

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՖԱՐԻԶԱ ԹՈՒՐՍՈՒՆԲԱԵՅԻ ԽԱԼԻՄՈՎԱ

**ԾՆՆԴՈՒՆԱԿ ՏԱՐԻՔԻ ԿԱՆԱՆՑ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ
ԱՌՈՂՋՈՒԹՅՈՒՆԸ. ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ԿԼԱՍՏԵՐԱ-ՊՈՊՈՒԼՅԱՑԻՈՆ
ՄՈՏԵՑՈՒՄԸ**

ԺԴ.00.10 – Ախտաբանական և նորմալ ֆիզիոլոգիա
մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի հայցման

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 2018

Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци

ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА

**РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО
ВОЗРАСТА: КЛАСТЕРНО-ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ
А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.00.10 – Патологическая и нормальная физиология

ЕРЕВАН - 2018

Ատենախոսության թեման հաստատված է Լիպեցկի պետական մանկավարժական համալսարանի Գիտական խորհրդում

Գիտական խորհրդատուներ՝

բ.գ.դ., պրոֆեսոր Շուքուրով Ֆ.Ս.

բ.գ.դ., պրոֆեսոր Գուլին Ա.Վ.

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

ՀՀ գիտության վաստակավոր գործիչ,

բ.գ.դ., պրոֆեսոր Խուրավերդյան Դ.Ն.

ՏՀ ԲԳԱ ակադեմիկոս, ՏՀ գիտության և

տեխնիկայի վաստակավոր գործիչ,

բ.գ.դ., պրոֆեսոր Դոդխոնա Ս.Ֆ.

բ.գ.դ., պրոֆեսոր Ազնաուրյան Ս.Ա.

Առաջատար կազմակերպություն՝

Ֆեդերալ պետական բյուջետային գիտական

հաստատություն «Պ.Կ. Անդխինի անվան նորմալ

ֆիզիոլոգիայի գիտահետազոտական

ինստիտուտ»

Պաշտպանությունը կայանալու է 2018թ. մարտի 15-ին ժամը 15⁰⁰-ին Երևանի

Ս. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գործող ԲՈՂ-ի 026 «Տեսական բժշկություն» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0025, ք. Երևան, Կորյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի Ս. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքվել է 2018թ. փետրվարի 9-ին:

Մասնագիտական խորհրդի
գիտական քարտուղար



կ.գ.դ., պրոֆեսոր Ա.Ս. Տեր-Մարկոսյան

Тема диссертации утверждена на Ученном совете Липецкого государственного педагогического университета

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,

профессор **Шукуров Ф.А.**

доктор медицинских наук,

профессор **Гулин А.В.**

Официальные оппоненты:

заслуженный деятель науки РА,

доктор медицинских наук,

профессор **Худавердян Д.Н.**

Академик АМН РТ, заслуженный деятель науки и

техники РТ, д.м.н., профессор **Доджоева М.Ф.**

доктор медицинских наук,

профессор **Азнаурян С.А.**

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина»

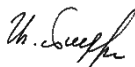
Защита диссертации состоится 15 марта 2018 г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета 026 «Теоретическая медицина» ВАК РА при Ереванском государственном медицинском университете им. М. Гераци (0025, Ереван, ул. Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГМУ им. М. Гераци

Автореферат разослан 9 февраля, 2018 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,



д.б.н., профессор А.С. Тер-Маркосян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Из общей проблемы здоровья репродуктивного здоровья выделяется своей общественно-политической значимостью. При этом, анализ данных отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что охрана репродуктивного здоровья женщин является одной из важнейших медико-социальных проблем государственного значения, поскольку женское репродуктивное здоровье является главным потенциалом воспроизводства населения страны, ее демографическим ресурсом, без которого невозможен ни экономический, ни социальный рост государства (Данишевский К.Д. 2013; Аполихин О.И. и соавт., 2015; Lassi Z.S. et al., 2016). Многие из проблем и тенденций, связанных рождаемостью и репродуктивным здоровьем населения, приобретают актуальность не только на территории России, но и во многих других странах СНГ, в том числе в Республике Таджикистан (Касымова М. К., 2005; Мухамадиева, С.М. и соавт., 2007; Ахмедов А.А. и соавт., 2010).

В настоящее время особое значение имеет установленная связь нарушений репродуктивной функции женского организма с его расовыми и этническими признаками, климато-географическими, социально-экономическими и экологическими условиями, в которых проживает женщина (Dadvand P. et al., 2014; Wakeel F. et al., 2014).

Как показывают многочисленные исследования, у представителей различных этнических групп в процессе эволюции под воздействием естественного отбора, а также под влиянием разнообразных условий окружающей среды, формировались и наследственно закреплялись присущие только им структурно-функциональные черты, которые имели приспособительное значение, определяли антропологический тип и влияли на репродуктивную функцию (Heun H. et al., 2013; Sletner L. et al., 2013; Sonecha S. et al., 2014; Harris R. et al., 2015; Liu J.J. et al., 2016).

Несмотря на достигнутые успехи, проблемы сохранения беременности пока еще далеки от окончательного решения (Борисова О.И., 2008; Kiely M. et al., 2011). Одним из актуальных направлений исследования остаются популяционные особенности гормонального обеспечения репродуктивных функций. Нарушения репродуктивной функции у женщин (бесплодие, невынашивание беременности, мертворождение и др.) чаще всего связаны с эндокринной патологией. Например, в структуре бесплодного брака на долю эндокринного женского бесплодия приходится около 30-40% (Елифанов А.В. и соавт., 2014).

Новые перспективные направления по оценке здоровья населения перед современной медицинской наукой открывает популяционная генетика человека. В настоящее время доказана связь между популяционно-генетическими и демографическими характеристиками населения, определяющими их генофонды и различные виды патологии репродукции (Чурносов М.И., 1997; Иванов В.П., 2003; Коновалова С.Г. и соавт., 2005). В научной литературе еще не получили должного освещения вопросы влияния генетических характеристик на состояние репродуктивного здоровья женщин, а имеющиеся данные часто имеют противоречивый характер (Пахомов С.П., 2006). Исследование роли иммуногенетических факторов при нарушении процессов репродукции считается перспективным с точки зрения прогнозирования нарушений репродукции и борьбы с бесплодием, но этот аспект исследования проблемы еще далек от окончательного раскрытия роли иммуногенетики в формировании репродуктивного здоровья. Иммунология репродукции, с одной стороны, требует углубленной расшифровки иммунологических механизмов, а с другой стороны, нуждается в надежных маркерах иммунопатологических состояний, ассоциированных с нарушениями репродукции. Частота сочетания аутоиммунной патологии и нарушений репродукции требует оценки с популяционной точки зрения. На примере антифосфолипидной реакции показана перспективность разработки шкал для количественной оценки риска нарушений репродуктивного здоровья, что позволило бы приступить к созданию и широкому внедрению системы эффективных мер их профилактики.

Особенно актуальными считаются вопросы иммуногенетики, основанные на HLA-генотипировании, которые уже сегодня приносят результаты, активно внедряемые в клиническую практику (Martin J.M. et al., 1993; Choudhury S.R. et al., 2000; Chen S. et al., 2012). Основываясь на успехах иммуногенетики, а также в связи с бурным развитием науки об иммунитете в целом исследование иммунологии репродуктивного процесса, происходящего в женском организме, довольно значительно продвинулось в последние годы и признано одним из наиболее перспективных направлений в решении проблем нарушений репродуктивных функций (Гаджиева И.А. и соавт., 2011; Siristatidis C. et al., 2007; Maaki S.M. et al., 2009). Развитие современного знания о клетках иммунной системы, молекулярных механизмах их взаимодействия, дополненное ростом возможностей диагностических технологий позволяет все глубже проникнуть в суть иммунологических сдвигов, сопутствующих репродукции, и с успехом работать в направлении разработки эффективных терапевтических мероприятий, связанных с этой областью нарушений репродуктивного здоровья (Киселева А.Н. и соавт., 2015; Gleicher N. et al., 2012; Tincani A. et al., 2016).

Развиваются исследования по изучению аутоиммунных процессов, сопутствующих реализации репродуктивных функций, поскольку установлено, что примерно 20% женщин с привычным невынашиванием беременности, осложнениями беременности имеют аутоиммунные нарушения, вызванные антифосфолипидными антителами, имеют высокие показатели антиядерных антител, а также антител к компонентам щитовидной железы (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2010; Al-Saab R. et al., 2014; Kwak-Kim J. et al., 2016).

Все указанные проблемы, несмотря на активную разработку, имеют еще очень много белых пятен, при этом наибольшую актуальность сохраняют вопросы, связанные с разработкой критериев риска нарушений женского репродуктивного здоровья и позволяющие прогнозировать их развитие на донозологическом уровне.

Степень разработанности темы исследований. Репродуктивное здоровье женщин, будучи важнейшей медико-социальной проблемой, довольно детально исследуется с социальной [М.К.Касьева, 2005; М.А.Ласточкина, А.А.Шабунцова, 2007; М.У.Барут et al., 2016; P.Dadvand et al., 2014; A.N.Terava et al., 2008], с экономической [А.А.Ахмедов и др., 2010; К.Д.Данишевский, 2013; М.У.Барут et al., 2016; P.Dadvand et al., 2014], с психологической [М.Киely et al., 2011; К.Ребелло et al., 2014] и с медицинской [М.Киely et al., 2011; P.Steures et al., 2006] точек зрения. В частности, медицинский аспект проблемы, помимо патогенетических характеристик нарушения репродуктивных функций, лечебно-диагностических подходов к проблеме предусматривает изучение рисков указанных патологических состояний [Л.Е.Школьникова, 2008; О.В. Christiansen, 2014; М.Киely et al., 2011; Т.Койунчу et al., 2016; W.H.Kutteh, 2002]. Однако, методологические подходы к подобным прогностическим характеристикам репродукции пока детально не отработаны, как правило, они ограничены описанием факторов риска при отсутствии указаний на их количественные признаки, что составляет самостоятельное актуальное направление исследований. Влияние климато-географических, этнических и экологических факторов на состояние репродуктивного здоровья в популяциях с различной расовой и национальной принадлежностью в последнее время исследуется довольно широко [Е.М. Александрова и др., 2013; Н.Ф. Буралкина, 2007; Э.С. Вемилева, Е.Г. Воронков, 2009; Н.Г. Гамбоева, Н.А. Агаджанян, 2005; С.М.Мухамадиева и др., 2007; L.M. Christian et al., 2013; F. Wakeel et al., 2014]. Однако, как правило, это касается категорий населения, проживающих в экстремальных климатических условиях [В.В. Виноградова, 2012; Т.В. Годовых, 2011; Т.М. Луценко, 2008; И.В. Радыш и др., 2003; M. Carolan-Olah, D. Frankowska, 2014] или при неблагоприятной экологической ситуации [Р.Б. Балтер, 2010; О.И. Борисова, 2008; Е.М. Господынько, М.А. Степчук, 2010] или в виде замкнутых этнических групп [Н.В.Ермакова, 2007; Л.Ф.Шолохов и др., 2013]. Гораздо реже речь идет о популяционном принципе как обязательном компоненте характеристики репродуктивного здоровья с учетом особых диапазонов

физиологических норм. Связь между гормональным статусом женщины и нарушениями репродукции к настоящему времени исследована довольно полно на всех этапах гестационного процесса [И.М.Вихляева, 2006; В.М.Сидельникова, 2007; Н.Д.Фанченко, Е.В.Екимова, 2007; B.Dai et al., 2003; E.Gailly-Fabre et al., 2015], во все фазы циклических изменений в организме женщины, связанных с овуляцией [Н.А.Болдоносова, Е.Б.Дружинина, 2014; И.М. Вихляева, 2006; О.В. Волкова и др., 2003; К.Poppe, В.Velkeniers, 2002]. Именно эта категория исследований позволяет эффективно бороться с бесплодием, используя экстракорпоральное оплодотворение [P.Steures et al., 2006; A.Tejera et al., 2005], со всем разнообразием физиологически обусловленных и патологически значимых гормональных сдвигов, влияющих на репродуктивное здоровье [А.Н.Караченцев, Г.А.Мельниченко, 2006; И.О.Маринкин и др., 2012; Д.А. Ходжамурадова, Т.А.Назаленко, 2012]. Столь же эффективно решаются на современном уровне задачи расшифровки иммунных механизмов, ассоциированных с состоянием репродуктивного здоровья. При этом роль иммунологических сдвигов в развитии нарушений репродуктивной функции у женщин исследователями рассматривается в нескольких аспектах: с позиций иммуногенетики [О.Н. Беспалова и др., 2006; А.Н. Киселева и др., 2015; S.Chen et al., 2012; S.R. Choudhury, L.A.Кnapp, 2000; М.М.Clark et al., 2017; M.Lopez-Botet et al., 2000], обеспечения течения репродуктивного процесса отдельными клетками [О.В.Волкова и др., 2003; G.Chaouat et al., 2005; A.Erlebacher, 2013; Т.Т.Jiang et al., 2014; S.K.Lee et al., 2015; S.M.Maaki et al., 2009; C.Siristatidis, S.Bhattacharya, 2007], молекулярными факторами иммунной системы [P.Merviel et al., 2001; L.G.Nardo, 2005; C.Print et al., 2004; L.A.Sallamonsen, G.Nie, 2002; J.R.Sherwin et al., 2002] и влияния аутоиммунного компонента на течение и исходы беременности [Ю.Э.Доброхотова и др., 2010; R.Al-Saab, S.Haddad, 2014; W.H.Kutteh, 2002; J.Kwak-Kim et al., 2016]. В то же время, несмотря на достигнутые успехи, вопросы прогнозирования гормональных и иммунных нарушений, угрожающих репродуктивному здоровью, особенно на уровне широкомасштабных скрининговых исследований, пока еще находятся на стадии решения.

С этой точки зрения особого внимания заслуживают первые попытки перейти на количественный уровень оценки отдельных факторов риска нарушений репродуктивной функции у женщин путем внедрения шкал, интегрирующих наиболее информативные критерии риска. Первые такие попытки сделаны, например, английскими учеными для оценки патогенетического значения антифосфолипидного синдрома в нарушении женского репродуктивного здоровья [M.L. Bertolaccini, G. Sanna, 2016; K.Otomo et al., 2012; S.Sciascia et al., 2011].

Цель исследования: апробировать кластерно-популяционный подход к оценке риска нарушений репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста в российской и таджикской популяциях и разработать количественные критерии такой оценки на донозологическом этапе.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Уточнить физиологические нормы и выявить популяционные особенности у женщин фертильного возраста российской и таджикской популяций с учетом иммуногенетических признаков, данных гормонального и иммунного статуса.
2. На основе информативных иммуногенетических, гормональных и иммунологических признаков провести кластерный анализ популяций российских и таджикских женщин для выявления особенностей, ассоциированных с благо-приятным и неблагоприятным акушерским анамнезом.
3. Охарактеризовать гормональный статус женщин российской и таджикской популяций, входящих в группы риска нарушений репродуктивной функции, для выявления количественных сдвигов со стороны гормонов, ассоциированных с репродуктивным процессом.
4. Охарактеризовать иммунный статус женщин российской и таджикской популя-

ций, входящих в группы риска нарушений репродуктивной функции, для выявления количественных сдвигов со стороны клеток иммунной системы и иммуноглобулинов разных классов, ассоциированных с репродуктивным процессом.

5. Охарактеризовать аутоиммунный компонент у женщин российской и таджикской популяций, входящих в группы риска нарушений репродуктивной функции, для выявления количественных сдвигов со стороны аутоантител, потенциально влияющих на репродуктивный процесс.
6. Создать систему интегральной оценки риска нарушений репродуктивного здоровья у женщин российской и таджикской популяций, разработать алгоритмы ее использования и апробировать эту систему на когорте нерожавших женщин с последующим наблюдением в катамнезе.

