УДК 618.179

НОВЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН УЗБЕКИСТАНА

Уктамова Ю.У., Худоярова Д.Р.

Самаркандский государственный медицинский университет, Узбекистан

✓ ***Резюме***

Статья посвящена исследованию репродуктивных функций женщин, обеспечению их повышенного репродуктивного потенциала, выявлении новых путей предотвращения и лечения бесплодия. Установлено, что около 80% респондентов опроса хотели бы иметь троих и более детей, и только половина опрошенных граждан знают о том, что интервал между родами должен составлять не менее трех лет. Цель исследования: Изучить новые способы повышения фертильности и предотвращения бесплодия. Материалы и методы исследования: для исследования были взяты 546 женщин фертильного возраста в браке более 6 лет без детей. Существует алгоритм лечения и обследования таких женщин. Начинается с опроса жалоб, анамнеза болезни и жизни. Лабораторные анализы, затрагивающие общий анализ крови, половые гормоны фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол, прогестерон, тестостерон общий. Результаты и их обсуждение: Диагноз эндометриоз был поставлен 10,8% женщин. В лечении использовались три основных метода: лекарственные препараты (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, прогестагены, ингибиторы ароматазы), хирургическое (разъединение спаек, проверка проходимости маточных труб, удаление эндометриозных очагов). Это привело к беременности 77,6% женщин. У 30,8% наступила беременность после восстановления проходимости маточных труб. Выводы: при любой этиологии пациентка не должна лечить бесплодие годами. Чем больше длительность бесплодия. Тем хуже результаты последующего лечения. Бесплодие многофакторное заболевание, которое предусматривает комплексного лечения с супругом и специалистом данного профиля. Консультирование, обследование и лечение необходимо проводить вдвоём, только тогда результат может быть максимально положительным.

Ключевые слова: репродуктивный потенциал, фертильный возраст, гинекологические болезни, бесплодие, аборты

A NEW APPROACH TO SOLVING THE PROBLEMS OF REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN IN UZBEKISTAN

Yu.U. Uktamova , D.R. Khudoyarova

Samarkand State Medical University, Uzbekistan

✓ ***Resume***

The article is devoted to the study of the reproductive functions of women, ensuring their increased reproductive potential, identifying new ways to prevent and treat infertility. It has been established that about 80% of respondents would like to have three or more children, and only half of the citizens surveyed know that the interval between births should be at least three years. Purpose of the study: To explore new ways to increase fertility and prevent infertility. Materials and methods of the study: 546 women of childbearing age married for more than 6 years without children were taken for the study. There is an algorithm for the treatment and examination of such women. It begins with a survey of complaints, an anamnesis of the disease and life. Laboratory tests affecting the complete blood count, sex hormones follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, progesterone, total testosterone. Results and discussion: 10.8% of women were diagnosed with endometriosis. Three main methods were used in the treatment: drugs (agonists of

gonadotropin-releasing hormone, progestogens, aromatase inhibitors), surgical (separation of adhesions, checking the patency of the fallopian tubes, removal of endometriosis lesions). This led to pregnancy in 77.6% of women. 30.8% became pregnant after restoring the patency of the fallopian tubes. Conclusions: for any etiology, the patient should not treat infertility for years. The longer the duration of infertility. The worse the results of subsequent treatment. Infertility is a multifactorial disease that provides for complex treatment with a spouse and a specialist in this field. Counseling, examination and treatment should be carried out together, only then the result can be as positive as possible.

Keywords: reproductive potential, fertile age, gynecological diseases, infertility, abortion

O‘ZBEKISTONDA AYOLLARNING REPRUDAKTİV SALOMATLIGI MUAMMOLARINI YECHISHGA YANGI YUNDASH

O‘ktamova Yu.U., Xudoyarova D.R.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, O‘zbekiston

✓ ***Rezyume***

Maqola ayollarning reproduktiv funktsiyalarini o'rganish, ularning reproduktiv salohiyatini oshirishni ta'minlash, bepushtlikning oldini olish va davolashning yangi usullarini aniqlashga bag'ishlangan. Aniqlanishicha, respondentlarning qariyb 80 foizi uch va undan ortiq farzand ko'rishni xohlaydi va so'ralgan fuqarolarning faqat yarmi tug'ilish orasidagi interval kamida uch yil bo'lishi kerakligini biladi. Tadqiqot maqsadi: Fertillikni oshirish va bepushtlikning oldini olishning yangi usullarini o'rganish. Tadqiqot materiallari va usullari: 6 yildan ortiq turmush qurgan, farzandsiz bo'lgan 546 nafar tug'ish yoshidagi ayollar tadqiqotga olindi. Bunday ayollarni davolash va tekshirish algoritmi mavjud. Bu shikoyatlarni o'rganish, kasallik va hayotning anamnezi bilan boshlanadi. To'liq qon ro'yxatiga ta'sir qiluvchi laboratoriya testlari, jinsiy gormonlar follikullarni ogohlantiruvchi gormon, luteinlashtiruvchi gormon, estradiol, progesteron, umumiy testosteron. Natijalar va muhokamalar: ayollarning 10,8 foizi endometrioz bilan kasallangan. Davolashda uchta asosiy usul qo'llanildi: dorilar (gonadotropinni ajratuvchi gormon agonistlari, progestogenlar, aromataza inhibitörleri), jarrohlik (yopishqoqlarni ajratish, bachadon naychalarining o'tkazuvchanligini tekshirish, endometrioz lezyonlarini olib tashlash) Bu 77,6 yilda homiladorlikka olib keldi. ayollar %. 30,8% bachadon naychalarining o'tkazuvchanligini tiklagandan so'ng homilador bo'ldi. Xulosa: har qanday etiologiya uchun bemor yillar davomida bepushtlikni davolamasligi kerak. Bepushtlikning davomiyligi qanchalik uzoq bo'lsa. Keyingi davolanishning natijalari yomonroq. Bepushtlik - bu turmush o'rtog'i va ushbu sohadagi mutaxassis bilan kompleks davolashni ta'minlaydigan multifaktorial kasallik. Maslahat, tekshiruv va davolanish birgalikda o'tkazilishi kerak, shundan keyingina natija imkon qadar ijobiy bo'lishi mumkin.

