HIP development is based on autoimmune processes in the endothelium of maternal vessels. In the pregnant women with the risk of HIP development the ability of lymphocytes to adhere platelets grows. We revealed a direct dependence of high level of DAP on the degree of LPA increase, indicating its importance in the pathogenesis of HIP.

The pregnant women had notable increase of the levels of IL-1 β and TNF α in dynamic gestation. More expressed increase was registered in the main group, i.e. in the women who later had HIP. In the women of the comparison group these indicators reliably increased in comparison with the indicators of the control group (6.61 ± 0.26 versus 7.8 ± 0.21 ; $P < 0.05$ and 3.8 ± 0.16 versus 4.9 ± 0.18 ; $P < 0.05$) and were reliably decreased in relation to the data of the main group (7.8 ± 0.21 versus 14.2 ± 0.36 ; $P < 0.01$ and 4.9 ± 0.18 versus 12.4 ± 0.36 ; $P < 0.01$) in the 2nd trimester of gestation. As a result of cytokine status analysis, we found that the pregnant women with HIP had reliable tendency for the increase of IL-1 β and TNF α compared with the control group, so their amount in the pregnant women of the 1st group was 1.4 times ($P < 0.01$) higher than in the control group, in the 2nd group – 1.8 times ($P < 0.001$), in the 3rd group – 1.9 times ($P < 0.001$). The peak of high indicators was observed in the pregnant women of the 3rd group, where the amount of IL-1 β and TNF α was 2.5 and 4.1 times respectively higher than the values of the control group (16.8 ± 0.48 and 15.6 ± 0.68 pg/ml versus 6.6 ± 0.25 and 3.8 ± 0.16 pg/ml respectively; $P < 0.05$). In the 2nd group, these values were 2.2 and 3.4 times higher than the values of the control group (11.2 ± 0.46 and 9.1 ± 0.38 pg/ml versus 6.6 ± 0.25 and 3.8 ± 0.16 pg/ml respectively; $P < 0.05$). In the 1st group, there was notably lower ratio of the difference between the values of the control group; so IL-1 β (11.2 ± 0.46 versus 6.6 ± 0.25 pg/ml; $P < 0.05$) was increased 1.7 times, while TNF α (9.1 ± 0.38 versus 3.8 ± 0.16 pg/ml; $P < 0.05$) 2.4 times.

In the further stage of the work, we performed a correlation analysis between the indicators of AP and level of cytokines in the blood of the pregnant women with HIP. As a result, we found strong direct correlation link of AP and IL-1 β ($r=0.856$), TNF α ($r=0.741$) in the 3rd group of pregnant women. The average correlation link of AP was revealed in the 2nd group of pregnant women with IL-1 β ($r=0.527$) and TNF α ($r=0.489$). In the 1st group of pregnant women, the correlation analysis showed weak dependence of AP with the indicators of IL-1 β ($r=0.357$)

and $\text{TNF}\alpha$ ($r=0.321$). In the analysis of complications development, we noticed that in the 1st group hypertension complications developed in 15.4% (6 women), in the 2nd group – in 17.0% of pregnant women, and in the 3rd group – in 39.4% of women. It means that in the women with HIP, the development of hypertension complications depended on the level of AP and amount of cytokines. Sudden increase of IL- β and $\text{TNF}\alpha$ level in the pregnant women with HIP can serve as one of the prognostic criteria of the development of complications.

Thus, the obtained results showed that one of the possible mechanisms of HIP development was based on autoimmune processes in the endothelium of maternal vessels. In the pregnant women with the risk of HIP development, especially, after 20-22 and more weeks of gestation, the ability of lymphocytes to adhere platelets grew, and the concentration of anti-inflammatory cytokines and amount of NO increased. On the basis of the obtained data, the scheme of the pathogenetical mechanism of HIP development was worked out (Figure 2).

