

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АШУРОВА УМИДА АЛИШЕРОВНА

**ГЕСТАЦИОН ГИПЕРТЕНЗИЯДА ҲОМИЛАДОРЛИКНИ ОЛИБ
БОРИШ ВА УНИНГ КЛИНИК-ГЕНЕТИК РИВОЖЛАНИШ
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2020

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

Ашурова Умида Алишеровна

Гестацион гипертензияда ҳомиладорликни олиб
бориш ва унинг клиник-генетик ривожланиш хусусиятлари 3

Ашурова Умида Алишеровна

Клинико-генетические особенности развития и ведения
беременных с гестационной гипертензией 21

Ashurova Umida Alisherovna

Clinical and genetic features of development and management
pregnants with gestational hypertension..... 38

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 42

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АШУРОВА УМИДА АЛИШЕРОВНА

**ГЕСТАЦИОН ГИПЕРТЕНЗИЯДА ҲОМИЛАДОРЛИКНИ ОЛИБ
БОРИШ ВА УНИНГ КЛИНИК-ГЕНЕТИК РИВОЖЛАНИШ
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Tib385 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гелдиева Маргарита Собировна
биология фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент врачлар малака ошириш институти

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ кун тарқатилди.
(2020 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов

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

К.Н.Хайтов

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

Д.И.Ахмедова

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда иқтисодий ривожланган мамлакатларнинг барчасида хомиладорлик асоратлари, жумладан гипертензив бузилишлар тобора ортиб бормоқда. Касаллик оғир кечиши, беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши ва ўлим ҳолатининг ортиши билан фарқланади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, «...репродуктив саломатлик муаммоси бутун дунёдаги олимларнинг диққат марказида бўлиб келмоқда. Аёллар ўлими тизимида 2-3-ўринни эгалловчи гестацион гипертензия ва у билан боғлиқ асоратлар ташкил қилмоқда».¹ Хомиладорликда келиб чиқадиган гестацион гипертензия гўдаклар ўлимига ҳам сабаб бўлмоқда, яъни «...хомиладорларда 12-18% дан 20-25% гача ҳолатларда перинатал ўлимнинг сабаби гестацион гипертензия билан боғлиқдир».² Хомиладорликдаги гипертензив бузилишларда аёллар ўлимининг юқорилиги ўз навбатида, унинг хавфини прогнозловчи биомаркерларни аниқлаш ва олиб бориш алгоритмларни ишлаб чиқишни тақазо этмоқда.

Жаҳон миқёсида хомиладорлик вақтида юзага келадиган асоратлар, жумладан гипертензив бузилишларнинг ривожланиш хавфи, уни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада гестацион гипертензия келиб чиқиши ва ривожланиш хавфининг турли популяцияларда молекуляр-генетик омилларини аниқлаш, унинг аҳамиятли генотиплари ва номзод генлар аллел вариантларининг фенотипик кўринишлари билан ассоциациясини аниқлаш, касалликни олиб боришни алгоритмларини ишлаб чиқиш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Гипертензив бузилишлар ривожланиш хавфини эрта ташхислаш, молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида хавф генларининг аллел ва генотипик вариантларини аниқлаш ҳамда керакли профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини яхшилаш, айниқса, репродуктив ёшдаги аёлларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «...оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш»³ вазифалари белгиланган. Бу борада жумладан аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, айниқса, репродуктив ёшдаги аёлларда гестацион гипертензия ривожланиш

¹ World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs? Sustainable Development Goals;

² Шахбазова Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом// Акушерство и гинекология. - Москва, 2015. - №2. - С.20-26.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

хавфини генетик ташхислаш ва даволашга янги ёндошувлар ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ–4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кенгайтириш тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори 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 мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Предиктив тиббиётнинг асосий вазифаси ҳомиладорларда касаллик геномининг индивидуал ўзига хослигига боғлиқ ҳолда прогнозлаш саналиб, бу муаммонинг долзарблиги ва ушбу йўналишда аниқ мақсадга йўналтирилган тадқиқотлар олиб бориш заруриятини белгилайди. Хориж муаллифларининг кўплаб илмий-тадқиқот ишлари мазкур паталогиянинг айна шу жиҳатларига бағишланган (Perry H. et al. 2018). PubMed маълумотларига кўра, бугунги кунда преэклампсиянинг ривожланишида 50 та номзод генлар аниқланган бўлиб, улардан фақат 8 таси тадқиқотларнинг 70 фоизида қайд этилади - булар метилентетрагидрофолат-редуктаза гени (MTHFR), ангиотензиноген (AGTR1 ва AGTR2), ферментга айланувчи ангиотензин (ACE), NO-синтаза гени (eNOS), альдостерон-синтаза (CYP11B2), Лейден Фактор 5 (F5), протромбин (F2) ва бошқалар (Bogacz A., Bartkowiak-Wieczordz J., Procyk D., et al. 2016). Метилентетрагидрофолат-редуктаза гени полиморфизми анча кўп ўрганилган. Метилентетрагидро-фолатредуктаза генининг икки тури - C677T мутацияси сифатида таърифланган. Мазкур мутация бўйича гомозигот ўзгариши бўлган шахсларда MTHFR термолабиллиги ҳамда фермент фаоллиги ўртача кўрсаткичдан 35 фоизгача пасайиши кузатилади (Zhou L. et al. 2016). Бундай мутация қондаги гомоцистеин миқдорининг ошиши билан бирга кечиб, у ҳомиладорларда преэклампсия ривожланиш хавфи бўлиб ҳисобланади. MTHFR-C677T мутациясининг бошқа бир муҳим жиҳати - фолат етишмовчилиги анемиясининг юзага келиши бўлиб, у гипоксияни ва диссеминирланган қон томир ички қон ивиши жараёнини кўшимча равишда янада оғирлаштиради ҳамда шу орқали микроциркулятор бузилишлар кучайиши ва преэклампсиянинг зўрайишига олиб келади (Karthikeyan V.J. et al. 2013). Преэклампсия ривожланишида ангиотензиногеннинг (AGT) генотиpleri: метионин M235 ва треонин T235 катта аҳамият касб этиши мумкин (Chen H.M. et al. 2019). Преэклампсияда T235 кодли гомозиготлар нисбатан кўп учрайди.

Мутация ангиотензиногеннинг ренин ҳамда ангиотензинга айланувчи фермент (АСЕ) билан ўзаро таъсирини сезиларли равишда ўзгартиради, бу эса мутация ташувчилар — ҳомиладорларда преэклампсия ривожланишига олиб келиши мумкин (Sun Y., Liao Y., Yuan Y. et al. 2014).

Ангиотензинга айланувчи фермент (АСЕ) ҳамда ангиотензиноген (АГТ) генлари полиморфизми ҳомиладорлик бўлмаган вақтда сурункали артериал гипертензия (САГ) частотаси ва кечиши билан кучсиз боғлиқ, бироқ ҳомиладорларда гипертензия риқожланишининг хавф омили бўлиши мумкин (Timokhina E.V., Strizhakov A.N. et al. 2019).

Гестацион гипертензия ривожланишига мойил бўлган номзод генларнинг аниқлаш, шунингдек, мазкур ушбу оғир патологиянинг хавф гуруҳини аниқлаш ва самарали профилактика қилиш имконини ҳам беради. Шу муносабат билан аёллар ҳомиладорлиги асоратлари келиб чиқишини олдини олиш, гестацион гипертензия ривожланишининг фено-генотипик кўрсаткичлари ўзгаришларини аниқлаш илмий ва амалий жиҳатидан долзарб ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот массаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган акушерлик-гинекология илмий-амалий маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 15.2.1. «Ҳомиладорлик даврида гипертензив бузилишлар прогнози ва профилактикаси усулларини ишлаб чиқиш» (2015-2017 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади гестацион гипертензияда ҳомиладорликни олиб бориш ва унинг клиник-генетик ривожланиш хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ҳомиладорлик даврида гипертензив бузилишлар ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш ҳамда прогнозлаш мезонларини ишлаб чиқиш;

ўзбек этник гуруҳига мансуб ҳомиладорларда гипертензив бузилишларга хос бўлган номзод генлар полиморфизмини молекуляр-генетик таҳлиллаш;

гестацион гипертензияли ҳомиладорларда асоратлар ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш;

гестацион гипертензияли ҳомиладорликни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган акушерлик-гинекология илмий-амалий маркази назоратида бўлган 201 нафар гипертензив бузилишлари бўлган бемор ва 110 нафар соғлом ҳомиладор аёллар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва қон зардоби биокимёвий ва молекуляр генетик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, инструментал, биокимёвий, молекуляр генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ўзбек миллатига мансуб ҳомиладор аёлларда гестацион гипертензия, преэклампсия ва сурункали артериал гипертензия ривожланишида иштирок этувчи (CYP11B2, AGT) генларининг аллел вариантлари ва генотиплари билан боғлиқлиги аниқланган;

илк бор гестацион гипертензия ва сурункали артериал гипертензия ривожланиши альдостерон синтаза генининг (CYP11B2-344C>T) полиморфизми аллеллари (T) ва генотиплари (T/T ва C/T) билан боғлиқлиги исботланган;

альдостерон синтаза CYP11B2 гени 344C>T полиморфизмининг гомозигот C/C генотиби гестацион гипертензия ва сурункали артериал гипертензияда протективлик намоён қилиши аниқланган;

илк бор AGT гени T704C (Met235Thr) полиморфизми (T/T генотиби) учун нисбий хавф кўрсаткичи (OR) гестацион гипертензияда преэклампсияга нисбатан ортиши (ГТ) касаллик ривожланишининг сабаби эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ҳомиладор аёлларда гестацион гипертензия, преэклампсия ва сурункали артериал гипертензия ривожланишини прогнозлаш учун хавф генларининг аллел ва генотипик вариантлари аниқланган;

гестацион гипертензия ривожланишининг генетик механизмлари билан касалликнинг ҳомиладорлик даври, туғруқ жараёни ҳамда туғруқдан кейинги давр клиник кечиши ўртасидаги ўзаро боғлиқлик аниқланган;

гестацион гипертензияли ҳомиладорликни прогнозлаш ва олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти гестацион гипертензия ривожланишида иштирок этувчи генотипларнинг миллатга хос комбинацияларини аниқлаш чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Ўзбек популяциясида гестацион гипертензия ривожланишида иштирок этувчи CYP11B2, AGT хавф генлари полиморфизмларининг аллел вариантлари ва генотиплари учраши даражаси, уларнинг миллатга хос комбинацияларининг аниқланиши ва улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўзбек популяциясида гестацион гипертензия ривожланишини амалга оширувчи аҳамиятли генотипларнинг касалликнинг ҳомиладорлик даври, туғруқ жараёни ҳамда туғруқдан кейинги давр клиник кечиши ўртасидаги ўзаро боғлиқлигини аниқланиши, гестацион гипертензияли ҳомиладорликни олиб бориш алгоритми

ишлаб чиқилганлиги ва тадбиқ этилганлиги касалликнинг ривожланишини олдини олиш, даволаш самарасини ошириш ҳамда аёлларни хомиладорлик даврида эрта соғломлаштириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гестацион гипертензияда хомиладорликни олиб бориш ва унинг клиник-генетик ривожланиш хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Гестацион артериал гипертензия ривожланиш хавфини аниқлаш усуллари» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 24 декабрдаги 8н-д/320-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома хомиладорларда гестацион гипертензияни ривожланиш хавфи ва оғирлик даражасини эрта аниқлаш, касаллик кечишини башорат қилиш ва ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилган;

Хомиладорларда гестацион гипертензия ривожланиш хавфи ва унинг клиник-генетик хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Самарқанд ва Қашқадарё вилоятлари перинатал марказлари амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 12 февралдаги 8н-з/20-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар хомиладорлик даврида гипертензив ўзгаришларни олдини олиш, касаллик асоратларини камайтириш ҳисобига оналар ўлими кўрсаткичларини пасайтириш ҳамда уларни стационарда даволаниш муддатини қисқартириш билан тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини оширишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқотнинг натижалари 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 125 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари таърифланган, диссертация ишининг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатиб берилган, ишнинг илмий янгилиги ва натижаларнинг амалий аҳамияти келтирилиб, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, эълон қилинган ишлар ҳамда диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар баён қилинган.