Kalit so'zlar: reproduktiv salohiyat, fertil yosh, ginekologik kasalliklar, bepushtlik, abort

Актуальность

Репродуктивным здоровьем является состояние физического, умственного и социального благополучия человека, связанное с его репродуктивной системой, ее функциями, жизненными процессами, определяющими его способность к рождению ребенка. Другими словами, это способность людей к воспроизведению детей, возможность половых отношений без угрозы передачи заболеваний половым путем, протекание безопасной беременности и родового процесса, возможность планирования последующих беременностей, в том числе предупреждения нежелательной. По данным Госкомстата, около 22% женщин в Узбекистане вступают в брак (и часто сразу заводят детей) до 20-летнего возраста. . В лечении использовались три основных метода: лекарственные препараты (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, прогестагены,ингибиторы ароматазы), хирургическое(разъединение спаек, проверка проходимости маточных труб, удаление эндометриозных очагов).Это привело к беременности 77,6% женщин.

Установлено, что около 80% респондентов хотели бы иметь троих и более детей, и только половина опрошенных граждан знают о том, что интервал между родами должен составлять не менее трех лет. Такая репродуктивная установка узбекистанцев напрямую влияет на текущие и будущие демографические тенденции в республике.

Цель исследования: Изучить новые способы повышения фертильности и предотвращения бесплодия

Материал и методы

Для исследования были взяты 546 женщин фертильного возраста в браке более 6 лет без детей. На данный момент, согласно определению ВОЗ, бесплодие – это неспособность сексуально активной, не использующей контрацепцию пары добиться беременности в течение одного года. Существует алгоритм лечения и обследования таких женщин. Начинается с опроса жалоб, анамнеза болезни и жизни. Эпидемиологический анамнез пациентки и супруга в частности играет не маловажную роль. В репродуктивной системе женщины участвуют 3 основных органа: матка, трубы, яичники. В связи с этим, мы обследовали эти органы на наличие образований и аномалий: кисты в яичниках, в матке миомы, полипы. Проводили гинекологическое обследование и УЗИ. Второй этап проводится в изучении функциональности яичнков, так называемые, гормональные нарушения. (поликистозы яичников, склерополикистозы). Третим этапом в диагностике является обследование маточных труб. Маточные трубы выполняют роль места для пенетрации между сперматозидом и яйцеклеткой и обеспечения перемещения оплодотворённой яйцеклетки в матку. Гистеросальпингография – метод обследования, при котором в полость матки вводиться контраст, делается снимок. По нему определяют наличие или отсутствие излития контраста. Существует 3 отдела трубы: отдел выхода из матки или истмический отдел, срединный и ампулярный. Если имеется блок, необходимо работать лапароскопическим эндоскопическим путём. Не редки случаи пиосальпингса, когда полость маточной трубы заполняется гноем. К сожалению, это является показанием к удалению маточной трубы. Что же касается гидросальпинкса, то это происходит при закрытом ампулярном отделе, при этом там накапливается жидкость воспалительного характера. При исправлении такой трубы, шансов меньше, однако жидкость приводит к изменению функции и структуры ворсинчатого слоя и это повышает риск возникновения внематочной беременности. Перечислены следующие факторы, способствующие возникновению проблем в трубах: аборты, оперативные вмешательства в малом тазу, инфекции, такие как хламидиоз и реоплазма. К добавочным физикальным методам исследования относятся мазок на флору, ПЦР, определение атипичных клеток шейки матки. Лабораторные анализы, затрагивающие общий анализ крови, половые гормоны фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол, прогестерон, тестостерон общий. Консультация врача генетика, при возрасте женщины больше 35, а супруга больше 40. Также были изучены факторы. Влияющие на эффективность лечения бесплодия: возраст супругов, причина бесплодия, длительность бесплодия, качество лечения. Супружеская пара начинает обследоваться одновременно. У мужчин это считается спермограмма. Если у женщины повышенный вес индекс массы тела более 29, то у этой пары меньше вероятность забеременеть.

Результат и обсуждение

Среди проанализированных средний возраст женщин составлял 36,4 лет. Многие женщины отмечали боли внизу живота 41,7%, полагая, что это нормально, однако даже во время менструального цикла это не считается нормой. 27,4% женщин жаловались на нарушение менструального цикла, что могло сопровождаться удлинением, укорочением или же отсутствием менструации. Гормональный дисбаланс, т. е. увеличение в крови уровня андрогенов у женщин, а также нарушение веса у женщин ожирение и недовес 30,9%. Большинство женщин в течении 6 месяцев гемотрансфузию не проводили 88%. При обследовании на УЗИ, киста яичника была выявлена у 26,6% женщин, при этом было проведено детальное обследование новообразования на наличие разрывов, сдавливания соседних органов, появления спаечного процесса в малом тазу. Далее в последующем лечении