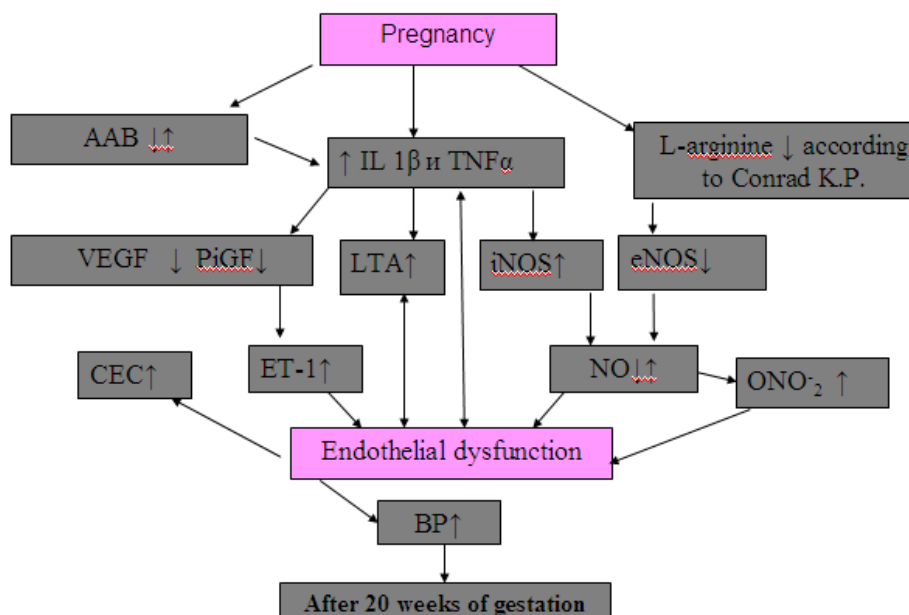


Figure 2. The scheme of the pathogenetical mechanism of HIP

The fifth chapter of the dissertation titled “**Prognosis of the development of hypertension induced by pregnancy in the women of the risk group and development of the method of prognosis**” presents the results of the prognosis of development of hypertension induced by pregnancy and their complications in the women of the risk group. According to the amount of the indicators of NO-system and angiogenesis, the pregnant women in the 1st trimester were divided into three subgroups: Subgroup 1 (n=19, 7.1%) – the pregnant women with low value in blood serum $\text{NO}<10$ (from 7.5 to 10) mkmol/l , $\text{eNOS}<12$ (from 8 to 12) mkmol/l , $\text{VEGF}<100$ (from 80 to 100) pg/ml and $\text{PIGF}<175$ (from 125 to 175) pg/ml ; Subgroup 2 (n=142, 53.2%) – the pregnant women with moderate values in blood serum $\text{NO}>10$ (from 10 to 15) mkmol/l , $\text{eNOS}>12$ (from 12 to 15) mkmol/l , $\text{VEGF}>100$ (from 100 to 120) pg/ml and $\text{PIGF}>175$ (from 175 to 210) pg/ml ; Subgroup 3 (n=106, 39.7%) – the pregnant women with high value in blood serum

NO>20 (from 15 to 20) mkmol/l, eNOS>15 (from 15 to 20) mkmol/l, VEGF>120 (от 120 до 140) pg/ml and PIGF>210 (from 210 to 250) pg/ml.

In the dynamics of monitoring, we observed the development of HIP in the pregnant women of the 1st group in all cases after the 20th week of gestation, and in the 2nd group – 73 pregnant women, which was 51.4%. The lowest percent of HIP development was registered in the 3rd group, so among 106 pregnant women it was observed in 27, which was 25.5%

In 62 pregnant women with HIP, some complications of that pathology developed, which made 52.1%. The highest frequency of development of complications was revealed in the 1st group of women, and the lowest one in the 3rd group. The pregnant women with high indicators of nitrooxidase system and angiogenesis had 5.4 times lower frequency of complications compared with the low values and 2.8 times compared with the moderate values. We would like to underline that in the group of the pregnant women with HIP and low values of nitrooxidase system and angiogenesis in all cases there was development of some complication of that pathology.

In the further dynamic observation, we found that out of 119 patients with HIP 23.5% (n=28) had development of PE of mild and 6.7% (n=8) of severe degree. At the same time, it was determined that the pregnant women after 20 weeks of gestation with HIP with low level of NO-system activity and angiogenesis (1 group, n=19) had fluctuations of diastolic arterial pressure (DAP) from 90 to 109 mm.m.c and $DAP \leq 110$ mm.m.c in 6 and 13 pregnant women. Correspondingly with the moderate level of NO-system activity and angiogenesis (2 group, n=73) – $DAP < 90$ and $DAP = 90-109$ mm.m.c in 14 and 59; with high level of NO-system activity and angiogenesis (3 group, n=27) – $DAP < 90$ and $DAP = 90-109$ in 23 and 4 patients respectively. Consequently, the prognosis of HIP development, degree of DAP rise and frequency of severe complications such as PE depend on NO, eNOS, VEGF, PIGF level in blood serum before 20 weeks of gestation.