Диссертациянинг «**Хомиладорлик даврида гипертензив ҳолатларни прогнозлаш ҳамда уларнинг диагностикасида генетика эришган ютуқлар (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида хомиладорлик даврида

гипертензив бузилишлар ривожланишининг этиопатогенетик жиҳатларига тегишли баҳсли масалаларини акс эттирувчи илмий манбалардаги маълумотлар келтирилган. Ҳомиладорликда гипертензив бузилишларнинг молекуляр-генетик ўзига хосликларига алоҳида эътибор қаратилган. Алоҳида кичик бобда бир қатор муаллифларнинг гестацион жараён билан чақирилган гипертензив бузилишларга таъсир этувчи генлар тўғрисидаги, шунингдек, гипертензив бузилишлар билан асоратланган ҳомиладорларни олиб боришга табақалаштирилган ёндашушлари ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорларда клиник, инструментал ва тиббий-генетик тадқиқотларни ўтказишга методологик ёндашув**» деб номланган иккинчи бобида клиник материал ва тадқиқот усулларининг тавсифи келтирилган. Тадқиқотга асосий гуруҳни ташкил этувчи 201 нафар гипертензив бузилиши мавжуд бўлган бемор жалб этилиб, улар 3 та кичик гуруҳга бўлинди: А кичик гуруҳини — 41 нафар сурункали артериал гипертензияси (САГ) бўлган ҳомиладор, Б кичик гуруҳини — 110 нафар асоратланмаган гестацион гипертензияси бўлган ҳомиладор (ГГ), В кичик гуруҳини — 50 нафар гестацион гипертензия асорати натижасида оғир преэклампсия (ПЭ) ривожланган ҳомиладор ташкил этди. Назорат гуруҳини репродуктив ёшдаги, анамнезида сурункали касалликлар бўлмаган ва акушерлик патологияси намоён бўлмаган 110 нафар соғлом аёл ташкил этди. Тадқиқот Республика ихтисослаштирилган акушерлик-гинекология илмий-амалий маркази базасида олиб борилди.

Гипертензив бузилишлар Ўзбекистон Республикасининг 2015 йилдаги турли акушерлик ҳолатларида ҳомиладорларни олиб бориш миллий стандарти мезонларига мувофиқ ташхисланди.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар Гематология ва қон қуйиш илмий-текшириш институти ҳамда Иммунология ва инсон геномикаси институтининг молекуляр тиббиёт ва ҳужайрали технологиялар бўлимлари базасида олиб борилди. CYP11B2 гени 344C>T ва AGT 704 полиморфизмининг молекуляр-генетик детекцияси учун материал сифатида геном ДНК препарати қўлланилди. Полиморфизм детекцияси «Applied Biosystems» 2720 (АҚШ) ва Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия) ускуналарида «Литех» МЧЖ (Москва) компанияси тўпламларини ишлаб чиқарувчининг йўриқномасига мувофиқ қўллаш орқали ўтказилди.

Олинган натижалар «Excel» амалий дастурлар пакети ёрдамида статистик жиҳатдан ишланди. Гуруҳларга ажратишнинг тўғрилиги аввалдан баҳолангандан кейин параметрик вариантларни қиёслаш хатолар эҳтимолини (p) ҳисобга олган ҳолда Стьюдент (t) мезони асосида ўтказилди.

Диссертациянинг «**Гестацион гипертензияси бўлган ҳомиладорларда ҳомиладорлик ва туғруқ даври кечишининг клиник хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида гестацион гипертензияси бўлган ҳомиладорлар (201 нафар) ҳамда гипертензив бузилишлари бўлмаган (110 нафар) ҳомиладорларда ҳомиладорлик, туғруқ ва туғруқдан кейинги давр кечишининг клиник-патогенетик ўзига хослиги келтирилган, барча текширилганлар 2 гуруҳга ажратилган. Асосий гуруҳни гипертензив бузилишлар билан бўлган 201 нафар

ҳомиладор (32,18±6,19 ёш; 35,95±4,09 ҳафталик) ташкил этган. Уларда САБ ўртача симоб устунининг 140,37±12,24 мм.ини ташкил этиб, назорат гуруҳидаги ҳомиладорлардан статистик жиҳатдан ишончли равишда (симоб устунининг 131,70±12,52 мм.и) фарқ қилди ($p < 0,05$), ДАБ эса ўртача симоб устунининг 92,20±10,03 мм.ини ташкил этди (назорат гуруҳидаги кўрсаткич симоб устунининг 84,78±9,58 мм.и, $p < 0,05$). Назорат гуруҳига аёллар маслаҳатхонаси ва акушерлик стационарига текширувга ва туғиш учун келган 110 нафар (31,67±5,12 ёш, 35,96±4,82 ҳафталик) сурункали соматик йўлдош патологияси бўлмаган аёллар киритилди. Гестацион гипертензия бўйича ирсий анамнез асосий гуруҳдаги 61,7 фоиз (124/201), назорат гуруҳидаги 56,4 фоиз (62/110) аёлда аниқланди, қандли диабет бўйича оилавий анамнез асосий гуруҳнинг 15,4 фоиз (15/201), назорат гуруҳининг эса 14,5 фоиз (16/110) аёллари учун характерли бўлди (1-жадвал).

1-жадвал

Текширилган ҳомиладорлардаги сурункали касалликлар

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ (n=201)	Назорат гуруҳи (n=110)	Ишончилилик
АГ бўйича ирсий анамнез, %	124 (61,7%)	6 (5,4%)	$X^2 = 0,70, p > 0,05$
ҚД бўйича ирсий анамнез, %	15 (15,4%)	6 (5,4%)	$X^2 = 0,02, p > 0,05$
Оёқ веналарининг варикоз кенгайиши, %	20 (10%)	6 (5,4%)	$X^2 = 1,49, p > 0,05$
Семизлик, %, бундан:	84 (41,8%)	44 (40,0%)	$X^2 = 0,1, p > 0,05$
Қалқонсимон безнинг касалликлари, %	44 (21,9%)	19 (17,3%)	$X^2 = 0,88, p > 0,05$
Камқонлик, %, бундан:	41 (20,4%)	17 (15,5%)	$X^2 = 0,82, p > 0,05$

Шундан кейин гестацион гипертензия ривожланишининг мустақил предикторларини аниқлаш учун босқичма-босқич танлаш орқали логистик регрессион таҳлил ўтказилди (2-жадвал). Тадқиқ этилаётган омилларнинг комплекс таъсири натижасида гестацион гипертензия ривожланишининг меъёрий интеграллашган кўрсаткичи қанчалик юқори бўлса, мазкур ҳомиладорда хавф эҳтимоли шунча юқори бўлиб, салбий гуруҳга киритиш учун асос кўпроқ бўлди (3-жадвал). Шундай қилиб, индивидуал прогнозлаш ҳомиладорларда гестацион гипертензияни олдиндан аниқлаш ва даволаш-профилактик ва реабилитация тадбирларини ишлаб чиқишга имкон беради.

Гестацион артериал гипертензия ривожланишининг *юқори хавфида* ҳомиладорликнинг юқори хавф асорати бўлган беморларга кузатув, диагностика ва даволашнинг клиник протоколига мувофиқ амбулатор шароитда даволаш-профилактика тадбирлари ўтказилади.

Гестацион артериал гипертензия ривожланишининг *паст хавфида* физиологик ҳомиладорликда беморларга кузатув, диагностика ва даволашнинг клиник протоколига мувофиқ амбулатор шароитда кузатув-назорат тадбирлари ўтказилади.

Гестацион гипертензия ривожланиш хавфини прогноз қилиш ҳам беморлар, ҳам давлат учун сезиларли даражада маблағ иқтисод қилишга имкон яратади.

2-жадвал

Ҳомиладорларда гестацион гипертензия ривожланиш хавфини комплекс баҳолашнинг прогностик матрицаси

Хавф омиллари	Омиллар градацияси	Меъёрий интеграллашган кўрсаткич	RR	X, интеграллашган кўрсаткич
Ёши 30 дан юқори	бор	2,6	4,24	11,10
	йўқ	0,6		2,62
Биринчи ҳомиладорлик	бор	2,5	3,54	8,85
	йўқ	0,7		2,50
Тана оғирлиги индекси 24,9 дан юқори	бор	4,2	4,96	20,81
	йўқ	0,8		4,20
1 трим. 3 кг дан ортиқ вазн қўшилиши	бор	5,5	11,20	62,13
	йўқ	0,5		5,55
АГ бўйича оғирлашган ирсий ўтиш	бор	3,5	4,35	15,2
	йўқ	0,8		3,5
Кўп ҳомидалик	бор	6,0	6,61	39,67
	йўқ	0,9		6,00
Сурункали соматик касалликлар	бор	3,8	18,31	70,21
	йўқ	0,2		3,83
Стресс, жисмоний зўриқиш	бор	3,1	3,92	12,16
	йўқ	0,8		3,10
Қандли диабет	бор	15,0	17,21	258,16
	йўқ	0,9		15,00
АБ симоб устунининг 120/80 мм.идан юқори	бор	2,5	2,94	7,35
	йўқ	0,9		2,50
ААА	бор	4,8	5,53	26,28
	йўқ	0,9		4,75
Оператив туғруқ	бор	5,5	6,00	33,00
	йўқ	0,9		5,50
Буйрак касаллиги	бор	13,0	16,71	217,29
	йўқ	0,8		13,00
НЖЙМАК	бор	3,0	3,06	9,17
	йўқ	1,0		3,00
ЎРИ	бор	6,0	6,29	37,73
	йўқ	1,0		6,00
Муддатидан аввалги туғруқ	бор	8,3	43,11	356,60
	нет	0,2		8,27
Юрак-қон томир тизимидаги бузилишлар	бор	8,8	14,00	123,20
	йўқ	0,6		8,80

3-жадал.

Кичик диапазонлар кўрсаткичи ва ГГ асоратлари юзага келиш хавфи индивидуал прогноз гуруҳи

Кичик диапазонлар	Кичик диапазонлар кўрсаткичи	Хавф гуруҳи
ГГ ривожланишининг паст эҳтимоли	92,6-396,7	Ижобий прогноз
ГГ ривожланишининг ўрта эҳтимоли	396,8-700,7	Диккат
ГГ ривожланишининг юқори эҳтимоли	700,8-1308,9	Салбий прогноз

Диссертациянинг «Гестацион гипертензияси бўлган ўзбек этник гуруҳига мансуб ҳомиладорлар орасида номзод генлар полиморфизмининг молекуляр-генетик тавсифи» деб номланган тўртинчи бобида ўтазилган тадқиқотлар натижалари келтирилади. CYP11B2 гени 344C>T ва AGT 704 полиморфизми молекуляр-генетик детекцияси учун материал сифатида геном ДНК препарати қўлланилди. Тадқиқот гуруҳларидаги CYP11B2 гени 344C>T полиморфизми аллеллари ва генотиپлари частотаси 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал

СYP11B2 гени 344C>T полиморфизми аллеллари ва генотиپлари учраши даражасининг тақсимланиши

гуруҳ		Аллеллар частотаси				Генотиплар тақсимланиш частотаси					
		C		T		C/C		C/T		T/T	
		n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
1	Ҳомиладорликда гипертензив бузилишлар (n=201)	246	61,2	156	38,8	79	39,3	88	43,8	34	16,9
2	Сурункали артериал гипертензия (n=41)	47	57,3	35	42,7	12	29,3	23	56,1	6	14,6
3	Гестацион гипертензия (n=110)	120	54,5	100	45,4	33	30,0	54	49,1	23	20,9
4	Оғир преэклампсия (n=50)	79	79,0	21	21,0	34	68,0	11	22,0	5	10,0
5	Назорат гуруҳи (n=110)	180	81,8	40	18,2	73	66,36	34	30,9	3	2,73

Гипертензив бузилишлари бўлган беморлар ҳамда назорат гуруҳларида CYP11B2 генининг -344C>T полиморфизми генотипларининг кузатилаётган частотаси (H_{obs}) Харди-Вайнберг қонунига мувофиқ кутилаётган (H_{exp}) частотага мувофиқ келди.