женщины получали гормональную терапию вкупе с хирургическим удалением, что привело к беременности 89,9% женщин. Диагноз эндометриоз был поставлен 10,8% женщин. Эндометриоз – это когда эндометрий расположен не там, где он должен быть (на брюшине, на яичниках, на трубах) После образования спайки там образуется асептическое воспаление. Это препятствует беременности. Причинами бесплодия при эндометриозе является: спаечный процесс, хронический воспалительный процесс, нарушение овуляции, недостаточность лютеиновой фазы цикла. В лечении использовались три основных метода: лекарственные препараты (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, прогестагены,ингибиторы ароматазы), хирургическое(разъединение спаек, проверка проходимости маточных труб, удаление эндометриозных очагов).Это привело к беременности 77,6% женщин. Однако эндометриоз – это хроническое заболевание, требующее пожизненного лечения. Рецидив может наступить после лечения в 60% в 5-7 период наблюдения. Вероятность рецидива и болевой синдром являются показанием к комплексному лечению. Также во время обследования женщины с повышенным и пониженным ФСГ 8,5% проходили соответствующее гормональное лечение. У таких женщин наблюдалось ФСГ выше 14-15мМЕ/мл. После лечения ФСГ пришел в норму 11мМЕ/мл у 55% женщин. Женщинам с непроходимостью маточных труб 10,6% также проводили лечение, которое включало физиотерапию, медикаментозное (противовоспалительные, антибактериальные, гормональные препараты), хирургическое (удаление спаек в ходе лапароскопии). Это помогло 36,6% женщинам, оставшаяся же часть дала предпочтение ЭКО. Женщины, проходившие совместное с супругом лечение, отмечали у супругов низкую активность сперматозоидов на спермограмме (азооспермия 40,9%, олигоспермия 24,8%). При одиночном лечении партнера, вероятность беременности повысилась на 26,3%, что доказывает не одностороннюю природу бесплодия. Женщины, с заболеваниями передающимися половым путём было рекомендован медикаментозный аборт при обнаружении патологий плода или же в случае постоянного наблюдения родоразрешение путём кесаревосечения. Так как все ЗППП негативно влияют на плод, неизлеченные инфекции способы привести к выкидышу, преждевременным родам, мёртворождению, рождению малыша с дефицитом веса. Инфицирование плаценты в 50% случаев связано с хламидиями, уреаплазмами, микоплазмами и вирусами простого герпеса. Некоторые половые инфекции, такие как хламидиоз и гонорея успешно лечатся антибиотиками. Синдром поликистозних яичников 23,5% является также одной из распространённых причин женского бесплодия. Его появление связывают с гормональным дисбалансом, имевшим место еще до рождения ребёнка. Синдром поликистозных яичников есть у каждой пятой жещины репродуктивно возраста. Он связан с дефектами в работе женских яичников. Следствием заболевания может быть нерегулярный цикл и бесплодие, ожирение, угревая сыпь. Национальный институт Джакобини и его коллеги из Национального института здоровья и медицинского исследования Франции обнаружили, что появление синдрома поликистозных яичников может быть спровоцировано ещё до рождения. Когда плод в утробе матери подвергался излишнему воздейсвию антимюллерова гормона. (АМГ). Возраст женщин также является фактором, снижающим беременность: до 35-45-75%, после 35-25-35%, после 43 -10-15%, также по клиническим рекомендациям смотрится овариальный резерв – это число фолликулов в яичниках, определяющее количество и качество ооцитов. Оценка овариального резерва является обязательной у всех женщин, обращающихся по поводу бесплодия. А) Фолликулярный запас; 1) из 1 млн в 1000 с возрастом; 2) Экспотенциальная зависимость Б) Овариальный резерв 1) Критерий оценки возможности яичников отвечать на воздействие препаратами 2) Прямая зависимость с качеством ооцитов, Прежде всего с возрастом. Самая важная детермината фертильности — это возраст. До 25 лет 85%жещин реализуют репродуктивную функцию до 1 года регулярной половой жизни. После 35 лет той же части нужно уже 2г. После 37 лет потеря овариального резерва удваивается. Можно ли изменить ситуацию? Можно. Существует antiage терапия. Это относится к альтернативным методам. Использование карнитина, Q10, ацетилцистеина, аскорбиновая кислота, витамина Е это повысило частоту образования бластоцист на 38,5%. Для этого в лечении использовался инозитол. Концентрация миоинозитола значительно повышена в репродуктивных органах и женщин и мужчин, где он регулирует развитие половых клеток, созревание ооцитов, оплодотворение и раннее

эмбриональное развитие. В фолликулярной жидкости растущего фолликула, его концентрация является прогностическим параметром и может говорить о качестве получаемого ооцита. Это приводит к регуляции активности ФСГ, ТТГ и др. В группе женщин, принимавших инозитол: снижалось количество дегенеративных ооцитов в 15 раз, снижалось количество незрелых ооцитов на стации GV практически в 7 раз . повышалось количество эмбрионов наилучшего качества боле чем в 2 раза. Что же касается трубно-перитониального фактора, он не теряет твоей актуальности. 5% имели эпизод воспалительного процесса в малом тазу, причём в возрасте 17-21 года. 22% имели рецидивы, 42% Хронический болевой синдром, 19% бесплодие. Лечение предусматривается хирургическое: прилапароскопии одновременно и диагностика, и коррекция 15-28%. Лонгидаза и физиотерапия в условном порядке, повторные вмешательства неэффективны. У 30,8% наступила беременность после восстановления проходимости маточных труб. Однако максимум из этого была внематочная беременность. Консенсус заключается в том, что диагноз в бесплодии не считается установленным без применения эндоскопических методов. Но это актуально только в молодом возрасте. После выжидательная тактика от 6 месяцев до года. Также один из факторов маточный фактор самый сложным в решении, так как решение может быть задействовано не только донорство яйцеклетки, но и суррогатное материнство. Фиброз может замещать нормально функционирующий эндометрий, особенно его рост. При лечении пациента с антибактериальным фактором доказано, что можно применять антибактериальные препараты широкого спектра (амоксициллин+клавулоновая кислота, фторхинолоны+метронидазол) Также одним из факторов является мужской фактор часто недооцененный. Неясный генез. Не все причины нарушения репродуктивной системы могут быть идентифицированы. Для повышения вероятности наступления беременности пациентам с наличием овуляции с отсудившем гормонального дисбаланса проводится гормональная терапия для удваивания фолликула, из двух яйцеклеток больше вероятности, что одна гораздо здоровее чем другая. Назначение препаратов для контроля второй фазы, для секреторной трансформации нескольких циклов. Оценивается куммулиятивный эффект, инсеминация. При неэффективности ЭКО. Психогенное бесплодие. Психофактор влияет на нервную систему, нервная на гормональную, гормональная на репродуктивную. Это приводит либо к невынашиванию либо отсутствию беременности. Это сопровождается эмоциональными расстройствами клинические варианты женского психогенного бесплодия: нарушение менструального цикла, спайки, кисты, хронические воспалительные процессы. В процессе психотерапии решается несколько задач: осознание проблемы, признание, нахождение выхода, начало движения в новом направлении. Наилучший результат 46,7% дает работа с парой + посещение психотерапевтических групп.

