

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО**

На правах рукописи

УДК 618.211 – 056.713

БОБДЖОНОВА ОКСАНА БОБДЖОНОВНА

**РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И ФУНКЦИЯ ЯИЧНИКОВ У
ЖЕНЩИН ОТ РОДСТВЕННОГО БРАКА**

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности

14.01.01. – Акушерство и гинекология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Фируза Муиновна Абдурахманова

Душанбе-2024

Оглавление

Перечень сокращений, условных обозначений	4
Введение.....	6
Общая характеристика исследования.....	11
Глава 1. Особенности репродуктивного здоровья женщин от родственного брака (обзор литературы)	18
1.1. Родственный брак как медико-социальная проблема.....	18
1.2. Современные представления о репродуктивном потенциале.....	27
1.3. Особенности акушерско-гинекологического статуса у женщин, родившихся от родственного брака.....	36
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	44
2.1. Материалы исследования.....	44
2.2. Методы исследования.....	50
Глава 3. Степень родства родителей и особенности соматического и репродуктивного здоровья женщин от родственного брака.....	55
3.1. Степень родства родителей, и клиничко-анамнестические особенности репродуктивного потенциала женщин от родственного брака.....	55
3.2. Соматический и репродуктивный потенциал женщин от кровнородственного брака.....	57
3.3 Особенности генетических рисков развития нарушений репродуктивной функции женщин, родившихся от родственного брака.....	72
Глава 4. Репродуктивный потенциал женщин при родственном браке.....	83
4.1. Физическое и половое развитие, эндокринный статус и овариальный резерв у женщин при родственном браке.....	83
4.2. Ультразвуковая диагностика патологии половых органов у женщин, родившихся от родственного брака.....	90
Глава 5. Обсуждение результатов исследования.....	101
Выводы.....	118

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	120
Список литературы.....	121
Публикации по теме диссертации	139

Перечень сокращений, условных обозначений

АМГ	- антимюллеров гормон
АФ	- антральный фолликул
ВЗЖПО	- воспалительные заболевания женских половых органов
ГнРГ	- гонадотропин-рилизинг-гормон
ДИ	- доверительный интервал
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЦП	- детский церебральный паралич
ИМТ	- индекс массы тела
ИППП	- инфекции, передаваемые половым путем
ЛГ	- лютеинизирующий гормон
ОР	- относительный риск
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
СПКЯ	- синдром поликистозных яичников
T3	- трийодтиронин
T4	- тироксин
ТНКЦ	- тест с нагрузкой кломифен цитрат
ТТГ	- тиреотропный гормон, тиротропин
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФСГ	- фолликулостимулирующий гормон
FGB	- фибриноген, бета-полипептид
F7	- проконвертин - фактор свертываемости крови 7
F5	- проакцелерин - фактор свертываемости крови 5
F2	- протромбин - фактор свертываемости крови 2
F13A1	- фибриназа
HLA	- антигены гистосовместимости
HLA	- типирование II класса (Human Leukocyte Antigen II)
HLA DRB1 01	- Human Leukocyte Antigen по локусам DRB1 01;
HLA DRB1 03	- Human Leukocyte Antigen по локусам DRB1 03;

HLA DRB1 04	- Human Leukocyte Antigen по локусам DRB1 04;
HLA DRB1 07	- Human Leukocyte Antigen по локусам DRB1 07;
HLA DRB1 13a	- Human Leukocyte Antigen по локусам DRB1 13a;
HLA DRB1 13b	- Human Leukocyte Antigen по локусам DRB1 13 b
HLA DRB1 14-1	- Human Leukocyte Antigen по локусам DRB114-1
HLA DRB1 14-2	- Human Leukocyte Antigen по локусам DRB1 14-2
HLA DRB1 15	- Human Leukocyte Antigen по локусам DRB1 15
ITGA2-a2	- интегрин - гликопротеин Ia/IIa тромбоцитов
ITGB3- b3	- интегрин - бета субъединица рецептора фибриногена тромбоцитов
MTHFR	- Метилентетрагидрофолатредуктаза
MTR	- метионин-синтазы
MTRR	- метионин-синтаза-редуктазы
PAI 1	- серпанин ингибитор активатора плазминогена (SERPINE1)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Репродуктивное здоровье женщин относится к ключевым направлениям государственной политики в области здравоохранения. Стратегическими целями Правительства страны являются: расширение доступа женщин к высококачественным медицинским услугам; реализация программ здорового образа жизни, направленных на укрепление здоровья населения, и в том числе репродуктивного потенциала; увеличение объема ресурсов на охрану здоровья матерей и детей [Национальная стратегия здоровья населения Республики Таджикистан на период до 2030 г., 2016; Национальная программа здорового образа жизни на период 2022-2026 гг.].

Известно, что репродуктивное здоровье женщин является важным звеном в реализации репродуктивных возможностей и жизнеспособности поколений на всех этапах развития, и зависит от репродуктивного потенциала, на формирование которого оказывает влияние различные социальные и медицинские факторы, в том числе состояние здоровья и уровень физического развития, наличие гинекологических и соматических болезней, грамотность в вопросах планирования семьи, в том числе и по контрацепции, репродуктивные планы, психосоциальная готовность к материнству [В.Е. Радзинский, 2010; О.И. Аполихин, 2015].

На сегодняшний день большое число исследований указывают на повышенный риск формирования патологических состояний репродуктивного потенциала при родственном браке.

Родственный брак является не только медицинской, но и серьезной социально-экономической и правовой проблемой. Правительство Республики Таджикистан уделяет большое внимание данному вопросу и данная проблема обсуждается на высоком государственном уровне. В Послании главы государства Эмомали Рахмона к Парламенту Маджлиси Оли в 2015 году акцентируется проблема роста числа браков между близкими родственниками, что становится причиной рождения детей-инвалидов, и подчеркивается необходимость принятия серьезных мер.

Результатом этого выступления стало принятие в январе 2016 года в Таджикистане законодательно утвержденного запрета на браки между двоюродными и троюродными братьями и сестрами.

Несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению родственного брака в последние десятилетия, данная проблема затрагивает не менее 20% населения и десятки стран планеты.

Распространенность кровнородственных браков в мире значительно варьирует, составляя от 0,1-0,4% в США и Европейских государствах до более 50% в странах Северной Африки, Ближнего Востока и Западной Азии, а в некоторых странах таких как Саудовская Аравия, Объединенные Арабские Эмираты в браке с родственниками состоят до 65% женщин [R.G. Khayat, 2007; H. Namamy, 2012; G. Yamamah, 2013; M.M. Islam, 2017].

О высокой частоте родственных браков в Таджикистане сообщается во взаимосвязи с наследственными болезнями нервно-мышечной системы, тугоухостью, осложненным нефролитиазом и талассемией [Ш. Раджабалиев, 1996; Р.А. Рахмонов, 2014; И.Б. Холматов, 2014; С.Х. Хакимова, 2014; А.А. Очилзода, 2016; Д.М. Махмаджонов, 2016;].

Негативное влияние инбредного брака на течение беременности и исход родов установлено многими исследователями, при этом выявлена высокая частота угрозы прерывания беременности и самопроизвольных абортов, нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, патологий околоплодных вод, гипертензивных нарушений, аномалий развития и задержки внутриутробного развития. При этом доказана, что частота мертворождений, неонатальной и постнатальной смертности в случае родственных браков повышается с увеличением коэффициента инбридинга [А.Ш. Магомедова, 2015; N. Bokhari, 2015; I. КОС, 2017; S. Maghsouddlou et al., M. Fareed, 2017].

Многочисленные исследования подтверждают высокую частоту врожденных пороков развития, аутосомно-рецессивных заболеваний [М.Ф.

Додхоева, 2013; Н.Д. Бузрукова, 2015; А.Ш. Магомедова, 2016; С. Stoll, 1994; S.A. Khoury, 2000; O. Olubunmi, 2019].

В результате родственных браков выявлены высокая частота болезней, врожденных уродств, умственных и физических отклонений у новорожденных, а также доказано повышение риска мертворождений (24%), аномалий развития плода (48%) и младенческой смертности (34%), кроме того эти дети психически и физически слабее их потомства. В связи с чем перед вступлением в родственный брак необходимо оценить степени риска рождения больных детей [Т. Пичугина, 2022].

В Таджикистане проблема родственных браков также не теряет своей актуальности. Н.Д. Бузруковой [и др.] выявлено, что при родственном браке в 36% случаев дети рождаются с врожденными аномалиями развития, в том числе в 26% - диагностированы болезнь Дауна и в 20% - врожденные пороки сердца [Н.Д. Бузрукова [и др.], 2015]. По данным М.Ф. Додхоевой [и др.], при оценке медико-социальных аспектов пороков развития новорожденных родственный брак выявлен в 23,5% [М.Ф. Додхоева [и др.], 2013]. В исследовании Н.К. Кузибаевой среди факторов врождённых пороков сердца у детей в 32% имел место родственный брак [Н.К. Кузибаева, 2013].

В структуре бесплодия семейных пар частота родственных браков составила 10,7% [Д.А. Ходжамуродова, 2010].

Таким образом, репродуктивное здоровье, будучи неотъемлемой составляющей здоровья отдельного человека, одновременно является приоритетным направлением демографической политики государства, а охрана репродуктивного здоровья имеет огромное социально-экономическое значение для любой страны.

Оценка репродуктивного потенциала и поиск методов его сохранения и улучшения при родственном браке являются неотъемлемым компонентом охраны репродуктивного здоровья и предрасполагает к углубленному изучению всех аспектов этой проблемы и поиску возможных путей решения.

Несмотря на большое число публикаций, отражающих перинатальные исходы кровнородственных браков, особенности репродуктивного здоровья женщин, родившихся в родственном браке, остаются наименее исследованными. Кроме того, у пациенток от родственного брака до настоящего времени не изучены репродуктивный потенциал и функция яичников. Также малоизученным являются соматический и гинекологический статус, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний, их влияние на репродуктивный потенциал данной когорты пациенток.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы репродуктивного потенциала женщин от родственных браков и диктует необходимость всестороннего изучения данного вопроса.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Проведенный анализ литературных источников ученых ближнего и дальнего зарубежья и отечественных исследователей по проблеме родственного брака показал, что родственный брак имеет большое влияние на репродуктивный потенциал, тем самым на здоровье населения и здоровье потомства.

Наиболее важным аспектом является то, что родственный брак влияет не только на рождение детей с аномалиями развития, но и осложняет гестационный процесс, и снижает репродуктивный потенциал. Следует отметить, изучение статуса женщин, рожденных от родственного брака, является весьма значимым.

Проведенный анализ литературных источников выявил отсутствие комплексного изучения особенностей репродуктивного потенциала женщин от родственного брака и путей предупреждения рисков для женщин и детей.

В исследованиях отечественных авторов аналогичные научно-исследовательские работы, посвященные определению значимости генетических рисков, оценке репродуктивного потенциала женщин, родившихся в родственном браке, остаются неизученными. Кроме того, у пациенток от родственного брака до настоящего времени не изучены особенности репродуктивного потенциала и функция яичников, глубина и тяжесть возможных нарушений и их влияние на различные функции женской

репродуктивной системы. Кроме того, не выявлены частота пороков развития матки и патология яичников, а также сочетанных изменений других органов половой системы, в том числе и структурных и функциональных изменений. Определенный интерес имеет и изучение степени родства состоявшихся в браке пар.

Внедрение новых технологий дает возможность провести настоящее исследование и указывает на актуальность представленной диссертационной работы.

Связь исследования с программами (проектами) и научной тематикой

Настоящие исследования выполнены в рамках реализации научно-исследовательской работы «Влияние родственных браков на становление репродуктивной системы у девушек и женщин Республики Таджикистан» (ГР № 0019TJ00960 от 2018 года) кафедры акушерства и гинекологии №2 Государственного образовательного учреждения Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино.

Общая характеристика исследования

Цель исследования изучить особенности репродуктивного здоровья, структуры и функции яичников у женщин от родственного брака.

Задачи исследования:

1. Определить степень родства родителей, особенности соматического и репродуктивного здоровья у женщин от родственного брака.
2. Установить особенности генетических рисков развития нарушений репродуктивной функции женщин, родившихся от родственного брака.
3. Оценить физическое и половое развитие, эндокринный статус и овариальный резерв женщин от родственного брака.

Объект исследования. Проспективное обследование 105 женщин, родившихся от родственного брака, и 30 женщин, родившихся от неродственного брака.

Предмет исследования. Соматический и гинекологический статус женщин от родственного брака, генетические риски патологии репродуктивной системы, антропометрические показатели, лабораторные исследования и функциональные обследования матки и придатков, фолликулометрия, оценка эндокринного статуса, физического развития женщин и аномалии развития половых органов.

Научная новизна исследования. Впервые была определена степень родства родителей женщин от родственного брака. Большинство браков соответствовало инбридингу второй линии, то есть браки были заключены между двоюродным братом или сестрой по материнской линии и двоюродной сестрой или братом по отцовской линии.

Клинико-anamnestическая характеристика женщин от родственного брака показала, что они имели низкий индекс здоровья, при этом выявлена высокая частота заболевания сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, патологии яичников, гипоплазии матки, аномалии развития половых органов, бесплодие и привычное невынашивание.

Доказано, что родственный брак играет важную роль в формировании репродуктивного потенциала и способствует нарушению менструальной функций, бесплодию, репродуктивным потерям, а в период гестации развитию акушерских осложнений и перинатальной патологии.

Подтверждена высокая частота врожденных пороков развития и наследственных заболеваний новорожденных, родившихся у женщин от кровнородственного брака.

Впервые проведено исследование по определению полиморфизма генов системы гемостаза и фолатного цикла у женщин, родившихся от родственного брака, и совпадений вариантов генов HLA-II класса у супругов, при котором уставлены риски развития невынашивания и бесплодия, нарушение развития генетически обусловленных нарушений метаболизма фолатов, обмена метионина, повышенная потребность в фолатах и развитие гипергомоцистеинемии, мертворождения, акушерских осложнений и обострение экстрагенитальной патологии. Кроме того, у женщин от родственного брака выявлен повышенный риски развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, инфаркта миокарда и тромбоза.