For the substantiation of interrelation of NO-system and angiogenesis values and their pathogenetic importance in the pathogenesis of HIP, we performed the analysis of prognostic indicators: S, SP, DA, PPI, NPI, CR, RR before 20 weeks of gestation. Basic prognostic markers of NO-system – NO and eNOS at the end of the 14th week of gestation, according to S, SP and DA, were equal respectively to 71.4-75.6%, 77.7-90.6%, 74.9-83.3%, PPI – 72.0-89.0%, NPI – 77.0-82.0%, CR – 0.75-1.39 and RR – 0.86-1.23 units. In the analysis of the prognostic markers of angiogenesis – VEGF and PIGF at the end of the 1st trimester of gestation it was determined that S was respectively 84.9% and 27.7%; SP – 73.0% and 37.2%; DA – 78.3% and 47.2%; PPI – 71.6% and 37.5%; NPI – 85.7% and 52.0%; CR – 0.42 and 0.55 units; RR – 0.70 and 0.67 units respectively.

The most informative indicator of the prognosis is marker EF-eNOS. It was determined that CR and RR of that indicator were higher than NO marker by 20.8% ($p < 0.05$) and VEGF by 20.8% ($p < 0.05$), CR respectively by 85.3% and 33.9% ($p < 0.001$), RR respectively by 43.0% and 75.7% ($p < 0.001$). The revealed significant differences between the studied markers of EF and angiogenesis in the dynamics of gestation together with other prognostic diagnostic tests allow the prog-

nosis of HIP with a greater possibility degree, which is important for performance of correction and prophylaxis of ED, provision of favourable progress and outcome of pregnancy.

Thus, we recommended to include in the monitoring of the examination of the pregnant women of the 1st trimester (12-14 weeks) of gestation the markers of ED (NO и eNOS), angiogenesis (VEGF) for screening-test prognosis of HIP development in the pregnant women after 20 weeks of gestation. The women with low NO<10 (from 7.5 to 10) mkmol/l, eNOS<12 (from 8 to 12) mkmol/l, VEGF<100 (from 80 to 100) pg/ml and moderate NO>10 (from 10 to 15) mkmol/l, eNOS>12 (from 12 to 15) mkmol/l, VEGF>100 (from 100 to 120) pg/ml and PIGF>175 (from 175 to 210) pg/ml; amount of the indicators of NO-system and angiogenesis in blood serum before 14 weeks of gestation should be included in the group of high risk of HIP formation.

On the basis of the aforesaid, the diagnostic criteria of development of HIP complications were worked out (Table 4).

Table 4

Criteria of prognosis and differential diagnostics of the development of gestational hypertension and its complications

Criteria of HIP development	Criteria of development of HIP complications
<i>High risk of HIP development</i> NO<10 (from 7.5 to 10) mkmol/l, eNOS<12 (from 8 to 12) mkmol/min/l, VEGF<100 (from 80 to 100) pg/ml PIGF<200 (from 125 to 200) pg/ml;	In the 2nd trimester The amount of NO in the range from 31.6 to 55.3 mkmol/l, the activity of eNOS – 10.8 to 5.5 mkmol/min/l and iNOS – 0.37-1.1 mkmol/min/l, the concentration of ONO ₂ =0.3-0.71 mkmol/l, ET-1-28.8-29.7 pg/ml, VEGF-228.7-271.3 pg/ml, PGF-228.3-186.3 pg/l should be considered to be critical in relation to the possibility of development of complications and unfavourable outcome of HIP.
<i>Average risk of HIP development</i> NO>10 (from 10 to 15) mkmol/l, eNOS>12 (from 12 to 15) mkmol/min/l, VEGF>100 (from 100 to 120) pg/ml and PIGF>175 (from 175 to 210) pg/ml;	
<i>Low risk of HIP development</i> NO>20 (from 15 to 20) mkmol/l, eNOS>15 (from 15 to 20) mkmol/min/l, VEGF>120 (from 120 to 140) pg/ml and PIGF>210 (from 210 to 250) pg/ml.	

On the basis of the obtained results we proposed the calculation of the index of resistance of vascular endothelium and embryonic angiogenesis (IRVEEA) with the help of discriminant functions. The calculation was done according to the formula: IRVEEA (P)=ΣZ:(ΣX·ΣW).

In the sixth chapter of the dissertation “**Endothelial protective effect of L-arginine in women with hypertension induced by pregnancy**”, the results of the study and assessment of endothelial protective effect of L-arginine in the women of the risk group with hypertension development induced by pregnancy. Depending on the application of L-arginine, each group in turn was divided into two subgroups: A – the women with the prescription L-arginine, B – the women without L-arginine.