Выводы

При любой этиологии пациентка не должна лечить бесплодие годами. Чем больше длительность бесплодия. Тем хуже результаты последующего лечения. Бесплодие многофакторное заболевание, которое предусматривает комплексного лечения с супругом и специалистом данного профиля. Консультирование, обследование и лечение необходимо проводить вдвоём, только тогда результат может быть максимально положительным. Бесспорным сегодня является то, что доля мужских и женских причин приблизительно равна, поэтому обследование необходимо проводить супружеской паре. Лечение женского бесплодия с помощью медикаментозной терапии имеет ряд преимуществ: безболезненность, высокая эффективность, индивидуальная программа обследования и лечения. В современном мире многие пары откладывают беременность на долгий срок. Если раньше реализация репродуктивности происходила в 20-25 лет, то сейчас этот рубеж смещается в сторону 30 лет и старше. Это связано с некоторыми социальными причинами, и с желанием сначала построить карьеру, а уже потом заводить детей. В женской репродуктивной системе бесплодие может быть вызвано целым рядом патологий яичников, матки, фаллопиевых труб и эндокринной системы. Консенсус при метаболическом синдроме и СПКЯ, было установлено, что применение препаратов, содержащих миоинозитол необходимо для: восполнение недостаточности миоинозитола у женщин с СПКЯ, что клинически ориентировано на: нормализацию уровня андрогенов (снижает тестостерон и андростендион), нормализацию

менструального цикла, нормализацию уровней гормонов ФСГ/ЛГ, индукцию овуляции. Диагноз в бесплодии не считается установленным без применения эндоскопических методов. Актуально только в молодом возрасте: при повторных гидросальпинсах делают ЭКО, подготовка для ЭКО - туэктомия, перед проведением тубэктомия – витрификация. Повышают возможность восстановления маточных труб: хирургическая деструкция, мидикаментозная терапия при болевом синдроме, выраженной степени повышают эффективность на 40 %. На основное число беременностей в течение 9 месяцев делают ЭКО. Хирургическая деструкция очагов эндометриоза, при эндометриоидных кистах: энуклеация кисты до ЭКО повышают частоту наступления беременности. Из-за вероятности снижения овариального резерва сопоставить целесообразность удаления кисты, особенно при повторных вмешательствах. Назначение гормональной терапии до ЭКО повышает PR, медикаментозная терапия перед ЭКО. Стимуляция требует условий возраст до 35 лет: проверка проходимости труб, нормальная спермограмма, УЗИ мониторинг. Минимизацию воздействий при неэффективности возможного продолжения гормональной терапии. При неэффективности последующее ЭКО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Актуальные вопросы бесплодия, лечение и профилактика file:///c:/users/admin/downloads/aktualnye-voprosy-besplodiya-lechenie-i-profilaktika.pdf
2. Молодёжь плохо знакома с термином «репродуктивное здоровье» https://anhor.uz/society/ploho-znakoma-s-terminom-reproduktivnoe-zdorovye/
3. Население, рождаемость и семья в Узбекистане – последние данные https://www.caa-network.org/archives/15946
4. Об охране репродуктивного здоровья граждан https://lex.uz/docs/4233888
5. Попова Р.Э., Эрдынеева К.Г. Двигательная активность и репродуктивное здоровье // Состояние здоровья: медицинские и психолого-педагогические аспекты: материалы I Междунар. науч.-практ. конф.: в 2 ч. – Чита: ЧитГУ, 2009. – Ч.I. – С. 82-85
6. Белова В.А., Дарский Л.Е. Статистика мнений в изучении рождаемости. М.: Статистика, 1972.
7. Ajzen I., Fishbein M. Understanding Attitudes and Predicting Behaviour. Engelwood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1980.
8. Кулигина М. В., Васильева Т. П., Кулигин О. В. и др. Репродуктивное поведение и здоровье населения (медико-социальные аспекты). – Иваново: ОАО «Издательство «Иваново», 2008. – 240 с
9. Киселёв А. М. Медико-социальная характеристика репродуктивного поведения женщин позднего фертильного возраста // Российский медико-биологический вестник – 2010. – № 2. – С. 41-46.
10. Брынза Н. С. Научное обоснование инновационной модели медицинской помощи роженицам и родильницам, опирающейся на семейно-ориентированные технологии родовспоможения: / автореф. дис… докт. мед. наук. – М., 2010. – 44 с.
11. С.Е. Еркенова, А.Н. Әубәкір, М.Б. Жүсүпбек, С.Ж. Құламетова, А.И. Кожанова, Ш.Б. Танабаева, А.Т. Манучехр Современные методы диагностики и лечения бесплодного брака file:///C:/Users/admin/Downloads/sovremennye-metody-diagnostiki-i-lecheniya-besplodnogo-braka.pdf
12. С.Е. Еркенова, А. Ерғалиқызы, А.К. Қалдыбекова, М.О. Құрбанова, Е.Е. Шәденова, А.Б. Каримбекова Анализ репродуктивного здоровья пациенток после внематочной беременности file:///C:/Users/admin/Downloads/sovremennye-metody-diagnostiki-i-lecheniya-besplodnogo-braka.pdf
13. Савельева Г.М. Лапароскопия в гинекологии. — М.: гэотармедиа, 2000. — 328 с.
14. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. Гистероскопия. — М.: гэотармедиа, 1999. — 176 с.
15. Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар. — М.: медпресс, 1997. — 91 с.
16. Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичёв Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005. — 229 с.