Научная новизна исследования

Впервые на достоверно большом клиническом материале представлены методологические подходы к оценке риска нарушений репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста в российской и таджикской популяциях и разработаны количественные критерии такой оценки на донозологическом этапе.

В процессе выполнения исследований впервые:

- определены уточненные физиологические нормы по содержанию в крови гормонов, показателей иммунного статуса и аутоиммунного процесса с учетом принадлежности женщин к российской или таджикской популяциям;

- показана высокая эффективность популяционно-кластерного подхода в анализе нарушений репродуктивного здоровья женщин и определении маркеров риска таких нарушений;

- установлено, что популяции российских и таджикских женщин характеризуются разными маркерами риска нарушений репродукции;

- подтверждено, что набор неблагоприятных для репродуктивного здоровья аллельных вариантов, в частности, генов HLA-DRB1*04 и HLA-DQA1*0103, сочетается с нарушениями репродукции независимо от популяционной принадлежности женщины;

- показано, что в популяции российских женщин, имеющих нарушения репродуктивной функции, можно выделить две группы риска, в одной из которых преобладают иммунологические изменения, в том числе и аутоиммунные, а в другой имеются гормональные сдвиги;

- показано также, что в популяции таджикских женщин с нарушением репродуктивной функции в одной из групп риска преобладает сочетание иммунологических сдвигов, отличающиеся по характеру от таковых у российских женщин, а в другой группе риска наблюдаются аутоиммунные сдвиги, характерные для антифосфолипидных реакций;

- определены критериальные диапазоны отклонений каждого информативного показателя в каждой популяции женщин с нарушениями репродуктивных функций;

- для каждой из 4-х групп риска разработаны интегральные маркеры нарушений репродукции, установлены диапазоны прогностически значимых величин этих маркеров, доказана их прогностическая эффективность.

Научно-практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы вытекает из нескольких обстоятельств. Во-первых, понятие "репродуктивное здоровье" в результате проведенных исследований приобретает некие конкретные черты, поскольку показана целесообразность дифференцированной оценки сочетания ведущих факторов риска. Во-вторых, было установлено, что сочетание ведущих факторов риска из числа гормональных и иммунных признаков нарушений репродукции проявляет зависимость от популяционной принадлежности женщин, а достоверность этого заключения косвенным образом подтверждается отсутствием подобной зависимости в тех случаях, когда речь идет о проявлениях полиморфизма генов с уже известной ролью в репродуктивном процессе.

Очень важной фундаментальной составляющей проведенных исследований является использование популяционно-кластерного подхода, основанного на дискриминантном и кластерном анализе двух популяций женщин разных национальностей из разных климато-географических зон с разными этническими характеристиками, что было предусмотрено дизайном исследования. Не меньшее теоретическое значение имеет разработка методики определения интегральных показателей с использованием регрессионного анализа.

Практическая значимость данной работы связана с подготовкой для внедрения в клиническую практику новых критериев оценки риска нарушения репродуктивных функций в каждой испытуемой популяции в виде интегральных маркеров нарушения репродукции (ИМНР) с их прогностически значимыми количественными характеристиками. Полученные в исследовании данные позволяют сформулировать стратегию разработки способов определения маркеров и апробировать их на категориях нерожавших женщин, а также создать алгоритм проведения таких диагностических исследований.

Положения, выносимые на защиту

1. Популяционно-кластерный подход к оценке лабораторных данных на основе уточненных референсных значений позволяет формировать группы риска нарушения репродуктивного здоровья у женщин российской и таджикской популяций на донозологическом этапе.
2. У женщин российской популяции на основе кластерного анализа в сочетании с клинико-лабораторными данными можно выделить две группы риска с различными признаками нарушений репродуктивного здоровья.
3. У женщин таджикской популяции на основе кластерного анализа в сочетании с клинико-лабораторными данными можно выделить две группы риска с различными признаками нарушения репродуктивного здоровья, отличных от таковых в российской популяции.
4. Разработанные в процессе исследований интегральные маркеры нарушений репродукции (ИМНР) с высокой прогностической значимостью указывают на нарушение репродуктивного здоровья в каждой группе риска из числа женщин разных популяций.
5. Апробация ИМНР на группе нерожавших женщин в составе каждой популяции подтвердила прогностическую эффективность такой оценки риска нарушений репродуктивных функций.

Внедрение результатов исследования в практику: Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс в качестве лекционного материала и материала для практических занятий со студентами по разделу физиологии репродукции на кафедре нормальной физиологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали Ибни Сино; на кафедре медико-биологических дисциплин ФГБ ОУВПО «Липецкий государственный педагогический университет»; на кафедре медицинской биологии с курсом инфекционных болезней Медицинского института Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина; на кафедре физиологии Карагандинского Государственного медицинского университета; на кафедре нормальной физиологии Ижевской государственной медицинской академии; на кафедрах нормальной физиологии, акушерства и гинекологии медицинского факультета Киргизско-Славянского университета им. Б.Н.Ельцина.

Внедрено в форме методических рекомендаций для совершенствования методов оценки репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста: «Общая характеристика исследований по изучению репродуктивной функции женщин фертильного возраста» (по решению Ученого совета факультета педагогики и психологии ФГБОУ ВПО «ЛПГУ», г. Липецк, протокол №4 от 26 декабря 2014г.); «Региональные показатели гормонального и иммунного статуса в оценке донозологических состояний репродуктивной функции женщин фертильного возраста в условиях Таджикистана» (по решению Министерства здравоохранения и социальной защиты населения

Республики Таджикистан, протокол № 3-44, от 23.02.2017г.).

В практической деятельности Республиканского центра репродуктивного здоровья министерства здравоохранения и социальной защиты Республики Таджикистан, во врачебной практике акушеров-гинекологов и врачей смежных специальностей, а также в исследованиях по изучению нарушений женской фертильности различного генеза.

Апробация работы: Материалы диссертации доложены на: Второй Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций», Бодрум (Турция), 2012г.; VI, VII и X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России», Анапа, 2012, 2013 и 2016гг.; Научной конференции с международным участием «Центральные и периферические механизмы эмоционального стресса», Душанбе (Таджикистан), 2012г.; V Международной научно-практической конференции Полесского государственного университета, Пинск (Беларусь), 2013г.; Международной заочной научно-практической конференции «Актуальные проблемы естественных наук», Тамбов (Россия), 2013г.; 61-64-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Медицинская наука и образование», Душанбе (Таджикистан), 2013-2016 гг.; VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России», Анапа (Россия), 2014г.; IV, V съездах физиологов СНГ, Москва – Сочи, 2014, 2016гг.; Международной заочной научно-практической конференции «Актуальные проблемы естественных наук», Тамбов (Россия), 2014 г.; XVI, XVII Всероссийском симпозиуме «Эколого-физиологические проблемы адаптации», Москва-Сочи, 2015г., Москва-Рязань, 2017г.; IV Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций», Москва, 2015г.; V съезде акушеров-гинекологов Республики Таджикистан, Душанбе (Таджикистан), 2016г.; 23 съезде физиологов Российского физиологического общества имени И.П. Павлова, Воронеж, 2017г.; 65-й годичной международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире», Душанбе, 2017 г. Результаты исследования отражены в ежегодных отчетах (2011-2017гг.) научно-исследовательской работы кафедры нормальной физиологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино.

По теме диссертационной работы 1 патент на изобретение (ТJ-868 от 27.12.2017г.) и принято к рассмотрению 1 патент (Россия), 1 монография.

Степень достоверности результатов исследования: Достоверность и объективность полученных результатов определяются выверенным дизайном исследования, репрезентативностью изучаемой выборки, использованием адекватных методов исследования и современными методами статистической обработки полученных данных.

Личное участие диссертанта: Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора на всех этапах работы: при постановке цели и задач, при разработке методологии исследования, при сборе первичных данных, при обработке, анализе и обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи.

Публикации: По теме диссертации опубликованы 55 работ, в том числе 33 статей.

Объем и структура диссертации: Диссертация изложена на 311 страницах машинописного текста и состоит из введения и 6 глав (обзор литературы, методология и организация исследования, 4 глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 91 рисунком, 36 таблицами. Библиографический указатель содержит 343 источника, из них 110 отечественных и 243 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа выполнялась по плану научной темы кафедры нормальной физиологии Таджикского государственного медицинского университета им.Абуали ибни Сино «Состояние центральной нервной системы, высшей нервной деятельности и иммунного статуса человека при различных стрессах» (номер госрегистрации 0109 ТД 769) и «Функциональные резервы и стрессоустойчивость организма: оценка и прогнозирование» (номер госрегистрации 0113 ТД00294), в рамках Стратегического плана Республики Таджикистан по репродуктивному здоровью населения на период до 2014г. (постановление Правительства Республики Таджикистан от 31 августа 2004г. № 348) и Национальной стратегии здоровья населения Республики Таджикистан на период 2010-2020гг. (постановление Правительства Республики Таджикистан от 2 августа 2010 года №368), в рамках Международных научных исследований СНГ, проводимых ФГБОУ ВО «Липецкий государственный педагогический университет», кафедра медико-биологических дисциплин, г. Липецк, Россия, и Таджикским государственным медицинским университетом имени Абуали ибни Сино (Республика Таджикистан).

Для реализации поставленной цели была подобрана группа из 1025 клинически здоровых женщин, из них 515 человек проживали на территории России, а 510 женщин - на территории Республики Таджикистан. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

У всех женщин проводился забор венозной крови с целью HLA-типирования методом молекулярно-генетического анализа и определения диапазона нормативных значений показателей гормонального и иммунного статуса, наличия аутоантител и других признаков антифосфолипидных реакций в каждой популяции.

Женщины обеих популяций прошли детальное лабораторное обследование на состояние гормонального статуса (содержание в крови фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, эстрогена, прогестерона, тестостерона, дигидроэпиандростерона, 17-ОН-прогестерона, тиреотропного гормона, общего трийодтиронина, общего тироксина, кортизола), иммунного статуса (доля в крови Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, ЕКТ, естественных киллеров, В-лимфоцитов, уровней IgM, IgG, IgA), наличие аутоиммунного компонента (содержание в крови IgG-аутоантител к к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, суммарным фосфолипидам, β 2-гликопротеину-1, аннексину V, протромбину, волчаночного антикоагулянта).

При выполнении лабораторных исследований использовались: метод молекулярно-генетического анализа (ПЦР) для типирования аллельных вариантов генов HLA II класса (локусов DRB1, DQA1, DQB1); метод непрямого иммуоферментного анализа для определения в сыворотке крови гормонов, иммуноглобулинов, аутоантител; метод проточной цитофлуориметрии для фенотипирования лимфоцитов в цельной крови; экспресс-Люпус-тест и лебетоксовый тест для обнаружения волчаночного антикоагулянта в плазме крови.

Статистическая обработка данных проводилась на основе программ SPSS и включала дискриптивную статистику, дискриминантный, кластерный, регрессионный, однофакторный дисперсионный анализ, расчет 95% доверительных интервалов, построение ROC-кривых.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждения

На первом этапе исследования проводилось уточнение физиологических норм и выявление популяционных особенностей у женщин фертильного возраста российской и таджикской популяций с учетом иммуногенетических признаков, данных гормонального и иммунного статуса. Используя интерактивный анализ данных OLAP-куб, получены диапазоны референсных значений, при этом было установлено, что в целом диапазон колебаний референсных значений показателей в данных исследованиях был

несколько уже, чем это указывается в источниках литературы, что вполне объяснимо ограничениями популяционной принадлежности женщин (табл. 1).

Таблица 1.

Дизайн исследования

Этапы	Объем	Показатели и методы исследования
1. Уточнение физиологических норм гормональных и иммунологических показателей и выявление популяционных особенностей у женщин фертильного возраста российской и таджикской популяций	510 рус 515 тадж	Интерактивный анализ данных OLAP-куб.
2. Кластерный анализ популяций российских и таджикских женщин для выявления особенностей, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным акушерским анамнезом	81 рус 84 тадж	Дискриминантный анализ Кластерный анализ
3. Оценка гормонального статуса женщин различных популяций, входящих в группу риска по нарушению репродуктивной функции	53 рус 56 тадж	Определение содержания в плазме крови гонадотропинов - фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, прогестерона, 17-ОН-прогестерона (17-ОП); тиреоидных гормонов - тиреотропного гормона (ТТГ), общего трийодтиронина (Т3), общего тироксина (Т4); андрогенов - тестостерона, дигидроэпиандростерона (ДГЭА-С); стероидного гормона - кортизола.
4. Изучение иммунного статуса у женщин российской и таджикской популяций, относящихся к группе риска по нарушению репродуктивной функции	53 рус 56 тадж	Распределение антигенов HLA I класса (A, B, C), определение полиморфных аллелей локусов HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1. Определяление фенотипов Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, ЕКТ, естественных киллеров, В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов M, G, A.
5. Определение особенностей аутоиммунного компонента у российских и таджикских женщин из группы риска нарушению репродуктивной функции	53 рус 56 тадж	Определение уровня аутоантител к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, суммарная концентрация антифосфолипидных антител класса IgG к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидиоловой кислоте, антител к кофакторам: β -2-гликопротеину-I и аннексину-V, протромбину, антикоагулянтов волчаночного типа.

6. Разработка системы интегральной оценки риска нарушений репродуктивного здоровья у женщин различных популяций	53 рус 56 тадж	Регрессионный анализ Однофакторный дисперсионный анализ (ONE WAY ANOVA)
7. Апробация алгоритмов интегральной оценки риска нарушений репродуктивного здоровья на когорте нерожавших российских и таджикских женщин с последующим катамнезом	26 рус 29 тадж	Катамнестическое наблюдение

В популяции российских женщин референсные значения показателей для андрогенов крови и гормонов щитовидной железы были несколько ниже общепринятых величин, а в популяции таджикских женщин уровень андрогенов в крови, наоборот, был выше, а содержание гормонов щитовидной железы, за исключением трийодтиронина, соответствовало общепринятым стандартам.

Отклонения по референсным значениям показателей иммунного статуса от стандартного диапазона не были очень значительными. В российской популяции женщин несколько выше были показатели процента Т-хелперов, ЕКТ, естественных киллеров, уровня IgM при более узком диапазоне их колебаний. В таджикской популяции наиболее значительное отклонение в пользу повышения давала только доля Т-хелперов в крови. Референсные значения аутоиммунного компонента как в популяции российских женщин, так и у таджикских женщин несколько превышали таковые, показанные в рекомендациях других авторов с той только разницей, что у российских женщин были более высокими уровни аутоантител к компонентам щитовидной железы и к протромбину, а у таджикских женщин был отмечен рост уровней всех тестируемых аутоантител.

Ориентируясь на уточненный нормативный интервал с отклонением от средних

Значений на величину одного среднеквадратичного отклонения, в каждой популяции были отобраны группы женщин, лабораторные показатели которых не выходили за рамки референсных значений более чем по 80% тестов, но имели различия в акушерском анамнезе:

1) рожавшие женщины, у которых беременность/беременности закончились рождением в срок здоровых детей (группа контроля с сохранной репродуктивной функцией) – по 28 человек как в российской, так и в таджикской популяции;

2) рожавшие женщины, у которых в анамнезе имелись беременность/беременности, закончившиеся преждевременными родами, невынашиванием плода, мертворождением (группа риска с нарушениями репродуктивной функции) – в российской популяции 53 человека, в таджикской популяции 57 человек;

3) нерожавшие женщины, планирующие беременность и предназначенные для наблюдения акушером-гинекологом в течение последующих трех лет после лабораторного обследования (группа для апробации предлагаемых в работе способов прогнозирования риска нарушений репродуктивной функции) – в российской популяции 26 человек, в таджикской популяции 29 человек.

Далее в указанных группах определялись популяционные различия по набору гормональных, иммунных признаков, наличию аутоиммунного компонента, иммуногенетическим особенностям (табл. 3).

Таблица 2.