Впервые установлено, что основные параметры антропометрических показателей, в том числе рост, масса тела и ИМТ женщин от родственного брака соответствует нормальным параметрам физического развития женщин репродуктивного возраста. Доказано, что женщины, родившиеся от родственного брака, имеют высокую частоту гипоплазии и аномалии развития матки, заболеваний яичников.

Оценка эндокринного статуса показала повышение гормонов ФСГ и ЛГ и гиперандрогению, развитие гипофункции яичников и снижение овариального резерва яичников, что указывает на низкий репродуктивный потенциал женщин от родственного брака.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Определение степени родства родителей женщин от родственного брака дало возможность установить инбридинг брака, то есть между какими линиями

родственников были заключены кровнородственные браки. Низкий индекс здоровья женщин и низкий репродуктивный потенциал женщин от родственного брака указывает на актуальность изучаемой проблемы. Оценка соматического и репродуктивного здоровья указывает на значимость своевременного выявления патологии сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, менструальной и детородной функций, что позволит оздоровлению женщин и восстановлению патологии репродуктивной системы, а во время беременности и родов - предупреждению осложнений гестационного периода.

Высокая частота врожденных пороков развития и наследственных заболеваний новорожденных, родившихся у женщин от кровнородственного брака, указывает на проведение своевременного ультразвукового и пренатального скрининга для предупреждения рождения детей с аномалиями развития или наследственной патологии.

Высокая частота полиморфизма генов системы гемостаза и фолатного цикла у женщин, родившихся от родственного брака и совпадений вариантов генов HLA-II класса у супругов указывает на необходимость внедрения результатов исследования всем женщинам, родившимся от родственного брака и находящимся в родственном браке.

Высокая частота патологии эндокринного статуса, гипоплазии и аномалий развития матки, патологии яичников и снижения овариального резерва яичников, указывающий на низкий репродуктивный потенциал женщин от родственного брака, указывает на необходимость тщательного обследования репродуктивного потенциала женщин в добрачном периоде с целью решить вопрос о коррекции выявленных нарушений.

Положения, выносимые на защиту:

1. Степень родства родителей обследованных женщин, от родственного брака у большинства соответствовал инбридингу второй линии, то есть браку между двоюродным братом или сестрой по материнской линии и двоюродной сестрой или братом по отцовской линии. Супружеские пары также находились в браке инбридинга первой линии, то есть брак между двоюродными сибсами

(между двоюродным братом и двоюродной сестрой по материнской или отцовской линиям), и между детьми двоюродных братьев и сестер, а также были в кровном родстве с дальними родственниками.

2. Женщины от родственного брака имели низкий индекс здоровья, в связи с высокой частотой заболевания сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, патологией яичников, гипоплазии матки, аномалии развития половых органов, бесплодия и привычного невынашивания.

3. Родственный брак играет важную роль в формировании низкого репродуктивного потенциала и способствует нарушению менструальной и детородной функций, развитию осложнений гестационного периода, рождению с врожденными пороками развития и наследственными заболеваниями новорожденных.

4. Полиморфизм генов системы гемостаза и фолатного цикла у женщин, родившихся от родственного брака, и совпадений вариантов генов HLA-II класса у супругов указывает на их низкий репродуктивный потенциал и индекс здоровья. Основные параметры антропометрических показателей рост, масса тела и ИМТ женщин от родственного брака соответствовали нормальным параметрам физического развития.

5. У женщин, родившихся от родственного брака, выявлена высокая частота патологии развития половых органов в виде гипоплазии и аномалия развития матки, патологии яичников, гипофункции яичников, снижение овариального резерва яичников, гиперандрогении, что указывает на низкий репродуктивный потенциал.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом материала исследования, статистической обработкой результатов исследований современными методами и публикациями.

Выводы и практические рекомендации основаны на научном анализе значимости степени родства, изучения клинико-anamнестических и лабораторно-функциональных исследований женщин от родственного брака,

оценки генетического риска развития патологии репродуктивной функции, эндокринного статуса и репродуктивного потенциала.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан.

Шифр специальности: 14.01.01 - Акушерство и гинекология:

I. Отрасль науки: Медицинские науки

II. Формула специальности - Акушерство и гинекология.

III. Области исследований:

3.1. Акушерство

3.1.2. Определение состояния внутриутробного плода. Обмен веществ, дыхание и питание внутриутробного плода. Развитие органов и систем плода. Диагностика отклонений развития плода. Влияние факторов внешней среды и лекарственных веществ на плод. Коррекция нарушений состояния внутриутробного плода.

3.1.3. Выявление изменений в организме женщины при беременности. Физиологические изменения и возможные отклонения со стороны: сердечно-сосудистой системы и крови: эндокринной системы: иммунной системы: обмена веществ; органов дыхания: органов пищеварения и выделения: опорно-двигательного аппарата; молочных желез; половой системы

3.1.5. Отклонения в течение беременности: невынашивание, недонашивание и перенашивание плода: гестозы беременных; кровотечения во время беременности. Внематочная беременность, пузырный занос. Клиника, лечение, профилактика.

3.1.7. Течение беременности и родов при экстрагенитальных заболеваниях и заболеваниях половых органов. Инфекционные заболевания и беременность, заболевания сердечнососудистой системы и крови, эндокринопатии, заболевания печени, почек, органов дыхания и пищеварения. Беременность и роды при заболеваниях и аномалиях развития половых органов. Клиника, диагностика, лечение и профилактика.

3.2. Гинекология

3.2.1. Менструальная функция и ее нарушения. Регуляция менструальной функции, аменорея, аменорея и гипоменструальный синдром, дисфункциональные маточные нарушения, болезненные менструации. Нейроэндокринные синдромы. Клиника, диагностика, лечение, профилактика.

3.2.4. Нарушение развития и неправильное положение половых органов. Пороки влагалища, матки, труб и яичников, половой инфантилизм, преждевременное и запоздалое половое созревание, дисгенезия гонад. Неправильное положение, опущение или выпадение влагалища и матки. Клиника, диагностика, лечение, профилактика.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследовании. Диссертант самостоятельно выполнила патентно-информационный поиск, провела анализ литературных источников отечественных и зарубежных авторов по проблеме репродуктивного потенциала у женщин от родственного брака.

Совместно с научным руководителем автором была определена цель и задачи исследования, выбраны пути их решения. Автором проведены проспективные анамнестическое, общеклиническое и гинекологическое обследования, лабораторные и функциональные исследования женщин от родственного брака. Набор материала проведен лично диссертантом. Автор участвовала в проведении статистической обработки полученных данных и их интерпретации. Кроме того, автором проведен аналитический анализ, подготовка научных публикаций, написание статей и диссертации.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения диссертации доложены на: научно-практической конференции «Современные подходы сохранения и восстановления репродуктивной функции», посвященной 30-летию независимости Республики Таджикистан; XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием (29 апреля 2022 г., Душанбе); Международной научно-практической конференции «Педиатрия и фармация XXI века: Проблемы и их решения» (18-19 ноября, Самарканд, 2022);

юбилейной (70-й) научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Современная медицина: Традиции и инновации» с международным участием (Душанбе, 2022 г.).

Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании кафедры акушерства и гинекологии №2 (протокол № 14 от 14.06.2023) и Межкафедральном экспертно-проблемном совете по ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (протокол № 68 от 26.06.2023).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рецензируемых и рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Президенте Республики Таджикистан и Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Диссертация написана традиционно на 141 страницах компьютерного текста (шрифт Times New Roman-14, интервал - 1,5) и состоит из введения, общей характеристики работы, основной части (главы обзор литературы, материал и методы исследования, 2 главы собственных исследований, обзор результатов исследования), выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов, списка литературы, состоящего из 91 русскоязычных авторов и 70 англоязычных авторов, иллюстрирована 11 таблицами и 9 рисунками.

Глава 1. Особенности репродуктивного здоровья женщин от родственного брака (обзор литературы)

1.1. Родственный брак как медико-социальная проблема

В современном мире, несмотря на то, что имеется большое число научных данных об отрицательном влиянии близкородственных брачных союзов на здоровье детей, рожденных в таких семьях, в целом ряде стран значимость данной проблемы не уменьшается.

В генетике родственники определяются как лица, часть генов которых является общей по происхождению. Двух человек считают близкими родственниками в случае, когда у них имеется хотя бы один общий предок, рассматриваются только родители, деды и прадеды. В случае, когда родственники вступают в брак, он называется кровнородственным или инбридингом [24, 48, 83,].

В литературе также достаточно часто используются термины родственный или близкородственный брак. В сообществах кровнородственные браки могут быть разных типов: наиболее часто они заключаются между двоюродными и троюродными братьями и сестрами, реже между дядей и племянницей [100]. Брак между родными братьями и сестрами (инцест) в большинстве мировых культур считается неприемлемым и запрещен законом.

Для оценки степени родства между представителями разных популяций используется коэффициент инбридинга, определяющий вероятность, с которой у потомка от родственного брака конкретный локус будет содержать два гена, происходящих от общего предка. Коэффициент инбридинга является количественной мерой инбридинга, предназначен для оценки родства между родителями, хотя оценивается по потомству [24, 48, 144].

Неблагоприятными последствиями инбридинга проявляются в том, что рецессивные гены наследственных болезней будут находиться в совокупности генов, унаследованных от общих предков. Соответственно у детей родителей, являющихся кровными родственниками, они могут переходить в гомозиготное

состояние. Поэтому с увеличением степени родства родителей может увеличиваться часть генома общих предков, которая будет переходить в гомозиготное состояние. Это, в свою очередь, увеличивает вероятность проявления у него рецессивных наследственных заболеваний. В большинстве случаев, чем реже частота гена рецессивного заболевания в популяции, тем выше шансы, что такое заболевание будет проявляться в кровнородственном браке [24].

К примеру, в случае частоты гена рецессивного заболевания в популяции равной 0,001, вероятность гетерозиготности мужа и жены по этому гену будет равной 0,000004. Однако если один из супругов в таком браке является носителем этого гена, вероятность для второго супруга иметь этот ген равняется коэффициенту родства между супругами. Таким образом, для двоюродных сибсов эта величина будет равной 0,125, т.е. превышать популяционное значение в 125 раз [24].

В то же время брак между двоюродными братьями и сестрами сам по себе не всегда предполагает возникновение генетических заболеваний. Дети от таких браков будут подвергаться повышенному риску только в том случае, если оба родителя несут один и тот же мутантный ген в данном локусе. Поскольку родственники чаще гетерозиготные по одному и тому же мутантному гену (идентичному по происхождению), чем не родственники, в кровнородственных браках имеется более высокая вероятность произвести потомство, пораженное аутосомно-рецессивным признаком. Если частота вредных аллелей очень низкая, вероятность появления этих аллелей в гомозиготном состоянии в панмиктических популяциях также будет ниже. Если мутантный ген, вызывающий заболевание, распространен в популяции, то такие браки не будут нести никакого наблюдаемого риска рождения ребенка [144].

Несмотря на то, что в большинстве западных стран сложилось негативное отношение к родственным бракам, оцениваемого с точки зрения повышенного генетического риска для потомства, положительными социальными и

экономическими сторонами родственных браков считаются следующие [94,109, 111, 153]:

1. Укрепление семейных связей и сохранение собственности в пределах семейного клана.

2. Улучшение положения женщин вследствие снижения риска жестокого обращения со стороны мужа, связанного с родственными связями, и уменьшением вероятности развода.

3. Кровное родство обеспечивает единство земель. Наследование земли мужчинами и женщинами осуществляется в рамках одной семьи, и это имеет большое значение для крестьян, поскольку небольшие участки земли неэффективны в сельском хозяйстве. Эта модель распространена среди ливанцев, египтян, палестинцев и иорданцев.

4. Кровное родство предполагает наилучшие взаимоотношения и совместимость между мужем и женой, невесткой и свекровью, также эффективно обходятся нераскрытые проблемы, касающиеся здоровья или других неблагоприятных социальных характеристик невесты или жениха.

5. Кровнородственные браки создают определенное равновесие в родословной внутри семейного клана, гарантируя бракосочетание молодых женщин с мужчинами внутри семьи, что означает уменьшение проблем безбрачия.

6. Антропологи давно сошлись во мнении, что главным достижением кровнородственных браков является наследование своеобразной структуры семьи (специфических особенностей мышления) и имущества.

7. Наиболее важными и основополагающими причинами родственных браков как в Южной Азии, так и на Ближнем Востоке, являются социальные и культурные соображения. Несмотря на растущую урбанизацию и обособление семей, а также повышение грамотности женщин, выбор брака по-прежнему остается прерогативой родителей, подкрепленной явной или косвенной поддержкой старших женатых братьев и замужних сестер.

Родственные браки являются традиционными как минимум у 20% населения планеты. В ряде стран выбор супруга традиционно является решением не только пары, но также семьи или семейного клана, хотя частота "браков по договоренности" в последние годы уменьшается в связи с увеличением числа женщин, получающих высшее образование, которое предоставляет более широкие возможности выбора партнера по браку [114, 128].

В результате изучения и обобщения результатов более 100 научных исследований получены данные глобальной распространенности браков между кровными родственниками [110]. С этой точки зрения, популяции могут быть разделены на четыре основные категории: популяции, в которых кровные союзы составляют менее 1% браков; от 1% до 10%; от 20% и более и те, в которых уровень кровного родства неизвестен вследствие отсутствия или недостаточной надежности данных. В этом случае разделение населения мира будет выглядеть следующим образом: 1,061 млрд. человек относятся к популяции с менее 1% родственных браков; 2,811 млрд. – от 1% до 10%; 991 млн. – более 20% и для 1,064 млрд. эта частота неизвестна.

Оценка современных глобальных тенденций родственных браков показывает, что частота родственных браков достаточно широко варьирует в зависимости от этнической принадлежности, религии, культуры и региона проживания. Так, в западных странах их распространенность очень низкая, в частности по данным исследователей этот показатель в Западной Австралии составляет 0,23% с коэффициентом инбридинга 0,00009, в США соответственно 0,1-0,2% и 0,0001; в Великобритании 0,2-0,4% и 0,0001-0,0003 [103, 141].