Поступила 09.07.2022

УДК 618.346-008.811.1 : 575.1 :612.017.12

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОТИПОВ (RS 612242) C/G ГЕНА ИЛ-17 У ЖЕНЩИН ПРИ ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ С СОПУТСТВУЮЩИМ МНОГОВОДИЕМ

Шерлиева Г.У[1]., Матякубова С.А[1].

[1]Хорезмский областной перинатальный центр

✓ ***Резюме***

В статье представлено результаты молекулярно-генетических исследований гена ИЛ-17 у беременных с многоводием. Обследовано 90 беременных в возрасте от 19 до 38 лет. Итоги проведенных работ доказали влияние аллелей G и моно или в сочетании наличие генотипов C/G в многообразии гена ИЛ-17 являются значимыми маркерами повышенного риска развития многоводия у беременных в узбекской популяции. (P <0.05). Такие показатели как аллель C и гомозиготное сочетание CC является подтвержденным факторами защиты от возникновения данных состояний (χ^2=3.32; P<0.19;OR=0.62;95%CI 0.23-1.66).

Ключевые слова: беременность, многоводие, генетика, интерлейкин 17.

ПОЛИГИДРОМНИОНЛИ ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА C/G (RS 612242) IL-17 ГЕНИ ГЕНОТИПЛАРИНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИКЛАРИ

Шерлиева Г.У.[1], Матякубова С.А[1].

[1]Хоразм вилоят перинатал маркази

✓ ***Резюме***

Ушбу мақолада полигидромниони ҳомиладор аёлларда ИЛ-17 генининг молекуляр-генетик тадқиқот изланишлари ифодаланган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ИЛ-17 генининг C/G генотипларининг полиморфизмини ассоциацияси Ўзбекистон популяциясида ҳомиладор аёлларда полигидромнион ривожланишининг хавф кўрсаткичи бўлиши мумкин. (P<0,05). C аллели ва функционал C/C генотиплари патологиянинг ривожланишида ишончли ҳимоя белгисидир. (χ^2=3.32;P<0.19;OR=0.62;95%CI 0.23-1.66).

Калит сўзлар: ҳомиладорлик, полигидромнион, генетика, интерлейкин 17.

PECULIARITIES OF POLYMORPHISM OF GENOTYPES (RS 612242) C/G GENE IL-17 IN WOMEN WITH SINGLETON PREGNANCY WITH CONCOMITANT POLYHYDRAMNIOS

Sherlieva G.U.[1], Matyakubova S.A[1].

[1]Khorezm Regional Perinatal Center

✓ ***Resume***

The article presents the results of molecular genetic studies of the IL-173 gene in pregnant women with polyhydramnios. 90 pregnant women aged 19 to 38 were examined. The results of the study showed that the G allele and hetero/homozygous genotypes of the C/G polymorphism of the IL-17 gene are significant markers of an increased risk of polyhydramnios in pregnant women in the Uzbek population. (P<0.05). Allele C and functionally favorable C/C genotype are reliable protective markers for the development of pathology.

Key words: pregnancy, polyhydramnios, genetics, interleukin 17.

Актуальность

Многоводие (гидрамнион) – акушерская проблема, характеризующиеся чрезмерным накоплением амниотической жидкости (околоплодных вод), где, когда индекс амниотической жидкости превышает 24 см. Согласно статистики данная патология встречается примерно у 1–1.5% беременных женщин. Чаще наблюдается гидрамнион пролонгированного течения, в данном развитии патологии амниотические воды поэтапно повышают свою концентрацию [2,4,7].

Изучение этиопатогенетических механизмов развитие многоводия у беременных является приоритетным направлением акушерской практики [6, 10]. При этом важное значение придается исследованиям молекулярно-генетических аспектов развития патологии. [11]. Изучение цитокинового статуса, особенно в генетических аспектах раскроет основные механизмы развития данной патологии [1,3].

ИЛ-17 является цитокином предшественником воспалительного процесса, которые относится к Т-клеточным поли-белкам, образование которых происходит в основном Т-хелперами СД+4, ЕК-клетками, нейтрофилами, клетками пожирателями, Dendritic cells, плазматическими клетками и клетками тучными. Определение данному интерлейкину было осуществлено в 1953 году, а информация об отношении к отряду Т-клеток была открыта в лишь в 2005 году двумя группами ученых [9, 12,14].

Интерлейкин-17 главным образом влияет на белые кровяные клетки, эпителиальные клетки, клетки эндотелия, под действие данного интерлейкина также оказываются клетки соединительной ткани, локализующиеся на цитоплазматической оболочке и включающие в свой состав специализированные клетки интерлейкин-17P, интерлейкин-17A, интерлейкин-17B, интерлейкин-17C, интерлейкин-17D и интерлейкин-17E [5, 16].

Роль ИЛ-17 в воспалительных процессах организма высока, так как он является одним из главных контроллеров защитного ответа, свойства которого имеют явную проявку при наличии процессов воспалительного характера и патологиях собственной защитной системы.

Исследованиями установлено ключевая роль IL-17 в протекции человека от влияния микоидной и бактериальной инфекции [15]. Стоит учесть, что высокая концентрация ИЛ-17 является показателем наличия в организме процессов воспалительного характера, а также агрессии собственных защитных механизмов по отношению к организму хозяина (псориаз, воспаление суставов псориазной этиологии, воспаление суставов ревматической этиологии, патология Бехтерева-Штрюмпелля-Мари, СКВ) [8,13].