Диапазоны референсных значений показателей гормонального, иммунного статуса и аутоиммунного компонента в крови у женщин различных популяций

Тестируемый лабораторный показатель	Популяция русских женщин		Популяция таджикских женщин	
	Референсные значения, рекомендуемые в литературе	Уточненные референсные значения	Референсные значения, рекомендуемые в литературе	Уточненные референсные значения
Показатели гормонального статуса				
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), МЕ/л	3,5 - 6,0	3,1 - 6,1	3,5 - 6,0	2,3 - 5,5
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), МЕ/л	4,0 - 9,0	3,4 - 6,2	4,0 - 9,0	3,6 - 6,4
Пролактин, нмоль/л	120 - 500	101,5 - 316,3	120 - 500	121,0 - 224,2
Эстрадиол, пмоль/л	228 - 400	222,6 - 314,6	228 - 400	228,0 - 253,6
Прогестерон, нмоль/л	20 - 90	18,5 - 56,3	20 - 90	20,4 - 38,0
17-ОН-прогестерон (17-ОП), нмоль/л	2,0-3,3	1,5 - 4,1	2,0-3,3	2,0 - 4,6
Тестостерон, нмоль/л	1,5 - 2,5	0,8 - 3,4	1,5 - 2,5	1,3 - 3,3
Дигидроэпиандростерон (ДГЭА-С), нмоль/л	1,3 - 6,0	2,7 - 6,3	1,3 - 6,0	3,0 - 6,8
Тиреотропный гормон (ТТГ), мМЕ/л	0,4 - 4,0	0,3 - 3,57	0,4 - 4,0	0,3 - 2,9
Общий трийодтиронин (общий Т3), нмоль/л	2,0 - 3,3	0,7 - 3,3	2,0 - 3,3	1,3 - 3,3
Общий тироксин (общий Т4), нмоль/л	77 - 142	77,7 - 126,1	77 - 142	78,8 - 120,0
Кортизол, нмоль/л	200 - 400	208,4 - 335,6	200 - 400	214,3 - 341,9
Показатели иммунного статуса				
Т-лимфоциты (CD3+), %	61 - 85	65,4 - 74,2	61 - 85	59,0 - 71,8
Т-хелперы (CD3+CD4+), %	20 - 40	33,3 - 38,1	20 - 40	30,1 - 37,5
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), %	19 - 35	16,8 - 26,8	19 - 35	17,8 - 23,6
ЕКТ (CD3+CD56+), %	1 - 6	2,1 - 6,3	1 - 6	1,0 ± 6,6
Естественные киллеры (CD16+CD56+), %	8 - 18	10,6 - 18,8	8 - 18	8,7 - 20,1
В-лимфоциты (CD19+), %	7 - 17	5,4 - 13,6	7 - 17	6,8 - 18,6
В1-лимфоциты (CD19+CD5+), %	0,5 - 2,1	1,0 - 1,6	0,5 - 2,1	1,2 - 2,4
IgM, мг/мл	0,5 - 1,9	0,7 - 1,7	0,5 - 1,9	0,5 - 1,8
IgG, мг/мл	8 - 16	8,6 - 13,6	8 - 16	9,9 - 15,6
IgA, мг/мл	0,8 - 2,8	1,0 - 2,4	0,8 - 2,8	0,6 - 2,4

продолжение таблицы 2

Показатели аутоиммунного компонента				
IgG-аутоантитела к тиреоглобулину, МЕ/мл	≤ 4,1	4,1 - 4,9	≤ 4,1 МЕ/мл	2,4 - 4,3
IgG-аутоантитела к тиреопероксидазе, МЕ/мл	≤ 18	19,0 - 25,4	≤ 18 МЕ/мл	9,3 - 23,1
IgG-аутоантитела к суммарным фосфолипидам	≤ 10 ЕД/мл	1,3 - 7,1	≤ 10 ЕД/мл	5,7 - 11,9
IgG-аутоантитела к β ₂ -гликопротеину I	≤ 10 ЕД/мл	2,0 - 7,2	≤ 10 ЕД/мл	6,1 - 11,6
IgG-аутоантитела к аннексину V	≤ 5 ЕД/мл	1,0 - 3,2	≤ 5 ЕД/мл	3,1 - 6,3
IgG-аутоантитела к протромбину	≤ 10 ЕД/мл	1,8 - 6,8	≤ 10 ЕД/мл	5,3 - 11,6
Волчаночный аниткоагулянт (Люпус-тест)	0,7 - 1,1 ЕД	0,7 - 1,2	0,7 - 1,1 ЕД	0,4 - 1,6
Волчаночный аниткоагулянт (Лебегоксовый тест)	≤ 3 мин.	0,7 - 2,7	≤ 3 мин.	1,0 - 2,8

Таблица 3.

Показатели гормонального, иммунного статуса и аутоиммунного компонента в крови женщин, принадлежащих различным популяциям

Показатели гормонального статуса	Медиана показателя [минимум, максимум]		p
	российские женщины, n = 107	таджикские женщины, n = 113	
Показатели гормонального статуса			
Фолликулостимулирующий гормон (МЕ/л)	4,8 [1,1; 7,7]	3,9 [0,4; 8,5]	<0,001*
Лютеинизирующий гормон (МЕ/л)	4,5 [1,7; 8,5]	4,9 [1,4; 8,9]	0,121
Пролактин (мМЕ/мл)	132,2 [125,8; 321,0]	208,8 [121,0; 220,0]	0,146
Эстрадиол (пмоль/л)	233,5 [200,9; 302,4]	249,0 [220,3; 253,4]	0,140
Прогестерон (нмоль/л)	24,5 [19,1; 56,7]	34,7 [17,9; 39,3]	0,019*
17-ОП (нмоль/л)	2,6 [0,2; 6,6]	3,1 [0,7; 5,0]	0,015*
Тестостерон (нмоль/л)	2,0 [0,2; 6,6]	2,0 [0,1; 5,2]	0,643
ДГЭАс (нмоль/л)	3,6 [1,7; 6,4]	4,4 [2,0; 8,9]	<0,001*
Тиреотропный гормон (мМЕ/л)	0,8 [0,1; 5,2]	1,3 [0,1; 3,1]	0,007*
Общий трийодтиронин (нмоль/мл)	1,7 [0,1; 7,0]	1,9 [0,1; 3,8]	0,660
Общий тироксин (нмоль/л)	85,5 [81,7; 127,2]	99,7 [78,0; 120,0]	0,102
Кортизол (нмоль/л)	317,4 [207,4; 350,0]	251,0 [244,1; 350,0]	0,310
Показатели иммунного статуса			
T-лимфоциты (CD3+), %	70,4 [64,3; 74,5]	66,1 [55,6; 75,2]	0,156

продолжение таблицы 3

Т-хелперы (CD3+CD4+), %	35,7 [31,0; 40,2]	33,6 [29,9; 39,8]	0,112
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), %	18,7 [16,1; 28,3]	21,2 [13,2; 24,3]	< 0,001*
ЕКТ (CD3+CD56+), %	3,7 [2,1; 7,0]	1,6 [0,9; 6,0]	< 0,001*
Естественные киллеры (CD16+CD56+), %	12,5 [10,0; 20,4]	10,6 [3,2; 22,9]	< 0,001*
В-лимфоциты (CD19+), %	7,0 [4,5; 13,6]	13,2 [7,9; 19,9]	< 0,001*
IgM, мг/мл	1,2 [0,1; 2,1]	1,1 [0,1; 2,7]	0,173
IgG, мг/мл	10,3 [7,9; 13,9]	12,7 [9,9; 16,3]	< 0,001*
IgA, мг/мл	1,9 [0,9; 3,5]	1,2 [0,1; 3,0]	< 0,001*
Показатели аутоиммунного компонента			
IgG-аутоантитела к тиреоглобулину, МЕ/мл	4,6 [4,1; 5,0]	2,8 [2,6; 4,2]	< 0,001*
IgG-аутоантитела к тиреопероксидазе, МЕ/мл	24,0 [10,8; 26,0]	12,3 [10,8; 41,3]	< 0,001*
Суммарные IgG-аутоантитела к фосфолипидам, ЕД/мл	3,5 [1,0; 7,1]	7,1 [5,0; 13,8]	< 0,001*
IgG-аутоантитела к β_2 -гликопротеину I, ЕД/мл	3,6 [1,2; 8,6]	7,3 [5,6; 12,6]	< 0,001*
IgG-аутоантитела к аннексину V, ЕД/мл	2,3 [1,0; 4,3]	4,6 [1,9; 7,5]	< 0,001*
IgG-аутоантитела к протромбину, ЕД/мл	4,2 [1,2; 8,7]	7/0 [4,7; 13,6]	< 0,001*
Волчаночный аниткоагулянт (Люпус-тест), ЕД/мл	0,9 [0,6; 1,5]	1,1 [0,1; 3,9]	0,063
Волчаночный аниткоагулянт (Лебетоксовый тест), мин.	1,4 [0,4; 3,7]	1,9 [0,1; 4,2]	< 0,001*

Примечание: n - число женщин в группе; p - вероятность различий показателей в группах сравнения; * - достоверность различий по критерию Манна-Уитни при $p < 0,005$

Установлено, что между популяциями российских и таджикских женщин существуют достоверные различия в гормональном статусе, которые распространялись, в первую очередь, на уровень фолликулостимулирующего гормона, который был достоверно выше у российских женщин. Кроме того, значимые различия были отмечены для уровней прогестерона, 17-ОН-прогестерона, дигидроэпианโดгена сульфата, тиреотропного гормона, которые были выше у женщин таджикской популяции.

В результате определения возможных различий между иммунным статусом женщин различных популяций было установлено, что содержание в крови Т-лимфоцитов, Т-хелперов, уровень IgM достоверно не различались. Относительное число цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, уровень IgG были выше в популяции таджикских женщин, а число ЕКТ и естественных киллеров, уровень IgA довольно значительно отклонялись в сторону более высоких значений у российских женщин.

Уровень аутоантител к компонентам щитовидной железы был достоверно выше в популяции российских женщин, а уровни аутоантител к белково-липидным компонентам системы гемостаза, характеризующим антифосфолипидные реакции, были выше в таджикской популяции, как и время свертывания крови в лебетоксовом тесте.

Поскольку основным источником аутоантител служит V_1 -субпопуляция лимфоцитов, у женщин обеих популяций было проконтролировано содержание в крови этой категории лимфоцитов. Это исследование показало, что содержание V_1 -лимфоцитов в

крови таджикских женщин почти в 2 раза выше, чем у представительниц российской популяции, что патогенетически можно связать с более высокой предрасположенностью женщин таджикской популяции к аутоиммунным процессам.

Существовали определенные иммуногенетические популяционные различия, более выраженные по локусам гена HLA II класса. При этом особого внимания заслуживали гены, ассоциированные у женщин с нарушениями репродуктивной функции - аллели HLA-DRB1*04, HLA-DQA1*103, HLA-DQA1*301, HLA-DQB1*302. Следующая задача исследования заключалась в проведении кластерного анализа в популяциях российских и таджикских женщин для выявления особенностей, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным акушерским анамнезом на основе информативных иммуногенетических, гормональных и иммунологических признаков.

В российской популяции наблюдению подвергались 81 человек, из них у 28 человек все предшествующие беременности заканчивались рождением здоровых детей, а у 53 человек имелись признаки нарушения репродуктивного здоровья, поскольку в их акушерском анамнезе отмечались либо невынашивание беременности, либо преждевременные роды, либо задержка роста плода, либо наличие мертворожденных детей. В таджикской популяции аналогичное исследование проводилось с участием 85 женщин (28 человек с сохранным репродуктивным здоровьем и 57 человек с нарушениями репродукции).

С помощью дискриминантного анализа и в российской и в таджикской популяции отдельно устанавливались наиболее информативные признаки, позволяющие дифференцировать женщин с сохранным и нарушенным репродуктивным здоровьем. Именно эти признаки были использованы в программе кластерного анализа для классификации данных в каждой популяции.

Кластер 1 (он же группа 1) в популяции российских женщин состоял из репродуктивно здоровых женщин, кластеры 2 и 3 включали женщин с патологическими сдвигами в репродуктивном здоровье, но различающихся по наборам характерных сдвигов показателей (табл. 4).

Таблица 4.

Результаты кластерной обработки информативных показателей крови у российских женщин

Информативные показатели	Центры значений кластеров		
	Кластер 1 n = 28	Кластер 2 n = 27	Кластер 3 n = 26
Прогестерон (нмоль/л)	23,2	23,2	55,0
Эстрадиол (пмоль/л)	232,0	232,0	300,4
Пролактин (мМЕ/мл)	131,1	131,1	310,5
Общий тироксин Т4 (нмоль/л)	85,2	85,2	124,9
Аутоантитела к тиреоглобулину (МЕ/мл)	95,6	95,6	85,0
ЦТЛ, CD3+CD8+ (%)	18,2	21,4	18,2
ЕК, CD16+CD56+ (%)	12,0	15,1	12,0
IgG-антитела к β_2 -ликопротеину (ЕД/мл)	3,2	5,0	3,2

Соответствие групп исследования кластерам:

Кластер 1- 28 женщин с сохраненным репродуктивным здоровьем (группа 1)

Кластер 2- 27 женщин с нарушенным репродуктивным здоровьем (группа 2)

Кластер 3-26 женщин с нарушенным репродуктивным здоровьем (группа 3)

В группе 2 наиболее выраженные сдвиги наблюдались со стороны иммунологических показателей - возрастало число лимфоцитов с цитотоксической активностью, а также выявлялся рост содержания антител класса IgG к β_2 -гликопротеину.

В группе 3 с патологией репродукции среди выявленных отклонений показателей преобладали гормональные сдвиги: было более высоким содержание в крови эстрадиола, прогестерона и пролактина, в то время как уровень аутоантител к тиреоглобулину был ниже.

В популяции таджикских женщин также выделялись 3 кластера - группы 5, 6, 7 (табл. 5). Как и у россиянок, группа 5 состояла из женщин с сохранной репродуктивной функцией. Группа 6 включала женщин с нарушениями репродуктивной функции, у которых было отмечено снижение уровня информативных половых гормонов и одного их гормонов щитовидной железы, повышение уровня кортизола, избирательный рост аутоантител к белкам щитовидной железы, а также основные субпопуляции Т-лимфоцитов, естественные киллеры, В-лимфоциты, уровень IgG. Другая часть женщин с нарушениями репродуктивной функции из кластера 7 характеризовалась избирательным ростом IgG-антител к фосфолипидам и β_2 - глико-протеину. Кластерный анализ иммуногенетических признаков показали более высокую встречаемость у российских женщин с сохранной репродуктивной функцией аллелей HLA-DQB1*0303 и HLA-DQB1*0503, а в популяции таджикских женщин с довольно высокой и достоверно отличающейся частотой регистрировались аллели HLA-DQB1*0302 и HLA-DQB1*0602-8.

В следующую задачу исследования входила характеристика гормонального статуса женщин российской и таджикской популяций, относящихся к группе риска нарушений репродуктивной функции, для выявления количественных сдвигов со стороны гормонов, ассоциированных с репродуктивным процессом. Полученные данные показали, что характер отклонений в содержании половых гормонов в крови женщин российской и таджикской популяций, относящихся к группам риска по нарушению репродуктивной функции неоднозначен (таблица 6).

Представлены результаты оценки гормонального статуса женщин российской и таджикской популяций, относящихся к группе риска нарушений репродуктивной функции, для выявления количественных сдвигов со стороны гормонов, ассоциированных с репродуктивным процессом (табл.6 и 7).

Таблица 5.