Асосий гуруҳда ва ҳомиладорликда гипертензив бузилишлари бўлган беморлар кичик гуруҳларида CYP11B2 генининг 344C>T полиморфизми бўйича аллеллар ва генотиплар учраш частотасида назорат гуруҳига нисбатан сезиларли равишда фарқ аниқланди ($P<0,05$). Функционал салбий T аллели гипертензив бузилиши бўлган ҳомиладор аёлларда (асосий гуруҳ) назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада устунлик қилди (мос равишда 38,8 га 18,2 фоиз), C аллели эса, аксинча, шартли соғлом аёллар гуруҳида беморларга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли тарзда кўпроқ учради (мос равишда 81,8 га 61,2 фоиз). Ҳисобланган имкониятлар нисбати коэффициентига мувофиқ T аллели мавжуд бўлганда ҳомиладорларда гипертензив бузилишлар ривожланиши у мавжуд бўлмаган аёлларга нисбатан 2,8 мартага ортади. C/C генотипи шартли соғлом аёллар гуруҳида гипертензив бузилишлари бўлган ҳомиладорлар гуруҳига нисбатан юқори частотада аниқланди (мос равишда 66,4 га 29,3 фоиз). Бунда тадқиқ қилинган гуруҳларда статистик фарқлар энг юқори даражадаги кўрсаткичга чиқди ($\chi^2=20,8$; $P=0,006$; $OR=0,3$; 95% CI 0,2-0,5), бу эса мазкур генотипнинг ҳомиладорларда гипертензив бузилишлар ривожланишида нисбатан протектив самарасини исботлайди.

CYP11B2:-344C>T гени полиморфизмининг гестацион гипертензия ривожланиши хавфи билан ассоциацияланиши Т/Т монозигот генотип ва Т аллел билан ҳам кузатилди. Мазкур гуруҳда, функционал салбий Т аллел ва Т/Т генотип мавжуд бўлганда, касалликнинг ривожланиш хавфи назорат гуруҳига нисбатан мос равишда $\chi^2=37,7$; $P<0,001$ бўлганда 3,7 марта, $\chi^2=17,4$; $P=0,003$ бўлганда 9,4 марта ортади, бу кўрсаткич статистик жиҳатдан ишончлидир. Шундай бўлса-да, гетерозигот генотипнинг мавжудлиги ҳам хавф омили саналади, чунки унинг ортиши назорат гуруҳига нисбатан 2,9 марта кўп аниқланди ($\chi^2=8,1$; $P=0,004$). Шу вақтнинг ўзида преэклампсияда назорат гуруҳига нисбатан Т/Т салбий генотипи частотасининг юқорилаш тенденцияси аниқланди. Аммо маълумотларни статистик жиҳатдан ишлашда ишончли фарқ аниқланмади, бу эса преэклампсияга чалинган беморлар ўртасида мазкур генотипнинг учраш частотаси пастлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин ($\chi^2=3,8$, $RR=3.7$, $OR=3,9$, $P=0,05$, $95\% CI 0,9-17,3$).

Кейинги босқичда биз AGT гени T704C мутациясининг ҳомиладорликда сурункали артериал гипертензия, гестацион гипертензия ва преэклампсия мавжудлигидаги алоқасини аниқладик. AGT:704T>C-маркер ренин-ангиотензин тизим ишининг ўзига хослиги билан боғлиқ. Гестацион гипертензияга чалинган аёлларда Т/Т монозигот генотип мазкур патология ривожланиш хавфи билан статистик жиҳатдан сезиларли равишда ассоциацияланган бўлиб, шу боис гипертензив бузилишлар ривожланиш хавфи мазкур салбий генотип мавжудлигида 5,7 баробарга ортади. С/Т гетерозигот генотип ҳам $\chi^2=4,9$, $P=0,03$ бўлганда назорат гуруҳига нисбатан сурункали артериал гипертензия ривожланиш хавфини 3,5 оширади. С/С генотипи бизнинг тадқиқотда мазкур гуруҳ аёлларида ўзининг протектив аҳамиятини намоён қилди (5-жадвал).

5-жадвал

Текширилган гуруҳларда AGT гени T704C (Met235Thr; rs699) полиморфизми аллел ва генотипларининг тақсимланиш даражаси

ГУРУҲЛАР		Аллеллар частотаси				Генотиплар тақсимланиш частотаси					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Ҳомиладорликда гипертензив бузилишлар (n=201)	297	73,9	105	26,1	116	57,7	65	32,3	20	10,0
2	Сурункали артериал гипертензия (n=41)	49	59,76	33	40,24	14	34,15	21	51,22	6	14,63
3	Гестацион гипертензия (n=110)	160	72,73	60	27,27	63	57,27	34	30,91	13	11,82
4	Преэклампсия (n=50)	88	88,0	12	12	39	78,0	10	20,0	1	2,0
5	Назорат гуруҳи (n=110)	172	78,2	48	21,8	71	64,5	30	27,3	9	8,2

Олинган натижалар мазкур полиморфизмнинг гестацион гипертензия ва преэклампсия ривожланишини прогноз қилиш учун мустақил маркер сифатидаги аҳамияти у қадар юқори бўлмаган даражада эканлигидан далолат беради.

Генотипларнинг Харди-Вайнберг қонунига мувофиқ (HWE) H_{obs} (кузатилаётган) ва H_{exp} (кутилаётган) тақсимланиш частотаси таҳлилида гестацион гипертензияси бўлган беморлар гуруҳида гомо ва гетерозигот генотипларнинг умумий частотасида HWE дан статистик жиҳатдан ишончли оғиш аниқланди ($\chi^2=4.7$; $P=0,03$). H_{obs} ва H_{exp} нинг бу оғишини гестацион гипертензияли ушбу гуруҳнинг истисносиз равишда мазкур патологиянинг мавжудлиги мезонлари асосида танлангани билан изохлаш мумкин. Аниқланган оғиш, эҳтимол, таҳлил этилаётган гуруҳда гомозигот генотипли вакиллар сонининг кўплиги ҳисобига гетерозигот етишмаслиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Преэклампсияга чалинган беморлар ва назорат гуруҳларида мазкур полиморфизм бўйича генотипларнинг тақсимланиш частотаси HWE дан фарқланмади, яъни ҳисобланган кутилган қийматга мувофиқ бўлди ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$).

Тадқиқ этилаётган гестацион гипертензия ва преэклампсия мавжуд гуруҳларда H_{obs} ва H_{exp} гетерозиготлик частотаси ўртасидаги фарқ баҳоланганда биринчи гуруҳ беморларида мазкур маркер гетерозигот генотипининг жуда паст частотада ва танқислик индексига эга эканлиги аниқланди ($D < 0$). Демак, мазкур генотип мавжуд бўлганларда преэклампсия ривожланиш хавфи бўлмаслигини тахмин қилиш мумкин. Мазкур полиморф вариантнинг H_{obs} даражаси назорат гуруҳида ҳам H_{exp} дан паст бўлди ($D = -0.2$).

Шундай қилиб, С/Т гетерозиготи етишмаслиги иккала гуруҳда ҳам мос равишда 0,5 фоиз ва 2,0 фоиз ($D = -0.05$ и $D = -0.2$) даражасида бўлди. Тадқиқ этилаётган гестацион гипертензия ва преэклампсия мавжуд гуруҳларда H_{obs} нинг H_{exp} дан сезилмас даражадаги оғиши мазкур локус бўйича гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқлар мавжуд эмаслигини кўрсатади.

AGT гени Т704С полиморфизмининг гестацион гипертензия ва преэклампсия ривожланишидаги мустақил улуши жуда кичик. Мазкур маркер бўйича генотиплар ва аллелларнинг тақсимланиш частотасида гестацион гипертензия ва преэклампсияга чалинган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида статистик жиҳатдан ишончли тафовут аниқланмади. Гестацион гипертензияга чалинган беморлар гуруҳида Т/Т салбий генотипининг частотаси назорат гуруҳига нисбатан сезиларли бўлмаган даражада ошгани кузатилди (мос равишда 11,8 га 6,7 фоиз). Мазкур генотип мавжуд бўлганда аёлларда гестацион гипертензия ривожланиши 1,9 мартадан зиёдга ошади. Аммо мазкур тафовут статистик жиҳатдан сезиларли бўлмай ($\chi^2=0.6$; $P=0.4$; $OR=1.9$; 95% CI 0.3995, 8.812), назорат гуруҳи сонининг катта эмаслиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Шу билан бир вақтда, гестацион гипертензияга чалинган беморларда преэклампсияга чалинган беморларга нисбатан Т салбий аллели ҳамда Т/Т гомозиготли генотипнинг частотаси ишончли равишда ошгани эътиборни жалб қилади. Гестацион гипертензияга чалинган беморлар гуруҳида Т аллели ва Т/Т генотипи частотаси 11,8 ва 27,8 фоизни ташкил этгани ҳолда преэклампсияга

чалинган беморлар гуруҳида кўрсаткичлар мос равишда 12,0 ва 2,0 фоизни ташкил қилди. AGT гени T704C (Met235Thr) полиморфизми учун нисбий хавф кўрсаткичи (OR) гестацион гипертензияда преэклампсияга нисбатан 6,5 баробардан зиёдга ошади ҳамда унинг хавф омили сифатидаги аҳамиятини кўрсатади ($\chi^2=4.1$; $P=0.04$; $OR=6.6$; 95% CI 0.835-51.66).

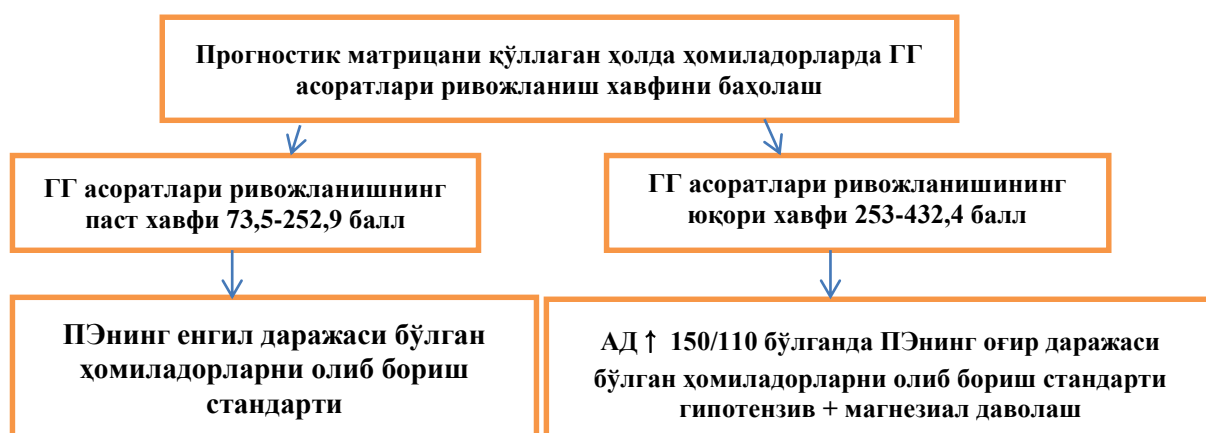
Тадқиқотимиз натижаларига кўра, гипертензив бузилиши мавжуд ўзбек миллатига мансуб ҳомиладор аёлларда -344C>T полиморфизмининг CYP11B2 альдостерон синтаза гени билан ассоциацияси аниқланди. T/T ва C/T генотиплари, T аллели гестацион гипертензия ва сурункали артериал гипертензия ривожланишида хавф омили бўлиб чиқди, C/C гомозиготли генотип протектив бўлди.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорларда гестацион гипертензия асоратлари ривожланиши хавф омилларини баҳолаш ва гестацион гипертензияли ҳомиладорларни олиб бориш алгоритми**» деб номланган бешинчи бобида ҳомиладорлар ўртасида гестацион гипертензия асоратлари ривожланиши хавф омилларини баҳолаш ва гестацион гипертензияси бўлган ҳомиладорларни олиб бориш маълумотлари келтирилади. Маълумотларни қиёслаш натижасида биз ҳомиладорларда гестацион гипертензия асоратлари ривожланишининг прогностик мезонларини ишлаб чиқдик. 6-жадвалда таҳлил маълумотлари келтирилган.

Тадқиқ қилинаётган комплекс омиллар таъсири натижасида гестацион гипертензия асоратлари ривожланиш хавфининг кичик диапазонлари энг катта ва энг кичик қийматлар асосида ишлаб чиқилди.

Таъкидлаш жоизки, аниқланган хавф омили қанчалик кўп бўлса, мазкур ҳомиладорда асоратларнинг ривожланиш эҳтимоли шунчалик кўпроқ бўлади (7-жадвал).