В наших исследованиях нам было интересным исследовать данный ген у беременных с многоводием.

Целью исследования явилось оценка выявляемой аллельных вариантов и вариаций гена интерлейкина-17 у лиц в период беременности с наличием большого количества амниотической жидкости.

Материал и методы

Процесс молекулярно-генетического анализа гена интерлейкина-17 был произведен у лиц 90 лиц в период беременности в возрастном промежутке от 19 до 38 лет.

Среди них у 51 беременных диагностировано многоводие, что составило 56,6%, которые составили основную группу. А у 39 отмечали физиологическое течение беременности, которые составили контрольную группу.

Выделение ДНК/РНК из всех биологических образцов крови проводили с помощью набора «Рибо-преп» (Интерлабсервис, Россия).

Для выявления полиморфизма генотипа, состоящего из аллелей C/G гена IL-17, из образцов ДНК были отобраны аллели-специфические праймеры от производителя. Для генотипирования образцов ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были проведены исследования 200 образцов ДНК. Для этого 96-ячеечный автоматизированный усилитель «Applied Biosystems Veriti» был оптимизирован по следующей программе: начальная денатурация однократно при 180 сек 94°C, 94°C - 10 сек, 64°C - 10 сек, 72°C - 20 секунд в программе мы проделали эти указанные действия 40 раз, чтобы произошла полимеразная цепная реакция. Благодаря

применению «Open Epi 2009, Version 2.3», которые являются специальными программами для статистического анализа, был произведена обработка итогов проведенного исследования.

Результат и обсуждения

Итоги исследований молекулярно-генетического характера гену (rs 612242) C/G гена ИЛ-17 показали, что функциональный аллель С в группе беременных с физиологическим течением встречался в 89,7% случаев (70/78), а в основной группе беременных с многоводием аллель С встречался - в 81,4% случаев (83/102), что в 1,1 раз было ниже по сравнению с контрольной группой. (χ^2=2,43; p <0,12; OR=0,5; 95%CI 0,21-1,21). Тогда как мутантный аллель «G» выявлялся у 19 – в группе беременных с многоводием, что составило 18,6% (19/102), а в группе контрольной группы беременных с физиологическим течением мутантный аллель G определялся-в 10,3% случаях (8/78). (χ^2=2,43; p <0,12; OR=2,0; 95%CI 0,83 -4,85) (таблица №1).

Полученные данные говорят о том, что несмотря на значимые отношения шансов (OR= 2,0), указывают на отсутствие ассоциации между мутантным аллелем «G» полиморфизма (rs612242) C/G гена ИЛ-17 и многоплодием.

Анализ полиморфизма генотипов (rs612242) C/G гена ИЛ-17 показал, что функциональный генотип С/С гена ИЛ-17 в контрольной группе выявлялся в 79,5% случаях (31/39), тогда как в основной группе составил – 70,6% случаев (36/51), что в 1,1 раз было ниже по сравнению контрольной группы. (P <0,05). (χ^2=3,31; p<0,19; OR=0,62; 95%CI 0,23-1,66) Гетерозиготный вариант C/G гена ИЛ-17 в основной группе определялся у 11 из 51 беременных, что составило - 21,6%, а в контрольной группе - у 8 из 39, что составило 20,5% случаев, что 1,1 раз был ниже по сравнению с основной группой. (χ^2=3,31; p <0,19; OR=1,07; 95%CI 0,38 -2,97); Однако статистический анализ показал отсутствие значимости данного различия. Тогда как гомозиготный вариант G/G генотипа ассоциации полиморфизма (rs 612242) C/G гена ИЛ-17 определялись у 4 беременных с многоводием основной группы, что составило 7,8%, а у беременных контрольной группы данный генотип не выявлялся. (χ^2=3,31; p<0,19; OR=7,5; 95%CI 0,39-143,3).

Табл №1. Частота распределения аллельных вариантов и полиморфизма гена (rs 612242) гена ИЛ-17 у беременных с многоводием и контрольной здоровой группы беременных.

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		C		**G**		C/C		C/G		G /G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Основная группа n=51 (102)	83	81,4	19	18,6*	36	70,6*	11	21,6*	4	7,8*
2	Контр. группа n=39 (78)	70	89,7	8	10,3	31	79,5	8	20,5	0	0

*N –число обследованных пациентов; *n - число исследованных аллели; * - показатель достоверности по отношению к контрольной группы (P<0,05)*

Полученные данные свидетельствует о том, что носительство неблагоприятного аллеля G (rs612242) гена ИЛ-17 может явиться диагностическим маркером предрасположенности к формированию многоводия, повышающей ее риск в 2 раза (OR=2,0).

Таблица 2. Показатели различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs612242 C/G гена ИЛ-17 в основной и контрольной группах беременных

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа	*Контроль*	
Аллель C	83	70	χ^2=2.43;P<0.12;OR=2.0;95%CI 0,83- 4.85
Аллель G	19	8	
Генотип C/C	36	31	χ^2=3.32;P<0.19;OR=0.62;95%CI 0.23-1.66
Генотип C/G	11	8	χ^2=3.31;P<0.19;OR=1.07;95%CI 0.38-2.97
Генотип G/G	4	0	χ^2=3.31;P<0.19;OR=7,48;95%CI 0.39-143.3

Сопоставление полученных результатов с клиническим течением беременности, показали, что у 4 пациенток в выявленными мутантными аллельными вариантами G гена ИЛ-17 многоводие диагностировалось во втором триместре – у 2 и в третьем триместре соответственно, причем отмечали острую форму многоводия.