Результаты кластерной обработки информативных показателей крови у таджикских женщин

Информативные показатели	Центры значений кластеров		
	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
Эстрадиол (пмоль/л)	249,7	230,3	249,7
Пролактин (мМЕ/мл)	209,8	125,1	209,8
Общий тироксин Т4 (нмоль/л)	100,3	79,9	100,3
Аутоантитела к тиреоглобулину (МЕ/мл)	54,3	84,3	54,3
Аутоантитела к тиреопероксидазе (МЕ/мл)	23,8	45,5	23,8
Кортизол (нмоль/л)	250,4	340,2	250,4
IgG-антитела к фосфолипидам человека (ЕД/мл)	6,5	6,5	9,6
IgG-антитела к β_2 -гликопротеину (ЕД/мл)	7,2	7,1	10,0

Соответствие групп исследования кластерам:

Кластер 1- 28 женщин с сохранным репродуктивным здоровьем (группа 1)

Кластер 2- 27 женщин с нарушенным репродуктивным здоровьем (группа 2)

Кластер 3- 29 женщин с нарушенным репродуктивным здоровьем (группа 3)

Полученные данные показали, что характер отклонений в содержании половых гормонов в крови женщин российской и таджикской популяций, относящихся к группам риска по нарушению репродуктивной функции, неоднозначен (табл.6,7).

Таблица 6.

Гормональный статус у женщин российской популяции по группам исследования

Информативные показатели	Медиана показателя [минимум, максимум]			p ₁ p ₂ p ₃
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
ФСГ (МЕ/л)	4,0 [1,3; 7,5]	4,0 [1,1; 7,7]	5,3 [3,4; 6,6]	0,893 0,023* 0,019*
ЛГ (МЕ/л)	4,0 [2,7; 5,9]	4,3 [1,7; 7,6]	6,4 [5,1; 8,5]	0,443 <0,001* <0,001*
Пролактин (мМЕ/мл)	131,6 [126,4; 134,1]	131,6 [126,4; 136,0]	308,7 [300,7; 321,0]	0,893 <0,001* <0,001*
Эстрадиол (пмоль/л)	232,4 [227,9; 236,3]	232,9 [228,0; 240,0]	300,2 [297,2; 302,4]	0,469 <0,001* <0,001*
Прогестерон (нмоль/л)	22,6 [19,1; 29,3]	22,7 [19,1; 50,3]	55,0 [52,4; 56,7]	0,827 <0,001* <0,001*
17-ОП (нмоль/л)	2,8 [0,4; 6,6]	2,8 [0,7; 6,2]	2,6 [0,2; 6,0]	0,973 0,612 0,621
Тестостерон (нмоль/л)	2,6 [0,2; 6,6]	2,2 [0,5; 6,0]	1,6 [0,5; 3,0]	0,813 0,055 0,028*
ДГЭАс (нмоль/л)	3,8 [2,6; 6,4]	3,9 [2,9; 6,2]	3,6 [2,1; 6,2]	0,538 0,052 0,079
Тиреотропный гормон (мМЕ/л)	0,45 [0,1; 1,8]	0,4 [0,1; 1,7]	2,6 [0,5; 5,2]	0,604 <0,001* <0,001*
Общий Т3 (нмоль/мл)	1,5 [0,1; 3,1]	1,5 [0,1; 2,6]	2,4 [0,1; 7,0]	0,787 0,005* 0,008*
Общий Т4 (нмоль/л)	85,3 [83,0; 90,0]	85,0 [83,0; 90,0]	125,4 [119,2; 127,2]	0,742 <0,001* <0,001*
Аутоантитела к тиреобластину (МЕ/мл)	4,8 [4,65; 4,95]	4,8 [4,65; 4,90]	4,2 [4,15; 4,50]	0,808 <0,001* <0,001*
Аутоантитела к тиреопероксидазе (МЕ/мл)	25,1 [23,9; 26,0]	25,1 [24,0; 25,8]	20,1 [19,1; 21,0]	0,966 <0,001* <0,001*
Кортизол (нмоль/л)	320,0 [317,0; 360,0]	320,0 [317,4; 350,0]	209,9 [207,4; 212,3]	0,827 <0,001* <0,001*

Примечание: p₁ - вероятность различий показателей в группах 1 и 2; p₂ - вероятность различий показателей в группах 2 и 3; p₃ - вероятность различий показателей в группах 1 и 3; * - достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни

В категории российских женщин из двух групп риска только в одной (группа 3) наблюдается довольно значительный рост содержания в крови фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тиреотропного гормона, общих Т3 и Т4, которое происходит на фоне достовер-

ного снижения уровня тестостерона, его метаболита дигидроэпиандростерона, кортизола. В этой же группе отмечено умеренное снижение по сравнению со здоровыми женщинами уровней аутоантител к компонентам щитовидной железы.

Таблица 7

Гормональный статус у женщин таджикской популяции по группам исследования

Информативные показатели	Медиана показателя [минимум, максимум]			p ₁ p ₂ p ₃
	Группа 5	Группа 6	Группа 7	
ФСГ (МЕ/л)	4,0 [1,6; 7,9]	3,8 [1,9; 5,3]	4,0 [0,4; 8,5]	0,313 0,731 0,706
ЛГ (МЕ/л)	5,1 [1,4; 8,9]	4,2 [2,8; 5,6]	5,1 [3,9; 7,9]	0,010* <0,001* 0,922
Пролактин (мМЕ/мл)	210,0 [138,0; 213,5]	124,4 [121,0; 141,0]	210,1 [205,5; 213,9]	<0,001* <0,001* 0,737
Эстрадиол (пмоль/л)	249,1 [238,6; 253,4]	231,6 [220,3; 241,5]	250,0 [245,8; 253,0]	<0,001* <0,001* 0,413
Прогестерон (нмоль/л)	35,6 [29,1; 38,0]	21,2 [17,9; 30,0]	35,4 [29,4; 37,2]	<0,001* <0,001* 0,588
17-ОП (нмоль/л)	3,0 [1,4; 4,8]	3,4 [1,6; 5,0]	3,0 [0,7; 4,9]	0,694 0,654 0,465
Тестостерон (нмоль/л)	1,6 [0,1; 4,1]	2,2 [1,1; 4,0]	2,0 [0,1; 5,2]	0,001* 0,290 0,253
ДГЭАс (нмоль/л)	4,4 [2,2; 6,8]	5,6 [3,7; 7,9]	3,9 [2,4; 8,9]	0,001* <0,001* 0,431
Тиреотропный гормон (мМЕ/л)	1,6 [0,7; 2,5]	0,6 [0,1; 1,9]	1,7 [0,1; 3,1]	<0,001* <0,001* 0,320
Общий Т3 (нмоль/л)	2,1 [0,1; 3,4]	1,5 [0,5; 2,9]	2,1 [0,2; 3,5]	0,028* 0,031* 0,844
Общий Т4 (нмоль/мл)	100,1 [97,6; 102,6]	80,1 [78,3; 83,5]	100,0 [97,0; 120,0]	<0,001* <0,001* 0,838
Аутоантитела к тиреолобулину (МЕ/мл)	2,7 [2,0; 4,0]	4,2 [4,1; 4,25]	2,7 [2,6; 2,9]	<0,001* <0,001* 0,647
Аутоантитела к тиреопероксидазе (МЕ/мл)	11,8 [10,8; 12,8]	22,7 [22,3; 23,5]	12,0 [11,0; 40,1]	<0,001* <0,001* 0,384
Кортизол (нмоль/л)	250,6 [246,8; 331,0]	340,0 [336,8; 350,0]	250,6 [248,7; 253,6]	<0,001* <0,001* 0,544

*Примечание: p₁ - вероятность различий показателей в группах 5 и 6; p₂ - вероятность различий показателей в группах 6 и 7; p₃ - вероятность различий показателей в группах 5 и 7; * - обозначена достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни*

В другой группе риска (группа 2) показатели содержания гормонов и антител к

ним практически полностью соответствуют таковым у здоровых женщин. В категории таджикских женщин достоверные отклонения от контроля (показателей у здоровых женщин) носят иной характер, хотя также затрагивают только одну из групп риска - группу 6. В этой группе, наоборот, наблюдается достоверное падение содержания в крови всех половых гормонов, кроме андрогенов (уровень последних возрастает); уровни гормонов щитовидной железы у них умеренно снижены, но при этом наблюдается довольно значительное возрастание содержания в крови аутоантител к компонентам щитовидной железы; уровень кортизола повышен.

Несмотря на выявленные сдвиги, только небольшая группа гормонов и антител к ним может служить маркерами группы риска развития нарушений репродукции в каждой популяции женщин. Это было установлено путем определения 95% доверительных интервалов и построения ROC-кривых прогностической значимости для каждого показателя гормонального статуса в каждой из 6 групп исследования. В результате был определен набор прогностически значимых показателей нарушения репродуктивной функции и диапазонов их значений (табл. 8), а также установлена степень их прогностической значимости:

- для группы 3 российской популяции - лютеинизирующий гормон > 5,1 МЕ/л (AUROC= 0,935), пролактин > 136 мМЕ/мл (AUROC=0,982), эстрадиол > 237 пмоль/л (AUROC=0,928), прогестерон > 26,5 нмоль/л (AUROC=1,0), тиреотропный гормон > 1,6 мМЕ/л (AUROC = 0,982), общий тироксин > 86,5 нмоль/л (AUROC = 1,0), кортизол < 291 нмоль/л (AUROC = 0,982);
- для группы 6 таджикской популяции - пролактин < 140 нмоль/л (AUROC= 0,933), эстрадиол < 240 пмоль/л (AUROC=0,880), прогестерон < 30 нмоль/л (AUROC=0,915), аутоантитела к тиреоглобулину > 80 МЕ/мл (AUROC= 0,985), аутоантитела к тиреопероксидазе > 40 МЕ/мл (AUROC=1,0), кортизол > 330 нмоль/л (AUROC=0,933).

Таблица 8.

Маркеры гормональных сдвигов, ассоциированных с нарушением репродуктивного здоровья

Изученные популяции	Маркер - показатель гормонального статуса	Диапазон значений маркера
Популяция российских женщин, группа 3	Лютеинизирующий гормон	> 5,1 МЕ/л
	Пролактин	> 136 мМЕ/мл
	Эстрадиол	> 237 пмоль/л
	Прогестерон	> 26,5 нмоль/л
	Тиреотропный гормон	> 1,6 мМЕ/л
	Общий тироксин	> 86,5 нмоль/л
	Кортизол	< 291 нмоль/л
Популяция таджикских женщин, группа 6	Пролактин	< 205 мМЕ/мл
	Эстрадиол	< 245 пмоль/л
	Прогестерон	> 32,5 нмоль/л
	Аутоантитела к тиреоглобулину	> 2,9 мМЕ/л
	Аутоантитела к тиреопероксидазе	> 15,7 нмоль/л
	Кортизол	> 254 нмоль/л

Установлено, что в популяции российских женщин основные иммунофенотипические сдвиги и сдвиги со стороны иммуноглобулинов наблюдались в группе 2 с нарушениями репродуктивного здоровья. в то время как основные отклонения в гормональном статусе регистрировались, как было уже отмечено, в группе 3 (табл. 9).

Таблица 9.

Показатели иммунного статуса у женщин российской популяции в группах исследования

Информативные показатели	Медиана показателя [минимум, максимум]			p ₁ p ₂ p ₃
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Процентное содержание лимфоцитов различных фенотипов				
Т-лимфоциты - CD3+	71,4 [67,4; 74,5]	66,9 [64,3; 71,4]	71,3 [66,2; 74,5]	<0,001* <0,001* 0,294
Т-хелперы - CD3+CD4+	34,7 [32,2; 37,6]	37,3 [35,7; 40,2]	35,0 [31,0; 37,6]	<0,001* <0,001* 0,952
Цитотоксические Т-лимфоциты - CD3+CD8+	18,4 [16,1; 19,6]	24,2 [21,5; 28,3]	18,6 [16,1; 20,1]	<0,001* <0,001* 0,405
ЕКТ - CD3+CD56+	3,6 [2,1; 4,2]	5,0 [3,7; 7,0]	3,6 [2,5; 4,1]	<0,001* <0,001* 0,596
Естественные киллеры - CD16+CD56+	11,8 [10,1; 14,5]	17,9 [15,9; 20,4]	11,7 [10,0; 13,8]	<0,001* <0,001* 0,510
В-лимфоциты - CD19+	6,2 [4,5; 9,3]	10,4 [5,6; 13,6]	6,9 [4,8; 9,3]	<0,001* <0,001* 0,388
Уровни иммуноглобулинов разных классов				
IgM (мг/мл)	1,2 [0,7; 1,9]	1,2 [0,2; 2,1]	1,2 [0,9; 1,8]	0,661 0,661 0,983
IgG (мг/мл)	9,8 [8,5; 12,1]	12,2 [10,7; 14,8]	9,9 [8,7; 12,0]	<0,001* <0,001* 0,956
IgA (мг/мл)	2,0 [1,6; 2,5]	1,5 [0,9; 3,5]	2,1 [1,7; 2,5]	<0,001* <0,001* 0,961
Показатели антифосфолипидного синдрома				
IgG-антитела к фосфолипидам человека (ЕД/мл)	3,1 [1,1; 4,5]	5,1 [3,6; 7,1]	3,1 [1,0; 4,2]	<0,001* <0,001* 0,896
IgG-антитела к β2-гликопротеину 1 (ЕД/мл)	3,6 [1,2; 4,3]	6,6 [4,9; 8,5]	3,5 [1,6; 4,3]	<0,001* <0,001* 0,560
IgG-антитела к аннексину V (ЕД/мл)	1,9 [1,0; 4,2]	2,4 [1,5; 2,8]	2,0 [1,2; 4,0]	<0,004* <0,002* 0,670
IgG-антитела к протромбину (ЕД/мл)	3,8 [1,2; 8,6]	5,3 [3,9; 7,3]	3,0 [1,2; 8,0]	0,004* 0,001* 0,663
Волчаночный антикоагулянт (ЕД/мл)	0,8 [0,6; 1,1]	1,1 [0,6; 1,5]	0,9 [0,7; 1,1]	<0,001* <0,001* 0,400
Лебетоксовый тест (мин.)	1,3 [0,5; 3,7]	1,5 [1,0; 2,0]	1,4 [0,4; 3,7]	0,229 0,490 0,683

Примечание: p₁ - вероятность различий данных в группах 1 и 2; p₂ - вероятность различий данных в группах 2 и 3; p₃ - вероятность различий данных в группах 1 и 3;

* - достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни

Как и в группе 3, иммунологические сдвиги группы 2 регистрировались в диапазоне референсных значений. Наибольшие отклонения в сторону повышения наблюдались со стороны клеток, потенциально обладающих цитотоксической активностью - цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), естественных киллеров (CD16+CD56+), ЕКТ (CD3+CD56+). Наблюдался значительный рост и числа В-лимфоцитов (CD19+). Среди трех классов иммуноглобулинов достаточную (высокую) прогностическую значимость показал только уровень IgG. В этой же группе достоверно возрастали уровни суммарных аутоантител класса IgG к фосфолипидам человека, IgG-аутоантител к β_2 -гликопротеину, аннексину V, протромбину, содержание в крови волчаночного антикоагулянта.

В популяции таджикских женщин достоверные отклонения регистрировались в группе 6, в последнем случае в этой же группе были зарегистрированы и гормональные сдвиги. Основной акцент в степени отклонения от показателей здоровых женщин пришлось, в первую очередь, на лимфоциты врожденного иммунного ответа, принимающие участие в реализации репродуктивной функции - естественные киллеры (CD16+CD56+) и ЕКТ (CD3+CD56+). Параллельно возрастало и число В-лимфоцитов, что совпадало у данной категории обследуемых женщин с зарегистрированным ранее ростом уровней аутоантител к белкам щитовидной железы. Были отмечены достоверные отклонения от показателей здоровых женщин в группе 6 по всем классам иммуноглобулинов. В группе 7 перспективными для дальнейшего исследования на принадлежность к маркерам нарушений репродуктивного здоровья оставались уровни аутоантител класса IgG к фосфолипидам человека, β_2 -гликопротеину-1, протромбину, а также время свертывания крови в лебетоксовом тесте (табл. 10).