After the correction with L-arginine (Subgroup A), all the mentioned changed parameters reached normal values with insignificant differences. In the women of

Subgroup B, we observed the reverse situation, the parameters not only did not reach the norm, but also deteriorated a little bit even in relation to original data. The analysis of the results indicates that L-arginine really possess reliable endothelial protective effect in relation to the patients of the 1st group (Table 5).

Table 5

The indicators of the activity of endothelial function in the pregnant women of the 1st group with HIP before and after correction, M±m

Group	NO, mkmol/l	eNOS, mkmol/min/l	iNOS, mkmol/min·l	ONO ₂ ⁻ , mkmol/l
Control group, n=20	19.8±0.28	20.5±0.28	0.11±0.004	0.09±0.006
Original level, n=39	13.6±0.2	12.21±0.14*	0.12±0.003	0.11±0.004
After correction				
Subgroup A, n=22	18.12±0.29 ^Δ	19.54±0.37 ^Δ	0.11±0.002	0.09±0.004
Subgroup B, n=17	17.2±0.30* ^ο	18.2±0.17* ^ο	0.12±0.005* ^ο	0.10±0.005* ^ο

Note: * – P<0.05 in comparison with the control; ^Δ – P<0.05 in comparison with the original level; ^ο – P<0.05 in comparison with Subgroup A.

The same studies were conducted in relation to the pregnant women of the 2nd study group (Table 6).

Table 6

The indicators of the activity of endothelial function in the pregnant women of the 2nd group with HIP before and after correction, M±m

Group	NO, mkmol/l	eNOS, mkmol/min·l	iNOS, mkmol/min·l	ONO ₂ ⁻ , mkmol/l
Control group, n=20	19.8±0.28	20.5±0.28	0.11±0.004	0.09±0.006
Original level, n=47	33.7±0.18*	11.3±0.21*	0.26±0.005*	0.23±0.006*
After correction				
Subgroup A, n=26	21.7±0.85 ^Δ	18.07±0.57 ^Δ	0.13±0.006	0.11±0.006 ^Δ
Subgroup B, n=21	24.06±1.3* ^ο	15.5±0.6* ^ο	0.19±0.006* ^ο	0.15±0.011* ^{Δο}

Note: * – P<0.05 in comparison with the control; ^Δ – P<0.05 in comparison with original level; ^ο – P<0.05 in comparison with Subgroup A.

At first, the obtained results show that in the pregnant women of the 2nd group, original indicators of endothelial function activity (NO, eNOS, iNOS, ONO₂⁻) were confirmed by deeper negative changes than in the 1st group; secondly, though all the indicators of endothelial function activity approached to normal values after correction, they were still at the lower limits of the norm; thirdly, at the end of the observation period in the pregnant women who were not prescribed the studied agent (Subgroup B) the analyzed parameters had even more deeper changes – differing from the norm 1.5 – 1.7 times; fourthly, the deepest negative changes occurred in NO indicators; fifthly, endothelial protective effect of L-arginine agent in the 2nd group was less noticeable than in the 1st group. This indicates that the correction by the mentioned agent needs to be conducted individually, taking into account the the level of HIP.

Thus, in the pregnant women of the 3rd group we revealed the deepest negative changes in the indicators of endothelial function activity. Even after the performed correction, the parameters did not return to the normal. Besides that, the described activity continued decreasing in the women of Subgroup B within the observation period. This indicates that the prescription of L-arginine is compulsory for the pregnant women with HIP of the 3rd group, though in this group the endothelial protective effect was also reliably lower than in the pregnant women with HIP of the 1st and 2nd groups (Table 7).

The obtained results show that the expression of ET-1 and CEC activity was revealed in the examined pregnant women with HIP of the 1st group. After the correction, we obtained in this category of women several different indicators in various subgroups (A and B). If, after the correction (Subgroup A), the parameters ET-1 almost restored to the level of the control group (8.6 ± 0.21 pg/ml versus 8.5 ± 0.24 pg/ml), then in Subgroup B, where the correction was not performed, the indicators did not reach the control values (3.09 ± 0.14 versus 4.07 ± 0.26 ; $p < 0.05$). Similar data were also obtained for CEC indicators. In the pregnant women, who had correction with the mentioned agent, the indicators decreased up to the normal level statistically not differing from the control data (difference 5.4%, $p > 0.05$).