Анализ полученных результатов свидетельствует на значимую связь неблагоприятного вариантного аллеля «G» полиморфизма (rs612242) гена ИЛ-17, способствующий к замене C на G в аминокислотной последовательности, с развитием полигидрамниона острой формы у беременных. Установлено, что риск развития многоводия у беременных в случае наличия в геноме вариантного аллеля G полиморфизма увеличен в 7,8 раз (OR=7,8).

Следует отметить, что гетерозиготный генотип C/G полиморфизма rs612242 гена ИЛ-17 является генетической детерминантой, являющиеся фактором предрасположенности к развитию многоплодия, повышающей ее риск в 7 раз (OR=7,8).

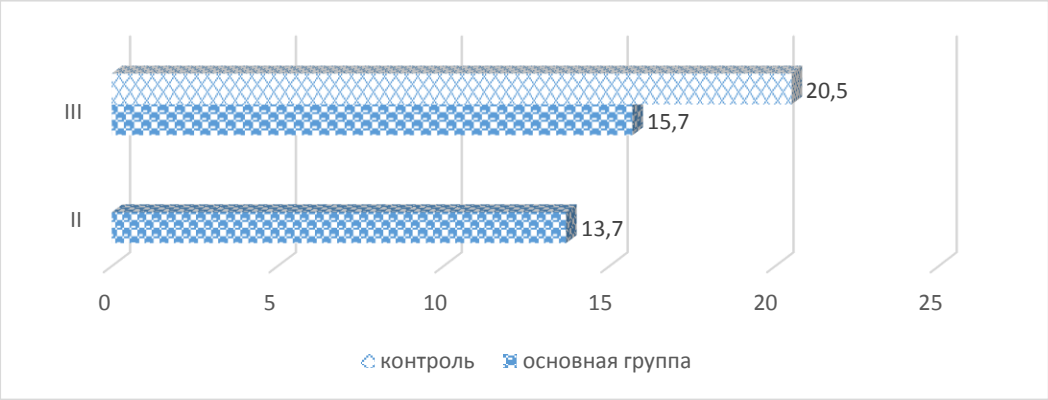

Рис.1. Показатель выявляемости неблагоприятного аллельного варианта гена ИЛ-17 у беременных основной и контрольной группы с учетом триместров

Как видно из рисунка, с учетом триместров течения беременности в группе беременных контрольной группы с физиологическом течении нефункциональный аллель G выявлялся в 20,5% (8/39) в третьем триместре. Тогда как у беременных основной группы с многоводием неблагоприятный аллельный вариант G гена ИЛ -17 во втором триместре выявлялся в 13,7% случаев (7/51), а в третьем триместре - в 15,7% случаев (8/51) соответственно.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что с носительством неблагоприятного аллеля G гена ИЛ-17 риск развития многоводия может наблюдаться ранее, т.е. во втором триместре, что представляет возможность развития акушерских осложнений. В такой ситуации важная роль отводится фоновым заболеваниям-как заболевание МПС, эндокринопатия, или заболевания крови, которые являются провоцирующими факторами, способствующие развитию многоводия у беременных.

Нами проанализирована оценка выевляемости ожидаемой и наблюдаемой частоты генотипов изучаемых полиморфных генов, потенциально ассоциированных с развитием и патогенезом заболеваний в соответствии распределения частот равновесию Харди-Вайнберга (ХВ).

Таблица 3. Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма (rs612242) гена ИЛ-17 в основной группе беременных с многоплодием

Генотипы	частота генотипов		χ^2	P
	Наблюдаемая	ожидаемая		
C/C	70,6	56,07	0,66	
C/G	21,57	37,6	0,303	
G/G	7,8	6,3	0,035	
Всего	100,00	100,00	1,34	**0,25**

Как следует из таблицы , показатели частоты распределения генотипов по РХВ полиморфизма rs612242 C/G гена ИЛ-17 в основной группе беременных с многоводием показали, что наблюдаемая частота благоприятных генотипов C/C составило-70,6%, наблюдаемые гетерозиготные генотипы C/G – 21,57 и мутантные гомозиготные генотипы – G/G–7,8% случаев соответственно, тогда как ожидаемая частота благоприятных генотипов снижалось в 1,3 раза и составило-56,07%, а гетерозиготные генотипы повышались в 1,6 раза и составило–37,6% случаев и ожидаемые гомозиготные мутантные генттипы G/G составили - 6,3% случаев.

Полученные данные свидетельствуют, что частота ожидаемости явления многоплодия у беременных с гетерозиготными вариантами C/G гена ИЛ-17 повышается в 1,6 раза соответственно. Полученные результаты имеют статистически достоверный характер. (P <0,05)

Результаты исследования проанализированы в группе контрольных пациенток с физиологическим течением беременности (таблица 4). Тогда как в группе контроле, наблюдаемая частота функциональных генотипов C/C регистрировалось в 79,49%, а ожидаемая – 60,6%, гетерозиготный вариант C/G гена ИЛ-17 наблюдалось – в 20,5% случаев, а ожидаемая – в 34,5% случаев, что в 1,7 раза повышалось по сравнению с показателями с наблюдаемыми генотипами, (P <0,05). Тогда как неблагоприятный генотип G/G в наблюдаемой частоты не встречалось, однако в ожидаемой показало – 4,9 случаев. Полученные данные имеют важное значение в прогнозирование риска развития акушерских осложнений, в частности многоводия. (таблица 4).

Таблица 4. Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма rs612242 гена ИЛ-17 в контрольной группе беременных с без многоплодия :

Генотипы	частота генотипов		χ^2	P
	Наблюдаемая	ожидаемая		
C/C	79,49	60,6	0,805	
C/G	20,5	34,5	0,184	
G/G	0	4,9	0,011	
Всего	100,00	100,00	0,05	**0,82**

Сравнительным анализом ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов данного полиморфизма выявлено статистически значимого отклонения показателей (P <0.05) во всех исследуемых группах. Данный факт указывает на соответствие наблюдаемой доли генотипов в изучаемых выборках равновесию Харди-Вайнберга.