Определение 95% доверительного интервала показателей и их прогностической значимости в виде построения ROC-кривых позволили выбрать среди отмеченных отклонений в обеих популяциях информативные маркеры:

- в группе 2 женщин российской популяции - увеличение числа лимфоцитов с фенотипами CD3+CD4+ > 35,7% (AUROC = 0,890), CD3+CD8+ > 20,2% (AUROC = 1,0), CD3+CD56+ > 4,2% (AUROC = 0,967), CD16+CD56+ > 14,6% (AUROC = 1,0), CD19+ > 9,3% (AUROC = 0,968), повышение уровня IgG > 10,6 мг/мл (AUROC = 0,927) (табл. 11).

- в группе 2 женщин российской популяции - рост содержания в крови аутоантител к фосфолипидам > 3,6 ЕД/мл (AUROC = 0,971) и β_2 -гликопротеину1 > 4,8 ЕД/мл (AUROC = 1,0);

- в группе 6 женщин таджикской популяции - рост числа лимфоцитов с фенотипами CD3+CD4+ > 33,2% (AUROC = 0,942), CD3+CD56+ > 2,2% (AUROC = 0,915), CD16+CD56+ > 13,8% (AUROC = 1,0), CD19+ > 14,2% (AUROC = 0,964), а также повышение уровня IgG > 12,8 мг/мл (AUROC = 0,954) и падение числа CD3+CD8+ лимфоцитов < 19,2% (AUROC = 0,804).

- в группе 7 женщин таджикской популяции - нарастание в крови содержания суммарных IgG-аутоантител к фосфолипидам > 9 ЕД/мл (AUROC = 0,993), IgG-аутоантител к β_2 -гликопротеину I > 8 ЕД/мл (AUROC = 1,0), IgG-аутоантител к протромбину > 8,7 ЕД/мл (AUROC = 0,988).

Изучая прогностическую эффективность маркеров риска нарушений репродуктивного здоровья женщин различной популяционной принадлежности, нами показано, что использование критериев риска нарушений репродукции, полученных в предыдущих исследованиях не всегда эффективно. Например, для группы 2 популяции российских женщин с преобладанием иммунологических сдвигов всего было отобрано 8 маркеров. Одновременно все эти маркеры были отмечены у 22 человек (82%) группы 2, у 1 человека этой группы (4%) было отмечено 6 маркеров из 8 и у 4-х человек группы 2 - 5 маркеров из 8 (табл. 12).

Таблица 10.

Показатели иммунного статуса у женщин таджикской популяции различных групп исследования

Информативные показатели	Медиана показателя [минимум, максимум]			p ₁ p ₂ p ₃
	Группа 5	Группа 6	Группа 7	
Процентное содержание лимфоцитов различных фенотипов				
Т-лимфоциты - CD3+	67,4 [64,6; 75,2]	59,3 [55,6; 62,4]	66,4 [62,8; 71,1]	<0,001* <0,001* 0,854
Т-хелперы - CD3+CD4+	33,0 [29,9; 39,8]	36,5 [33,7; 39,2]	33,2 [30,7; 35,3]	<0,001* <0,001* 0,712
Цитотоксические Т-лимфоциты - CD3+CD8+	21,2 [13,2; 23,3]	19,2 [17,1; 21,5]	21,8 [19,1; 24,3]	<0,001* <0,001* 0,587
ЕКТ - CD3+CD56+	3,2 [2,6; 7,6]	9,5 [7,6; 12,1]	3,2 [1,7; 4,4]	<0,001* <0,001* 0,966
Естественные киллеры - CD16+CD56+	10,4 [3,2; 11,6]	19,5 [17,2; 22,9]	10,4 [8,5; 12,4]	<0,001* <0,001* 0,938
В-лимфоциты - CD19+	12,6 [11,1; 15,5]	15,8 [14,2; 19,9]	12,8 [9,9; 16,7]	<0,001* <0,001* 0,628
Уровни иммуноглобулинов разных классов				
IgM (мг/мл)	1,0 [0,1; 2,5]	1,6 [1,0; 1,9]	1,1 [0,4; 2,7]	<0,001* <0,001* 0,895
IgG (мг/мл)	12,5 [11,0; 14,2]	14,4 [12,9; 16,3]	12,2 [10,2; 15,0]	<0,001* <0,001* 0,309
IgA (мг/мл)	1,4 [0,5; 3,0]	0,8 [0,3; 2,0]	1,3 [0,1; 3,0]	<0,001* <0,001* 0,915
Показатели антифосфолипидного синдрома				
IgG-антитела к фосфолипидам человека (ЕД/мл)	6,6 [5,0; 9,0]	6,5 [5,0; 8,1]	11,6 [9,0; 13,8]	0,974 <0,001* <0,001*
IgG-антитела к β2-гликопротеину 1 (ЕД/мл)	7,2 [6,1; 8,6]	7,2 [6,0; 8,6]	11,0 [10,1; 12,6]	0,831 <0,001* <0,001*
IgG-антитела к аннексину V (ЕД/мл)	4,5 [1,9; 7,5]	4,6 [2,4; 6,2]	4,6 [3,5; 6,3]	0,749 0,149 0,094
IgG-антитела к протромбину (ЕД/мл)	6,8 [4,7; 8,7]	6,6 [4,7; 8,7]	11,0 [9,0; 13,6]	0,700 <0,001* <0,001*
Волчаночный антикоагулянт (ЕД/мл)	1,1 [0,1; 1,6]	1,1 [0,1; 1,6]	1,1 [0,1; 3,9]	0,613 0,786 0,526
Лебетоксовый тест (мин.)	1,8 [0,8; 2,6]	1,8 [1,0; 2,5]	2,2 [0,1; 4,2]	0,811 <0,006* <0,009*

Примечание: p₁ - вероятность различий данных в группах 5 и 6; p₂ - вероятность различий данных в группах 6 и 7; p₃ - вероятность различий данных в группах 5 и 7;

* - достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни

Таблица 11.

Маркеры иммунологических сдвигов, ассоциированных с нарушением репродуктивного здоровья

Изученные популяции	Маркер - показатель иммунного статуса	Диапазон значений маркера
Популяция российских женщин, группа 2	Т-хелперы (CD3+CD4+)	> 35,7%
	Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	> 20,2%
	ЕКТ (CD3+CD56+)	> 4,2%
	Естественные киллеры (CD16+CD56+)	> 14,6%
	В-лимфоциты (CD19+)	> 9,3%
	IgG	> 10,6 мг/мл
	IgG-антитела к фосфолипидам	> 3,6 ЕД/мл
	IgG-антитела к β_2 -гликопротеину	> 4,8 ЕД/мл
Популяция таджикских женщин, группа 6	Т-хелперы (CD3+CD4+)	> 33,2%
	Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	< 19,2%
	ЕКТ (CD3+CD56+)	> 2,2%
	Естественные киллеры (CD16+CD56+)	> 13,8%
	В-лимфоциты (CD19+)	> 14,2%
	IgG	> 12,8 мг/мл
Популяция таджикских женщин, группа 7	Суммарные IgG-антитела к фосфолипидам	> 9,0 ЕД/мл
	IgG-антитела к β_2 -гликопротеину	> 8,0 ЕД/мл
	IgG-антител к протромбину	> 8,7 ЕД/мл

Маркеры группы риска 6 в популяции таджикских женщин значительно выше по частоте встречаемости именно в этой группе и ни в одном случаев не показывают величину ниже 70%. Во всех остальных группах частота встречаемости этих маркеров, как правило, находится в диапазоне 1-8%, хотя в отдельных случаях достигая 24-47% (табл. 13). Немногочисленные маркеры группа риска 7 еще более эффективны с точки зрения распознавания принадлежности женщин к этой группе. В самой группе 7 частота встречаемости этих маркеров находится на уровне 93%-100%, а в остальных группах не превышает 4%.

Для этой цели для каждой группы риска был проведен регрессионный анализ, в осуществление которого были включены все лабораторные показатели, способные проявлять свойства маркера нарушений репродуктивной функции.

Для группы риска 2 при этом было получено уравнение линейной регрессии следующего вида: $0,257 * [\text{число ЦТЛ}] + 0,266 * [\text{число ЕК}] + 0,122 * [\text{число В-лф}] + 0,107 * [\text{уровень IgG}] + 0,209 * [\text{уровень АТ к } \beta_2\text{-ГП}]$. В процессе получения уравнения регрессия статистическая программа исключила 3 показателя (число Т-хелперов, число ЕКТ и уровень антител к фосфолипидам человека), а из остальных 5 показателей крови наиболее информативными, судя по величине весовых коэффициентов, оказались число цитотоксических Т-лимфоцитов, число естественных киллеров и уровень IgG-аутоантител к β_2 -гликопротеинам. В результате в каждом случае был получен показатель, обозначаемый нами в дальнейшем как интегральный маркер нарушения репродукции I (ИМНР1).

Далее у женщин всех исследуемых групп данные, соответствующие 5 информативным маркерам группы 2, были подставлены в уравнение регрессии. В результате в каждом случае был получены индивидуальные значения интегрального маркера нарушения репродукции I. С помощью определения 95% доверительного интервала и

построения ROC-кривой было установлено следующее. Определение интегрального маркера на основе уравнения линейной регрессии позволяет довести прогностическое значение теста практически до абсолютного (AUROC = 1,0). Более детальный анализ с использованием стандартных отклонений 95% доверительного интервала показал, что максимум отклонений в группах сравнения приходится на величину 11,5 и, следовательно, прогностически значимым по возможности развития нарушений репродукции является величина ИМНР1 выше 11,5.

Таблица 12.

Частота встречаемости маркеров риска в группах исследования женщин российской популяции

Маркеры групп риска	Частота встречаемости			One way ANOVA	
	Группа 1 n = 28	Группа 2 n = 27	Группа 3 n = 26	F	p
Маркеры риска группы 2:					
Т-хелперы (CD3+CD4+) > 35,7%	25	93	35	881,0*	<0,001*
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+) >20,2%	-	100	-	881,0*	<0,001*
ЕКТ (CD3+CD56+) > 4,2%	-	93	-	35,94*	<0,001*
Естественные киллеры (CD16+CD56+) > 14,6%	-	100	-	881,0*	<0,001*
В-лимфоциты (CD19+) > 9,3%	-	82	-	115,0*	<0,001*
IgG > 10,6 мг/мл	22	89	20	8,016*	<0,001*
IgG-антитела к фосфолипидам > 3,6 ЕД/мл	25	93	23	46,88*	<0,001*
IgG-антитела к β_2 -гликопротеину > 4,8 ЕД/мл	-	100	-	447,4*	<0,001*
Маркеры риска группы 3:					
Лютеинизирующий гормон > 5,1 МЕ/л	8	23	97	58,14*	<0,001*
Пролактин > 136 нмоль/л	-	-	100	208,8*	<0,001*
Эстрадиол > 237 пмоль/л	-	4	100	881,0*	<0,001*
Прогестерон > 26,5 нмоль/л	8	12	100	287,8*	<0,001*
Тиреотропный гормон > 1,6 мМЕ/л	11	4	93	118,6*	<0,001*
Общий тироксин > 86,5 нмоль/л	4	4	100	881,0*	<0,001*
Кортизол < 291 нмоль/л	-	-	100	304,0*	<0,001*

*Примечание: n - число женщин в группе; F - критерий Фишера для распределения положительных результатов определения маркеров в разных группах; p - вероятность различий в распределении по критерию Фишера; * - достоверность различий при $p < 0,05$*

Кроме того, мы исходили из предположения, что влияние каждого критериального показателя на репродуктивное здоровье неравнозначно и целесообразно использовать принцип интегральной оценки по прогнозированию у женщин риска нарушений репродукции.

Таблица 13

Частота встречаемости маркеров риска в группах исследования женщин таджикской популяции

Маркеры групп риска	Частота встречаемости			One way ANOVA	
	Группа 1 n = 28	Группа 2 n = 28	Группа 3 n = 28	F	p
Маркеры риска группы 6:					
Пролактин < 205 нмоль/л	8	93	-	881,0*	<0,001*
Эстрадиол < 245 пмоль/л	8	93	-	881,0*	<0,001*
Прогестерон < 32,5 нмоль/л	8	93	11	35,94*	<0,001*
Аутоантитела к тиреоглобулину > 2,9 МЕ/мл	4	100	-	881,0*	<0,001*
Аутоантитела к тиреопероксидазе > 15,7 МЕ/мл	-	100	4	115,0*	<0,001*
Кортизол > 254 нмоль/л	8	93	-	8,016*	<0,001*
T-хелперы (CD3+CD4+) > 33,2%	47	94	43	46,88*	<0,001*
Цитотоксические Т-клетки (CD3+CD8+) < 20 %	15	72	4	447,4*	<0,001*
ЕКТ (CD3+CD56+) > 2,2%	22	100	-	58,14*	<0,001*
Естественные киллеры (CD16+CD56+) > 13,8%	-	100	-	208,8*	<0,001*
В-лимфоциты (CD19+) > 14,2%	11	96	11	881,0*	<0,001*
IgG > 12,8 мг/мл	29	100	33	287,8*	<0,001*
Маркеры риска группы 7:					
IgG-антитела к фосфолипидам > 9 ЕД/мл	-	-	96	118,6*	<0,001*
IgG-антитела к β_2 -ликопротеину-1 > 8 ЕД/мл	4	4	100	881,0*	<0,001*
IgG-антитела к протромбину > 8,7 ЕД/мл	-	-	100	304,0*	<0,001*

*Примечание: n - число женщин в группе; F - критерий Фишера для распределения положительных результатов определения маркеров в разных группах; p - вероятность различий в распределении по критерию Фишера; * - достоверность различий при $p < 0,05$*

Для группы риска 3 популяции российских женщин было получено уравнение регрессии вида: $0,341*[\text{пролактин}] + 0,257*[\text{эстрадиол}] + 0,184*[\text{общий T4}] - 0,153*[\text{кортизол}]$. В данном случае из формулы статистической программой были исключены три показателя - уровни лютеинизирующего гормона, прогестерона, тиреотропного гормона, а остальные 4 показателя вошли в уравнение регрессии, при этом наибольшей информативностью обладали уровни пролактина (коэффициент 0,341) и эстрадиола (коэффициент 0,257).

Аналогичным образом были рассчитаны интегральные маркеры нарушения репродукции для всех остальных групп риска.

Расчет ИМНР2 путем решения этого уравнения линейной регрессии позволил получить диагностический тест, прогностическое значение которого было чрезвычайно высоко (AUROC = 0,996) при значениях выше 85, то есть при этих значениях ИМНР2 женщину можно с полным основанием отнести к группе риска по нарушению репродуктивного здоровья, связанного с гормональными сдвигами.

В группе риска 5 популяции таджикских женщин, ассоциированной с гормонально-иммунологическими признаками нарушений репродуктивного здоровья, при проведении регрессионного анализа было получено уравнение регрессии, в которое вошли только 2 иммунологических показателя из 12: $-9,049 + 0,537*[\text{число ЕК}] - 0,208*[\text{число В-лимфоцитов}]$.

Расчет и последующий анализ ИМНР3, полученного на основе этого уравнения регрессии, показал, что при величине выше 14 прогностическая значимость такого

теста была близка к абсолютной, поскольку AUROC = 1,0.

Для группы риска 6 также был проведен регрессионный анализ на основе характерного для этой группы роста величин уровней IgG-аутоантител к фосфолипидам человека (АФА), β_2 -гликопротеинам, протромбину. Полученное уравнение регрессии имело вид: $2,179 + 0,288*[АФА] + 0,453*[АТ \text{ к } \beta_2\text{-ГП}]$.

Данное уравнение регрессии включало только два показателя из трех, поскольку уровень IgG-аутоантител к протромбину в формировании интегрального маркера нарушений репродукции (ИМНР4) не участвовал. Далее в уравнение регрессии подставлялись индивидуальные значения каждой женщины, принимавшей участие в исследовании. Интегральный маркер нарушений репродукции в группе 6 (ИМНР4), как и во всех остальных случаях, с практически абсолютной четкостью (AUROC = 1,0) выделял принадлежность женщин к данной группе при величине выше 8,5.