Table 7

The indicators of the activity of endothelial function in the pregnant women of the 3rd group with HIP before and after correction, $M \pm m$

Group	NO, mkmol/l	eNOS, mkmol/min·l	iNOS, mkmol/min·l	ONO ₂ ⁻ , mkmol/l
Control group, n=20	19.8 ± 0.28	20.5 ± 0.28	0.11 ± 0.004	0.09 ± 0.006
Original level, n=33	$38.1 \pm 0.21^*$	$9.69 \pm 0.16^*$	$0.53 \pm 0.005^*$	$0.45 \pm 0.005^*$
After correction				
Subgroup A, n=18	$26.8 \pm 0.39^{\Delta}$	$15.25 \pm 0.27^{\Delta}$	$0.21 \pm 0.006^*$	$0.19 \pm 0.003^{\Delta}$
Subgroup B, n=15	$32.65 \pm 0.35^{*\Delta\circ}$	$12.72 \pm 0.23^{*\Delta\circ}$	$0.40 \pm 0.012^{*\Delta\circ}$	$0.36 \pm 0.008^{*\Delta\circ}$

Note: * – $P < 0.05$ in comparison with the control; ^Δ – $P < 0.05$ in comparison with the original level; [°] – $P < 0.05$ in comparison with Subgroup A.

At the end of the observation period this indicator in the patients of Subgroup B was reliably 1.3 times ($p < 0,001$) higher than not only normal parameters, but also statistically differed significantly from the original level ($p < 0.05$). The tendency of changes in the quantitative amount of ET-1 and CEC in the blood serum of the pregnant women with HIP of the 2nd group was similar; the only difference was that the intensity of changes was higher. Like in the 1st group, there were the same changes in ET-1 and CEC activity in the pregnant women with HIP of the 2nd group; the only difference was that the indicators of Subgroup B (without the correction with the proposed agent) were even higher not only in relation to the control, original data and indicators of Subgroup A, but also in relation to the results obtained in the 1st group.

It was established that the obtained results in the 3rd group were different from the 1st and 2nd groups. Original indicators in this group were the highest

among all the groups respectively differing from the control 4.4 ($p < 0.05$) and 2.8 ($p < 0.001$) times. After the correction in Subgroup A, the indicators decreased insignificantly; without reaching the normal values, the differences were 7.5 and 1.6 units respectively. In Subgroup B, the indicators sharply increased at the end of the observation period differing from the control data to 16 and 2.8 units respectively ($p < 0.001$). The comparison of the parameters of various groups shows that the endothelial protective effect of L-arginine noticeably differed in relation to each other. If in the 1st and 2nd groups the correction provides normalizing effect, then in the 3rd group we did not observe such effect. In addition, it should be noted that the indicators of the activity of ET-1 and CEC worsen with the increase of the ordinal number of the group and the duration of pregnancy in the pregnant women with HIP.

With regard to the level of blood pressure, in 15.4% of the pregnant women ($n = 6$) with HIP in the 1st group, DAP was within 90 mm.m.c., and subsequently, PE developed in them. Among the patients of the 1st group with PE there was 1 pregnant woman from Subgroup A (4.5%) and 5 from Subgroup B (29.4%). The same analysis was performed in other groups, and we obtained the following results. In the 2nd group, there were 4 women (3.8%) with PE from Subgroup A, and 8 patients (33.3%) from Subgroup B; in the 3rd group there were 7 women (11.1%) from Subgroup A, and 12 women (73.3%) from Subgroup B. In the 2nd group, out of 2 women whose DAP had tendency to decrease < 90 mm.m.c. one had PE. Consequently, the prescription of L-arginine to the patients of the 1st group made it possible to prevent from the deterioration of hypertension characteristic for HIP: in Subgroup A to 95.5% ($p < 0.001$), in the 2nd and 3rd groups of the same subgroups respectively to 96.2% and 88.9% ($p < 0.001$). At the same time, we observed the decrease of the frequency of development of hypertensive complications (preeclampsia) in the pregnant women with HIP in Subgroups A of the 1st, 2nd and 3rd groups compared with Subgroup B respectively to 24.9% ($p < 0.01$), 29.5% ($p < 0.01$) and 62.2% ($p < 0.001$). As a result of the generalization of the obtained data, we found that the application of L-arginine in the pregnant women diminished the percent of HIP complications to 3.0 times.

Thus, one of the possible reasons of prevention of hypertensive complications in the pregnant women with HIP was the prescription of L-arginine, which had effective impact on the mechanisms realizing ED. The endothelial protective effect of the drug was the normalization of the disturbed balance in NO-system, the decrease in the frequency of development of hypertensive complications. On the basis of the obtained data we worked out the algorithm of prognostics, and management of pregnant women in the risk group of HIP development (Figure 3).