В то же время подобные союзы являются традиционными для большинства стран Северной Африки, Ближнего Востока и Западной Азии, особенно в обществах, где преобладающей религией является Ислам. В этих государствах родственными являются в среднем от 20 до 50% всех браков [128, 150]. В некоторых арабских странах аналогичные браки составляют более половины от общего их числа, например в Судане 65% женщин состоят в браке с родственниками, в Саудовской Аравии – 57,7%, в Объединенных Арабских

Эмиратах – 50,5%. В Европе, Северной Америке и Австралии подобного рода браки практикуются, в основном, среди эмигрантов из таких регионов, как Пакистан, Турция, Северная Африка и Ливан [128, 140].

Исследования, проведенные в ряде южных штатов Индии, также свидетельствуют о достаточно высокой распространенности кровнородственных браков. Так, в штате Тамил Наду их частота составила 39,2% и 61,6%, среди них были браки между двоюродными братьями и сестрами. В Карнатаке 24,1% браков являлись родственными и 51,7% из них были между двоюродными сибсами. В штате Андхра-Прадеш общее число родственных браков составило 27,5% с коэффициентом инбридинга 0,0172. Подавляющее большинство этих браков составили союзы дяди с племянницей – 75,8% [120, 130, 146, 155].

По результатам изучения кровнородственных браков в 8 из 34 провинций Афганистана их доля составляла в среднем 46,2%, варьируя в разных регионах страны от 38,2% до 51,2% с коэффициентом инбридинга от 0,0221 до 0,0293 соответственно. Наиболее частым типом брака были союзы между двоюродными сибсами, составляя 27,8% от общего числа; в 6,9% наблюдались браки между двойными двоюродными сибсами и 5,8% - между троюродными [154].

По данным турецких ученых, к 1994 году частота родственных браков в стране равнялась в среднем 21,1%, с вариациями от 30,8% в Восточной Анатолии до 12,8% в Западной Анатолии. Подавляющее большинство этих браков составляли союзы двоюродных братьев и сестер – 69,8%, на троюродных приходилось 13,8%, из них к 2013 году авторами сообщается об уменьшении таких браков в Турции до 18,5%, подавляющее большинство которых – 57,5%, были браками двоюродных сибсов [159, 159].

В Египте установлена средняя распространенность родственных браков равная 37,5% с наименьшим значением, 24,1%, в Нувейбе и наибольшим, 52,3%, в Абу Рудейсе. 60% супругов являлись двоюродными братьями и сестрами, средний коэффициент инбридинга составил 0,0184 [142].

Несмотря на достаточно высокую распространенность, изучение частоты родственных браков в динамике последних десятилетий, выявило изменение данного показателя в сравнении с предыдущими годами во многих странах. Так, оценка тенденций родственных браков за последние 40 лет в Иране показала, что в динамике происходит постоянное снижение частоты близкородственных браков с 40,5% в начале 1980-хх до 31,3% в 2000-2005 годах. В Бахрейне с 39,4% в 1990 году и 24% в 1998 году показатель снизился до 6,8% в 2009 году [96,129].

В Иордании с 1990 года эта частота с 56,8% снижалась до 39,5% в 2007 году и 34,6% в 2012 году. На Палестинских территориях (Западном берегу реки Иордан и Секторе Газа) число близкородственных браков несколько уменьшилось с 54,1% в 1983 году и 42,1% в 1993-1996 годах до 36,4% в 2004 году. Схожая тенденция наблюдалась и в Омане, где с 54,3% в 1995 происходило уменьшение числа родственных браков до 51,6% в 2000 году и 49,3% (95% ДИ 46,0-56,2) в 2008 году. В 43,0% сочетались браком двоюродные братья и сестры [99,133,134,136].

В то же время в Катаре число родственных браков возросло с 41,8% до 54,0% в 2004 году, одновременно увеличился и коэффициент инбридинга от 0,01913 до 0,02706 [103].

На сегодняшний день в большинстве стран союз между двоюродными братьями и сестрами является наиболее частой формой кровнородственного брака, в этом случае супругами унаследовано $1/8$ своих генов от общего предка. Таким образом, коэффициент инбридинга в случае брака между двоюродными сибсами составляет $1/16$. Так, в Йемене при общей частоте родственных браков 44,7% (95% ДИ 41,7-47,7%) и с коэффициентом инбридинга 0,02442, браки двоюродных братьев и сестер составили 71,6% всех таких браков [117, 127].

Иранские исследователи выявили высокую частоту близкородственных браков, составляющую 37,4% от их общего числа. В этой структуре 19,3% приходится на двоюродных сибсов и 18,1% - на троюродных. Средний коэффициент инбридинга был равен 0,0149 [129].

Изучение вопроса кровнородственных браков в Катаре показало, что частота их равна 54,0% с доверительным интервалом 52,3-55,7%. Браки между двоюродными братьями и сестрами составили 64,4% от общего числа таких союзов. Оценка относительного риска вступления в родственный брак выявила, что этот показатель равен 1,56 в случае, если родители одного из супругов находятся в родственном браке, и 1,96 в случае, когда в родственном браке родители обоих супругов. Отсюда следует, что молодые люди почти в 2 раза чаще вступают в родственный брак, если их родители находятся в таком браке [95,102].

Оценка социо-демографических аспектов близкородственных браков показывает, что их более широкое распространение во многих случаях объясняется плохим экономическим положением, отсутствием образования и низким уровнем социального обеспечения [133].

Ливанскими исследователями установлено, что такие социальные факторы как более низкий уровень образования, как мужчин, так и женщин, нехристианская религия, женщины, являющиеся домохозяйками и жительницами сельской местности, имеют положительную корреляцию с более высокой частотой родственных браков и средними коэффициентами инбридинга [101].

В Иране в целом чаще в родственный брак также вступали сельские жители, чем городские. Другим определяющим фактором явилось образование супругов – 43,5% составили лица без образования, либо имеющие начальное образование, и только 13,9% имели высшее образование. В Сирии браки являлись родственными в 30,3% брачных союзов в городах и 39,8% – в сельских поселениях с коэффициентом инбридинга 0,0203 и 0,0265 соответственно [129, 147].

Сходные характеристики супругов близкородственных браков отмечены исследователями и других стран, в частности Омана, Ирана, Йемена, Пакистана и Турции [93,131,134,138,158].

В Иордане женщины, не имеющие образования, имеющие среднее или неполное среднее образование, по меньшей мере на 17-38% чаще вступают в родственный брак, чем женщины с более высоким уровнем образования. Для сельских жительниц ОР вступление в родственный брак составило 1,18 с 95% ДИ 1,04–1,34. Женщины-домохозяйки, не имеющие определенной профессии и работы, имеют в 1,1 раза (ОР= 1,1; 95% ДИ 1,01–1,27) большую вероятность, по сравнению с работающими, вступить в кровнородственный брак [133].

В странах СНГ родственные браки наиболее распространены в Азербайджане и государствах Центральной Азии. Однако исследования, непосредственно изучающие распространенность таких браков и оценивающие коэффициент инбридинга в популяциях, немногочисленны. Имеющиеся в доступной литературе данные, как правило, рассматривают вопрос родственных браков при оценке той или иной патологии детей и взрослых.

В Азербайджанской Республике оценка частоты кровнородственных браков выявила наибольшее их число – 62,6% среди сельского населения Лерикского района и наименьшее – 14,1%, в Таузском районе Гянджа-Казахской зоны страны. В 74,6% в браке состояли двоюродные братья и сестры. Коэффициент инбридинга при среднепопуляционном значении по республике 0,0103 составил 0,0265. В результате изучения структуры и факторов врождённых и наследственных форм ЛОР-заболеваний было выявлено, что 37,6% пациентов с патологией уха, 33,5% с патологией носа и околоносовых пазух, 44,0% с патологией глотки рождены в кровнородственных браках [60, 61]. Высокая частота родственных браков в стране также подтверждается авторами других исследований [14, 20]. Ф.О. Сеидбекова сообщает об увеличении риска врожденных пороков развития в 32 раза в случае родственного брака [70].

В Российской Федерации актуальность данной проблемы характерна в частности для Дагестана. По данным А.Р. Ахмедовой с соавт., при изучении брачной структуры во взаимосвязи с железодефицитными анемиями в выборке установлена высокая частота эндогамных и инбредных браков – 61%. Также

выявлены относительно высокие показатели коэффициента инбридинга – от 0,0029 у лезгинок до 0,0113 у лачек [33].

О высокой частоте родственных браков в Узбекистане среди женщин, родивших детей с врожденными пороками развития челюстно-лицевой области – 20,97%, сообщается в публикации А.Ш. Иноятова с соавт. [34]. Другое исследование, изучающее нейросенсорную тугоухость, указывает на частоту инбредных браков среди обследованных – 36,8%, что более чем в 2 раза выше данного показателя для всей популяции. Наибольшее число этих браков составляли браки между двоюродными сибсами: детьми сестер – 42,5%, детьми братьев и сестер – 35,8% и детьми братьев – в 21,7% случаев [87].

О высокой частоте родственных браков в Таджикистане сообщается во взаимосвязи с нервно-мышечными заболеваниями [62], наследственными болезнями нервно-мышечной системы [63], тугоухостью [74, 86], осложненным нефролитиазом [46].

Проблема родственных браков в стране является не только медицинской, но и серьезной социально-экономической, она обсуждается на высоком государственном уровне. В Послании главы государства Э. Рахмона к Парламенту Маджлиси Оли в 2015 году акцентируется проблема роста числа браков между близкими родственниками, что становится причиной рождения детей-инвалидов, и подчеркивается необходимость принятия серьезных мер. Результатом этого выступления стало принятие в январе 2016 года в Таджикистане законодательно утвержденного запрета на браки между двоюродными и троюродными братьями и сестрами.

Таким образом, можно заключить, что проблема родственных браков является на сегодняшний день актуальной для многих государств планеты. Несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению в последние десятилетия, эта проблема затрагивает не менее 20% населения и десятки стран планеты. Распространенность кровнородственных браков в мире значительно варьирует, составляя от 0,1-0,4% в США и Европейских государствах до более 50% в странах Северной Африки, Ближнего Востока и Западной Азии.

Наиболее частой формой родственного брака является брачный союз между двоюродными родственниками. В целом чаще в родственный брак вступают сельские жители, имеющие более низкий уровень образования.

Несмотря на ряд положительных социальных и экономических сторон родственных браков, с точки зрения генетики и медицины следует принять во внимание негативное влияние кровнородственных браков, заключающееся в повышенном генетическом риске для потомства, высокой частоте врожденной патологии у новорожденных.

1.2. Современные представления о репродуктивном потенциале

Репродуктивное здоровье относится к главнейшим составляющим здоровья каждого отдельно взятого взрослого индивидуума, но в то же время является одним из ключевых аспектов современной демографической политики на государственном уровне, в особенности в условиях снижения рождаемости во многих странах.

Улучшение охраны материнства стало одной из восьми международных Целей развития тысячелетия, отраженных в Декларации тысячелетия Организации Объединённых Наций, которая была принята в 2000 году 193 странами-участницами. Задачи по данной цели включают снижение показателей материнской смертности на три четверти и обеспечение всеобщего доступа к услугам по охране репродуктивного здоровья. Несмотря на успехи, достигнутые во многих странах, все еще существует необходимость серьезной непрерывной работы в этом направлении [89].

Учитывая вышеизложенные факты данные задачи рассматриваются и в принятой Цели устойчивого развития (ЦУР) до 2030 г, которые представляют Глобальные цели, принятые Организацией Объединенных Наций в 2015 году [89].

Известно, что данная Цель в области устойчивого развития состоит из 17 целей, включает социальную, экономическую и экологическую устойчивость. В данном документе одной из важных задач достижения устойчивого развития является материнское здоровье. Известно, что здоровье и благополучие женщин

для каждого общества и для каждой страны является одним из приоритетов достижения Целей в области устойчивого развития (ЦУР). В связи с чем необходимо принять все меры для преодоления предотвратимой материнской и перинатальной смертности и заболеваемости, тесно связанных с репродуктивным здоровьем населения.

Репродуктивное здоровье определяется Всемирной организацией здравоохранения как состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы и ее функций и процессов [76]. Оно подразумевает право мужчин и женщин на исчерпывающую информацию и доступ к безопасным и эффективным методам планирования семьи, получение соответствующих услуг в области охраны здоровья, наилучшим образом обеспечивающих протекание беременности и родов. Соответственно охрана репродуктивного здоровья включает в себя все методы, способы и услуги, которые способствуют сохранению и поддержанию репродуктивного здоровья путем предупреждения и устранения проблем, связанных с ним.

В Таджикистане забота о репродуктивном здоровье женщин относится к ключевым направлениям государственной политики в области здравоохранения. Стратегическими целями правительства являются: расширение доступа женщин к соответствующим доступным и высококачественным услугам в области здравоохранения, укрепление программ профилактики, направленных на укрепление здоровья женщин; увеличение объема ресурсов на охрану их здоровья [51]. Особое внимание уделяется вопросам репродуктивного здоровья, что нашло отражение в «Стратегическом плане Республики Таджикистан по репродуктивному здоровью населения до 2014 года», цель которого – улучшение репродуктивного здоровья населения, доступа и качества услуг в сфере репродуктивного здоровья населения и планирования семьи, а в дальнейшем и в Национальной стратегии здоровья населения Республики Таджикистан на период 2010-2020 годов.

В рамках реализации Стратегического плана в городах и районах страны проводился целый ряд мероприятий по профилактике осложнений, связанных с течением беременности и родов, по обеспечению и улучшению антенатального наблюдения, вопросам питания беременных женщин, а также дополнительному обучению медицинских работников и лиц, которые участвуют в процессе родов [51]. В то же время, несмотря на некоторые изменения и достигнутые успехи в этой области, определенное число проблем остается не до конца решенным [19].

Забота о репродуктивном здоровье имеет огромное социально-экономическое значение, фактически определяя динамику демографических показателей страны на последующие десятилетия. В этом контексте одной из важных задач здравоохранения является оценка репродуктивного потенциала и методов его сохранения и улучшения. Небольшое число работ посвящено изучению репродуктивного потенциала мужской части населения [5, 35, 41], но в этом аспекте, безусловно, следует подчеркнуть ведущую роль женщин в формировании здоровья будущих поколений.