Чтобы лишний раз убедиться в том, насколько эффективно могут быть применены в медицинской практике разработанные в этом разделе исследований интегральные показатели ИМНР1-ИМНР2 у российских женщин и ИМНР3-ИМНР4 у таджикских женщин были апробированы в группах нерожавших женщин каждой популяции (табл. 14 и 15).

Таблица 14.

Характеристика группы сравнения 4 (нерожавшие женщины российской популяции) с позиций их соответствия референсным значениям и наличия маркеров риска

Маркеры групп риска как компоненты ИМНР1 и ИМНР2	Диапазон референсных значений	Доля женщин с показателем в референсном диапазоне, %	Доля женщин с показателем группы риска, %
Цитотоксические Т-клетки (CD3+CD8+) > 20,2%	16,8 - 26,8	100	8
Естественные киллеры (CD16+CD56+) > 14,6%	10,6 - 18,8	100	8
В-лимфоциты (CD19+) > 9,3%	5,4 - 13,6	100	4
IgG > 10,6 мг/мл	8,6 - 13,6	100	27
IgG-антитела к β_2 -гликопротеину-1 > 4,3 ЕД/мл	2,0 - 7,2	100	12
Пролактин > 136 мМЕ/мл	121,0 - 224,2	100	31
Эстрадиол > 237 пмоль/л	228,0 - 253,6	100	54
Общий тироксин > 86,5 нмоль/л	78,8 - 120,0	100	12
Кортизол < 291 нмоль/л	214,3 - 341,9	100	20

Длительное (трехлетнее) наблюдение за 30 нерожавшими женщинами российской популяции, планирующими беременность (группа 4), показало следующее. Четыре женщины, у которых беременность в течение последующих трех лет так и не наступила, впоследствии были исключены из исследования, так как в основе этого явления могут лежать нарушения не только женского, но и мужского репродуктивного здоровья или высокая степень соответствия генотипов супружеской пары. Все тестированные показатели остальных 26 женщин, вошедших в группу 4, полностью входили в диапазоны референсных значений, для них были рассчитаны оба уравнения регрессии с целью определения интегральных маркеров нарушения репродуктивного здоровья 1 и 2 (ИМНР1 и ИМНР2).

В 21 случае беременность наступила и завершилась рождением здорового ребенка, а в двух случаях даже двух детей. У четырех женщин было отмечено невынашивание беременности (в одном случае оно сочеталось со второй беременностью,

завершившейся благополучно), а у одной женщины были преждевременные роды с потерей ребенка. Определение интегрального маркера нарушений репродукции, связанных с преимущественными сдвигами иммунного статуса (ИМНР1), позволило отнести женщину в группу риска только в одном случае (ИМНР1>11,5). В катмнезе именно у этой женщины развились преждевременные роды на 28-й неделе, при этом плод спасти не удалось. У четырех женщин с невынашиванием беременности были отмечены высокие значения ИМНР2 (>85), ассоциированные с гормональными сдвигами. Иными словами, в этих случаях значения ИМНР2 довольно четко указывали на возможность гормон-опосредованного нарушения репродуктивной функции, хотя показатели гормонального статуса в данном случае были в зоне референсных значений. При аналогичных исследованиях в таджикской популяции интегральные показатели ИМНР3 и ИМНР4 были апробированы на специально отобранной группе из 32 нерожавших таджикских женщин (группе 8), которые, как и в российской популяции, в течение последующих 3-х лет подвергались наблюдению с участием врача акушера-гинеколога. Эта когорта была составлена из молодых женщин, планирующих беременность. При этом у 3-х человек беременность в течение первого года наблюдения так и не наступила, они были направлены на дополнительное обследование и исключены из состава данной группы, а оставшиеся женщины наблюдались дальше.

Таблица 15.

Характеристика группы сравнения 8 (нерожавшие женщины таджикской популяции) с позиций их соответствия референсным значениям и наличия маркеров риска

Маркеры групп риска как компоненты ИМНР1 и ИМНР2	Диапазон референсных значений	Доля женщин с показателем в референсном диапазоне, %	Доля женщин с показателем группы риска, %
Естественные киллеры (CD16+CD56+) > 13,8%	8,7 - 20,1	100	7
В-лимфоциты (CD19+) > 14,2%	6,8 - 18,6	100	14
IgГантитела к фосфолипидам > 9 мг/мл	5,7 - 11,9	100	-
IgG-антитела к β_2 -гликопротеину-1 > 8 ЕД/мл	6,1 - 11,6	100	10

У 25 женщин таджикской популяции, не имевших беременностей до момента исследования, в течение ближайших 3-х лет было отмечено развитие беременности (а в 6 случаях даже 2-х), которые завершились рождением здоровых детей. При этом ни у одной женщины с сохранной репродуктивной функцией не было отмечено значений ИМНР3 > 14,0 и/или ИМНР4 > 8,5, характерных для нарушений репродукции.

У четырех женщин таджикской популяции было отмечено нарушение репродуктивного здоровья. В трех случаях оно проявилось невынашиванием беременности и это совпало с относительно высокими значениями индекса ИМНР3 (14,4 и 14,7) и ИМНР 4 (8,7), в одном случае беременность завершилась преждевременными родами при значении ИМНР4 = 8,8.

На основе полученных данных нами были предложены алгоритмы обследования женщин обеих популяций (рис. 9 и 10).

В соответствии с этими алгоритмами обследование женщин российской популяции рекомендуется проводить на 3-5-й дни менструального цикла, поскольку в схему обследования входят такие гормоны как эстрадиол и пролактин, определение уровня которых проводится именно в эти сроки. Женщин таджикской популяции можно обследовать вне зависимости от сроков менструального цикла.

Венозная кровь женщин исследуется методами твердофазного иммуноферментного анализа и проточной цитофлуориметрии по показателям, входящим в формулы для расчета ИМНР1/ИМНР2 в российской популяции и ИМНР3/ИМНР4 в таджикской популяции.

Далее проводится расчет интегральных показателей и их оценка по рекомендуемым диапазонам значений. Если хотя бы один из показателей попадает в прогностически значимый диапазон значений, женщину относят в группу риска по возможности нарушения репродуктивного здоровья.

В результате комплексного исследования гормонального, иммуногенетического, иммунологического и аутоиммунных признаков созданы алгоритмы прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья на донозологическом этапе у женщин российской и таджикской популяции.

Таким образом проведенные исследования создают надежную основу для возможности прогнозирования нарушений здоровья в популяциях как российских, так и таджикских женщин на донозологическом этапе. Это стало возможным благодаря разработке оригинального методического подхода к группировке данных на основе популяционно-кластерного анализа.

Более того, полученные данные, хотя и характеризуют проведенное исследование как законченную научную работу, открывают перспективу для целого ряда новых направлений исследований. Одно из них касается соответствия иммуногенетических признаков нарушения репродуктивного здоровья остальным сдвигам. Другое возможное направление касается анализа, какие именно нарушения репродукции соответствуют каждому варианту оценки их риска. В дальнейшем потребуются также установить, какие механизмы лежат в основе зарегистрированных вариантов нарушения репродукции при том условии, что наблюдаемые сдвиги не выходят за рамки физиологической нормы.

ВЫВОДЫ

1. Установлены и научно обоснованы среднерегиональные нормы гормонального статуса у клинически здоровых женщин репродуктивного возраста, проживающих в Таджикистане и Центрально-Чернозёмном регионе России. Показано, что в рамках физиологических флюктуаций гормонального статуса средний уровень гонадотропных гормонов ФСГ, ЛГ, П, Э, ПЛ у таджикских женщин был ниже, чем у русских женщин, соответственно, на 20,0, 18,0, 36,0, 16,6, и 32,2 %; уровень тиреоидных гормонов ТТГ, общий Т3 и общий Т4 также был ниже у женщин Таджикистана, соответственно, на 48,2, 24,0 и 20,0%. Установлено, что среднерегиональные показатели нормы андрогенов и глюкокортикостероидов таджикских женщин были выше, чем у русских: кортизола на 16,0% тестостерона на 21,0%, 17-ОП на 30,0%, ДГЭА-С на 25,5%.
2. Установлены и научно обоснованы среднерегиональные нормы показателей клеточного и гуморального иммунитета. Показано, что у российских женщин среднерегиональные показатели клеточного иммунитета были выше аналогичных показателей у таджикских женщин: цитотоксические клетки Т-супрессоры (CD3/8+) на 31,7%; клетки с киллерной активностью НК-клетки (CD56) на 26,6%; НК-клетки (CD16) на 43,4%; НК-клетки (CD3/16/56+) на 57,1%; НК-клетки (CD3-/16/56+) на 16,6%; НК-клетки (CD3/56/16-) на 8,0%. В то же время у таджичек среднерегиональные показатели В-лимфоцитов (CD19+) были выше на 51,6%, В-клеток (CD19/CD5+) на 46,1%. Вместе с тем, показатели иммуноглобулина IgA были ниже на 40,0%, IgG выше на 18,0%.
3. Установлено, что среднерегиональные показатели маркеров АФР у таджикских женщин были достоверно выше аналогичных показателей русских женщин. Так, АФА были выше на 58,2%, β -2-гликопротеина на 50,0%, Аннексина-V на 56,8%, Протромбина на 44,6%, АПТВ на 20,0% и Время свертывания на 44,0%.

Показано, что сравнении со среднерегиональной нормой повышенный уровень АТ - антител к гормонам щитовидной железы выявлен у 30,5% русских женщин. Носительство АТ-ТПО было выявлено у 21,9% обследуемых женщин, АТ-ТГ – у 8,1%. У таджикских женщин повышенный уровень АТ- антител был выявлен у 10,5%, АТ-ТПО у 6,9% и АТ-ТГ у 3,1% женщин.

4. Популяционно-кластерный подход, основанный на использовании дискриминантного и кластерного анализа, является высокоэффективным способом группировки женщин в соответствии с состоянием их репродуктивного здоровья и факторами риска, обусловившими нарушение репродукции
5. Факторы риска, обусловившие нарушение репродукции, различны по сочетанию в популяциях российских и таджикских женщин, включая большую частоту встречаемости неблагоприятных по невынашиванию беременности аллельных вариантов генов HLA-DRB1*04, HLA-DQA1*0301, HLA-DQB1*0302 в таджикской популяции и HLA-DQA1*0103 в российской популяции.
6. В популяции российских женщин, имеющих нарушения репродуктивной функции, на донозологическом этапе выделяется 2 группы риска, одна из которых характеризуется изменениями гормонального статуса со стороны лютеинизирующего гормона, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тиреотропного гормона, общего тироксина, кортизола, а другая - иммунологическими сдвигами, включающими число лимфоцитов с фенотипами CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD56+, CD16+CD56+, CD19+, уровень IgG, содержание в крови аутоантител к фосфолипидам и β_2 -гликопротеину-1 в характерных для этой популяции количественных диапазонах.
7. В популяции таджикских женщин, имеющих нарушения репродуктивной функции, выделяется 2 группы риска, одна из которых характеризуется изменениями гормонально-иммунного статуса со стороны пролактина, эстрадиола, прогестерона, кортизола, уровней аутоантител к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, числа лимфоцитов с фенотипами CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD56+, CD16+CD56+, CD19+, уровня IgG, а другая - аутоиммунными сдвигами, включающими уровни IgG-аутоантител к фосфолипидам, β_2 -гликопротеину, протромбину в характерных для этой популяции количественных диапазонах.
8. В популяции российских женщин нарушения репродуктивной функции, связанные с иммунологическими сдвигами, могут быть идентифицированы и спрогнозированы по величине интегрального маркера ИМНР1 $> 11,5$, вычисляемого по формуле: $0,257*[\text{число ЦТЛ}] + 0,266*[\text{число ЕК}] + 0,122*[\text{число В-лимфоцитов}] + 0,107*[\text{уровень IgG}] + 0,209*[\text{уровень аутоантител к } \beta_2\text{-гликопротеину}]$.
9. В популяции российских женщин нарушения репродуктивной функции, связанные с гормональными сдвигами, могут быть идентифицированы и спрогнозированы по величине интегрального маркера ИМНР2 > 85 , вычисляемого по формуле: $0,341*[\text{пролактин}] + 0,257*[\text{эстрадиол}] + 0,014*[\text{ТТГ}] + 0,184*[\text{общий Т4}] - 0,153*[\text{кортизол}]$.
10. В популяции таджикских женщин нарушения репродуктивной функции, связанные с гормонально-иммунологическими сдвигами, могут быть идентифицированы и спрогнозированы по величине интегрального маркера ИМНР3 > 14 , вычисляемого по формуле: $-9,049 + 0,537*[\text{число ЕК}] - 0,208*[\text{число В-лимфоцитов}]$.
11. В популяции таджикских женщин нарушения репродуктивной функции, связанные с развитием антифосфолипидных реакций, могут быть идентифицированы и спрогнозированы по величине интегрального маркера ИМНР4 $> 8,5$, вычисляемого по формуле: $2,179 + 0,288*[\text{уровень аутоантител к фосфолипидам}] + 0,453*[\text{уровень аутоантител к } \beta_2\text{-гликопротеину}]$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При внедрении новых лабораторных технологий, связанных с идентификацией признаков нарушений репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста на донозологическом этапе, целесообразно использовать кластерно-популяционный методический подход.
2. При исследовании физиологических функций определенных этнических групп и популяций женщин необходимо уточнять диапазоны референсных значений лабораторных показателей.
3. Учитывая многофакторность причин нарушений репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста, при разработке алгоритма прогнозирования этих нарушений следует отдавать предпочтение интегральным маркерам нарушений репродукции, разработанных, например, с помощью регрессионного анализа данных.
4. Для прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста российской популяции целесообразно использовать предложенные нами интегральные показатели ИМНР1 и ИМНР2, при том, что ИМНР1 способствует выявлению риска нарушений репродукции иммунного генеза, а ИМНР2 - риска нарушений репродукции гормонального генеза.
5. Для прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста таджикской популяции целесообразно использовать предложенные нами интегральные показатели ИМНР3 и ИМНР4, при том, что ИМНР3 способствует выявлению риска нарушений репродукции гормонально-иммунного генеза, а ИМНР2 - риска нарушений репродукции в связи с угрозой развития антифосфолипидных реакций.
6. Для прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста российской и таджикской популяции целесообразно использовать соответствующие алгоритмы, разработанные при выполнении настоящего исследования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Халимова, Ф.Т. Факторы риска развития тромбофлебии. [Текст] / Ф.Т. Халимова, А.В.Гулин, Е.В.Мальшева // Вторая Международная междисциплинарная конференция «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций», Бодрум (Турция), 2012- С. 181
2. Халимова, Ф.Т. Антитела к фосфолипидам в оценке антифосфолипидного синдрома [Текст] / Ф.Т. Халимова // Материалы научной конференции с международным участием «Центральные и периферические механизмы эмоционального стресса». Душанбе, 2012. С. 59-60.
3. Халимова, Ф.Т. Оценка распространенности антифосфолипидного синдрома у женщин г. Липецка с репродуктивными нарушениями [Текст] / Ф.Т. Халимова // Материалы научной конференции с международным участием «Центральные и периферические механизмы эмоционального стресса». Душанбе, 2012. С. 57-59.7.
4. Халимова Ф.Т. Comprehensive diagnosis of antiphospholipid syndrome [Текст] / Ф.Т. Халимова, Гулин А.В., Мальшева Е.В. // 2nd International Interdisciplinary Conference on «MODERN PROBLEMS IN SYSTEMIC REGULATION OF PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS». Abstracts. Bodrum, Turkey, June 22-29, 2012. S. 181-183
5. Халимова, Ф.Т. Клинико-лабораторные характеристики антифосфолипидного синдрома у женщин с отягощенным анамнезом [Текст] / Ф.Т. Халимова, А.В.Гулин, Е.В.Мальшева, А.А.Назирова // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки, 2012. - Т. 17, Вып. 4. - С. 1285-1289.
6. Халимова, Ф.Т. Характеристика параметров свёртывания крови при антифосфолипидном синдроме [Текст] / Ф.Т. Халимова, А.В.Гулин, Е.В.Мальшева, А.А.Назирова // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки, 2012. - Т.17, Вып. 4. - С. 1449-1451.