Олинган маълумотлар асосида биз томондан ишлаб чиқилган гестацион гипертензияси бўлган ҳомиладорларни олиб бориш алгоритми қуйида тавсия этилади (1-расм). Гестацион гипертензияси бўлган ҳомиладорларни олиб боришнинг биз таклиф этган чизмасини баҳолаш учун гестацион гипертензиясига чалинган 160 нафар ҳомиладорнинг маълумотлари таҳлил қилинди.



1-расм. Гестацион гипертензияси бўлган ҳомиладорларни олиб бориш алгоритми

Ҳомиладорларда гестацион гипертензия асоратлари ривожланиши хавфини комплекс баҳолаш учун прогностик матрица

Хавф омиллари	Омиллар градацияси	Меъёрий интеграл-лашган кўрсаткич	RR	X, интеграллашган кўрсаткич
Қандли диабет бўйича оғирлашган ирсий ўтиш	бор	2,6	4,24	11,10
	Йўқ	0,6		2,62
Биринчи ҳомиладорлик	Бор	2,5	3,54	8,85
	Йўқ	0,7		2,50
Тана оғирлиги индекси 26,6 дан юқори	Бор	4,2	4,96	20,81
	Йўқ	0,8		4,20
СҮР11В2:-344С>Т мутациясининг мавжудлиги (С/С генотиби)	Бор	5,5	11,20	62,13
	Йўқ	0,5		5,55
Ҳомиладорнинг онасида бўлган АГ	Бор	3,5	4,35	15,2
	Йўқ	0,8		3,5
Сурункали касалликлар	Бор	3,8	18,31	70,21
	Йўқ	0,2		3,83
СҮР11В2:-344С>Т мутациясининг мавжудлиги (Т/С ва Т/Т генотиплари)	Бор	15,0	17,21	258,16
	Йўқ	0,9		15,00
Варикоз касаллиги	Бор	4,8	5,53	26,28
	Йўқ	0,9		4,75
Буйрак касаллиги	Бор	5,5	6,00	33,00
	йўқ	0,9		5,50
Анамнезида НЖЙМАК	Бор	3,0	3,06	9,17
	Йўқ	1,0		3,00
Анамнезида муддатидан аввалги туғруқ	Бор	6,0	6,29	37,73
	Йўқ	1,0		6,00
ҲРКС	Бор	8,3	43,11	356,60
	Йўқ	0,2		8,27
Ҳомиладорликда камқонликнинг оғир даражаси	90-70 мл/г	8,8	14,00	123,20
	70 мл/нг дан паст	0,6		8,80

Барча ҳомиладорларда гестацион гипертензия асоратлари ривожланишининг прогностик таҳлили ўтказилди.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида олинган натижалар асосида асоратларнинг ривожланиш хавфи даражасига кўра ҳомиладорлар 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳни гестацион гипертензия асоратининг паст хавфи бўлган 82 нафар ҳомиладор ташкил қилиб, улар ҳам ўз навбатида 2 кичик гуруҳга бўлинди — гестацион гипертензиянинг енгил шаклида ҳомиладорликни олиб бориш усули қўлланилган 1-А кичик гуруҳи (37 нафар ҳомиладор) ва

преэклампсиянинг энгил даражасида ҳомиладорликни олиб бориш стандартига мувофиқ даволанган 1-Б кичик гуруҳ (45 нафар ҳомиладор).

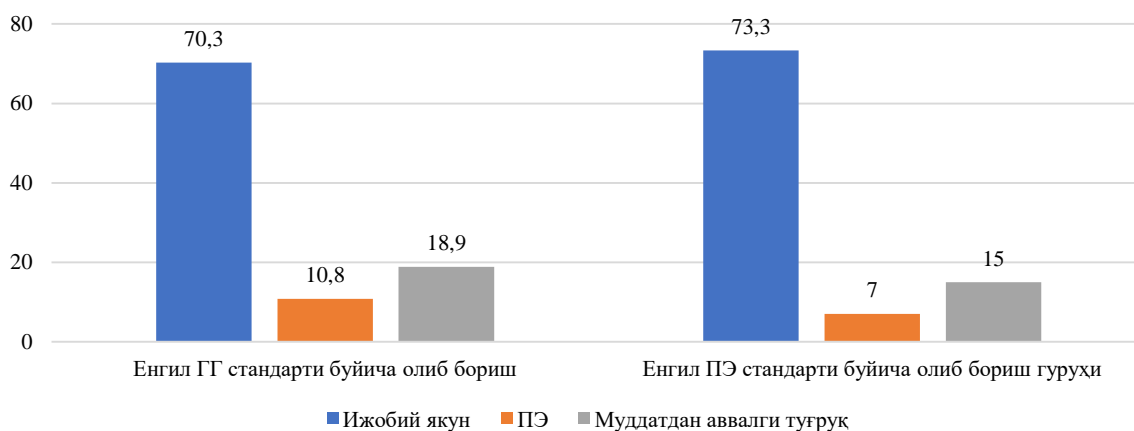
7-жадвал.

Ҳомиладорларда гестацион гипертензия асоратлари юзага келиш хавфини индивидуал прогнозининг кичик диапазонлар ва гуруҳлардаги қиймати

Кичик диапазон	Кичик диапазон кўрсаткичи	Хавф гуруҳи
Гестацион гипертензия асоратлари юзага келишининг паст эҳтимоли СҮР11В2:-344С>Т мутациясининг мавжудлиги (С/С генотиби)	73,5-252,9	Ижобий прогноз
Гестацион гипертензия асоратлари юзага келишининг юқори эҳтимоли СҮР11В2:-344С>Т мутациясининг мавжудлиги (Т/С ва Т/Т генотиблари)	253-432,5	Салбий прогноз

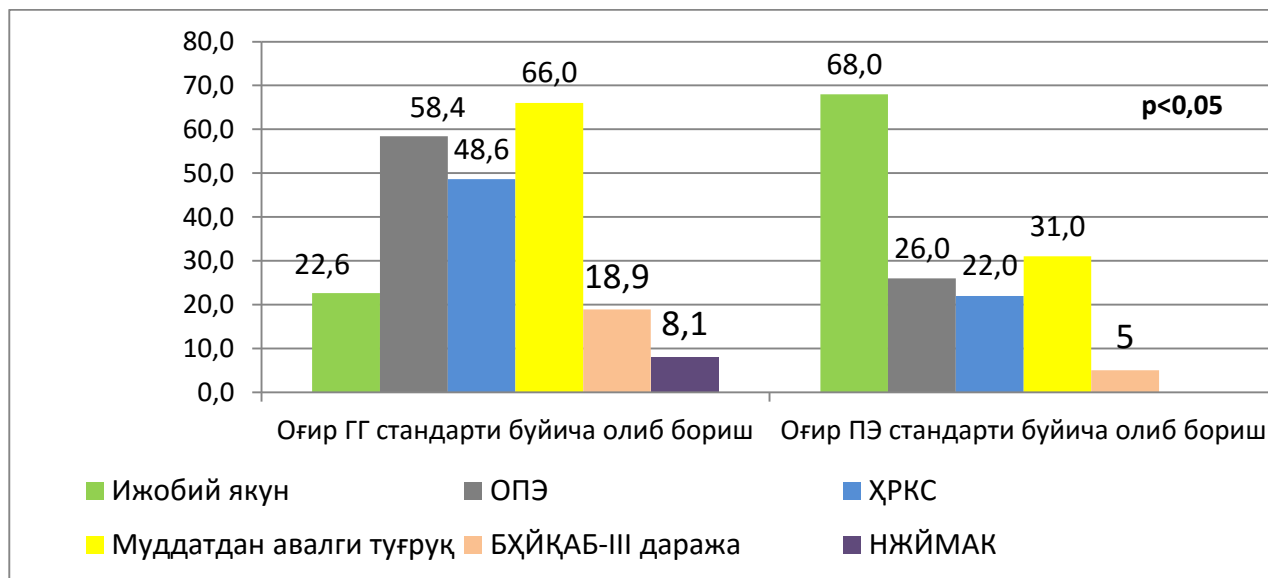
Гестацион гипертензия асоратларининг ривожланиш хавфи юқори бўлган 78 нафар ҳомиладордан ташкил топган 2-гуруҳ ҳам ўз навбатида 2 кичик гуруҳга бўлинди — гестацион гипертензиянинг оғир шаклида ҳомиладорликни олиб бориш усули қўлланилган 2-А кичик гуруҳи (33 нафар ҳомиладор) ва преэклампсиянинг оғир даражасида ҳомиладорликни олиб бориш стандартига мувофиқ даволанган 2-Б кичик гуруҳи (45 нафар ҳомиладор).

Преэклампсиянинг энгил даражасида ҳомиладорликни олиб бориш стандартига мувофиқ даволанган 1-Б кичик гуруҳдаги гестацион гипертензия асоратининг паст хавфи бўлган ҳомиладорларда гестацион гипертензия кучайиши ва преэклампсия ривожланиш частотаси 1-А кичик гуруҳидаги гестацион гипертензияга чалинган ҳомиладорларга нисбатан паст бўлиши кузатилди (2-расм)



2-расм. ГГ асоратлари ривожланиши паст хавфи бўлган ҳомиладорларни олиб бориш принципларига боғлиқ ҳолдаги ҳомиладорлик яқунлари

Муддатдан аввалги туғруқнинг ривожланиши ҳам 1-А кичик гуруҳида кўпроқ кузатилди (мос равишда 18,9 ва 15 фоиз). Ижобий яқун 1-Б кичик гуруҳида (73,3 фоиз) 1-А кичик гуруҳига нисбатан (70,3 фоиз) кўпроқ кузатилди, бироқ бу кўрсаткичларда ишончли тафовут мавжуд бўлмади (2-расм).



3-расм. ГГ асоратлари ривожланиши юқори хавфи бўлган ҳомиладорларни олиб бориш принципларига боғлиқ ҳолдаги ҳомиладорлик яқунлари

Оғир преэклампсия ривожланиши 2-А кичик гуруҳида 2-Б кичик гуруҳига нисбатан ишончли равишда кўп учради (мос равишда 58,4 га 42,2 фоиз; $p < 0,05$). Ҳомила ривожланиши кечикиши синдроми 2-А кичик гуруҳида 2-Б кичик гуруҳига нисбатан 2 марта кўп учраб (мос равишда 48,6 га 22,0 фоиз), статистик жиҳатдан ишончли характер касб этди ($p < 0,05$). Гестацион гипертензия асоратлари ривожланиши юқори хавфи бўлган ҳомиладорларнинг 66,0 фоизида муддатидан авваги туғруқ қайд қилинди, бироқ 2-Б кичик гуруҳида бу ҳолат 2 баравар кам кузатилиб, 31,0 фоизга 66,0 фоизни ташкил қилди ($p < 0,05$). Бачадон-ҳомила-йўлдош қон айланишининг бузилиши ривожланиши 1-А гуруҳида ҳам кузатилди ва 18,9 фоизни ташкил этди. Нормал жойлашган йўлдошнинг муддатдан аввал кўчиши ривожланиши ҳам фақат шу гуруҳда (8,1 фоиз; 3 нафар ҳомиладор) кузатилди. Ҳомиладорлиги анъанавий тарзда олиб борилган гестацион гипертензия асоратлари ривожланишнинг юқори хавфи бўлган гуруҳнинг фақат 22,6 фоизида ҳомиладорликнинг ижобий яқуни қайд қилинди. Ҳомиладорларни олиб боришнинг оғир преэклампсия+ магний терапия стандартига мувофиқ ҳомиладорлиги олиб борилган гуруҳда ижобий яқун 3 баробар кўп қайд этилди (68,0 фоиз).

Шундай қилиб, олинган натижалар гестацион гипертензияга чалинган ҳомиладорларда биз асосий гестацион ва перинатал асоратлар ривожланишининг статистик жиҳатдан ишончли бўлган аҳамиятли ҳамда

мустақил предикторларини аниқлаганимизни намоён қилади. Гестацион гипертензия асоратлари ривожланишининг паст хавфи бўлган ҳомиладорларни преэклампсиянинг енгил даражаси бўлган ҳомиладорларни олиб бориш стандартига мувофиқ, гестацион гипертензия асоратлари ривожланишининг юқори хавфи бўлган ҳомиладорларни преэклампсиянинг оғир даражаси бўлган ҳомиладорларни олиб бориш стандартига мувофиқ олиб бориш зарур.