Репродуктивный потенциал человека включает физическое и половое развитие, наличие гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, психологические аспекты готовности к материнству, а также совокупность других факторов, влияющих на репродуктивное здоровье [42, 47].

М.Ю. Сурмач на основании систематизации имеющихся научных данных установила два различных подхода к пониманию значения «репродуктивный потенциал населения» [77]. Первый рассматривает биологические аспекты репродуктивного потенциала, подразумевая способность человеческой популяции к увеличению численности, и выражается показателем нетто-коэффициента воспроизводства (количеством рожденных девочек и вероятностью достижения ими репродуктивного возраста). Реализация потенциала предполагает завершение каждой беременности родами, а аборт рассматривается в качестве фактора уменьшения потенциала. Второй подход является более многосторонним, предполагая, наряду с биологическими, и важное влияние социально-экономических факторов, рассматривая

репродуктивный потенциал как совокупность предполагаемых показателей здоровья и возможностей для воспроизведения здорового потомства [7, 31].

Также репродуктивный потенциал определяется как уровень физического и психического состояния организма, который позволяет при достижении социальной зрелости воспроизводить здоровое потомство [5]. Другие авторы вкладывают в это понятие репродуктивное здоровье подростков и молодежи возрастом до 24 лет, подразумевая, что именно они являются демографическим резервом [65].

На формирование репродуктивного потенциала оказывает влияние множество различных социальных и медицинских факторов, в том числе состояние здоровья и уровень физического развития, наличие гинекологических и соматических болезней, грамотность в вопросах контрацепции, репродуктивные установки, психосоциальная готовности к материнству [4, 27].

Отдельно следует выделить особую значимость репродуктивного потенциала девушек-подростков, которые являются не только демографическим резервом страны, но также обеспечивают духовные и экономические ресурсы страны. В большом числе исследований сообщается о низком уровне репродуктивного потенциала этой группы, что в будущем, с учетом современных экономических тенденций во многих государствах, может представлять серьезную проблему для демографии многих стран [9, 13, 18, 27, 82].

Анализ репродуктивного потенциала в демографии включает в себя два основных подхода: биологический и социологический [28]. Первый рассматривается как биологически максимальный уровень рождаемости вида, в то время как социологический подразумевает максимально возможный уровень рождаемости в определенных социально-экономических условиях и рассчитывается на основании репродуктивных предпочтений населения.

Отсутствие единого общепринятого и четко сформулированного определения репродуктивного потенциала создает определенные сложности для его оценки и полноценного сопоставления данных разных стран. Авторы

медицинских исследований в своих работах в качестве мер оценки предлагают и используют различные показатели. В большом числе научных исследований в качестве параметров репродуктивного потенциала изучаются уровни физического развития и соматического здоровья, гинекологических заболеваний, сексуальная активность, наличие вредных привычек, информированность о методах контрацепции и профилактики половых инфекций [27, 65, 82]. В качестве другого возможного показателя для измерения репродуктивного потенциала предложена численность девушек и женщин детородного возраста [47].

Одним из наиболее значимых измеряемых показателей репродуктивного потенциала, определяющих способность женщины к зачатию, является овариальный резерв. Он представляет собой функциональный запас яичников (совокупное количество фолликулов, находящихся в яичниках), непосредственно влияющий на способность к генерации здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой [56, 57]. Основной целью определения овариального резерва является оценка имеющихся ооцитов с целью прогнозирования репродуктивного потенциала женщины.

Известно, что при рождении в яичниках девочек находится около 1,5–2 млн. незрелых половых клеток– оогониев, но ко времени первых менструальных кровотечений это число составляет уже 350–400 тысяч. Имеющийся запас ооцитов во многом определяет способность женщины к зачатию, и, соответственно, является неотъемлемым и определяющим компонентом репродуктивного потенциала.

Этот показатель постоянно уменьшается, поскольку на протяжении жизни формирование новых половых клеток в яичниках не происходит. Так, если в возрасте 20–30 лет у большей части женщин не возникает проблем с зачатием ребенка, а к 40 годам фертильность составляет около 50%, то после 43 лет способность к зачатию практически равна нулю, даже если менопауза ещё не наступила, поскольку происходит истощение овариального резерва. Другими важнейшими компонентами репродуктивного потенциала являются состояние

эндометрия и гормональная составляющая, включающая функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляторной системы [56, 57].

Следует отметить, что хотя количество и качество ооцитов снижается с возрастом, фертильность значительно варьирует среди женщин аналогичного возраста. Кроме того, на современном этапе при оценке репродуктивного потенциала женщин одного возраста должно учитываться не только количество, а в большей степени качество оставшихся ооцитов [37, 107, 156].

Наиболее важными факторами, оказывающими влияние на овариальный резерв, являются возраст женщины и генетические особенности. Другими детерминантами могут быть образ жизни, условия окружающей среды и множество патологических состояний и заболеваний организма [11, 21, 25, 30, 71].

Другими влияющими факторами могут быть хронические интоксикации вследствие воздействия различных химических веществ, используемых в промышленности и сельском хозяйстве, а также табакокурение [11, 26]. Непосредственно влияющими факторами, снижающими овариальный резерв, являются эндометриоз, выполнение хирургических операций по поводу патологических образований матки и яичников, проведение противоопухолевой химио- и радиотерапии [15,17,26,39,41,72,81].

Для оценки овариального резерва было предложено большое число диагностических тестов, составляющих 2 основных группы: биохимические и ультразвуковые [157]. К наиболее часто используемым биохимическим относятся изучение базальных уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ), агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [107,122]. Эти тесты изучают биологические особенности стареющего яичника, одного из основных компонентов репродуктивной системы, наиболее тесно связанного со снижением плодовитости.

На современном этапе уровень АМГ в крови считается наиболее эффективным и информативным биомаркером для оценки фертильности

яичников. Другим важным преимуществом этого гормона является возможность его измерения в любой день менструального цикла, даже в условиях приема оральных контрацептивов и агонистов люлиберина [10, 11].

Ингибин В и АМГ являются гликопротеинами, вырабатываемыми мелкими фолликулами яичников и, следовательно, непосредственно отражающими фолликулярный пул. В то время как антимюллеров гормон выделяется первичными, преантральными и антральными фолликулами, ингибин В секретируется, главным образом преантральными фолликулами. Поскольку количество фолликулов в яичниках снижается с возрастом, одновременно происходит уменьшение АМГ и ингибина В в ранней фолликулярной фазе. Снижение секреции ингибина В происходит по принципу отрицательной обратной связи и приводит к увеличению секреции ФСГ гипофизом. В свою очередь, более раннее увеличение уровней ФСГ стимулирует более раннее начало нового фолликулярного роста и увеличение концентрации эстрадиола, в конечном итоге уменьшая длину фолликулярной фазы и общего цикла.

Реже для изучения овариального резерва применяются оценка уровня лютеинизирующего гормона, сывороточное содержание лептина, ингибина А и активина А [2,3,6,64,84,148].

Другую группу биохимических тестов составляют динамические тесты с нагрузкой кломифена цитратом (ТНКЦ), экзогенным ФСГ, а также агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона [21,71]. Нагрузочные тесты оценивают реакцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси на стимуляцию.

По мнению ряда авторов, большинство биохимических диагностических тестов имеют низкую прогностическую ценность, поскольку являются косвенными показателями овариального резерва, в частности ФСГ, ГнРГ, ТНКЦ или имеют существенные колебания во время цикла. На уровень ФСГ могут также оказывать влияние прием оральных контрацептивов и некоторые гинекологические заболевания [148,156].

Ультразвуковое исследование овариального резерва включает в себя изучение количества антральных фолликулов (АФ) и объем яичников. Исследования подтвердили, что этот метод оценки является неинвазивным и простым в исполнении [157]. АФ означает общее количество фолликулов диаметром 2-10 мм, которые наблюдаются во время ранней фолликулярной фазы во время трансвагинального сканирования [157]. Количество антральных фолликулов коррелирует с размером остального фолликулярного пула и количеством ооцитов, полученных после стимуляции. Объем яичников снижается с возрастом и поэтому также является еще одним показателем овариального резерва. Кроме того, АФ связан с реакцией яичников в случаях контролируемой стимуляции яичников и коррелирует с уровнями АМГ. Объем яичников определяется размером фолликулов, стромы яичников и сосудистой ткани. Поскольку также объем яичников зависит от возраста, гинекологических условий и фазы менструального цикла, это приводит к некоторым ограничениям этого маркера. Также в комплексе исследования может проводиться измерение яичников с помощью трехмерного УЗИ и доплерометрии сосудов [71].

Реже для оценки объема и структуры яичников используется магнитно-резонансная томография, прижизненная биопсия яичников [3, 143], однако их диагностическая ценность, ввиду малого числа исследований, остается неясной.

В настоящее время общепринятыми стандартами оценки овариального резерва являются: определение концентрации антимюллера гормона в крови; подсчет количества и оценка диаметра антральных фолликулов при УЗИ; трансвагинальное УЗИ объема яичников [27].

Для оценки объема яичников проводятся измерения на 2–5-й дни цикла, он рассчитывается как произведение длины и толщины яичника в продольном скане, ширины в поперечном скане и коэффициента 0,523. Объем яичника менее 3 см³ является показателем овариального резерва.

Ультразвуковой подсчет числа фолликулов включает определение количества мелких антральных фолликулов (2–5 мм в диаметре) и

интерпретируется следующим образом: неактивные яичники (менее 5 фолликулов), нормальные (5–15) и поликистозные (более 15) [27].

Н.А. Щербиной и О.Г. Градиль предложены следующие нормативные характеристики овариального резерва. При наличии следующих параметров овариальный резерв следует считать нормальным: регулярный менструальный цикл 28-31 день, уровень ФСГ не более 9 МЕ/л, объем яичников не менее 5 см, число антральных фолликулов не менее 5 в каждом яичнике. В случае укорочения менструального цикла на 2-3 дня, эпизодов повышения уровня ФСГ >15 МЕ/л, объема яичников от 3 до 5 см, числа антральных фолликулов не более 3 в каждом яичнике овариальный резерв следует расценивать как сниженный. При крайне низком овариальном резерве будут иметь место стойкие нарушения менструального цикла, стойкое повышение уровня ФСГ >15 МЕ/л, объем яичников <3 см, число антральных фолликулов не более 2 в каждом яичнике.

Анализ репродуктивного потенциала включает изучение совокупности множества факторов, влияющих на репродуктивное здоровье. В то же время отсутствие общепринятого определения создает определенные сложности для сравнения и обобщения данных разных исследований.

Одним из наиболее значимых измеряемых медицинских показателей репродуктивного потенциала является овариальный резерв. Методами выбора при его оценке являются изучение уровня антимюллера гормона в крови и ультразвуковое исследование объёма яичников и антральных фолликулов.

Таким образом, репродуктивное здоровье, будучи неотъемлемой составляющей здоровья отдельного человека, одновременно является приоритетным направлением демографической политики государства, а охрана репродуктивного здоровья имеет огромное социально-экономическое значение для любой страны. В этом контексте одной из важнейших задач здравоохранения является оценка репродуктивного потенциала и поиск методов его сохранения и улучшения.

Анализ репродуктивного потенциала включает изучение совокупности множества факторов, влияющих на репродуктивное здоровье и одним из наиболее значимых показателей репродуктивного потенциала является овариальный резерв, которые оцениваются путем определения антимюллерова гормона в крови и ультразвукового исследования объёма яичников и антральных фолликулов.

1.3. Особенности акушерско-гинекологического статуса у женщин, родившихся от родственного брака

Несмотря на наметившиеся тенденции к уменьшению частоты близкородственных браков во многих странах, эта проблема продолжает оставаться актуальной во многом в связи с возможными рисками для здоровья детей, рожденных в таких семьях. Кроме того, тесная взаимосвязь медицинских аспектов репродуктивного здоровья населения с демографической политикой государства, ее социально-экономическая значимость, предрасполагает к углубленному изучению всех аспектов этой проблемы и поиск возможных путей решения.

На сегодняшний день большое число исследований указывает на высокую частоту врожденных заболеваний у новорожденных и повышенный риск формирования патологических состояний у взрослых потомков родственных браков.

Негативное влияние инбредного брака на течение беременности и исход родов установлено в исследовании А.Ш. Магомедовой и Н.С-М. Омарова, проведенном в Дагестане [43]. При изучении перинатальных исходов у 180 женщин, состоящих в близкородственном браке, выявлены высокая частота угрозы прерывания беременности, нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, маловодия, гипертензивных нарушений во время беременности. У новорожденных группы родителей, являющихся двоюродными сибсами, регистрировалась высокая частота аномалий развития и задержки внутриутробного развития.

Одно из исследований, проведенных в Узбекистане, установило, что при близкородственных браках частота первичного бесплодия составляла 7,7%, а в случае, если и родители этих женщин являлись родственниками, частота достигала 12,5% [45].

В работе турецких ученых, изучивших перинатальные исходы более 7000 родов, выявлено значительное превышение уровня постнатальной смертности в случае родственных браков в среднем на 45%: на 57% в городах и 39% в сельских районах [142].

S. Maghsouldlou [et al.] установил более высокую частоту мертворождений в группе родственных браков, отношение шансов для этой категории составило 1,53 с 95% ДИ 1,10 – 2,14 [116].

Аналогичные результаты получены в исследовании M. Fareed [et al.], проведенном в Северной Индии. Обнаружены значительно более высокие уровни самопроизвольных абортов, перинатальной и постнатальной смертности в группе родственного брака, которые повышались с увеличением коэффициента инбридинга [125].

Многочисленные исследования подтверждают высокую частоту врожденных пороков развития и аутосомно-рецессивных заболеваний [12, 29, 44, 92, 137, 141, 149].

Khalid [et al.] установил, что для детей от родственного брака риск врожденных пороков сердца в 1,8 раза выше в сравнении с контрольной группой (95% ДИ 1,1-3,1) [107]. В одном из пакистанских исследований авторами показано, что частота врожденных аномалий развития в 12 раз превышала таковую в группе неродственных браков, а уровень ранней неонатальной смертности был выше в 3,5 раза [105].