Economic efficiency. The analysis of the cost efficiency of the treatment of pregnant women showed that the cost of this treatment with the desired clinical outcome totals 91820.99 soums, whereas the conventional therapy - 39200.0 soums. The proposed method of preventive measures on the development of complications among the pregnant women with gestational hypertension is more expensive, but according to clinical characteristics, it justifies the additional costs, as the treatment of complications prevent maternal and perinatal mortality.

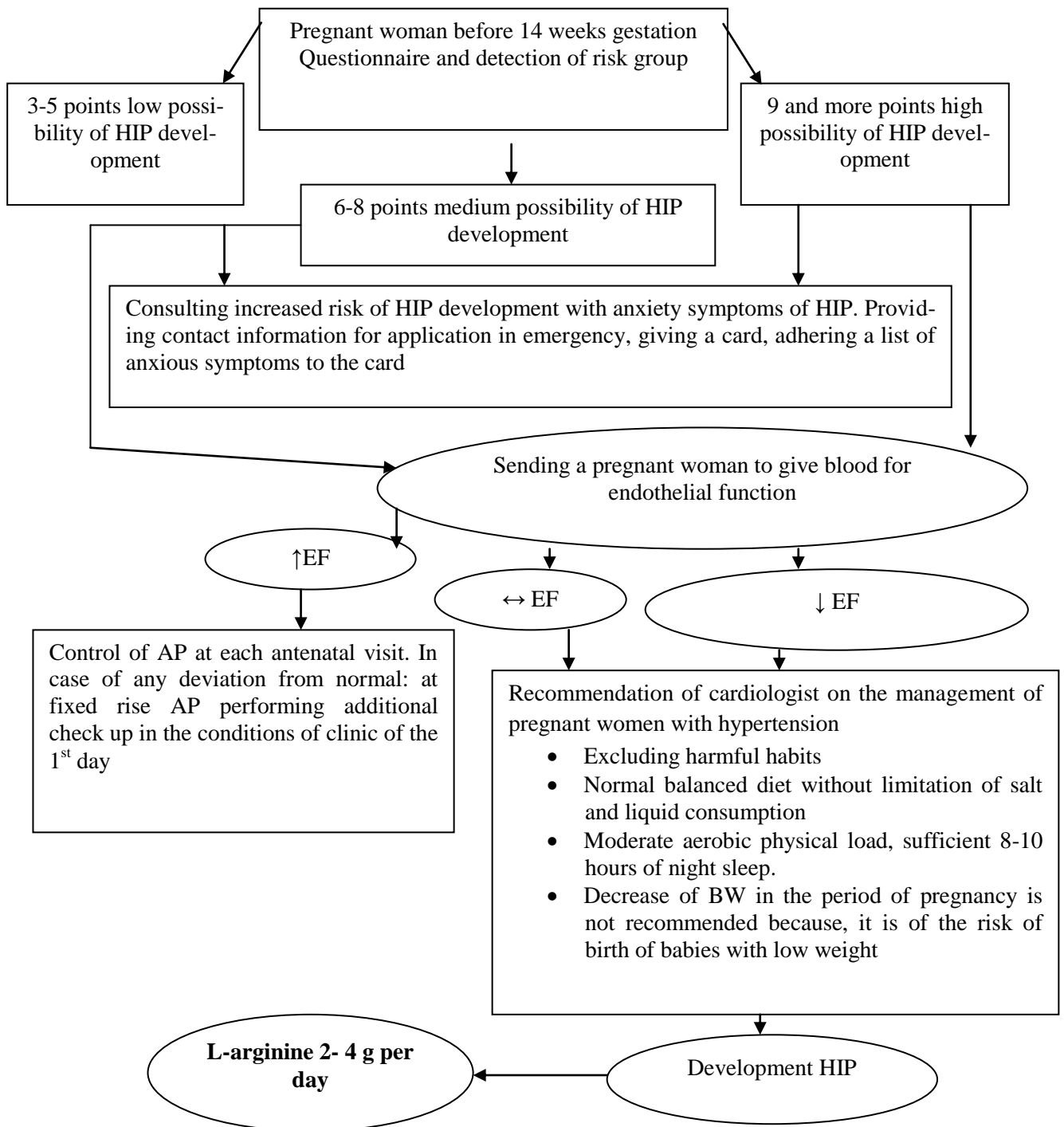


Figure 3. Algorithm of prognostics and management of pregnant women in the risk group of HIP development

CONCLUSION

On basis of the research conducted on the theme of the doctoral dissertation “Prognosis and prophylaxis of prenatal complications in pregnant women with gestational hypertension” we provided the following conclusions:

1. As a result of the survey, early preclinical revelation of the signs of gestational hypertension in pregnant women, we found that in 17.7% of the pregnant

women there was the possibility of HIP development (risk group), of them in 44.6% HIP developed.