ХУЛОСА

1. Гестацион гипертензия ривожланишининг хавф омиллари қуйидагилар саналади: ёшнинг 30 дан ўтганлиги, тана оғирлиги индексининг 24,9 дан юқорилиги, биринчи ҳомиладорлик, анамнезда қандли диабетнинг мавжудлиги, юрак-қон томир тизимидаги бузилишлар, сийдик чиқариш тизимидаги касалликлар, анамнезда нормал жойлашган йўлдошнинг муддатдан аввал кўчиши ва муддатдан аввалги туғруқнинг мавжудлиги, анамнезда преэклампсия мавжудлиги.

2. Альдостерон синтаза генининг (CYP11B2-344C>T) полиморфизми билан ассоциацияси аниқланди. Т/Т ва С/Т генотиплари, Т аллели гестацион гипертензия ва сурункали артериал гипертензия ривожланишида хавф омилли эканлиги, С/С гомозиготли генотип эса протектив бўлиши аниқланди.

3. Гестацион гипертензияга чалинган ҳомиладорларда асоратлар ривожланишининг хавф омиллари аниқланди: Ёши 35 дан юқорилик (RR=4,24); биринчи ҳомиладорлик (RR =3,54); тана оғирлиги индексининг 26,6 дан юқорилиги (RR =4,96); альдостерон синтаза гени мутацияси мавжудлиги (RR =11,20); ўтган ҳомиладорликларда АГ (RR =4,35) ва қандли диабетнинг (RR =17,21) учраганлиги; варикоз касаллиги (RR =18,31); буйрак касаллиги (RR =6,0); анамнезда НЖЙМАК мавжудлиги (RR=3,1), анамнезда муддатдан аввалги туғруқ мавжудлиги (RR =6,29); ХРКС 1-даражаси мавжудлиги (RR =43,1); ҳомиладорликда камқонлик оғир даражаси (RR =43,1).

4. Гестацион гипертензия ривожланиш хавфи бўлган гуруҳларни прогнозлаш ва ҳомиладорликни олиб бориш бўйича биз ишлаб чиққан алгоритмнинг қўлланилиши муддатдан аввалги туғруқлар частотаси ҳамда ХРКС ривожланишини 2 баробарга камайишига, шунингдек, ГГ кучайиши ҳамда ОПЭ ривожланиш частотаси пасайишига кўмак кўрсатди.

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

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ**

АШУРОВА УМИДА АЛИШЕРОВНА

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И
ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.3.PhD/Tib385.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии.

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

Научный руководитель: **Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна**
доктор медицинских наук, профессор

Гельдиева Маргарита Собировна
доктор биологических наук

Ведущая организация: **Ташкентский институт усовершенствования врачей**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в ___ часов на заседании Научного совета 04/DSc.30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71–262–33–14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71–262–33–14.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2020 года).

А.В.Алимов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, д. м. н., профессор

К.Н.Хайтов

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, д. м. н., профессор

Д.И.Ахмедова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, д. м. н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы осложнения, связанные с беременностью, включая гипертензивные расстройства, возросли во всех экономически развитых странах. Заболевание характеризуется тяжелым течением, снижением качества жизни и повышением случаев материнской смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...проблема репродуктивного здоровья находится в центре внимания ученых всего мира. Гестационная гипертензия, которая занимает 2-3 место в структуре материнской смертности, связана с сопутствующими осложнениями».¹ Гестационная гипертензия, индуцированная беременностью, также приводит к неонатальной смертности, то есть «...причина перинатальной смертности от 12-18% до 20-25% беременностей связана с гестационной гипертензией». ² Высокая смертность у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности, в свою очередь, требует разработки биомаркеров, прогнозирующих риск развития и алгоритмы ведения.

Во всем мире все больше внимания уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование методов профилактики, лечения и диагностирования риска осложнений при гипертензивных расстройствах во время беременности. Приоритетным направлением исследований является выявление молекулярно-генетических факторов происхождения и риска развития гестационной гипертензии в разных популяциях, ее связь с генотипами и фенотипическими вариантами аллелей генов-кандидатов, а также разработка алгоритмов заболевания. Ранняя диагностика риска развития гипертензивных расстройств, выявление аллелей и генотипы вариантов генов-кандидатов на основе молекулярных и генетических исследований, а также определение соответствующих профилактических мер, являются одними из наиболее острых проблем, стоящих перед работниками здравоохранения.

Принимаются практические меры по улучшению качества медицинской помощи, оказываемой населению страны, включая раннее выявление и уменьшение осложнений, особенно у женщин репродуктивного возраста. В связи с этим, комплексные меры по коренному улучшению системы здравоохранения будут осуществляться в следующих областях: «... расширение доступа к качественной медицинской помощи для матери и ребенка, предоставление специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи и снижение младенческой и детской смертности».³ В связи с этим, важно поднять уровень качества оказываемых медицинских услуг на новый уровень и разработать новые подходы в генетической диагностике и лечении гестационной гипертензии, особенно у женщин репродуктивного возраста.

Диссертационное исследование способствует реализации целей, изложенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года

¹ World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs? Sustainable Development Goals;

² Шахбазова Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом// Акушерство и гинекология. - Москва, 2015. - №2. - С.20-26.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

№ ПП-4513 «Об улучшении и расширении качества медицинской помощи оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» и в Указе № ПП-3071 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах коренного совершенствования системы здравоохранения Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», в Указе ПП- № 3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и в других нормативных актах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Основной задачей предиктивной медицины является прогнозирование заболевания у беременных в зависимости от индивидуальных особенностей его генома, что определяет актуальность проблемы и проведения целенаправленных исследований в этом направлении. Аспектам данной патологии посвящены многочисленные научно-исследовательские работы зарубежных авторов (Perry H. et al. 2018). Согласно данным PubMed на сегодняшний день определено около 50 генов-кандидатов в развитии преэклампсии, но только на 8 из них указывается в 70% публикаций - это гены метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR), ангиотензиногена (AGTR1 и AGTR2), ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ген NO-синтазы (eNOS), альдостерон-синтазы (CYP11B2), Фактор 5 Лейдена (F5), протромбина (F2) и другие (Bogacz A., Bartkowiak-Wieczordz J., Procyk D., et al. 2016). Полиморфизм гена метилентетрагидрофолат-редуктазы наиболее изучен. Описаны две разновидности гена метилентетрагидрофолатредуктазы — обозначаемые как мутация C677T. У лиц, гомозиготных по данной мутации, отмечается термолабильность MTHFR и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения (Zhou L. et al. 2016). Такая мутация сопровождается повышением уровня гомоцистеина крови, что является риском развития преэклампсии у беременных. Другой важный аспект мутации MTHFR-C677T — фолатдефицитная анемия, которая дополнительно усугубляет гипоксию, течение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и тем самым способствует прогрессированию микроциркуляторных расстройств и утяжелению преэклампсии (Karthikeyan V.J. et al. 2013). Большое значение в развитии преэклампсии могут иметь генотипы ангиотензиногена (AGT): метионина M235 и треонина T235 (Chen H.M. et al. 2019). Гомозиготы с кодом T235 при преэклампсии встречаются значительно чаще. Мутация существенно меняет взаимодействие ангиотензиногена с ренином и ангиотензинпревращающим ферментом (ACE), что может вызвать развитие преэклампсии у беременных — носителей мутации (Sun Y., Y. Liao, Y. Yuan et al. 2014).

Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и ангиотензиногена (AGT) слабо связан с частотой и течением хронической

артериальной гипертензии (ХАГ) вне беременности, но может быть фактором риска развития гипертензии у беременных (Timokhina E.V., Strizhakov A.N. et al. 2019).

Выявление генов-кандидатов, предрасполагающих к развитию гестационной гипертензии (ГГ), также может помочь в определении группы риска и проведении эффективной профилактики этой тяжелой патологии. Более того, это позволит найти отличительные свойства генетического механизма развития ГГ от преэклампсии (ПЭ) и ХАГ. Исследования, проводимые в этом направлении при гестационной гипертензии немногочисленны и крайне противоречивы.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа входит в план НИР Республиканского специализированного научно-практического центра акушерства и гинекологии, и соответствует приоритетным научным исследованиям, осуществляемым в республике. Данная работа была выполнена в рамках укрепленной темы гранта АДСС 15.2.1. «Разработка методов прогноза и профилактики гипертензивных нарушений во время беременности» (2015-2017 гг.).

Цель исследования: изучить особенности клинического течения и генетических факторов в развитии гестационной гипертензии с целью оптимизации тактики ведения беременных с данной патологией.

Задачи исследования:

выявить значимые факторы риска развития гипертензивных нарушений во время беременности, на основании которых разработать прогностические критерии.

провести молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов-кандидатов гипертензивных нарушений у беременных узбекской этнической группы.

установить факторы риска развития осложнений у беременных с гестационной гипертензией

оптимизировать тактику ведения беременных с гестационной гипертензией

Объект исследования: 201 беременная женщина с гипертензивными нарушениями и 110 беременных с относительно физиологически протекающей беременностью, находившиеся под наблюдением в Республиканском специализированном научно-практическом центре Акушерства и гинекологии.

Предмет исследования: венозная кровь и сыворотка крови женщин для биохимических и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования: общеклинические, инструментальные, молекулярно-генетические, биохимические и статистические.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определена взаимосвязь генотипов и аллельных вариантов генов (CYP11B2, AGT), участвующих в развитии хронической артериальной

гипертензии, преэклампсии, гестационной гипертензии у беременных женщин узбекской этнической группы;

впервые доказана взаимосвязь полиморфизма гена альдостерон синтазы (CYP11B2-344C>T), в частности аллеля (T) и генотипов (T/T и C/T) в развитии гестационной гипертензии и хронической артериальной гипертензии;

установлен протективный эффект гомозиготного генотипа C/C полиморфизма 344C>T гена альдостерон синтазы CYP11B2 в отношении развития гестационной гипертензии и хронической артериальной гипертензии;

впервые доказано, что увеличение индекса относительно риска (OR) полиморфизма T704C (Met235Thr) гена AGT (генотип T/T) при гестационной гипертензии по отношению к преэклампсии является причиной развития данного заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определен вклад вариантов аллелей и генотипов полиморфизма генов-кандидатов в прогнозировании развития гестационной гипертензии, преэклампсии и хронической артериальной гипертензии у беременных женщин;

выявлена взаимосвязь между генетическими механизмами развития гестационной гипертензии и с клиническим течением данной патологии во время беременности и родов;

разработан алгоритм ведения и прогнозирования развития гестационной гипертензии у беременных.

Достоверность результатов исследования определяется применением апробированных теоретических и практических подходов и методов, достаточным объемом выборки беременных, достоверность результатов подтверждена использованием современных методов молекулярно-генетических, биохимических, функциональных и статистических методов исследования. Сопоставление полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, показывает, что выводы вытекают из собственных результатов, обоснованы и подтверждают достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования послужила основанием для углубленного изучения и выявления этнических специфических комбинаций генотипов, участвующих в развитии гестационной гипертензии. Частота встречаемости вариантов аллелей и генотипов полиморфизма генов-кандидатов CYP11B2, AGT в узбекской популяции, вносящих вклад в развитие гестационной гипертензии, выявление их этнических комбинаций, а также их межгенных взаимодействий позволит пересмотреть патогенетические механизмы развития данной патологии.