Исследование кувейтских ученых, включавшее оценку исходов беременности и родов более 9000 женщин, установило более высокое и статистически значимое увеличение частоты генетических и других заболеваний в группе супругов – двоюродных сибсов, однако исходы для браков троюродных родственников мало отличались от таковых для неродственных браков [92].

В кровнородственных семьях чаще встречаются умеренная и тяжелая умственная отсталость, аутосомно-рецессивные синдромальные повреждения слуха, слепота, вызванная ранней дистрофией сетчатки, врожденная глаукома, анофтальм и микрофтальм [144].

A. Vener [et al.] установил, что в группе детей с тугоухостью родственный брак имел место в 60,5%, в то время как в контрольной группе этот показатель равнялся 25,3%

Патология слухового анализатора в семьях с родственным браком обнаружена и другими исследователями [112, 161].

В исследовании, включающем более 1200 участников и сравнивающим состояние здоровья родителей, находящихся в кровном родстве, и их взрослых детей установлена статистически значимая разница в увеличении числа онкологических заболеваний, болезней сердечно-сосудистой системы, психических расстройств, астмы, тугоухости и сахарного диабета у потомков таких браков. Установлена также более высокая частота эпилепсии среди потомков родственных браков [111, 126, 154].

В то же время ряд ученых указывает на то, что большинство подобных исследований проведено в развивающихся странах, имеющих достаточно ограниченные пренатальные и постнатальные возможности диагностики, высокий уровень инфекционных заболеваний, а также зачастую запрет родителей на проведение посмертного изучения детей и установление фактической причины смерти. В связи с этим установление доказанной взаимосвязи между родственным браком и патологией не всегда является убедительным [92, 108, 121, 128].

Исследование S.K.M. Belal [et al.], включавшее 1468 новорожденных, более половины которых были от родственных браков, не выявило значимых различий в весе новорожденных при рождении [123].

G.O. Tadmouri [et al.], сравнивая результаты различных исследований по проблеме родственных браков, обнаружил разноречивые результаты: в то время как одни исследователи выявили более высокую частоту врожденной

гидроцефалии, дефектов нервной трубки, расщелины губы и /или неба в таких браках, другие ученые в своих исследованиях не подтвердили эти закономерности [119].

Изучение исходов более 10000 родов в Омане установило более низкий уровень знаний методов планирования семьи и использования контрацептивов в семьях с родственными браками, однако не выявило значимых различий в частоте преждевременных прерываний беременности и уровне перинатальной смертности в сравнении с контрольной группой [135].

Схожие данные получены и в другом исследовании, не установившем различия в частоте самопроизвольных выкидышей в сравниваемых группах [152].

В Таджикистане проблема родственных браков также не теряет своей актуальности. Н.Д. Бузруковой с соавт. при изучении врожденных аномалий развития выявлено, что в 36% случаев рождения детей с данной патологией имел место родственный брак. Этот показатель составил 26% при болезни Дауна и 20% для врожденных пороков сердца [12].

По данным М.Ф. Додхоевой [и др.], при оценке медико-социальных аспектов пороков развития новорожденных родственный брак выявлен в 23,5% [29].

В исследовании Н.К. Кузибаевой среди факторов врождённых пороков сердца у детей в 32% имел место родственный брак [38]. О более высокой частоте врожденных пороков сердца у детей от родственных браков сообщается и другими исследователями [67,119].

В структуре бесплодия семейных пар частота родственных браков составила 10,7% [85, 36].

В то время как в большом числе исследований изучались, как правило, перинатальные исходы родственных браков, единичные исследования посвящены изучению репродуктивного потенциала женщин, родившихся в родственных браках. В наблюдательном исследовании, проведенном в Кувейте, изучался овариальный резерв 291 такой пациентки. Проводилось изучение

анамнеза, УЗИ для оценки антральных фолликулов, определение содержания ФСГ, ЛГ, эстрадиола и антимюллерова гормона. Проведение мультивариантного анализа выявило значительную корреляцию между родственным браком и низким овариальным резервом [132].

Другое исследование в Египте с использованием этих диагностических тестов также установило более высокую частоту бесплодия и низкого овариального резерва среди женщин, родившихся в родственном браке в сравнении с контрольной группой [124].

В современных условиях в связи с внедрением новых технологий, появилась возможность определения наследственной предрасположенности возникновения патологий репродуктивной системы и пороков развития плода, путем определения полиморфизма генов. Прогнозирование и своевременное выявление генетической мутации, дает возможность проведения коррекции и предупреждения развития грозных осложнений и заболеваний [16, 55].

К таким исследованиям относится выявление полиморфизма генов, принимающих участие в метаболизме фолиевой кислоты и тромбофелии.

Фолаты играют важную роль в биологических процессах организма человека, и в нарушениях, обусловленных особенностями питания или дефектами в генах фолатного обмена. Последние относятся к факторам высокого риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, снижения репродуктивного потенциала, в том числе репродуктивного здоровья женщин и развития патологий и пороков плода [22, 79].

Доказано участие фолатов в процессах эритропоэза, синтеза аминокислот, пуринов, других витаминов, обмена холина и гистидина, регенерации мышечной ткани, нормального созревания и функционирования плаценты и защитной функции при беременности к действию на плод тератогенных и повреждающих факторов [22, 68, 160].

Фолатный обмен в организме человека представляет сложный каскадный процесс. При этом в фолатном цикле участвуют такие ферменты, как метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR); метионин-синтазы (MTR) и

метионин-синтаза-редуктаза (MTRR). Достаточная концентрация фолиевой кислоты необходима для превращения гомоцистеина в метионин, в то время как снижение активности перечисленных ферментов приводит к повышению гомоцистеина в организме.

Известно повреждающее действие избытка гомоцистеина на эндотелий сосудов и стимуляцию тромбообразования, что является основными патогентическими процессами развития осложнений беременности, в том числе нарушение плацентации, выкидыши, привычное невынашивание, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития и хроническая гипоксия плода [55, 79, 98].

Кроме того, ассоциация генетических полиморфизмов ферментов фолатного цикла приводит к таким осложнениям беременности, как гипертензивные нарушения, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, замершая беременность, внутриутробная гибель плода. Дефект генов ферментов фолатов ассоциирован также с высокой частотой аномальных гинекологических и акушерских кровотечений и инфертильностью мужчин [22].

Как было отмечено выше генетический анализ позволяет определить риск тромбофилии, относящаяся к патологическому состоянию, при которой повышается свертывающая система крови с образованием тромбов и тромбоемболий. Известно, что тромбофелия бывает приобретенной (антифосфолипидный синдром) и наследственной, в связи с изменением генов, ответственных за свертываемость крови.

Молекулярно-генетическое исследование генов факторов свертываемости крови, тромбоцитарных рецепторов и фибринолиза при тромбофелии указывает на изменение их активности, приводящее к тромбообразованию, в результате чего образующиеся тромбы блокируют кровотоки, и приводят к грозным осложнениям сердечно-сосудистой патологии, таким как инфаркты и инсульты, а в репродуктивной системе - к выкидышам, неразвивающейся беременности, гипертензивным нарушениям [49, 54, 55, 139].

В физиологических условиях свертывающая и антисвертывающая системы крови находятся в балансе, поэтому они обеспечивают нормальный кровоток в организме, а при беременности нормальному его прогрессированию. В то время как при наследственной тромбофелии, мутация в генах способствует развитию тромбоза, что в свою очередь приводит к таким осложнениям гестационного периода, как невынашивание беременности, привычное невынашивание, задержка внутриутробного развития плода. При этом особенно оказывает влияние наличие таких факторов риска как избыточная масса тела и гиподинамия [23, 160]. В результате повышения синтеза фибриногена, возрастает риск периферического и коронарного тромбоза, тромбоэмболических осложнений во время беременности, в родах и в послеродовом периоде.

Кроме мутаций факторов свертывающей и противосвертывающей систем, как значимую причину тромбофилии рассматривают повышенный уровень гомоцистеина, который при избыточном количестве оказывает токсическое действие на эндотелий сосудов, поражает сосудистую стенку, и предрасполагает как к неблагоприятному течению беременности, так и к формированию пороков нервной трубки плода.

Комплексное молекулярно-генетическое исследование позволяет оценить генетический риск тромбофилии. Зная о генетической предрасположенности можно предотвратить своевременными профилактическими мероприятиями развитие нарушений в сердечно-сосудистой и репродуктивной системах.

Таким образом, следует заключить, что проблема родственных браков, несмотря на имеющиеся тенденции к снижению во многих странах, затрагивает не менее 20% населения и десятки стран планеты и на сегодняшний день не теряет своей актуальности. Наиболее частой формой родственного брака является брачный союз между двоюродными родственниками. В целом чаще в родственные браки вступают сельские жители, имеющие более низкий уровень образования.

Оценка репродуктивного потенциала и поиск методов его сохранения и улучшения являются неотъемлемыми компонентами охраны репродуктивного

здоровья, и имеют не только огромную важность для здравоохранения, но и существенное социально-экономическое значение для любой страны. Оценка овариального резерва с использованием показателей антимюллерова гормона в крови и ультразвукового исследования объёма яичников и антральных фолликулов являются методами выбора при изучении медицинских аспектов репродуктивного потенциала женщин.

Несмотря на большое число публикаций, отражающих перинатальные исходы кровнородственных браков, особенности репродуктивного здоровья женщин, родившихся в родственном браке, остаются наименее исследованными. Кроме того, у пациенток от родственного брака до настоящего времени не изучены глубина и тяжесть возможных нарушений функции яичников, их влияние на различные функции женской репродуктивной системы, детородной функции, а также сочетанных изменений других органов половой системы, в том числе и структурных.

Малоизученным являются соматический и гинекологический статус, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний, их влияние на репродуктивную функцию яичников данной когорты пациенток.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы репродуктивного здоровья женщин от родственных браков и диктует необходимость всестороннего изучения данного вопроса.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Материалы исследования

Исходя из цели и задач, было проведено проспективное исследование 135 женщин, обратившихся в Городской родильный дом №2 г. Душанбе и Республиканский медико-генетический центр за период 2018-2021 гг.

Все обследованные женщины были распределены на 2 группы:

- I гр. (основная группа) – женщины, родившиеся от родственного брака (n - 105 жен.), при этом одна треть (32/30,5%) из них также находились в родственном браке.
- II гр. (контрольная группа) - практически здоровые женщины с нормальным репродуктивным анамнезом, родившиеся не от родственного брака и не состоящие в родственном браке (n - 30 жен.).

Критериями включения в основную группу являлись репродуктивный возраст, рожденные от родственного брака, информированное согласие об участии в исследовании.

Критериями исключения из основной группы были родившиеся от неродственного брака, перименопаузальный возраст.

Критерии включения в контрольную группу составили репродуктивный возраст, родившиеся от неродственного брака, нормальная менструальная и детородная функции, информированное согласие об участии в исследовании.

Критериями исключения из контрольной группы были родившиеся от родственного брака, нарушения менструальной и детородной функции.

Все обследованные женщины находились в репродуктивном возрасте от 19 до 49 лет. Анализ возрастного состава показал, что среди обследованных женщин преобладали пациентки активного возраста от 19 до 35 лет, каковые в основной группе составили большинство – 87/82,9% соответственно (таблица 2.1). В контрольной группе также преобладали женщины аналогичного возраста (23/60,0%).

Таблица 2.1. - Возраст обследованных женщин (%)

Возраст (лет)	I группа (n=105)		Контрольная группа (n=30)		P
	абс.	%	абс.	%	
19– 24	47	44,7	8	26,6	>0,05*
25 – 29	25	23,8	5	16,7	>0,05
30 – 34	15	14,3	5	16,7	>0,05
35 – 39	7	6,7	5	16,7	>0,05
40 – 44	4	3,8	3	10,0	>0,05
45 – 49	7	6,7	4	13,3	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера, *по критерию χ^2 с поправкой Йетса)

Как показано в таблице 2.1, в основной группе почти половина (47/44,7%) женщин были в возрасте от 19 до 24 лет, что превышало в 1,7 раза аналогичный возраст (8/26,6%) женщин контрольной группы, однако математическая обработка полученных данных показала, что разница показателей была недостоверной ($p > 0,05$).

Женщин в возрасте от 25 до 29 лет в I группе было больше в 1,4 раза показателей женщин аналогичного возраста контрольной группы. В то же время женщин в возрасте 30 – 34 лет, 35 – 39 лет и 40-49 лет было меньше в 1,2; 2,5 и 2,3 раза в основной группе женщин, соответственно. Однако, разница величин была статистически недостоверной ($> 0,05$).

Следовательно, в основной и контрольной группах преобладали женщины активного репродуктивного возраста, а статистическая недостоверность показателей возрастных категорий указывает на возможность использования обследованных групп для проведения сравнительного анализа.

Большинство (76/72,4% и 23/76,7%) обследованных женщин в обеих группах проживали в городах (таблица 2.2), и меньшинство (29/27,6% и 7/23,3%) – в сельской местности страны, а разница этих показателей была статистически

недостовверной ($p > 0,05$). Сравнительный анализ между городскими и сельскими жительницами обеих групп был высоко достоверен ($p < 0,001$).

Таблица 2.2. - Место жительства обследованных женщин

Место жительства	I группа (n=105)		Контрольная (n=30)		P
	Абс	%	абс.	%	
Город	76	72,4	23	76,7	>0,05
Село	29	27,6	7	23,3	
p ₁	<0,001		<0,001*		

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами; p₁ – статистическая значимость различия показателей между городскими и сельскими жителями в группах (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса)

Таким образом, среди обследованных женщин основной и контрольной групп преобладали жительницы городов, то есть группы по месту жительства были идентичными.

Анализ места проживания обследованных женщин по регионам страны показал, что в группе контроля подавляющее большинство (24/80%) были постоянными жителями г. Душанбе и лишь 2/6,7% и 4/13,3% проживали в Районах республиканского подчинения (Рудаки, Гиссар, Нурек, Вахдат) и Хатлонской области, соответственно.

География проживания женщин основной группы была более разнообразной. Хотя также большинство (73/69,5%) проживали в г. Душанбе, но остальные приезжали для проведения исследования из г. Хорог/ГБАО (19/18,1%), Районов республиканского подчинения (9/8,6%), Согдийской (3/2,9%) и Хатлонской (1/0,9%) областей. Таким образом, большинство обследованных женщин проживали в городах и преимущественно в г. Душанбе.