Таким образом, аллель G и гетеро/гомозиготные генотипы C/G полиморфизма гена ИЛ-17 являются значимыми маркерами повышенного риска развития многоводия у беременных в узбекской популяции. (P<0.05). Аллель C и функционально благоприятный генотип C/C являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии (χ^2=3.32; P<0.19;OR=0.62;95%CI 0.23-1.66).

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у беременных с носительством аллельного варианта G и гетерозиготного C/ G гена ИЛ-17 имеется риск формирования многоводия.

Таким образом, результаты опубликованных в литературе и проведенных нами собственных исследований свидетельствуют о том, что провоспалительный цитокин IL-17 играет важную роль в развитии многоводия у беременных. ИЛ-17 – представляет мембранный гликопротеин, являющиеся

сильным агентом, индуцирует созревание $CD34^+$-гематопоэтических предшественников в нейтрофилы. Его рецептор и интерлейкин играют важную роль во многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит. Так, способность пациента продуцировать IL-17 может быть определяющим фактором тяжести аутоиммунных заболеваний в организме беременных.

Выводы

1. Анализ полиморфизма генотипов (rs612242) гена ИЛ-17 показал, что функциональный генотип C/C гена ИЛ-17 в контрольной группе выявлялся в 79,5% случаях (31/39) , тогда как в основной группе составил – 70,6% случаев (36/51) , что в 1,1 раз было ниже по сравнению контрольной группы. (P <0,05). (χ^2=3,31; p<0,19; OR=0,62; 95%CI 0,23-1,66)
2. Полученные данные свидетельствует о том, что носительство неблагоприятного аллеля G (rs 612242) C/G гена ИЛ-17 может явиться диагностическим маркером предрасположенности к формированию многоводия, повышающей ее риск в 2 раза (OR=2,0).

Таким образом, аллель G и гетеро/гомозиготные генотипы C/G полиморфизма гена ИЛ-17 являются значимыми маркерами повышенного риска развития многоводия у беременных в узбекской популяции. (P<0.05). Такие показатели как аллель C и гомозиготное сочетание CC является подтвержденным факторами защиты от возникновения данных состояний (χ^2=3.32; P<0.19;OR=0.62;95%CI 0.23-1.66).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аульченко Ю.С., Аксенович Т.П. Методологические подходы и стратегии картирования генов, контролирующих комплексные признаки человека. // Вестник ВОГиС. -2006 – 10 (1) – с. 189-202.
2. Багдасарян А. А., Лещенко О. Л. Клинико-морфологические аспекты при беременности, осложненной гидрамнионом // Актуальные вопросы акушерства. — Ереван, 1987. — С. 66 —71.
3. Джумакулиев Г.П. Патоморфология плодных оболочек, плаценты и пуповины при мало- и многоводии у женщин в условиях Туркменистана: / Автореф. дирГ. кан. мед. наук //Каф. пат. анат. Туркменского мед. института МЗ Туркменистана, Ашгабат^ 1994. 27с.
4. Донских Н.В. Материалы и гистофизиологии и гистологии амниотической оболочки человека и некоторых млекопитающих. / Афтореф. дисс. докт. мед. наук. — Новосибирск. 1967. — 23с.
5. Каули А., Пига М., Флорис А., Матье А. (01.10.2015). «Современный взгляд на роль оси интерлейкин-23/интерлейкин-17 в воспалении и заболевании (хронический артрит и псориаз)». // Иммуномишени и терапия. 4:185–90. doi:10.2147/ITT.S62870. ПВК 4918258. PMID27471723.
6. Козлова С.И., Демикова Н.С., Прытков А.Н. Мониторинг врожденных пороков развития: / Учебное пособие для врачей. М. - 2000. С. 34.
7. Кондратьев А.А. Применение низкоинтенсивного инфракрасного излучения в комплексном лечении женщин с многоводием инфекционного генеза: Автореф. дисс. канд. мед. наук. / ГУ Ивановск. НИИ мат. и детства им. В.Н. Городкова МЗ РФ. Иваново, 2001. -9-19с.
8. Радьков О.В., Коричкина Л.Н., Сизова О.В., Вольф Ю.В., Парамонова Е.К. Полиморфизмы генов цитокинов и восприимчивость к ранней и поздней преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. ;
9. Сташкевич, Д.С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения. — Челябинск: Цицеро, 2016.
10. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. / М. Медицина. 1990. - 240с.
11. Якушенко В.Е. Интерлейкин-18. Биологические эффекты и перспективы клинического применения: / Дис. … д-ра мед. наук. — Новосибирск; 2012.
12. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic Targeting of IL-17 and IL-23 Cytokines in Immune-Mediated Diseases. Annu Rev Med 2016; 67:337–53. doi:10.1146/annurev-med-051914-021944.
13. Gaffen SL, Jain R, Garg A V, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. // Nat Rev Immunol 2014; 14:585–600. doi:10.1038/nri3707.
14. Li Y. Th17 Cells in type 1 diabetes: role in the pathogenesis and regulation by gut microbiome [Text] / Y. Li, Y. Liu, C.Q. Chu // Mediators Inflamm. — 2015.
15. R. Sabat, E. Witte, K. Witte, K. Wolk // Chapter from book IL-17, IL-22 and their producing cells: Role in inflammation and autoimmunity. IL-22 and IL-17: An overview [Text] / — SpringerLink, 2013. — P.11-35.
16. Tengvall S, Che KF, Lindén A. Interleukin-26: an emerging player in host defense and inflammation. // J Innate Immun. 2016;8(1):15–22. Doi: 10.1159/000434646.

Поступила 09.07.2022