Практическая значимость исследования заключается в выявлении влияния полиморфных вариантов генотипов, которые способствуют риску развития гестационной гипертензии в узбекской популяции на течение беременности и родов, а также разработке и внедрении алгоритма ведения беременных с данной патологией, с целью предотвратить прогрессирование заболевания и повысить

эффективность лечения, а также улучшить возможности ранней реабилитации женщин.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научного исследования по выявлению прогностической значимости факторов риска и молекулярно-генетических маркеров развития ГГ:

утверждена и внедрена методическая рекомендация «Метод определения риска развития гестационной артериальной гипертензии» (справка о заключении Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/320 от 24.12.2019 г). Данная методическая рекомендация способствовала прогнозированию ранней диагностики риска развития и степени тяжести ГГ;

Полученные научные результаты диссертационной работы по прогнозированию риска развития гипертензии у беременных и профилактики осложнений, внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в клиническую практику Самаркандского областного перинатального центра и Кашкадарьинского областного перинатального центра (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/20 02.02.2020 г). Внедрение результатов индивидуального прогнозирования ГГ является более специфическим диагностическим методом и повышает эффективность медикаментозной профилактики и дифференцированного лечения ГГ и его осложнений у беременных, снижает антенатальные потери и летальность как среди матерей, так и среди новорожденных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 международных и 2 республиканских конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 6 журнальных статей, 4 из которых в республиканских, 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Объем текстового материала составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и необходимость проведения исследований, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследований в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе «**Достижения генетики в прогнозировании и диагностике гипертензивных состояний во время беременности (обзор литературы)**» диссертации представлены данные научных источников,

отражающие дискуссионные вопросы, касающиеся этиологии и патогенеза развития гипертензивных нарушений при беременности. Уделено особое внимание молекулярно-генетическим особенностям гипертензивных нарушений при беременности. В отдельной подглаве представлены описанные некоторыми авторами сведения о генах, влияющих на гипертензивные расстройства, вызванные гестационным процессом и являющиеся предрасполагающими факторами, а также дифференцированный подход к ведению беременности, осложненной гипертензивными нарушениями.

Во второй главе «**Материалы и методы исследования**» диссертации приведена характеристика клинического материала и методов исследования. В исследование вошли 201 пациентка с гипертензивными нарушениями, которые составили основную группу, разделенную на 3 подгруппы: подгруппа А - 41 беременные с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), подгруппа Б – 110 беременных с гестационной гипертензией без осложнений (ГГ), подгруппа В – 50 беременных с гестационной гипертензией, у которых в последствии развилось осложнение в виде тяжелой преэклампсии (ТПЭ). Контрольную группу составили 110 беременных женщин с относительно физиологически протекающей беременностью, без хронических заболеваний и выраженной акушерской патологии в анамнезе. Исследование проводилось на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Акушерства и Гинекологии.

Гипертензивные нарушения диагностировались согласно критериям «Национального стандарта Республики Узбекистан по ведению беременности и родов при различных акушерских состояниях» от 2015 года.

Молекулярно-генетическое исследование проведено на базах отдела молекулярной медицины и клеточных технологий НИИ ГиПК МЗ РУз и НИИ Иммунологии АН РУз. В качестве материала для молекулярно-генетической детекции полиморфизма 344С>Т гена CYP11B2 и АGТ 704 использованы препараты геномной ДНК. Детекции полиморфизма проводили на приборах «Applied Biosystems» 2720 (США) и Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия), с использованием набора компании ООО «Литех» (Москва), согласно инструкции производителей.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Excel». Сравнение параметрических вариантов после предварительной оценки правильности распределения выборок проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибок (p).

В третьей главе «**Клинические особенности течения беременности и родов у исследуемых пациенток**» диссертации приведены клинические особенности течения беременности, родов и послеродового периода у беременных с гипертензивными нарушениями (201 беременная) и без гипертензивных нарушений (110 беременных), все обследованные беременные были подразделены на 2 группы. Основную группу составили 201 беременная с гипертензивными нарушениями (28,6±0,6 лет; 35,95±4,09 нед). САД у них

составило в среднем $140,37 \pm 12,24$ мм рт. ст. и достоверно отличалось от $131,70 \pm 12,52$ мм рт. ст. у беременных контрольной группы ($p < 0,05$), а ДАД составило в среднем $92,20 \pm 10,03$ мм рт. ст. против $84,78 \pm 9,58$ мм рт. ст. в контроле ($p < 0,05$). В контрольную группу вошли 110 женщин без сопутствующей хронической соматической патологии ($28,3 \pm 0,5$ лет, $36,96 \pm 3,82$ нед.), обследованных в условиях женской консультации и акушерского стационара, где они находились с целью обследования и подготовки к родам. Наследственный анамнез по АГ в основной группе выявлен у 61,7% (124/201) женщин и в контрольной группе у 5,4% (6/110) женщин, семейный анамнез по сахарному диабету характерен для 15,4% (15/201) женщин основной группы и 5,4% (6/110) контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Хронические соматические заболевания обследованных беременных

Показатель	Основная группа (n=201)	Контрольная группа (n=110)	Достоверность
Наследственный анамнез по АГ, %	124 (61,7%)	6 (5,4%)	$X^2 = 0,70, p > 0,05$
Наследственный анамнез по СД, %	15 (15,4%)	6 (5,4%)	$X^2 = 0,02, p > 0,05$
Варикозное расширение вен нижних конечностей, %	20 (10%)	6 (5,4%)	$X^2 = 1,49, p > 0,05$
Ожирение, %, из них:	84 (41,8%)	44 (40,0%)	$X^2 = 0,1, p > 0,05$
Заболевания ЩЖ, %	44 (21,9%)	19 (17,3%)	$X^2 = 0,88, p > 0,05$
Анемия, %	41 (20,4%)	17 (15,5%)	$X^2 = 0,82, p > 0,05$

В дальнейшем для определения самостоятельных предикторов развития ГГ был проведен логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором (табл. 2).

Чем выше величина нормативного интегрированного показателя риска развития ГГ в результате воздействия комплекса исследуемых факторов, тем выше вероятность риска у данной беременной и больше оснований для выделения ее в группу неблагоприятного прогноза (табл. 3).

Таким образом, индивидуальное прогнозирование позволяет предвидеть развитие ГГ у беременных, разработать лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия:

При высоком риске развития гестационной артериальной гипертензии проводятся лечебно-профилактические мероприятия в соответствии с клиническими протоколами наблюдения, диагностики и лечения в амбулаторных условиях пациенток с высоким риском осложнений беременности.

При низком риске развития гестационной артериальной гипертензии проводятся наблюдательно-контролирующие мероприятия в соответствии с клиническими протоколами наблюдения, диагностики и лечения в амбулаторных условиях пациенток при физиологической беременности.

Таблица 2.

Прогностическая матрица для комплексной оценки риска развития ГГ у беременных

Факторы риска	Градация факторов	НИП	RR	X, интегрированный показатель
Возраст старше 30 лет	есть	2,6	4,24	11,10
	нет	0,6		2,62
Первая беременность	есть	2,5	3,54	8,85
	нет	0,7		2,50
ИМТ выше 24,9	есть	4,2	4,96	20,81
	нет	0,8		4,20
Прибавка массы тела выше 3 кг в 1 триместре	есть	5,5	11,20	62,13
	нет	0,5		5,55
Отягощ. наследственность по АГ	есть	3,5	4,35	15,2
	нет	0,8		3,5
Многоплодие	есть	6,0	6,61	39,67
	нет	0,9		6,00
Хронические соматические заболевания	есть	3,8	18,31	70,21
	нет	0,2		3,83
Стресс, физические нагрузки	есть	3,1	3,92	12,16
	нет	0,8		3,10
СД	есть	15,0	17,21	258,16
	нет	0,9		15,00
АД свыше 120/80 мм.рт.ст	есть	2,5	2,94	7,35
	нет	0,9		2,50
ОАА	есть	4,8	5,53	26,28
	нет	0,9		4,75
Оперативные роды	есть	5,5	6,00	33,00
	нет	0,9		5,50
Заболевания почек	есть	13,0	16,71	217,29
	нет	0,8		13,00
ПОНРП	есть	3,0	3,06	9,17
	нет	1,0		3,00
ОРИ	есть	6,0	6,29	37,73
	нет	1,0		6,00
Преждевременные роды в анамнезе	есть	8,3	43,11	356,60
	нет	0,2		8,27
Нарушения в сердечно-сосудистой системе	есть	8,8	14,00	123,20
	нет	0,6		8,80

Таблица 3

Значения поддиапазонов и группы индивидуального прогноза риска возникновения осложнений ГГ

Поддиапазон	Размер поддиапазона	Группа риска
Низкая вероятность развития ГГ	92,6-396,7	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность развития ГГ	396,8-700,7	Внимание
Высокая вероятность развития ГГ	700,8-1308,9	Неблагоприятный прогноз

В четвертой главе «Молекулярно-генетическая характеристика полиморфизма генов-кандидатов среди беременных узбекской этнической группы с гестационной гипертензией» диссертации даются результаты проведенного молекулярно-генетического исследования. В

качестве материала для молекулярно-генетической детекции полиморфизма гена альдостерон синтазы (CYP11B2 344C>T) и гена ангиотензиногена (AGT 704) использованы препараты геномной ДНК. Частота аллелей и генотипов полиморфизма 344C>T гена CYP11B2 в исследуемых группах представлена в таблице 4.

Таблица 4

**Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма CYP11B2:-
344C>T**

Группа		Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
1	Гипертензивные нарушения при беременности (n=201)	246	61,2	156	38,8	79	39,3	88	43,8	34	16,9
2	ХАГ (n=41)	47	57,3	35	42,7	12	29,3	23	56,1	6	14,6
3	ГГ (n=110)	120	54,5	100	45,4	33	30,0	54	49,1	23	20,9
4	ТПЭ (n=50)	79	79,0	21	21,0	34	68,0	11	22,0	5	10,0
5	Контрольная группа (n=110)	180	81,8	40	18,2	73	66,36	34	30,9	3	2,73

В группах пациенток с гипертензивными нарушениями и в контроле наблюдаемая частота (H_{obs}) генотипов полиморфизма -344C>T гена CYP11B2 соответствовала ожидаемым (H_{exp}), согласно закону Харди-Вайнберга.

В основной группе и подгруппах больных с гипертензивными нарушениями при беременности по полиморфизму 344C>T гена CYP11B2 были выявлены значимые различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов в отличие от контрольной выборки ($P<0.05$). Функционально неблагоприятный аллель Т статистически достоверно преобладал у беременных женщин с гипертензивными нарушениями (основная группа) по сравнению с контрольной выборкой (38.8% против 18.2%, соответственно), а аллель С, наоборот, достоверно чаще встречался в группе условно здоровых женщин по сравнению с больными (81.8% против 61.2%, соответственно). Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов при носительстве аллеля Т риск развития гипертензивных нарушений у беременных увеличивается в 2.8 раза в отличие от женщин, не имеющих его. Дикий генотип С/С определялся с наибольшей частотой в группе условно-здоровых женщин по сравнению с группой беременных женщин с гипертензивными нарушениями (66.4% против 29.3%, соответственно). При этом, статистическое различие в исследованных группах достигло уровня пороговой значимости ($\chi^2=20.8$; $P=0.006$; $OR=0.3$; 95% CI 0.2-0.5), что доказывает протективный эффект данного генотипа в отношении развития гипертензивных нарушений у беременных.

Наибольшая ассоциация с риском развития ГГ полиморфизма гена CYP11B2:-344C>T, выявлена также с монозиготным генотипом Т/Т и аллелем Т. В данной группе, при носительстве вышеуказанных функционально неблагоприятных аллеля Т и генотипа Т/Т, риск развития заболевания по сравнению с контрольной выборкой увеличивается в 3,7 раз при $\chi^2=37,7$;

$P < 0.001$ и в 9,4 раза при $\chi^2 = 17,4$; $P = 0.003$, соответственно, что оказалось статистически значимым. Тем не менее, носительство гетерозиготного генотипа также является фактором риска, так как его увеличение отмечалось в 2,9 раз больше по сравнению с контролем ($\chi^2 = 8,1$; $P = 0.004$). В то же время при ТПЭ выявлена тенденция к повышению частоты неблагоприятного генотипа Т/Т по сравнению с контрольной группой. Однако при статистической обработке данных не было обнаружено достоверных различий, что возможно связано с низкой частотой встречаемости данного генотипа среди пациенток с ТПЭ ($RR = 3.7$, $OR = 3.9$, $P = 0.05$, 95% CI 0.9-17.3).

На дальнейшем этапе нами были определены связи мутации AGT T704C с наличием ГГ, ХАГ и ТПЭ во время беременности. AGT:704T>C - маркер связан с особенностями работы ренин-ангиотензиновой системы. У женщин с ГГ монозиготный генотип Т/Т, оказался статистически значимо ассоциирован с риском развития данной патологии, тем самым увеличивается риск развития гипертензивного нарушения в 5,7 раз при носительстве данного неблагоприятного генотипа. Гетерозиготный генотип С/Т также, продемонстрировал влияние на риск развития ХАГ по сравнению с контролем, что увеличивает риск в 3,5 раз при $\chi^2 = 4,9$, $P = 0,03$. Генотип С/С в нашем исследовании также проявил свою протективную роль у данной подгруппы женщин (табл. 5).