7. Халимова, Ф.Т. Определение прогностического значения IgG к протромбину применительно к оценке антифосфолипидного синдрома [Текст] / Ф.Т. Халимова, Ф.А.Шукуров, Е.В. Невзорова, А.В.Гулин // Здоровье для всех: сборник статей V Международной научно-практической конференции, УО «Полесский государственный университет», г. Пинск (Беларусь), 25-26 апреля 2013 г. Пинск: ПолесГУ, 2013. Ч. I. – С.267-268.
8. Халимова, Ф.Т. Определение антикоагулянтов волчаночного типа в оценке антифосфолипидного синдрома [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В. Невзорова, А.В.Гулин // Актуальные проблемы естественных наук: материалы Международной заочной научно-практической конференции. Тамбов: ТРОО «Бизнес-Наука-Общество», 2013. - С. 19-24.
9. Халимова, Ф.Т. Прогностическое значение антител к аннексину в оценке антифосфолипидного синдрома [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В.Малышева, Ф.А.Шукуров, А.В.Гулин // Сборник научных статей 61-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. Душанбе, 2013. - С. 105-106.
10. Халимова, Ф.Т. Комплексная диагностика антифосфолипидного синдрома [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В.Малышева, Ф.А.Шукуров, А.В.Гулин // Вестник Авиценны (Паёми Сино), Душанбе, 2013. - № 3 (56). - С. 65-68.
11. Халимова, Ф.Т. Роль белков-кофакторов в развитии антифосфолипидного синдрома [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В. Невзорова, Ф.А.Шукуров, А.В.Гулин // Вестник Липецкого государственного педагогического университета. Серия МИФЕ, 2013. - Вып. 1(4). - С. 113-116.
12. Халимова, Ф.Т. Определение региональной нормы иммунологических параметров у женщин фертильного возраста, проживающих в Липецкой области [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В. Невзорова, А.В.Гулин, А.А.Назирова // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки, 2013. - Т.18, Вып. 6, Часть 3. - С.- 3286- 3288.
13. Халимова, Ф.Т. Оценка и прогнозирование антифосфолипидного синдрома [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В.Малышева // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России», Анапа, 2013. - С. 329-330
14. Халимова, Ф.Т. Прогностические критерии к оценке антифосфолипидной реакции у женщин с привычным невынашиванием беременности [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В. Невзорова // Научные труды IV съезда физиологов СНГ. Москва – Сочи, 2014, - С. 175.
15. Халимова, Ф.Т. Показатели гуморального иммунитета в оценке антифосфолипидного синдрома [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В. Невзорова, А.В.Гулин, Ф.А. Шукуров // Здоровье населения – основа процветания России. Материалы VIII Всероссийской научно – практической конференции с Международным участием. Анапа: Издание филиала РГСУ, 2014. - С. 330-333.
16. Халимова, Ф.Т. Физиологическая оценка иммунной системы женщин в различных этнических групп [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В. Невзорова, А.В.Гулин, Ф.А. Шукуров // Сборник научных статей 62-й научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием «Медицинская наука и образование», Душанбе 2014. - С. 299-300.
17. Халимова, Ф.Т. Характеристика иммунного статуса женщин, проживающих в республике Таджикистан [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В. Невзорова, А.В.Гулин, Ф.А. Шукуров // Актуальные проблемы естественных наук. Материалы Международной заочной научно – практической конференции. – Тамбов: ТРОО «Бизнес – Наука – Общество», 2014. – С. 118 – 123.
18. Халимова, Ф.Т. Иммунореактивность организма женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории Таджикистана [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В. Невзорова, А.В.Гулин, Ф.А. Шукуров // Аллергология и иммунология, 2014. - Том 15, № 4. - С. 304.
19. Халимова, Ф.Т. Иммунореактивность организма женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории Липецкой области [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В. Невзорова, А.В.Гулин, А.А.Назирова // В мире научных открытий, 2014. - С. 353-359.

20. Халимова, Ф.Т. Роль этнических и климатогеографических факторов в женской репродукции [Текст] / Ф.Т. Халимова // Материалы XVI Всероссийского симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации», Москва-Сочи, 2015. - С. 200-201.
21. Халимова, Ф.Т. Гормональная диагностика нарушений репродуктивной функции в зависимости от этнических и климатогеографических факторов [Текст] / Ф.Т. Халимова, Ф.А. Шукуров, Е.В. Невзорова, А.В. Гулин // Материалы XVI Всероссийского симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации», Москва-Сочи, 2015. - С. 201-203.
22. Халимова, Ф.Т. Показатели клеточного аутоиммунитета у женщин различных этнических групп с учетом климатогеографических условий проживания [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В. Невзорова, Ф.А. Шукуров // Сборник статей IV Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций», Москва, 2015. - С. 507-511.
23. Халимова, Ф.Т. Показатели маркеров антифосфолипидной реакции у женщин различных этнических групп [Текст] / Ф.Т. Халимова // Сборник статей IV Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций», Москва, 2015. - С. 668-671.
24. Халимова, Ф.Т. Прогнозирование нарушений репродуктивной функции по показателям гонадотропных гормонов [Текст] / Ф.Т. Халимова, А.В. Гулин, Е.В. Невзорова, Ф.А. Шукуров // Сборник статей IV Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций», Москва, 2015. - С. 186-189.
25. Халимова, Ф.Т. Показатели репродуктивного гормонального профиля у женщин различных этнических групп [Текст] / Ф.Т. Халимова // Материалы 63 годичной научно-практической конференции с международным участием: «Вклад медицинской науки в оздоровлении семьи» 2015. стр.126-128
26. Халимова, Ф.Т. Изучение антител к гормонам щитовидной железы у женщин различных этнических групп [Текст] / Ф.Т. Халимова, А.В. Гулин, Е.В. Невзорова // Материалы 63 годичной научно-практической конференции с международным участием: «Вклад медицинской науки в оздоровлении семьи» 2015. стр.125-126
27. Халимова, Ф.Т. Оценка тиреоидной системы у женщин различных этнических групп с учетом климатогеографических условий проживания [Текст] / Ф.Т. Халимова // Здоровье, демография, экология финноугорских народов, 2015. - С. 88-91.
28. Халимова, Ф.Т. Сравнительная характеристика репродуктивного иммунофенотипа и уровня сывороточных иммуноглобулинов у женщин различных этнических групп [Текст] / Ф.Т. Халимова, Е.В. Невзорова, Ф.А. Шукуров, А.В. Гулин // Вестник Липецкого Государственного Педагогического университета Выпуск 1(16), 2015 .С. 115-119
29. Халимова, Ф.Т. Характеристика гуморального аутоиммунитета у женщин различных этнических групп [Текст] / Ф.Т. Халимова, А.В. Гулин, Ф.А. Шукуров // Здоровье, демография, экология финноугорских народов, 2015. - С. 91-93.
30. Халимова, Ф.Т. Определение критериальных значений репродуктивных гормонов при формировании группы риска нарушений репродуктивной функции [Текст] / Ф.Т. Халимова, А.В. Гулин, Е.В. Невзорова, А.А. Назирова, Ф.А. Шукуров // Вестник Тамбовского университета Серия: Естественные и технические науки, 2015. - Том 20, вып. 6. - С. 1640-1643.
31. Халимова, Ф.Т. Оценка репродуктивного гормонального профиля у женщин различных этнических групп с учетом климатогеографических условий проживания [Текст] / Ф.Т. Халимова, А.В. Гулин, Е.В. Невзорова и др. // Вестник Тамбовского университета Серия: Естественные и технические науки, 2015. - Том 20, вып. 6. - С. 1644-1648.
32. Халимова, Ф.Т. Сравнительная характеристика иммуногенетического профиля женщин Таджикистана и Центрально-Черноземного региона России [Текст] / Ф.Т. Халимова, А.В. Гулин, Е.В. Невзорова, Ф.А. Шукуров // Вестник Тамбовского университета Серия: Естественные и технические науки, 2016. - Том 21, вып. 1. - С. 231-235.
33. Халимова, Ф.Т. Гормональный профиль у женщин репродуктивного возраста различных этнических групп [Текст] / Ф.Т. Халимова // Здоровье населения – основа

- процветания России. Материалы X Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Анапа, 2016. - С.322-324.
34. Халимова, Ф.Т. Этнические особенности иммуногенетического профиля женщин, проживающих в различных климатогеографических зонах [Текст] / Ф.Т. Халимова, А.В.Гулин, Е.В.Незорова, Ф.А. Шукуров // Здоровье населения – основа процветания России. Материалы X Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Анапа, 2016. - С. 325-328.
 35. Халимова, Ф.Т. Характеристика гонадотропных гормонов и андрогенов у женщин, проживающих в различных климатогеографических зонах [Текст] / Ф.Т. Халимова, А.В.Гулин, Ф.А. Шукуров // Научные труды V съезда физиологов СНГ, Сочи-Дагомыс, 2016. - Т. 1. - С. 147-148.
 36. Халимова, Ф.Т. Роль В-лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов в диагностике нарушений репродуктивной функции женщин, проживающих в разных климатогеографических зонах [Текст] / Ф.Т. Халимова // Научные труды V съезда физиологов СНГ, 2016, Сочи-Дагомыс, - Т.1. - С. 150.
 37. Халимова, Ф.Т. Особенности среднерегionalных показателей гормонального профиля у женщин, проживающих в различных климатогеографических условиях [Текст] / Ф.Т. Халимова, А.В.Гулин, Ф.А. Шукуров // Вестник Тамбовского университета Серия: Естественные и технические науки, 2016. - Том 21, вып. 6. - С. 2289-2294.
 38. Халимова, Ф.Т. Показатели иммуногенетического профиля в оценке репродуктивного здоровья женщин, проживающих в разных климатогеографических зонах [Текст] / Ф.Т. Халимова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана №3, 2016. – С.110-115
 39. Халимова, Ф.Т. Гормональный профиль в оценке репродуктивного здоровья женщин, проживающих в различных климатогеографических зонах [Текст] / Ф.Т. Халимова // Материалы 64 годичной научно-практической конференции с международным участием: «Проблемы теории и практики современной медицины», Душанбе, - 2016. - С. 567-569.
 40. Халимова, Ф.Т. Показатели клеточного иммунитета в оценке репродуктивного здоровья женщин, проживающих в различных климатогеографических зонах [Текст] / Ф.Т. Халимова, А.В.Гулин, Ф.А. Шукуров // Материалы 64 годичной научно-практической конференции с международным участием: «Проблемы теории и практики современной медицины», Душанбе, - 2016. - С. 569-570.
 41. Халимова, Ф.Т. Гормональный профиль у женщин репродуктивного возраста, проживающих в Таджикистане [Текст] / Ф.Т. Халимова // Министерство здравоохранения и социальной защиты населения РТ. Академия медицинских наук. ГУ «НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии» РТ. Материалы VI съезд акушеров и гинекологов Республики Таджикистан. Душанбе 2016. С. 376-377
 42. Халимова, Ф.Т. Иммунный статус женщин репродуктивного возраста, проживающих в Таджикистане [Текст] / Ф.Т. Халимова // Министерство здравоохранения и социальной защиты населения РТ. Академия медицинских наук. ГУ «НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии» РТ. Материалы VI съезд акушеров и гинекологов Республики Таджикистан. Душанбе 2016. С. 378-379
 43. Халимова Ф.Т. Личностно-вегетативная характеристика эмоционального стресса[Текст] / Ф.Т. Халимова, Ф.А. Шукуров, Н.Х. Меликова // Конференция с международным участием «Научно-методические проблемы нормальной физиологии и медицинской физики», Москва, 2017.С.151-152
 44. Халимова, Ф.Т. Особенности среднерегionalных показателей клеточного иммунитета у женщин, проживающих в различных климатогеографических условиях [Текст] / Ф.Т. Халимова // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки, Т. 22, вып. 1, Тамбов, 2017. - С. 217-220.
 45. Халимова, Ф.Т. Кластерный подход к оценке репродуктивного здоровья женщин [Текст] / Ф.Т. Халимова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана №2 (22), Душанбе 2017. С. 67-73
 46. Халимова, Ф.Т. Эпигенетические факторы в диагностике нарушений репродукции [Текст] / Ф.Т. Халимова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана № 3 , Душанбе 2017. С. 91- 97

47. Халимова, Ф.Т. Популяционно-кластерный подход к оценке репродуктивного здоровья женщин [Текст] / Ф.Т. Халимова // Медицинские новости Грузии Тбилиси-Ньюерк GEORGIAN MEDICAL NEWS, No 9 (270), 2017. С. 38-45
48. Халимова, Ф.Т. Популяционные особенности у женщин фертильного возраста [Текст] / Ф.Т. Халимова // Материалы XVII Всероссийского симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации» - Рязань, 2017, С. 274-275
49. Халимова Ф.Т. Половые гормоны и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин [Текст] / Ф.Т. Халимова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана № 4, Душанбе. 2017. С. 67-72
50. Халимова, Ф.Т. Критериальные показатели клеточного аутоиммунитета женщин фертильного возраста разных этнических групп [Текст] / Ф.Т. Халимова, М.А.Абдусатторова, З.Х.Истамова // Материалы 65-й годичной международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире», Душанбе, 2017 С. – 497- 498
51. Халимова, Ф.Т. Специфика секреции репродуктивных гормонов женщин различных этнических групп [Текст] / Ф.Т. Халимова, М.А.Абдусатторова, П.М.Зухурова // Материалы 65-й годичной международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире», Душанбе, 2017 С. – 498-500
52. Халимова, Ф.Т. Специфика секреции тиреоидных гормонов женщин фертильного возраста двух популяций [Текст] / Ф.Т. Халимова, М.А.Абдусатторова, Н.Я.Шукурова // Материалы 65-й годичной международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире», Душанбе, 2017 С. – 495-497
53. Халимова, Ф.Т. Гормоны щитовидной железы и надпочечников в прогнозировании группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин [Текст] / Ф.Т. Халимова // Материалы 23 съезда физиологов Российского физиологического общества имени И.П. Павлова, Воронеж, 2017, С – 201-202
54. Халимова, Ф.Т. Половые гормоны и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин [Текст] / Ф.Т. Халимова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана №4, Душанбе 2017. С.82-86
55. Халимова, Ф.Т. Иммуно-генетические маркеры наследственной предрасположенности к антифосфолипидной реакции [Текст] / Ф.Т. Халимова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана №1, Душанбе 2018. С.