Изучение национальной принадлежности исследованных женщин показало, что в I и II группах преобладали таджички (91/86,7% и 28/93,3%, соответственно). Меньшая часть (14/13,3% и 2/6,7%, соответственно)

обследованных женщин была представлена представителями других национальностей, в том числе узбечки (12/11,4% и 2/6,7%, соответственно) и русские (2/1,9% в основной группе). Математический анализ показал, что разница величин в обследованных группах была недостоверной ($p > 0,05$).

Следовательно, обследованные женщины проживали в городах и были по национальности – таджичками, то есть по месту жительства и национальности группы были идентичными.

При изучении социального статуса среди женщин как основной, так и контрольной групп, определено преобладание женщин занятых домашним хозяйством (таблица 2.3) и нигде не работающих.

Таблица 2.3. - Социальный статус обследованных женщин

Социальный статус	I группа (n=105)		Контрольная группа (n=30)		P
	абс.	%	абс.	%	
Домохозяйка	32	30,5	12	40,0	$>0,05$
Рабочая + женщина занятая в сельском хозяйстве	14	13,3	1	3,3	$>0,05^*$
Служащая	28	26,7	13	43,3	$>0,05$
Студентка	31	29,5	4	13,4	$>0,05^*$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера)

Несмотря на преобладание в основной группе рабочих и женщин, занятых в сельском хозяйстве, в 4 раза и студенток в 2.2 раза, и уменьшение женщин домохозяек в 1,3 и служащих в 1,5 раза, разница показателей не имела статистической достоверности ($p > 0,05$).

Домохозяйки и студентки в основной группе составили практически одинаковый удельный вес (30,5% и 29,5%).

Следовательно, социальный статус характеризовался высоким удельным весом домохозяек и служащих, а также студенток, в то же время, количество рабочих и сельских работниц было минимальным.

В связи с тем что полученные результаты, при математической обработке были недостоверными, то можно считать, что основная и контрольная группа по социальному статусу были идентичными и могут служить для проведения сравнительного анализа.

Уровень образования обследованных женщин показан в таблице 2.4.

Таблица 2.4. - Образование обследованных женщин

Образование	I группа (n=105)		Контрольная группа (n=30)		P
	абс.	%	Абс	%	
Среднее общеобразовательное	42	40,0	6	20,0	>0,05*
Среднее специальное	15	14,3	7	23,3	>0,05*
Высшее	48	45,7	17	56,7	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , * с поправкой Йетса)

Как видно, в обеих (48/45,7% и 17/56,7%) обследованных группах женщины с высшим образованием преобладали над женщинами со среднеобразовательным и средним специальным образованием, а разница величин между группами были недостоверной ($p > 0,05$). Также в основной группе, несмотря на преобладание в 2 раза женщин со средним общеобразовательным образованием и 1.6 раз меньше женщин со средне специальным образованием, статистическая обработка данных показала недостоверность полученных данных (таблица 2.4). Следовательно, большинство обследованных женщин обеих групп имели высшее образование, а остальные общеобразовательное и средне специальное образование, то есть сравниваемые группы также были идентичными по образовательному цензу.

Следовательно, обследуемые пациентки основной I группы и контрольной - II группы, были в большинстве женщинами активного репродуктивного возраста, проживающими в городе, домохозяйками и служащими, с высшим образованием и по национальности таджички.

Таким образом, обследованные женщины основной и контрольной групп по возрасту, месту жительства, социальному статусу, образовательному цензу и национальности были идентичными, и они могут служить базой для сравнения и получения достоверных результатов.

Проведен анализ социальных показателей женщин, родившихся от родственного брака и находившихся в родственном браке.

Как было отмечено из 105 женщин основной группы, родившихся от родственного брака, 32/30,5% женщины также сами находились в родственном браке.

Все эти женщины находились в репродуктивном возрасте от 19 до 44 лет, в среднем составляя $27,4 \pm 1,3$ лет. Большинство (75,1%) обследованных женщин находились в активном репродуктивном возрасте, то есть 19 - 29 лет, при этом женщины 19 - 24 лет составили 14/43,8%, и остальные находились в возрасте 25-29 лет (10/31,3%). В позднем репродуктивном возрасте - 30 – 34 лет и 40-44 лет находились 6/18,8% и 2/6,1% женщины, соответственно.

Основной процент женщин 27/84,4% проживал в городах, и лишь 5/15,6% - в сельской местности страны. Преобладание городских женщин среди обследованных, по-видимому, связано с высокой миграцией в стране, и переездом сел в города.

Анализ социального статуса обследованных женщин, родившихся от родственного брака и находящихся в родственном браке, показал, что более половины (18/56,2%) из них были домохозяйками, то есть ни где не работали и занимались домашним хозяйством. Служащих среди обследованных было 6/18,8%, рабочих и женщин, занятых в сельском хозяйстве всего было - 5/15,6% пациенток, а студентками были лишь 3/9,4%.

Образовательный ценз данной когорты характеризовался преобладанием среди них женщин со среднеобразовательным (15/46,9%) и почти одинаковым удельным весом женщин со средним специализированным (8/46,9%) и высшим (9/28,1%) образованиями.

Подавляющее большинство (93,7%) обследованных женщин данной подгруппы были таджичками, и лишь 2/6,3% - узбечками.

Следовательно, все женщины, которые родились от родственного брака и находились также в родственном браке, были в активном репродуктивном возрасте, были жительницами городов, с преобладанием среди них пациенток со среднеобразовательным цензом, домохозяек и таджичек.

Аналитический анализ указывает, что в данной когорте обследованные женщины были одинаковы по возрасту, месту жительства и национальности, по сравнению с женщинами основной группы.

Однако по образовательному цензу и социальному статусу обследованные женщины контрольной группы, отличались от женщин основной группы, так как среди них преобладали женщины с высшим образованием и служащие, тогда как в подгруппе женщин, родившихся от родственного брака и находящихся в родственном браке, были со среднеобразовательным цензом и домохозяйками, что может служить причинными факторами риска близкородственного брака.

2.2. Методы исследования

При проведении исследований были изучены характер брака и степень родства родителей обследованных женщин основной группы, определены особенности анамнеза жизни и заболеваний, перенесенных в детстве, а также соматические и гинекологические заболевания. Изучался репродуктивный потенциал путем оценки менструальной и детородной функций обследованных женщин.

Все обследованные подвергались общесоматическому и гинекологическому осмотрам, антропометрии (рост, масса тела и подсчет индекса массы тела (ИМТ) по Брею).

Оценивались размеры щитовидной железы с выявлением степени увеличения щитовидной железы и признаков гипертиреоза и гипотиреоза.

Производились осмотр и пальпация молочных желез с установлением наличия отделяемого из сосков, характера и степени галактореи. Степень оволосения производилась путем подсчета гирсутного числа по таблице Ферримана-Голвея [126].

Производились общеклинические анализы (общий анализ крови, мочи, биохимические показатели, определение глюкозы и свертываемости крови), которые были проведены в лаборатории Городского родильного дома №2 (зав. лабораторией Н. Файзиева).

Оценка гормонального статуса обследованных женщин (71 женщина) производилась путем определения в сыворотке крови фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, эстрадиола, прогестерона, пролактина, тестостерона, кортизола, Т3, Т4 и ТТГ.

Забор крови для гормонального исследования производился с учетом циркадного ритма гормонов и цикла бодрствования и сна, в утренние часы с 9.00 до 9.30, натощак, на 5-7 дни и 18-22 дни менструального цикла. Кровь забиралась из локтевой вены свободным током после обезболивания хлорэтилом.

Репродуктивный потенциал при бесплодии, невынашивании и синдроме поликистозных яичников (18 женщин) оценивался путем определения уровня антимюллерового гормона.

Гистосовместимость человека - HLA типирование, производилась обоим супругам, которые находились в родственном браке. Генотипирование супружеской пары проводилось в связи с тем, что HLA наследуется генами родителей. HLA-типирование определялось с целью сходности или различия антигенов тканевой совместимости, предрасположенности к нарушениям репродуктивной функции.

Типирование генов гистосовместимости человека (HLA) проводилось по II классу: DRB1, DQA1 и DQB1 [80].

Молекулярно-генетическое HLA типирование проводилось методом ПЦР у 31 супружеской пары, основной I группы.

У 34 женщин основной группы был определен метаболизм фолатов, так как они являются важным звеном базовых биологических процессов. Генетически обусловленные нарушения фолатов являются фактором риска развития проблем репродуктивного здоровья и патологий развития плода. Унаследование таких генов от обоих родителей повышает риск рождения детей с врожденными пороками развития. Поэтому необходимо своевременно выявлять эти генетические мутации фолатного цикла [22, 79].

В комплекс генетического обследования было включено исследование генетики тромбофелии, проведенное у 27 обследованных женщин основной группы, так как молекулярно-генетическое исследование генов факторов свертываемости крови, тромбоцитарных рецепторов и фибринолиза указывает на повышение тромбообразования и на развитие тромбоза, который влияет на репродуктивный потенциал [23].

Биологическим материалом для проведения исследований явилась венозная кровь, которую забирали в специальные вакуумные пробирки Improvacuter с Этилен диаминтетра уксусной кислотой.

Определение генетики фолатного цикла, тромбофелии и молекулярно-генетическое HLA типирование проводилось методом ПЦР, на апплокаторе ДНК-технологии, в режиме реального времени и определение уровня гормонов в крови иммуноферментным методом производились в Медицинской клинической лаборатории «Диамед» (директор Г.А. Киябекова)

Функциональные методы исследования включали ультразвуковое исследование матки, ее придатков, которые производились на аппарате Эхотомоскоп ультрозвуковой «СОНОМЕД-500», в режиме реального времени всем обследованным женщинам обеих групп. Данный аппарат снабжен доплеровским блоком пульсирующей волны с частотой фильтра 100 Гц. Ультразвуковое исследование производилось конвексионным датчиком 7,5 МГц. Ультразвуковое исследование производилось трансвагинально или

трансабдоминально в Городском родильном доме №2 (врач-функционалист Н.Х. Амонбекова).

Измеряли все основные размеры матки, то есть продольный, поперечный, переднезадний размеры, при продольном и поперечном сканировании оценивались положение, контуры, структура и формы матки. Измерялось М-эхо эндометрия. Кроме того, определялись патологические процессы и врожденные пороки развития матки.

Ультразвуковому исследованию подвергалась также и шейка матки, при этом производились измерения длины шейки матки, проходимость цервикального канала, структура эпителиального покрова шейки матки, структура шейки матки, наличие патологических изменений.

При УЗИ яичников оценивались их продольный и поперечный размеры, структура яичников, проводили оценку фолликулярного аппарата, наличие антральных фолликул. С помощью ультразвукового исследования производился мониторинг созревания фолликула, определения признаков овуляции в соответствующих фазах цикла. Фолликулометрия производилась в динамике на 7, 9, 11 и 13 дни менструального цикла, при персистенции фолликул, в зависимости от продолжительности менструального цикла на 15-21 дни овариально-менструального цикла.

С помощью ультразвукового сканирования органов малого таза также определялись воспалительные процессы матки и ее придатков, патологические образования в матке, яичниках и маточных трубах и спаечный процесс.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoft® Inc, USA). Нормальность распределения выборок определялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для количественных значений определяли их среднюю величину (M) и стандартную ошибку среднего значения (m). При парном сравнении количественных показателей использовался U-критерий Манна-Уитни. Для качественных значений определяли их доли (%).

При сравнении качественных показателей использовался критерий χ^2 , включая поправку Йетса и точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Степень родства родителей и особенности соматического и репродуктивного здоровья женщин от родственного брака

3.1. Степень родства родителей, и клинико-анамнестические особенности репродуктивного потенциала женщин от родственного брака

Полученные результаты показали, что возраст обследованных женщин колебался от 19 до 49 лет. При этом средний возраст женщин основной и контрольной групп составил $32,5 \pm 1,6$ лет и $34,3 \pm 1,6$ лет, соответственно, при этом разница значений была статистически недостоверной ($p > 0,05$).

Все 105 обследованных женщин основной группы родились от родственного брака. При этом из 81/77,1% женщины, находившихся в браке 32/39,5% вышли замуж за родственников, то есть были в родственном браке. Остальные 56/69,1% женщин находились не в родственном браке. Не находились в браке и не жили половой жизнью 24 женщины, то есть 22,9% обследованных женщин основной группы были незамужними.

Из общего количества (81 женщина) находящихся в браке женщин (80/98,8) находились в зарегистрированном браке, в том числе 1 (1,2%) женщина была разведенной.

Таким образом, большинство обследованных женщин основной группы находились в зарегистрированном браке, при этом одна треть из них были в родственном браке.

Как было отмечено, все обследованные (105) женщины основной группы родились от родственного брака. Изучение характера родственного брака родителей обследованных женщин, рожденных от родственного брака, показал, что близкородственный брак, то есть инбридинг по первой линии, между двоюродными сибсами выявлен у 22 (20,9%) супружеских пар, из них у 7/31,8% пар браки были между двоюродным братом и двоюродной сестрой по отцовской линии и у 15/68,2% пар между двоюродным братом и двоюродной сестрой по материнской линии, то есть преобладали браки инбридинг по первой линии, между двоюродными сибсами по материнской линии.

Установлен инбридинг по второй линии у 67 пар родителей, что составило 63,8%, из них установлены у большинства 50/74,6% браки между двоюродным братом по материнской линии и двоюродной сестрой по отцовской линии.

Имело место наличие родственного брака между двоюродным братом по отцовской линии и двоюродной сестрой по материнской линии у 11/16,4% родительской пары. У 6/9,0% браки были заключены между двоюродной сестрой по материнскому и двоюродному брату по отцовской линиям.

Установлено, что 5/4,8% родителей обследованных женщин были детьми двоюродных братьев и сестер, то есть браки были зарегистрированы между племянниками. Остальные 11/10,5% родителей обследованных женщин основной группы также были в кровном родственном браке, однако они были дальними родственниками.