Таблица 5

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма T704C (Met235Thr; rs699) гена AGT в исследуемых группах

ГРУППА		Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Гипертензивные нарушения при беременности (n=201)	297	73.9	105	26,1	116	57.7	65	32.3	20	10.0
2	Хроническая артериальная гипертензия (n=41)	49	59,76	33	40,24	14	34,15	21	51,22	6	14,63
3	Гестационная гипертензия (n=110)	160	72,73	60	27,27	63	57,27	34	30,91	13	11,82
4	Преэклампсия (n=50)	88	88.0	12	12	39	78.0	10	20.0	1	2.0
5	Контрольная группа (n=110)	172	78.2	48	21.8	71	64.5	30	27.3	9	8.2

Полученные показатели свидетельствуют о не очень высокой степени прогностической ценности данного полиморфизма в качестве самостоятельного маркера для прогнозирования развития ПЭ и ГГ.

При анализе распределения N_{obs} (наблюдаемой) и N_{exp} (ожидаемой) частот генотипов по закону Харди-Вайнберга (HWE) в группе пациентов с ГГ

обнаружено статистически достоверное отклонение суммарных частот гомо и гетерозиготного генотипов от HWE ($P=0.03$). Подобное отклонение H_{obs} и H_{exp} можно объяснить тем, что данная группа с ГГ отобрана на основании критериев наличия исключительно с данной патологией. Выявленное отклонение, возможно, и связано с дефицитом гетерозигот в анализируемой группе за счёт увеличения количества представителей с гомозиготным генотипом. В исследованной группе пациентов с ПЭ и контроля, наблюдаемое распределение частот генотипов по данному полиморфизму не отклонялось от HWE, т.е. соответствовало рассчитанной ожидаемой величине ($P>0.05$).

При оценке различий между H_{obs} и H_{exp} частотами гетерозиготности в исследованных группах ПЭ и ГГ выявлено, что в первой группе пациентов данный маркер имеет очень низкую частоту гетерозиготного генотипа и индекс дефицита ($D<0$). Следовательно, можно предположить об отсутствии риска развития ПЭ у носителей данного генотипа. Уровень H_{obs} этого полиморфного варианта в группе контроля также был ниже H_{exp} ($D=-0.2$).

Таким образом, недостаток гетерозигот С/Т в обеих группах находился на уровнях 0.5% и 2.0% ($D=-0.05$ и $D=-0.2$) соответственно. Незначимое отклонение H_{obs} от H_{exp} в исследованных группах ПЭ и ГГ показывает об отсутствии значительных различий между выборками по данному локусу ($P>0.05$).

Самостоятельный вклад полиморфизма Т704С гена АГТ в увеличение риска развития ТПЭ и ГГ незначим. Статистически достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей по данному маркеру между группами пациентов с ТПЭ и ГГ и контрольной выборкой не выявлено. У пациентов с ГГ было отмечено незначительное увеличение частоты неблагоприятного генотипа Т/Т по сравнению с контрольной группой (11.8% против 6.7%, соответственно). Риск развития ГГ у женщин при данном генотипе увеличивается более чем в 1.9 раз. Однако данное различие было статистически не значимым ($P=0.4$; $OR=1.9$; 95% CI 0.3995, 8.812) что возможно, связано с небольшим объемом выборок контрольной группы.

В то же время, обращает на себя внимание достоверное увеличение частоты неблагоприятного аллеля Т и гомозиготного генотипа Т/Т у пациенток с ГГ по сравнению с ТПЭ. Так, в группе пациенток ГГ частота аллеля Т и генотипа Т/Т составила 11.8% и 27.8%, тогда как в группе ТПЭ – 12.0% и 2.0%, соответственно. Показатель относительного риска (OR) ГГ по отношению ТПЭ для полиморфизма Т704С (Met235Thr) гена АГТ при генотипе Т/Т увеличивается более чем 6.5 раз, указывая на его рисковую значимость ($\chi^2=4.1$; $P=0.04$; $OR=6.6$; 95% CI 0.835-51.66). У беременных женщин узбекской национальности, с гипертензивными нарушениями, согласно результатам наших исследований, выявлена ассоциация с полиморфизмом -344С>Т гена альдостерон синтазы СYP11B2. Генотипы Т/Т и С/Т, аллель Т оказались рисковыми в развитии гестационной гипертензии и хронической артериальной гипертензии, в то время как гомозиготный генотип С/С оказался протективным.

В пятой главе «Оценки факторов риска развития осложнений гестационной гипертензии и алгоритм ведения беременных с данной патологией» диссертации приводятся данные об оценке факторов риска развития осложнений гестационной гипертензии среди беременных. В результате сопоставления данных нами были разработаны прогностические критерии развития осложнений ГГ у беременных. В таблице 6 представлены данные анализа.

Таблица 6

Прогностическая матрица для комплексной оценки риска развития осложнений при ГГ у беременных

Факторы риска	Градация факторов	НИП	RR	X, интегрированный показатель
Отягощ.наследственность по СД	есть	2,6	4,24	11,10
	нет	0,6		2,62
Первая беременность	есть	2,5	3,54	8,85
	нет	0,7		2,50
ИМТ выше 26,6	есть	4,2	4,96	20,81
	нет	0,8		4,20
Наличие мутации СУР11В2:-344С>Т (генотип С/С)	есть	5,5	11,20	62,13
	нет	0,5		5,55
Отягощенная наследственность по АГ (у матери роженицы)	есть	3,5	4,35	15,2
	нет	0,8		3,5
Хронические соматические заболевания	есть	3,8	18,31	70,21
	нет	0,2		3,83
Наличие мутации СУР11В2:-344С>Т (генотипы Т/Т и С/Т)	есть	15,0	17,21	258,16
	нет	0,9		15,00
Варикозная болезнь	есть	4,8	5,53	26,28
	нет	0,9		4,75
Заболевания почек	есть	5,5	6,00	33,00
	нет	0,9		5,50
ПОНРП в анамнезе	есть	3,0	3,06	9,17
	нет	1,0		3,00
Преждевременные роды в анамнезе	есть	6,0	6,29	37,73
	нет	1,0		6,00
СОРП	есть	8,3	43,11	356,60
	нет	0,2		8,27
Анемия тяжелой степени при беременности	90-70 мл/г	8,8	14,00	123,20
	Ниже 70 мл/г	0,6		8,80

На основании максимальных и минимальных значений были разработаны поддиапазоны риска развития осложнений ГГ в результате воздействия комплекса исследуемых факторов. Следует отметить, чем больше

выявленных факторов риска, тем выше вероятность развития осложнений у данной беременной.

Таблица 7

Значения поддиапазонов и группы индивидуального прогноза риска возникновения осложнений ГГ у беременных

Поддиапазон	Размер поддиапазона	Группа риска
Низкая вероятность развития осложнений ГГ Наличие мутации СУР11В2:-344С>Т (генотип С/С)	73,5-252,9	Благоприятный прогноз
Высокая вероятность развития осложнений ГГ Наличие мутации СУР11В2:-344С>Т (генотипы Т/С и Т/Т)	253-432,5	Неблагоприятный прогноз

На основании полученных данных нами предложен следующий алгоритм ведения беременных с ГГ (рис. 1). Для оценки предложенных схем методов ведения беременных с ГГ были проанализированы данные 160 беременных с ГГ. Всем обследованным беременным проведен прогностический анализ развития осложнений ГГ.

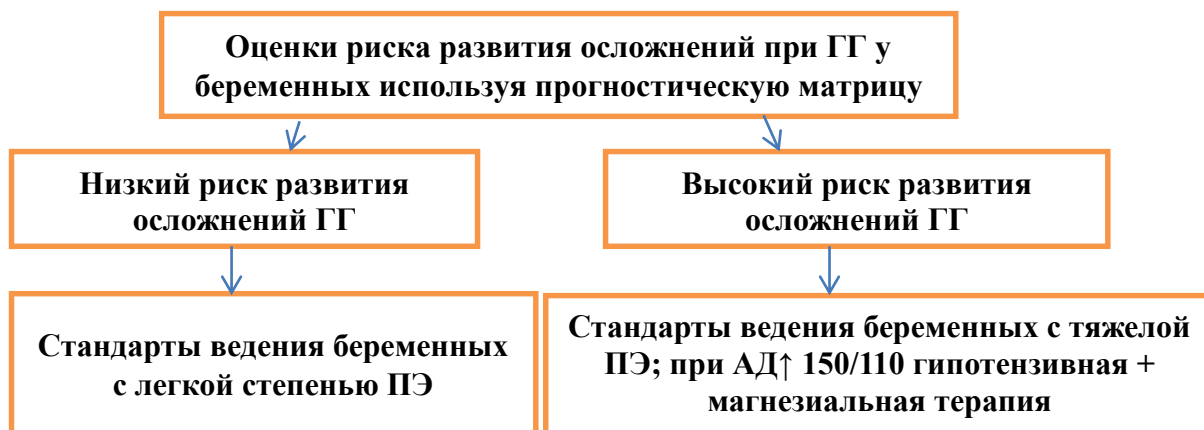


Рис. 1. Алгоритм ведения беременных женщин с ГГ

В результате полученных результатов на следующем этапе беременные в зависимости от степени риска развития осложнений были подразделены на 2 группы: 1 группу составили 82 беременные с низким риском развития осложнений ГГ, которые в свою очередь были подразделены на 2 подгруппы, с ведением беременности согласно стандартам ведения при легкой степени ГГ (37 беременных с ГГ; 1 А подгруппа) и ведение беременных, согласно стандартам ведения беременных с легкой степенью ПЭ (45 беременных; 1 Б подгруппа).

Группа с высоким риском осложнений ГГ, состоящая из 78 беременных также была подразделена на 2 подгруппы: с ведением беременности согласно

стандартам ведения при ГГ тяжелой степени (33 беременные с ГГ; 2 А подгруппа) и ведение беременных, согласно стандартам ведения беременных с тяжелой степенью ПЭ (45 беременных; 2 Б подгруппа).

У беременных с низким риском развития осложнений ГГ из 1Б подгруппы, которых вели по стандартам легкой ПЭ отмечается снижение частоты прогрессирования ГГ и развитие ТПЭ по сравнению с беременными с ГГ из 1А подгруппы (рис. 2).

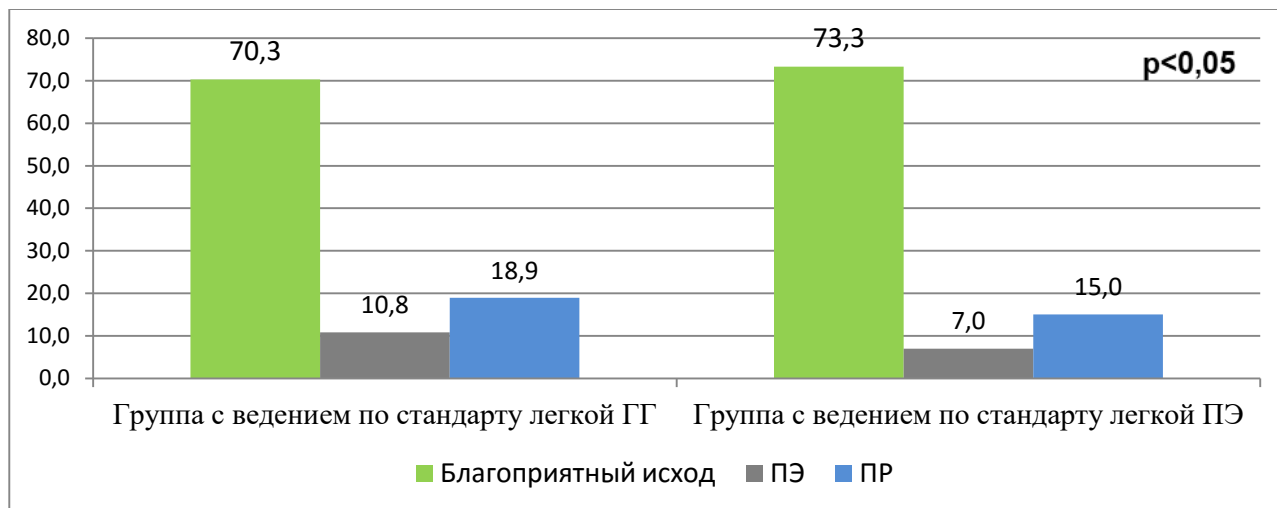


Рис. 2. Исходы беременностей в зависимости от принципов ведения беременных с низким риском развития осложнений ГГ

Развитие преждевременных родов (ПР) также было чаще отмечено в подгруппе 1А (18,9% и 15,0% соответственно). Благоприятный исход чаще наблюдался в подгруппе Б (73,3%) по отношению к группе А (70,3%), однако эти показатели не имели достоверных отличий (рис. 2).