2. In the blood serum of the pregnant women, we detected a reliable decrease in AAB level versus dsDNA to 30.5%, Trm-0.01 – to 9.5% and Trm-0.15 – to 6.9% in the 2nd trimester of pregnancy in relation to the 1st trimester. The indicators of AAB amount to Kim-0.5-300, Kis-0.7-120 and HMMP insignificantly increased and reliably did not differ between the trimesters of pregnancy. This indicates that autoimmune processes involve all the studied antigens, but the intensity of changes in antigens differs from each other.

3. We revealed the direct dependence of high level of DAP on the degree of the increase of LPA, CEC, cytokines IL-1 β and TNF α , which indicates their importance in HIP pathogenesis.

4. We proposed the method of HIP prognosis including the indicators of endothelial dysfunction, embryonic angiogenesis and autoimmune response, and then made a calculation of the index of resistance of vascular endothelium and embryonic angiogenesis (IRVEEA) with the help of discriminant functions. The calculation was performed according to the formula: $IRVEEA (P) = \Sigma Z : (\Sigma X \cdot \Sigma W)$;

5. The amount of NO in the range from 31.6 to 55.3 mkmol/l, the activity of eNOS – from 10.8 to 5.5 mkmol/min/l and iNOS – from 0.37 to 1.1 mkmol/min/l, the concentration of $ONO_2^- = 0.3-0.71$ mkmol/l, ET-1 – 28.8-29.7 pg/ml, VEGF – 228.7-271.3 pg/ml and PGF – 228.3-186.3 pg/l should be considered to be critical in relation to the possibility of development of complications and unfavourable outcomes of HIP.

6. Maximal endothelial protective effect of L-arginine and the decrease of DAP level in the pregnant women with HIP were revealed in the groups with low and moderately low level of NO and activity of eNOS, expression of iNOS, ONO_2^- , ET-1 and CEC, unlike the group of the women with high expression of NO in blood. The prescription of L-arginine to the pregnant women with HIP led to the reduction of the frequency of PE development of mild and severe degrees to 2.1 and 6.2 times, FGRS to 3.7 times, FPF and preterm deliveries to 3.0 and 7.5 times respectively.

7. The worked out algorithm of prognosis and management of pregnant women of the risk group of gestational hypertension development allows a general practitioner to reveal and assess timely the development of vascular changes induced by pregnancy.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Матякубова С.А., Аюпова Ф.М. Значение факторов роста эндотелия и плаценты в прогнозировании осложнений беременности // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2012. – №4. – С. 85-89 (14.00.00. – №8)

2. Матякубова С.А., Аюпова Ф.М. Клинико-диагностическое и прогностическое значение аутоантител в патогенезе пренатальных осложнений гипертензивных состояний // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2012. – №4. – С. 99-100. (14.00.00. – №14)

3. Матякубова С.А., Аюпова Ф.М. Роль эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза в прогнозировании осложнений гипертензии индуцированной беременностью // Теоретическая и клиническая медицина. – Ташкент, 2012. – №8. – С.23-28 (14.00.00. – №3)

4. Матякубова С.А. Прогностическая роль аутоиммунных антител как маркеров развития гипертензии индуцированной беременностью // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2013. – №1. – С.27-32 (14.00.00. – №14).

5. Матякубова С.А. Взаимосвязь показателей функции эндотелия с факторами роста у женщин с гипертензией, индуцированной беременностью и коррекция выявленных нарушений // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2013. – №4. – С. 16-22. (14.00.00. – №8)

6. Матякубова С.А., Аюпова Ф.М., Саиджалилова Д.Д. «Коррекция эндотелиальной дисфункции у женщин с гипертензивными нарушениями» // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2013. – №3. – С.26-27. (14.00.00. – №14)

7. Матякубова С.А., Аюпова Ф.М., Саиджалилова Д.Д. Влияние L-аргинина на развитие осложнений у беременных с преэклампсией // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2013. – №3. – С.13-14. (14.00.00. – №14)

8. Матякубова С.А. Коррекция дисфункции эндотелия у женщин группы риска развития гестационной гипертензии // Медицина. – Беларусь, 2015. – №2. – С.45-48. (14.00.00. – №76)