Следовательно, родители обследованных женщин основной группы находились в родственном браке как с близкими, так и с дальними родственниками. Установлено, что большинство родителей находились в близком родственном браке, то есть инбридинг по второй линии, то есть браки между двоюродным братом по материнской линии и двоюродной сестрой по отцовской линии.

Как было отмечено выше из 105 женщин основной группы 32 женщины заключили брак со своими родственниками.

Возраст женщин данной подгруппы колебался от 19 до 44 лет, в среднем составляя $27,4 \pm 1,3$ лет, так как 75,1% обследованных находились в активном репродуктивном возрасте.

Анализ родственных связей показал, что в данной подгруппе преобладал инбридинг по второй линии, который установлен у 26/81,2% супружеских пар. Так брак между двоюродным братом по материнской линии и двоюродной сестрой по отцовской линии был выявлен в 9/28,1%, между двоюродным братом по отцовской линии и двоюродной сестрой по материнской линии в 17/53,1%. Брак между племянниками и племянницами составил 18,8%.

Браки между дальними родственниками в данной подгруппе не выявлены.

Таким образом, родители обследованных женщин основной группы находились в родственном браке как с близкими, так и с дальними родственниками, однако в подгруппе женщин, родившихся от родственного брака и находящихся в родственном браке, установлен инбридинг по первой и второй линии, и браки между племянниками и племянницами, то есть они находились в очень близком родственном браке.

3.2. Соматический и репродуктивный потенциал женщин от кровнородственного брака

Анализ анамнеза перенесенных заболеваний показал, что обследованные женщины обеих групп с одинаковой высокой частотой перенесли заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы и органов дыхания (таблица 3.1).

Женщины, первой группы указали на перенесенные заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, органов дыхания в 2,1; 1,4 и в 1,1 раза чаще, чем в контрольной группе, при этом разница показателей групп была недостоверной.

Таблица 3.1. - Показатели экстрагенитальной патологии обследованных женщин

Наименование заболеваний	I группа (n=105)		II группа (n=30)		P
	Абс	%	Абс	%	
Желудочно-кишечный тракт	51	48,6	7	23,3	>0,05*
Мочевыделительная система	60	57,1	12	40,0	>0,05
Органы дыхания	23	21,9	6	20,0	>0,05*
Сердечно-сосудистая система	13	12,4	1	3,3	<0,01**
Болезни костной системы и суставов	12	11,4	1	3,3	<0,05**
Заболевание щитовидной железы	24	22,9	5	16,7	>0,05**
Оперативное вмешательство	5	4,8	-	-	
Анемия	25	23,8	-	-	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , * по точному критерию Фишера)

Обращает внимание высокая частота сердечно-сосудистой системы и заболеваний костной системы и суставов, перенесенных женщинами основной группы. Так, на перенесенную сердечно-сосудистую патологию указали 13 женщин основной группы, что составило 12,4% и этот процент был выше в 3,8 раза аналогичного показателя женщин контрольной группы. Большинство (10/76,9%) женщин основной группы указали на наличие артериальной гипертонии, а остальные жаловались на ишемическую болезнь сердца.

Врожденные пороки сердца ни у одной обследованной женщины, родившихся от родственного брака не выявлены.

Среди женщин второй группы только одна женщина указала на перенесенное заболевания сердечно-сосудистой системы в виде артериальной гипертонии, что составило всего 3,3%.

Аналогичная картина установлена у женщин основной группы по перенесенным заболеваниям костно-суставной системы. На данную патологию указали 12 женщин I группы и лишь 1 практически здоровая женщина II группы, составляя 11,4% и 3,3%, соответственно, то есть в 3,5 раза больше.

Из заболеваний опорно-двигательной системы были указания на наличие остеохондроза (5/41,6%), ревматоидного полиартрита (3/25%), артроза (2/16,7%) и патологии межпозвоночного диска (2/16,7%).

При этом разница показателей сердечно-сосудистой и костно-суставной патологии при статистической обработке показала достоверную значимость (таблица 3.1). Следовательно, женщины от родственного брака чаще перенесли заболевания сердечно-сосудистой и костно-суставной систем.

Обращает внимание и тот факт, что 23,8% женщин, родившихся от родственного брака, указали на перенесенную анемию, каковых не было среди женщин контрольной группы. Возможно, это связана с критериями отбора женщин в контрольную группу, так как в эту группу были включены практически здоровые женщины репродуктивного возраста.

Выявлена высокая частота заболеваний щитовидной железы в обеих группах обследованных женщин, составляя 24/22,9% и 5/16,7%, при этом

разница показателей составляет 6,2%, а проведенная статистическая обработка полученных данных показала не достоверную значимость ($>0,05$).

Высокая частота анемии и заболеваний щитовидной железы в обеих группах обследованных женщин, по-видимому, обусловлена их высокой распространенностью, а также с тем, что Таджикистан является эндемической зоной по данным патологиям. Разница достоверности показателей указана в таблице 3.1.

Оценка анамнеза перенесенных заболеваний подгруппы женщин от родственного брака и находящихся в родственном браке, показала, что их частота практически не отличалась от основной группы. Почти с одинаковой частотой респонденты отметили заболевания мочевыделительной системы (19/59,3%); желудочно-кишечного тракта (17/53,1%); органов дыхания (11/34,3%); щитовидной железы (7/21,9%); сердца и сосудов (4/12,5%), костей и суставов (3/9,4%). Однако на анемию указали 11/34,4% женщин от родственного брака и находящихся в родственном браке, что было в 1,4 раза больше по сравнению с женщинами основной группы, а также ни одна из них не имела в анамнезе оперативного вмешательства.

Таким образом, полученные данные указывают на высокую частоту перенесенных соматических заболеваний среди обследованных женщин, таких как заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, органов дыхания и анемия, а также заболеваний щитовидной железы. Однако заболевания сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата были характерны только для женщин, родившихся от родственного брака, что указывает на их низкий индекс здоровья.

Проведен анализ анамнеза заболеваний по перенесенным гинекологическим патологиям. В представленном рисунке 3.1 показана частота гинекологических заболеваний, указанных обследованными женщинами. Как видно, высокую частоту воспалительных заболеваний женских половых органов отметили женщины обеих групп, в основной группе данной патологией страдали

в 1,7 раза чаще, однако, разница показателей была статистически недостоверной ($p > 0,05$).

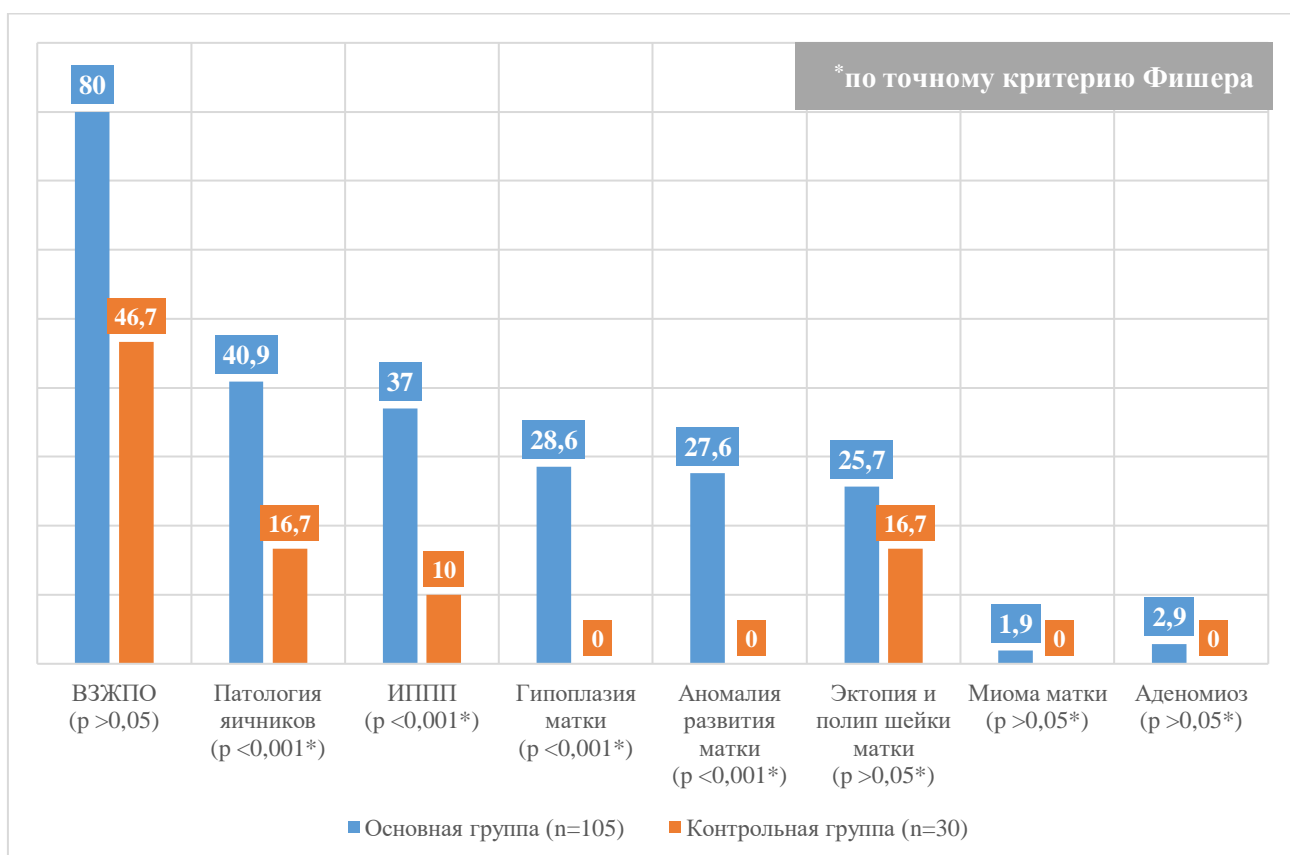


Рисунок 3.1. - Перенесенные гинекологические заболевания обследованных женщин

При проспективном исследовании у пациенток основной группы при бактериальном исследовании было выявлено носительство патогенной флоры, такой как золотистый стафилококк (11/36,7%), пиогенный и гемолитический стрептококк (8/26,7%). Трихомонады при бактериоскопии мазков установлены лишь у 2/6,7% женщин. Кандидоз урогенитального тракта обнаружен у 14 женщин основной группы, составляя 46,7%.

У женщин, родившихся от родственного брака, иммуноферментным методом установлена высокая частота вирусной и урогенитальной инфекции, такой как хламидии (11/36,7%), уреоплазмы (8/26,7%) и микоплазмы (5/16,7%), цитомегаловирус (16/53,3%) и вирус простого герпеса I и II типов (17/56,7%).

Нарушение биоценоза гениталий обнаружено у одной трети (10/33,3) женщин I группы.

В то же время обследование женщин контрольной группы показало, что лишь 3/10% из 30 женщин имели носительство ЦМВ И ВПГ, находившееся в стадии ремиссии с индексом авидности выше 90%.

Следовательно, у женщин основной группы выявлено нарушение микроэкологии урогенитального тракта, которое обусловлено высокой инфицированностью кокковой, урогенитальной и вирусной инфекциями с нарушением биоценоза гениталий.

Установлена высокая частота гиперпластического синдрома, в виде аденомиоза, миомы матки, патологии яичников, эктопии и полипа шейки матки у женщин основной группы.

Патология яичников диагностирована у 43 женщин основной группы, составляя 40,9%, каковых было достоверно ($p < 0,001$) больше в 2,5 раза по сравнению с женщинами контрольной группы. Структура патологии яичников показана на рисунке 3.2.

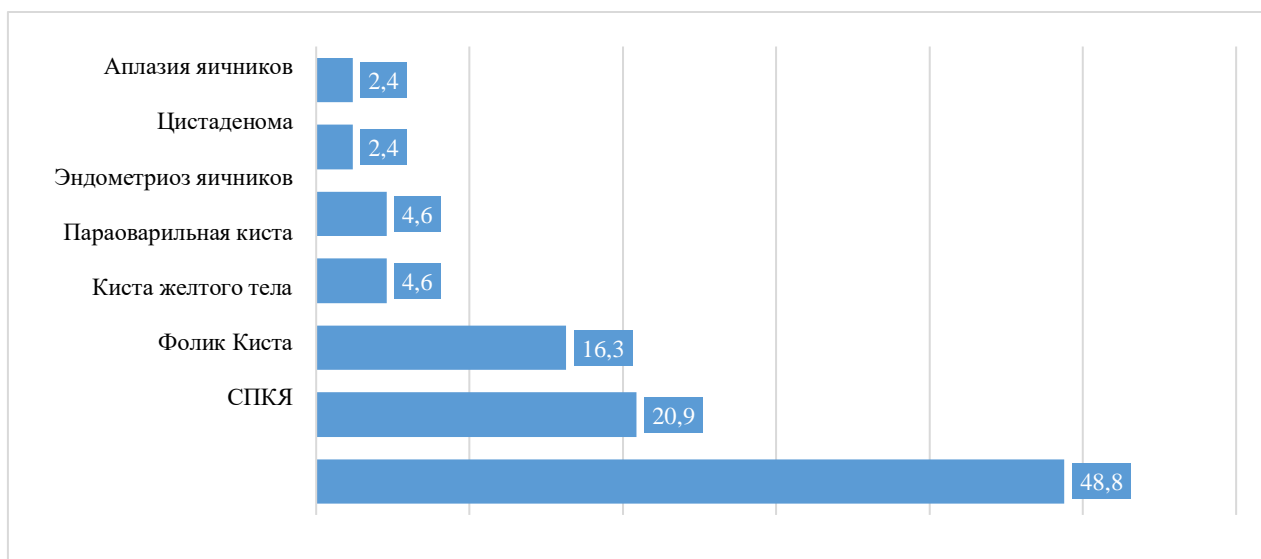


Рисунок 3.2. - Удельный вес патологии яичников у женщин основной группы (в %)

Как видно наиболее часто обследованные женщины основной группы указали на Синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Данная патология была диагностирована почти у половины (21/48,8%) женщин с патологией яичников.

Опухолевидные заболевания яичников в виде фолликулярной кисты и кисты желтого тела диагностировались также с достаточно высокой частотой у 16/37,2% женщин основной группы, каковых было больше, по сравнению с показателями женщин контрольной группы (3/9,9%), статистическая обработка полученных данных показала высокую степень достоверности ($p < 0,001$).