**ՄՆԱԴՈՒՆԱԿ ՏԱՐԻՔԻ ԿԱՆԱՆՑ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ԱՌՈՂՁՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ԿԱՍՏԵՐԱ-ՊՈՊՈՒԼՅԱՑԻՈՆ ՄՈՏԵՑՈՒՄԸ**

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Անցած հարյուրամյակի վերջին տասնամյակը բնութագրական էր ծննդունակ հասակի կանաց շրջանում վերարտադրողական խանգարումների տարբեր ձևերի ախտորոշման և բուժման ասպարեզի ձեռքբերումներով: Ներկայումս հատուկ նշանակություն է ստացել կանացի օրգանիզմի վերարտադրողական ֆունկցիայի խանգարման և ռասսայական, էթնիկական հատկանիշների, կլիմայական-աշխարհագրական, սոցիալ-տնտեսական և էկոլոգիական պայմանների միջև կապի հաստատումը: Ինչպես ցույց են տալիս բազմաթիվ հետազոտությունները, զարգացման ընթացքում բնական ընտրության, ինչպես նաև շրջապատող միջավայրի բազմազան պայմանների ազդեցությամբ, էթնիկական տարբեր խմբերի ներկայացուցիչների շրջանում ձևավորվել է ժառանգորեն ամրապնդվել են միայն իրենց յուրահատուկ կառուցվածքային-ֆունկցիոնալ տարբերիչ հատկանիշներ, որոնք հարմարվողական նշանակություն ունեն, որոշում են անթրոպոլոգիական տիպը և ազդում են վերարտադրողական գործառնություն: Չնայած ձեռք բերած հաջողություններին՝ հղիության պահպանման խնդիրները դեռևս հեռու են վերջնական լինելուց: Վերարտադրողականության խաթարման ախտորոշման տեսանկյունից և անպտղության դեմ պայքարում հեռանկարային են համարվում իմունոգենետիկական գործոնների դերի ուսումնասիրությունը վերարտադրողական պրոցեսների խաթարման մեջ, բայց խնդրի ուսումնասիրման այս տեսանկյունն էլ շատ հեռու է հստակորեն պարզաբանելու վերարտադրողական առողջության ձևավորման մեջ իմունոգենետիկայի դերի մասին: Իմունոլոգիական վերարտադրողականությունը մի կողմից պահանջում է իմունոլոգիական մեխանիզմների խորը վերծանում, մյուս կողմից կարիք ունի վերարտադրողականության խանգարումների հետ զուգորդվող իմունոլոգիական վիճակների հուսալի մարկերների բացահայտմանը:

Միաժամանակ, մեթոդոլոգիական մոտեցումները դեռևս մանրամասն մշակված չեն, որպես կանոն, որանք սահմանափակված են ռիսկի գործոնների նկարագրությամբ, որն էլ կազմում է հետազոտության ինքնուրույն արդիական ուղղությունը: Կլիմայա-աշխարհագրական, էթնիկական և էկոլոգիական գործոնների ազդեցությունը վերարտադրողական առողջության վրա ռասսայական և ազգային տարբեր պատկանելությամբ պոպուլյացիաներում, վերջին շրջանում լայն հետազոտման առարկա է դարձել: Պոպուլյացիոն սկզբունքի մասին, որպես անպայման բաղադրիչի, ավելի քիչ է խոսվում ֆիզիոլոգիական նորմերի հատուկ ծավալների մասին: Կնոջ հորմոնալ կարգավիճակի և վերարտադրողականության խանգարումների միջև կապի հետազոտումը թույլ է տալիս արդյունավետորեն պայքարել անպտղության, վերարտադրողական առողջության վրա ազդող ֆիզիոլոգիապես պայմանավորված և պաթոլոգիական նշանակությամբ հորմոնալ տեղաշարժերի դեմ:

Հետազոտության նպատակը կլաստերա-պոպուլյացիոն մոտեցման փորձարկումն է՝ գնահատելու համար ռուսական և տաջիկական պոպուլյացիաներին պատկանող ծննդունակ կանանց վերարտադրողական խանգարումների ռիսկը և մինչնոլոգիական փուլում մշակվել այդ գնահատականի քանակական ցուցանիշները:

Առաջադրված նպատակն իրագործելու համար ընտրվել է 1025 կլինիկորեն առողջ կանանց խումբ, որոնցից 515-ն ապրում էին Ռուսաստանի տարածքում, իսկ 510-ը՝ Տաջիկստանի հանրապետության: Խմբի բոլոր կանանցից կատարվել է երակային արյան հավաքագրում HLA-տեսակավորման մեթոդով մոլեկուլային-գենետիկական ախտորոշման և հորմոնային ու իմունային կարգավիճակի նորմատիվային ցուցանիշների ծավալի որոշման, յուրաքանչյուր պոպուլյացիայում հակամարմինների և հակաֆոսֆոլիպիդային ռեակցիաների այլ ցուցիչների որոշման համար: Երկու պոպուլյացիաների կանայք հորմոնային և իմունային կարգավիճակների, ինչպես նաև աուտոիմուն բաղադրիչի առկայության մանրամասն լաբորատոր հետազոտություններ են անցել: Վերջիններս իրակացվել են՝ օգտագործելով մոլեկուլային-գենետիկական ախտորոշման, անուղակի իմունաֆերմենտային հոսքավոր ցիտոֆլուորիմետրիայի մեթոդները, էքսպրես-Լյուպուս և

լեբեռոքսային թեստերը: Տվյալների վիճակագրական մշակումն իրականցվել է SPSS ծրագրով ներառելով դիսկրիպտիվային, դիսկրիմինանտային, կլաստերային, ռեգրեսիոն, միաֆակտոր դիսպերսիոն անալիզի վիճակագրությունը, 95%-անոց հավաստի միջակայքերի հաշվարկը և ROC- կորերի կառուցումը: Հաստատվել է, որ ռուսական և տաջիկական պոպուլյացիաների կանանց հորմոնալ կարգավիճակներում հավաստի տարբերություններ կան, որոնք առաջին հերթին տարածվել են ֆոլիկուլյոսառոդ հորմոնի մակարդակով (վերջինիս հավաստիորեն բարձր էր ռուսական պոպուլյացիայի կանանց շրջանում): Բացի այդ, նշանակալի տարբերություններ դիտարկվել են պրոգեստերոնի, 17-OH-պրոգեստերոնի, դիհիդրոէպիանդրոգեն սուլֆատի, թիրեոտրոպ հորմոնի մակարդակների դեպքում, որոնք ավելի բարձր են եղել տաջիկական պոպուլյացիայի կանանց շրջանում:

Տարբեր պոպուլյացիաների կանանց շրջանում իմունային կարգավիճակի հնարավոր տարբերությունները որոշելու պայմաններում հաստատվել է, որ արյան մեջ T-լիմֆոցիտների, T-հելպերների և IgM-ի մակարդակը հավաստիորեն չի տարբերվել: Ցիտոտոքսիկ T-լիմֆոցիտների և B-բջջերի համեմատական թիվը, IgG-մակարդակը ավելի բարձր էին տաջիկական պոպուլյացիայի կանանց շրջանում, իսկ EKT-ի և բնական քիլերների թիվը, IgA-ի մակարդակը բավական շեղում ուներ դեպի ավելի բարձր արժեքներ ռուսական պոպուլյացիայի կանանց շրջանում: Վահանգեղծի բաղադրիչների նկատմամբ հակամարմինների մակարդակը հավաստիորեն բարձր էր ռուսական պոպուլյացիայում, իսկ աուտոհակամարմինների քանակը հոմեոստազի համակարգի սպիտակուցալիպիդային բաղադրիչների նկատմամբ, որոնք բնութագրում են հակաֆոսֆոլիպիդային ռեակցիաները, ավելի շատ էին տաջիկական պոպուլյացիայում: Տաջիկ կանանց արյան մեջ B1-լիմֆոցիտների պարունակությունը համարյա երկու անգամ բարձր էր ռուս կանանց համեմատությամբ, ինչը պաթոգենետիկորեն կարելի է կապել տաջիկ կանանց պոպուլյացիայի աուտոիմուն պրոցեսների նկատմամբ բարձր տրամադրվածությամբ: Գոդոլթյուն ունեին որոշակի իմունոգենետիկական պոպուլյացիոն տարբերություններ ավելի արտահայտված HLAII կարգի գենի լոկուսով: Միաժամանակ, հասուն ուշադրության էին արժանի գեները, որոնք հատկապես զուգորդվում էին վերարտադրողական ֆունկցիաների խանգարումներով կանանց շրջանում, և դրանք ճշգրտորեն հաճախ հանդիպում էին տաջիկ կանանց պոպուլյացիայում (1.4 անգամ ավելի): Ռուսական պոպուլյացիայի կանանց խմբում ճշգրտորեն հաճախ հանդիպում էր HLA-DQA1*0103 (1.6 անգամ), իսկ տաջիկ կանանց խմբում՝ HLA-DQA1*0301 (1.5 անգամ) և HLA-DQB1*0302 (1.5 անգամ): Այս տվյալները թույլ են տալիս ենթադրել, որ տաջիկական պոպուլյացիայի ներկայացուցիչների գենետիկական տրամադրվածությունը անպտոդությանը դիտարկվում է ավելի հաճախ: Դիսկրիմինանտային վերլուծությունը երկու պոպուլյացիաներում էլ հաստատեց ավելի ինֆորմատիվ ցուցանիշներ, որոնք թույլ են տալիս տարբերակել կանանց՝ պահպանված և խանգարված վերարտադրողական առողջությամբ: Հենց այս ցուցանիշներն օգտագործվեցին կլաստերային վերլուծության ծրագրում՝ յուրաքանչյուր պոպուլյացիայում տվյալների դասակարգման համար: Ըստ իմունոգենետիկական ցուցանիշների ծննդունակ հասակի ռուս և տաջիկ կանանց շրջանում բացահայտվել են պոպուլյացիոն յուրահատկություններ իմնված իմունային և հորմոնալ կարգավիճակի վրա: Ստեղծվել է համակարգ, որ գնահատում է նշված խմբերում ընդգրկված կանանց վերարտադրողական առողջության խանգարման ինտեգրալ ռիսկը, մշակվել են նրա օգտագործման ալգորիթմները: Ցույց է տրվել պոպուլյացիոն-կլաստերային մոտեցման բարձր արդյունավետությունը կանանց վերարտադրողական առողջության խանգարման վերլուծության ժամանակ: Վեր են հանվել սեռական, վահանաձև գեղձի և մակերիկամների հորմոնների, իմունային համակարգի բջջերի, տարբեր դասերի իմունոգլոբուլինների և աուտոիմունային բաղադրիչների քանակական տեղաշարժերը վերարտադրողական ֆունկցիաների խանգարմամբ ռիսկի խմբերում: Հստակեցված են յուրաքանչյուր տեղեկատվական տվյալի շեղման կրիտիկական ծավալները: Հաստատված է, որ կանանց ռուսական և տաջիկական պոպուլյացիաները բնութագրվում են վերարտադրության խանգարումների ռիսկի տարբեր մարկերներով: Մտացված տվյալների վրա հիմնվելով՝ առաջարկվել է երկու պոպուլյացիաների կանանց հետազոտման

Khalimova Fariza T.

**REPRODUCTIVE HEALTH OF FERTILINAL WOMEN
AGE: CLUSTER-POPULATION APPROACH TO ASSESSMENT**

SUMMARY

The last decades of the last century are characterized by significant advances in the diagnosis and treatment of various forms of impaired fertility. Nowadays the connection of the violations of the reproductive function of the female organism with its racial and ethnic features, climatic, geographical, social and economic conditions in which the woman lives is of particular importance. As shown by numerous studies, in the process of evolution under the influence of natural selection, as well as under the influence of various environmental conditions, representatives of various ethnic groups were formed and hereditarily inherited structural and functional features inherent in them only, which had adaptive significance, determined the anthropological type and influenced reproductive function. Despite the successes achieved, the problems of maintaining pregnancy are still far from the final solution. The study of the role of immunogenetic factors in the violation of reproductive processes is considered promising in terms of predicting reproduction disorders and combating infertility, but this aspect of the study of the problem is far from the final disclosure of the role of immunogenetics in the formation of reproductive health. Immunology of reproduction, on the one hand, requires a thorough interpretation of the immunological mechanisms, and on the other hand, requires reliable markers of immunopathological conditions associated with reproductive disorders. All these problems, despite the active development, still have a lot of white spots, while the issues related to the development of risk criteria for violations of women's reproductive health and the forecasting of their development at the prenosological level remain the most urgent. However, the methodological approaches to such prognostic characteristics of reproduction have not been worked out in details yet, as a rule, they are limited to a description of risk factors in the absence of indications of their quantitative characteristics, which constitute an independent and relevant line of research. The influence of climatic, geographical, ethnic and environmental factors on the state of reproductive health in populations with different racial and national affiliations has recently been studied quite extensively. Much less often it is a question of the population principle as an obligatory component of the characteristic of reproductive health, taking into account special ranges of physiological norms. Studies of the relationship between the hormonal status of women and reproductive disorders can effectively combat infertility, with all the diversity of physiologically determined and pathologically significant hormonal changes affecting reproductive health.

The aim of the study was to test a cluster-population approach to assessing the risk of reproductive health disorders in women of fertile age in Russian and Tajik populations and to develop quantitative criteria for such evaluation at the prenosological stage. To achieve this goal, a group of 1,025 clinically healthy women was selected, 515 of whom lived in Russia and 510 women lived in the Republic of Tajikistan. All women underwent venous blood sampling for the purpose of HLA typing by molecular genetic analysis and determining the range of normative values of hormone and immune status parameters. The molecular genetic analysis (PCR), indirect enzyme immunoassay and flow cytolumetric methods, Express Lupus and Lebetox tests were used. Statistical processing of data was carried out on the basis of SPSS programs and included discriminant statistics, discriminant, cluster, regression, one-way analysis of variance, calculation of 95% confidence intervals, construction of ROC curves.

It has been established that between the populations of Russian and Tajik women there are significant differences in the hormonal status, which primarily spread to the level of follicle-stimulating hormone, which was significantly higher among Russian women. In addition, significant differences were noted for levels of progesterone, 17-OH-progesterone, dihydroepiandrosterone sulfate, thyroid-stimulating hormone, which were higher in women of the Tajik population.

As a result of the possible differences between the immune status of women in different populations, it was found that the blood levels of T-lymphocytes, T-helpers, IgM level did not differ significantly. The relative number of cytotoxic T-lymphocytes, B-cells, IgG level was higher in the Tajik female population, and the number of EKT and natural killers, IgA level was significantly diverted towards higher values in Russian women.

The level of autoantibodies to the components of the thyroid gland was significantly higher in the population of Russian women, and the levels of autoantibodies to the protein-lipid components of the hemostasis system, characterizing the antiphospholipid reactions, were higher in the Tajik population, as was the coagulation time in the Lebetox test. The content of B1-lymphocytes in the blood of Tajik women is almost 2 times higher than in the representatives of the Russian population, which can be related pathogenetically to the higher predisposition of the Tajik population to autoimmune processes.

There were certain immunogenetic population differences, more pronounced at the loci of the HLA class II gene. Special attention was paid to genes associated with women with reproductive disorders: HLA-DRB1 * 04, HLA-DQA1 * 103, HLA-DQA1 * 301, HLA-DQB1 * 302 alleles. For example, the HLA-DRB1 * 04 allele was significantly more common in women of the Tajik population (1.4-fold). In the group of women of the Russian population, the incidence of the HLA-DQA1 * 0103 allele was significantly higher (1.6-fold), and the HLA-DQA1 * 0301 (1.5-fold) and HLA-DQB1 * alleles were significantly more frequently detected in the Tajik female population 0302 (1.5-fold). These data suggest that in the representatives of the Tajik population, the genetic nature of miscarriage is noted somewhat more often.

With the help of discriminant analysis, both in the Russian and Tajik populations, the most informative signs were identified separately, which made it possible to differentiate women with conserved and impaired reproductive health. These features were used in the cluster analysis program to classify data in each population.

Population characteristics of women of fertile age of Russian and Tajik populations were revealed taking into account immunogenetic signs, given hormonal and immune status. A system of integrated risk assessment of reproductive health disorders in women of these groups has been developed, and algorithms for its use have been developed. The high efficiency of the population-cluster approach in the analysis of women's reproductive health disorders and the identification of risk markers for such violations is shown. Quantitative shifts from hormones (genital, thyroid and adrenal glands), immune system cells, immunoglobulins of different classes and autoimmune component in risk groups of reproductive function disorders are revealed. Critical ranges of deviations of each informative indicator are determined. It is established that the populations of Russian and Tajik women are characterized by different markers of the risk of reproductive harm. Based on the data obtained, we proposed algorithms for examining women of both populations.