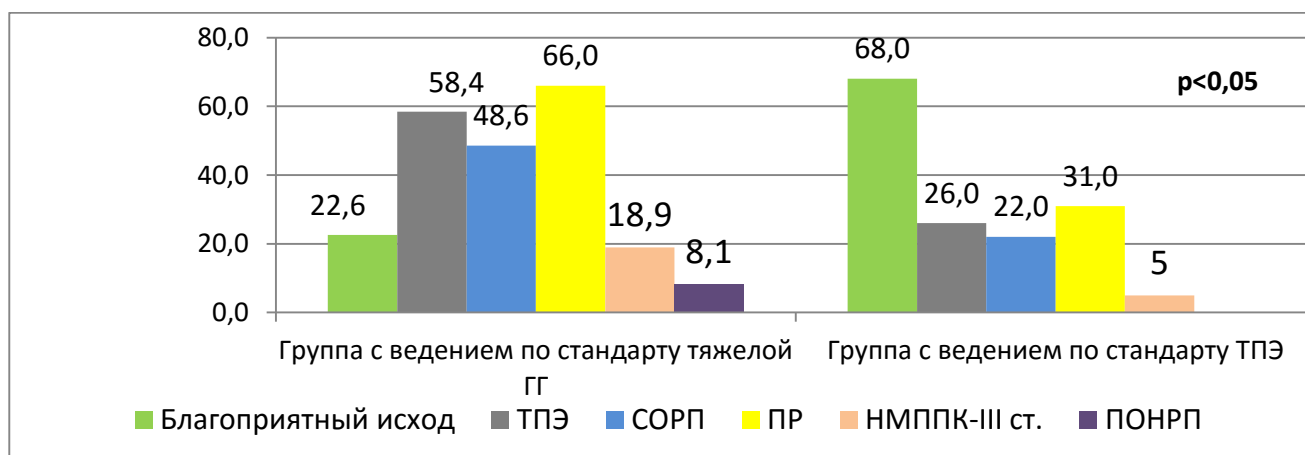


Рис. 3. Исходы беременностей в зависимости от принципов ведения беременных с высоким риском развития осложнений ГГ

Развитие ТПЭ достоверно чаще отмечалось в подгруппе 2А, чем в подгруппе 2Б (58,4% против 26,0%; $p < 0,05$). Развитие СОРП у беременных 2А подгруппы отмечалось в 2 раза чаще, чем в подгруппе 2Б (48,6% против 22,0%), что носило достоверный характер ($p < 0,05$). Так же у 66,0%

беременных с высоким риском развития осложнений ГГ были зарегистрированы преждевременные роды (ПР), однако в 2Б группе они встречались в 2 раза реже и составили – 22,0% против 66,0% ($p < 0,05$). Развитие НМППК наблюдалось в подгруппе 1А и составило – 18,9%, в то время, как развитие ПОНРП только в 1А группе (8,1%; 3 беременные). Благоприятный исход беременности был отмечен только у 22,6% беременных с ГГ из группы высокого риска развития осложнений ГГ, находившихся на традиционном ведении, тогда как беременные, ведение которых проводилось согласно стандартам ведения беременных с ТПЭ+ магний терапия, благоприятный исход регистрировался в 3 раза чаще (68%).

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что у беременных с ГГ нами выделены достоверно значимые и независимые предикторы развития основных гестационных и перинатальных осложнений. Ведение беременных с низким риском развития осложнений ГГ необходимо проводить согласно стандартам ведения беременных с легкой ПЭ, тогда как ведение беременных с высоким риском развития осложнений ГГ, необходимо проводить по стандартам ведения беременных с тяжелой ПЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Факторами риска развития ГГ являются: возраст старше 30 лет, индекс массы тела выше 24,9, первобеременность, СД в анамнезе, нарушения в сердечно-сосудистой системе, заболевание мочевыводящей системы, ПОНРП и преждевременные роды в анамнезе, наличие преэклампсии в анамнезе.

2. Выявлена ассоциация с полиморфизмом гена альдостерон синтазы СУР11В2. Генотипы Т/Т и С/Т, аллель Т оказались рисковыми в развитии гестационной гипертензии и хронической артериальной гипертензии, в то время как гомозиготный генотип С/С оказался протективным.

3. Установлены факторы риска развития осложнений у беременных с ГГ: возраст старше 35 лет ($RR=4,24$); первая беременность ($RR=3,54$); ИМТ выше 26,6 ($RR =4,96$); наличие мутации гена альдостерон синтазы ($RR =11,20$); наличие АГ при предыдущих беременностях ($RR =4,35$) и СД ($RR =17,21$); варикозная болезнь ($RR =18,31$); заболевания почек ($RR =6,0$); в анамнезе - ПОНРП ($RR =3,1$), преждевременные роды в анамнезе ($RR =6,29$); СОРП 1 степени ($RR =43,1$); анемия тяжелой степени при беременности ($RR =43,1$).

4. Использование алгоритма прогнозирования и ведения беременных группы риска по развитию гестационной гипертензии способствовало снижению частоты преждевременных родов и развития СОРП в 2 раза, а также снижению частоты прогрессирования ГГ и развитие ТПЭ в 2 раза ($p < 0,05$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 AWARDING OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

ASHUROVA UMIDA ALISHEROVNA

**CLINICAL AND GENETIC FEATURES OF DEVELOPMENT AND
MANAGEMENT PREGNANT WITH GESTATIONAL HYPERTENSION**

14.00.01 – Obstetrics and Gynecology

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

TASHKENT – 2020

The theme of the doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2017.3.PhD/Tib385.

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology.

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

Scientific supervisor:	Nazhmutdinova Dilbar Kamariddinovna Doctor of Medicine, Professor
Official opponents:	Kattakhodjaeva Mahmuda Hamdamovna Doctor of Medicine, Professor Geldieva Margarita Sobirovna Doctor of Medicine, Professor
Leading organization:	Tashkent Institute of Postgraduate medical education

The defence of the doctoral dissertation will be held on “ ___ ” _____ 2020, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city; Tel./fax: (+998) 71-262-33-14.

The abstract of the dissertation was distributed on “ ___ ” _____ 2020.
(Registry record No. _____ dated “ ___ ” _____ 2020)

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

K.N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

D.I. Akhmedova
Chairwoman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research study of the clinical course and genetic factors in the development of gestational hypertension and, based on the data obtained, develop tactics for managing pregnant women with gestational hypertension.

The object of the study was 311 pregnant women aged 19 to 40 years, who were monitored at the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology. Of all the examined 201 pregnant women with hypertensive disorders during pregnancy (CAH - 41 pregnant women, GH - 110 pregnant women and PE - 50 pregnant women), 110 pregnant women made up the control group.

Scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, the relationship between genotypes and allelic variants of genes (CYP11B2, AGT) involved in the development of chronic arterial hypertension, preeclampsia, gestational hypertension in pregnant women of the Uzbek ethnic group was determined;

for the first time, the relationship between the polymorphism of the aldosterone synthase gene (CYP11B2-344C>T), in particular the allele (T) and genotypes (T/T and C/T) in the development of gestational hypertension and chronic arterial hypertension, has been proved;

the protective effect of the homozygous genotype C/C polymorphism 344C>T of the aldosterone synthase CYP11B2 gene was established in relation to the development of gestational hypertension and chronic arterial hypertension;

for the first time it was proved that an increase in the index relative to risk (OR) of the T704C (Met235Thr) polymorphism of the AGT gene (T/T genotype) with gestational hypertension with respect to preeclampsia is the cause of the development of this disease.

Implementation of the research results. Based on the results of a scientific study to identify the prognostic value of risk factors and molecular genetic markers of GH development: the methodical recommendation "Method for determining the risk of developing gestational arterial hypertension" was approved and introduced (certificate of the conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 320 dated 12.24.2019). This methodological recommendation contributed to the prediction of early diagnosis of the risk of development and the severity of GH. The scientific results of the dissertation on predicting the risk of developing hypertension in pregnant women and the prevention of complications have been introduced into the clinical practice of the Samarkand regional perinatal center and Kashkadarya regional perinatal center (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 20 02.02. 2020). The introduction of the results of individual GH prognosis is a more specific diagnostic method and increases the effectiveness of drug prophylaxis and differentiated treatment of GH and its complications in pregnant women, reduces antenatal losses and mortality among both mothers and newborns.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 120 pages consisting of an introduction, 5 chapters, conclusions, a list of used literature and appendixes.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть I; Part I)

1. Нажмутдинова Д.К., Ашурова У.А., Нишанова Ф.П. Гипертензивные нарушения во время беременности // Журнал теоретической и клинической медицины, 2017. - № 2.- С.100-107 (14.00.00; №3).

2. Ашурова У.А., Нажмутдинова Д.К., Нишанова Ф.П. Оценка влияния полиморфизма гена ADD1:1378 на риск развития гипертензии у беременных // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья, 2017. - № 3-4(I) - С.31-33 (14.00.00; №14).

3. Шамсиева З.И., Нишанова Ф.П., Абдуллажанова К.Н., Ашурова У.А. Современные аспекты прогнозирования гипертензии у беременных в узбекской популяции // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья, 2017. - № 3-4(II) - С.127-128 (14.00.00; №14).

4. Ашурова У.А., Каримова Л.А., Тулынина Е.А. Анализ течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с гестационной гипертензией // Журнал теоретической и клинической медицины, 2017 - №4.- С.74-77 (14.00.00; №3).

5. Ashurova U., Najmutdinova D. Genetic predisposition for pregnancy hypertensive disorders of Uzbek women // European science review, Austria, 2018.- № 5-6.- P. 134-137 (14.00.00; №19).

6. Ашурова У.А., Нажмутдинова Д.К., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Влияние полиморфизма -344С>Т гена альдостеронсинтазы CYP11B2 на риск развития гипертензивных нарушений у беременных узбекской национальности // Медицинская генетика, Москва, 2019. - №1. – С.39-44. (14.00.00; №79).

II бўлим (Часть II; Part II)

7. Najmutdinova D.K., Nishanova F.P., Ashurova U.A., Zakhidova N.E. Vascular tone and endothelial dysfunction genes polymorphism in preeclampsia among Uzbek population // Proceedings of European forum of medical associations and WHO, 2016. - Tashkent. - P.193-196.

8. Ашурова У.А. Генетические маркеры в прогнозировании гипертензии у беременных в узбекской популяции // Medical review, 2017. – Ваку, Azerbaijan. – Vol.4.- P. 12-13.

9. Ашурова У.А., Каримова Л.А., Тулынина Е.А. Перинатальные исходы и осложнения во время беременности у женщин с гестационной гипертензией // Авиценна, 2017. - №11. – С. 4-7.

10. Ashurova U., Najmutdinova D. Associations of vascular tone genes polymorphisms in pregnancy-induced hypertension among Uzbek women: a case-

control study // The 18th World congress of Gynecological Endocrinology, 2018. – Florence, Italy, 7-10 March, 2018.

11. Ashurova U. Polymorphism of candidate genes associated with the risk of developing gestational hypertension // The 18th World congress of Gynecological Endocrinology, 2018. – Florence, Italy, 7-10 March, 2018.

12. Ашурова У.А., Нажмутдинова Д.К. Ассоциация полиморфизма - 344С>Т гена СYP11В2 с риском развития гипертензивных нарушений во время беременности у женщин узбекской национальности // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка, достижения и перспективы». – Бухара, 8-9 ноября 2018. – С. 15.

13. Ашурова У.А. Полиморфизм AGT T704C гена ангиотензиногена с риском развития гипертензии у беременных женщин узбекской национальности // Материалы XIII Международного конгресса по репродуктивной медицине. - Москва, 21-24 января 2019.-С.32-33.

14. Нажмутдинова Д.К., Ашурова У.А. Метод определения риска развития гестационной артериальной гипертензии. // Методические рекомендации.-Ташкент, 2019.-12с

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