9. Матякубова С.А. Особенности ангиогенеза у женщин с гипертензией индуцированной беременностью и их коррекция // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2015. – №4. – С. 85-86. (14.00.00. – №14)

10. Матякубова С.А. Динамика развития цитокинового статуса женщин с гипертензией индуцированной беременностью // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2015. – №4. – С. 48-51. (14.00.00. – №8)

11. Matyakubova S.A. Some pathogenesis aspects hypertension induced by pregnancy. // European science review. – Austria, Vienna, 2015. – N7-8. – P.49-52. (14.00.00. – №19)

12. Матякубова С.А. Особенности взаимосвязанности показателей нитрооксидазной системы и уровня аутоиммунных антител в крови у женщин с гестационной гипертензии // Теоретическая и клиническая медицина. – Ташкент, 2015. – №5. – С. 25-29. (14.00.00. – №3)

13. Матякубова С.А. Патогенетические особенности аутоантител в развитии гипертензии индуцированной беременностью // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. – №5. – С. 38-42. (14.00.00. – №15)

14. Матякубова С.А. Особенности прогнозирования осложнений гипертензии, индуцированной беременностью у женщин группы риска // Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2015. – №5. – С. 18-20. (14.00.00. – №10)

II бўлим (II часть; Part II)

15. Матякубова С.А. Значения сосудистого-эндотелиального фактора роста в динамике физиологической беременности // Научно-практическая конференция « Дни молодых ученых» ТМА. – Ташкент, 2012. – С. 119-120.

16. Matyakubova S.A., Ayupova F.M., Saidjalilova D.D. Evaluation of prognostic importance determining of placental growth factors in women with primary placental failure // the 18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). – Vienna, Austria, 2013. – P. 56

17. Matyakubova S.A., Ayupova F.M., Saidjalilova D.D. The prognostic role of vascular endothelial growth factor // the 18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). – Vienna, Austria, 2013. – P. 120

18. Матякубова С.А. Значения маркеров ангиогенеза в прогнозировании осложнений гипертензии индуцированной беременностью // Конференция молодых ученых ТМА. – Ташкент, 2013. – С. 51-52.

19. Matyakubova S.A. Participation of growth factors in the pathogenesis of preterm deliveries // Young scientist day topical issues in medicine. – Tashkent, 2013. – P. 91-95.

20. Matyakubova S.A. Diagnostic and prognostic significance of autoantibodies and angiogenic factors in women with pregnancy-induced hypertension // Young scientist day topical issues in medicine. – Tashkent, 2014. – P. 123-124

21. Матякубова С.А. Современные возможности профилактики гестационной гипертензии // Молодой учёный. – Казань, 2014. – №10. – С.80-85.

22. Matyakubova S.A. Clinical significance of lymphocyte-platelet adhesion, cytokines and endothelial dysfunction in the development of gestational hypertension // European Medical, Health and Pharmaceutical Journal. – Prague, 2014. – Vol. 7. – P.19-23.

23. Матякубова С.А., Аюпова Ф.М., Саиджалилова Д.Д. Способ прогнозирования гипертензии, индуцированной беременностью: патент на изобретение. –№ IAP 05235 от 05.09.2014 г.
24. Matyakubova S.A. Endothelioprotective effects of L-arginine in women at risk of pregnancy-induced hypertension //The Sixth International Conference on Biology and Medical Sciences. – Austria, Vienna, 2015. – P. 57-61
25. Матякубова С.А. Способ повышения эффективности профилактики осложнений у женщин с гестационной гипертензией: методические рекомендации. – Ташкент 2015. – 19 с.
26. Матякубова С.А., Аюпова Ф.М. Способ выявления беременных группы риска гестационной гипертензии: Информационное письмо. – Ташкент 2015. – 2 с.
27. Матякубова С.А. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и эндотелиальная дисфункция в развитии гестационной гипертензии // Научно-практическая конференция «Охрана здоровья материнства и детства». – Бухара, 2015. – С. 21.
28. Матякубова С.А. Аутоиммунные антитела и гипертензивные нарушения у беременных //Теоретическая и клиническая медицина. – Ташкент, 2015. – №4. – С. 81-83

Автореферат “Til va adabiyot talimi” журнали тахририятида утказилиб,
узбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар узаро мувофиқлаштирилди.
(30.09.2016)

Босишга рухсат этилди: 11.11.2016 йил
Бичими 60x45 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № _____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ» ДУК