Цистаденома, параовариальная киста и эндометриоз яичников установлены у 5/11,6% женщин. У одной женщины (1/2,4%) была диагностирована аплазия яичника. Из-за клинических проявлений и больших размеров кисты яичников 5/16,7% женщинам была произведена цистэктомия. По поводу цистаденомы и эндометриоза яичников были прооперированы по 1 женщине.

Как приведено на рисунке 3.1, каждая четвертая женщина (27/25,7%) основной группы страдала патологией шейки матки, в виде эктопии и полипа шейки матки. Данные патологии были выявлены и у 5/16,7% женщин контрольной группы ($p > 0,05$). Аденомиоз и миому матки отметили всего у 5 женщин, составляя 2,9% и 1,9%, соответственно.

Особое значение имели указания женщин основной группы на паталогические изменения матки, в виде гипоплазии (30/28,6%) и аномалии (29/27,6%) развития матки.

Особое значение на репродуктивный потенциал оказали полученные сведения о наличии бесплодия и невынашивания беременности среди женщин основной группы. Из 81 женщины, которая находилась в браке, 63 - указали на наличие бесплодия, составляя 77,8%, при этом 30/47,6% страдали первичным и 33/52,4% - вторичным бесплодием. Продолжительность бесплодия варьировала от 3 до 9 лет. Привычным невынашиванием страдали одна треть (25/30,9%) обследованных женщин основной группы.

Таким образом, полученные данные указывают на высокую частоту гинекологической патологии в виде воспалительных заболеваний женских половых органов, инфекций, передающихся половым путем, гиперпластических процессов половых органов, в том числе патология яичников, высокая частота

бесплодия и невынашивания, аномалии развития матки и яичников, указывая на низкий репродуктивный потенциал женщин, родившихся от родственного брака.

Изучение менструального цикла обследованных женщин показало, что из 105 обследованных, рожденных в родственном браке (рис. 3.3), нормальный и регулярный овариально-менструальный цикл, который установился сразу после



Рисунок 3.3. - Менструальная функция обследованных женщин

начало менархе, был определен у одной трети (31/29,5%), что в 3,2 раза было достоверно меньше ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями женщин контрольной группы (рисунок 3.3).

Позднее менархе в возрасте 15-17 лет отметили 24/22,9% женщины основной группы, что оказалось достоверно ($p < 0,05$) выше контрольной величины (1/3,3%).

Достоверными оказались полученные данные женщин I группы по развитию гипоменструального синдрома в виде опсоменореи и

гиперменструального синдрома в виде гиперменореи и полименореи ($p < 0,01$) (рис. 3.3).

Частота такой патологии как дисменорея была высокой у женщин в обеих группах, хотя пациентки основной группы в 1,6 раз чаще по сравнению с контрольными женщинами указали на наличие болезненных менструаций, однако достоверность при статистической обработке не установлена (рисунок 3.3).

Следовательно, для женщин от родственного брака были характерны изменения менструального цикла, в виде позднего менархе, нерегулярного менструального цикла, нарушения овариально-менструального цикла по типу гипо- и гиперменструального циклов, указывающие также на низкий репродуктивный потенциал этой категории женщин.

Наряду с менструальной функцией у обследованных женщин было изучено состояние репродуктивной их функции, в том числе паритет, акушерский анамнез и исходы предыдущих беременностей и родов.

Проведенный анализ паритета 81 обследованной женщины основной группы, находящихся в браке, показал, что 30 из них – не имели беременности, то есть страдали первичным бесплодием, и еще 6 женщин имели беременности, которые закончились выкидышем, то есть, они также отнесены к нерожавшим женщинам. Первородящих и повторнородящих женщин было почти одинаковое количество (20/44,4% и 21/46,7%), соответственно, а многократно рожавшие составили минимальное количество – 4/8,9%. В контрольной группе первородящих и повторнородящих женщин было 10/33,3% и 19/63,4%, соответственно. Многорожавших было всего лишь 1/3,3%.

Статистический анализ показал достоверное различие первородящих и повторнородящих ($p < 0,05$), и недостоверность разницы показателей многорожавших ($p > 0,05$) основной и контрольной групп.

Таким образом, в основной группе обследованные женщины были первородящими и повторнородящими, с минимальным количеством многократно рожавших женщин.

В таблице 3.2 показан анализ акушерского анамнеза 62 обследованных женщин основной и 30 женщин контрольной группы, по данным последних беременностей и родов.

Таблица 3.2. - Частота осложнений беременности обследованных женщин

Исход беременности	I группа n=62		Контрольная группа (n=30)		P
	Абс	%	абс	%	
Угрожающий выкидыш	56	90,3	8	26,7	<0,05*
Угрожающие преждевременные роды	10	16,1	2	6,7	>0,05
Ранний токсикоз	23	37,1	7	23,3	>0,05*
Многоводие	16	25,8	-	-	<0,05**
Маловодие	27	38,7	-	-	<0,05**
Гипертензивные нарушения	23	37,1	1	3,3	<0,05**
Плацентарная недостаточность и нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока	7	8,1	0	0,0	>0,05**
СЗРП	9	14,5	1	3,3	>0,05**

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Как видно, беременность у женщин от родственного брака протекала на фоне акушерских осложнений. Частота таких осложнений как угрожающий выкидыш (в 3,4 раза) и гестоз (в 11,2 раза) достоверно выше была среди беременных I группы (p<0,05).

Угрожающий выкидыш наиболее часто возникал именно в критические сроки беременности, то есть с 8 до 12 недель и 18-22 недели беременности в 26/41,9% и 52/83,9% случаях, соответственно.

У остальных женщин в различных сроках беременности, начиная с раннего периода гестации 4-5 недель (10/27,8%), и в сроках 6-7 недель (12/33,3%) и 14-16 недель (14/38,9%) гестационного периода, и включая в целом частоту угрожающего выкидыша, которые было установлено у большинства женщин - 56/90,3%. У 8/26,7% женщин контрольной группы, также беременность протекала на фоне угрожающего выкидыша, а статистическая обработка показала достоверность разницы показателей (таблица 3.2).

Беременность протекала на фоне явлений угрожающих преждевременных родов в 2,4 раза чаще, чем в контрольной группе, однако статистической достоверности ($p > 0,05$) между этими показателями не выявлено (таблица 3.2). Несмотря на то, что токсикоз беременности отметили более одной трети женщин основной группы и данная патология встречалась в 1,6 раза чаще, по сравнению с женщинами контроля, отличие были не достоверными ($p > 0,05$).

Обращает на себя внимание высокая частота (64,5%) патологии околоплодных вод. Так, многоводие и маловодие осложнили беременность только у женщин основной группы, в то время как аналогичная патология в группе контрольных женщин не была выявлена, то есть возможно данное осложнение и характерно для женщин, родившихся от родственного брака.

Синдром задержки развития плода достоверно чаще в 4,4 раза выявлен у женщин, рожденных от родственного брака, по сравнению со здоровыми женщинами (таблица 3.2), однако статистической достоверности между этими величинами не выявлено.

Несмотря на рождение большого количества (9/14,5%) новорожденных с признаками синдрома задержки плода, плацентарная недостаточность была установлена всего лишь в 7/8,1% случаях, что указывает на установление мер по улучшению диагностики данного состояния.

Таким образом, у женщин, рожденных от родственного брака, беременность протекала на фоне угрожающих явлений прерывания беременности, и большинство в критических сроках беременности (8-12 недель и 18-22 недели гестации). Установлена высокая частота патологии околоплодных вод, гипертензивных нарушений, и тенденция повышения частоты развития синдрома задержки развития плода, что влияет на репродуктивный потенциал обследованного контингента женщин, рожденных от родственного брака.

Изучение исходов беременности и родов у обследованных женщин имели свои особенности (таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Исходы беременности и родов обследованных женщин

Исходы беременности и родов	I группа n=62		II группа (n=30)		P
	Абс	%	Абс	%	
Срочные роды	43	28,9	43	81,1	<0,001
Преждевременные роды	20	13,4	5	9,4	>0,05*
Запоздалые роды	0	0,0	2	3,8	<0,001**
Самопроизвольные выкидыши	49	32,9	0	0,0	<0,001**
Неразвивающаяся беременность	19	12,8	-	-	<0,05**
Мертворождаемость	4	6,4	0	0,0	>0,05**
Искусственный аборт	12	8,0	3	5,7	>0,05**
Пузырный занос	2	1,3	0	0	>0,05**
Всего беременностей	149	100	53	100	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Всего у женщин основной группы было 149 беременностей, в среднем по 2,4 беременности на одну женщину, в то время как в контрольной группе

женщин общее количество беременностей составило 53, в среднем по 1,8 на каждую рожавшую женщину.

Удельный вес срочных родов среди женщин, родившихся от неродственного брака составил 43/81,1%, что было в 2,8 раза выше по сравнению с женщинами основной группы (43/28,9%), при этом разница между величинами 81,1% и 28,9% была высоко достоверна ($p < 0,001$).

Однако, несмотря на преобладание удельного веса преждевременных родов в I группе (20/13,4%) по сравнению со II-группой (5/9,4%), разница показателей была недостоверной ($p > 0,05$). Несколько затруднено объяснить достоверно высокий уровень (2/3,8%) запоздалых родов у женщин группы контроля.

Но достоверно высокий уровень самопроизвольных выкидышей (49/32,9%) и неразвивающихся беременностей (19/12,8%) у женщин от родственного брака, по-видимому, можно объяснить наличием аномалий половых органов, каковые были выявлены почти у одной трети женщин этой группы, составляя 27,6%.

Удельный вес производства искусственного прерывания беременности не отличался в обеих группах женщин (таблица 3.3), что указывает на усиление деятельности планирования семьи среди населения с консультированием по применению современных методов контрацепции.

Необходимо уделить внимание тому, что у 62 женщин основной группы в 4/6,4% случаях роды были мертворожденными, однако такие осложнения беременности и родов как мертворождение и пузырьный занос, которые были выявлены только у женщин основной группы, не показали статистическую достоверность ($p > 0,05$).

Следовательно, особенности исходов беременности и родов у женщин от родственного брака заключались в снижении частоты срочных родов, повышении частоты самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей. Необходимо также уделить внимание наличию мертворождений и пузырьного заноса, которые указали только женщины основной группы.

Результаты изучения перенесенных гинекологических заболеваний женщин от родственного брака и находящихся в родственном браке показали, что воспалительные заболевания женских половых органов (14/43,7%), инфекции, передающиеся половым путем (13/40,6%), патология яичников (15/46,9%) одинаково часто были ими отмечены, кроме эктопии и полипа шейки матки, которые выявлены в 1,4 раза меньше (6/18,7), а на миому и аденомиоз не было указано. Однако одна женщина отметила наличие рака шейки матки, по поводу чего она получала лечение в Республиканском онкологическом научном центре.

Необходимо отметить высокую частоту бесплодия в данной подгруппе женщин, которую отметили 23 из 32 обследованных женщины, что составило 71,9%, при этом первичное бесплодие установлено у 8/34,8% и вторичное бесплодие у 15/65,2% обследованных женщин.

Менструальная функция женщин данной подгруппы была нарушена в виде гипоменструального (15/46,9%), гиперменструального синдрома (10/31,3%) и дисменореи (18/56,3%).

Детородная функция женщин данной подгруппы имела свои особенности. У 32 женщин всего было 84 беременности, то есть 2,6 беременности на одну женщину. Из 84 беременностей лишь 10/11,9% беременностей закончились срочными родами и 8/9,5% - преждевременными родами. Более половины (46/54,8%) беременностей закончились потерей плода, в том числе самопроизвольными ранними (27/32,1%) и поздними (6/7,1%) выкидышами и неразвивающейся беременностью (13/15,5%).

Из 18 родов 2/11,1% закончились мертворождением, ранняя постнатальная смертность установлена в 2/11,1% случаях. Одна (1,2%) беременность осложнилась пузырьным заносом. Репродуктивные потери в данной подгруппе женщин были очень высокими и составили 60,7%.

При сравнении показателей репродуктивного здоровья выяснилось, что у женщин, родившихся от родственного брака и находившихся в родственном браке, нарушений репродуктивной функции было выражено больше. Так,

частота срочных родов среди женщин от родственного брака и находившихся в родственном браке была меньше в 2,4 раза, а частота самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей в 1,2 раза, мертворождений в 1,8 и репродуктивных потерь в 1,1 раза больше по сравнению с аналогичными показателями женщин основной группы.

Следовательно, у женщин от родственного брака и находившихся в родственном браке индекс репродуктивного здоровья был ниже по сравнению с женщинами основной группы.

Особое внимание заслуживает высокая частота врожденных и наследственных заболеваний среди новорожденных у женщин от родственного брака и находившихся в родственном браке, при этом они были в сочетанной и более тяжелой форме.

Следовательно, несмотря на отсутствие особой разницы в возрасте, показателей социального и образовательного ценза, анамнеза, перенесенных соматических и гинекологических патологий женщин от родственного брака и находившихся в родственном браке, в отличие от женщин основной группы, чего нужно было и ожидать, так как женщины данной подгруппы составили одну треть обследованных женщин, все же выявленные нарушения репродуктивной функции у них были более выраженные. Среди женщин от родственного брака и находившихся в родственном браке показатели репродуктивной функции отличались снижением частоты срочных родов, высокой частотой бесплодия и репродуктивных потерь, врожденных и наследственных заболеваний новорожденных.

Для изучения частоты врожденных и наследственных заболеваний новорожденных, рожденных женщинами от родственного брака был проведен анализ карт и выписки новорожденных, представленных родителями в Республиканский медико-генетический центр (рисунок 3.4).

Наиболее часто установлены у новорожденных хондродистрофия (3/16,7%), сочетание пороков развития сердца в виде дилатации правого желудочка, гипоплазия правого желудочка и кардиомегалия (2/11,1%), патология головного

и спинного мозга в виде расширения желудочков мозга, Spina bifida, кистозное изменение вентрикуломегалия, гидроцефалия (6/33,3,0%).

Выявленные наследственные патологии новорожденных в виде трисомии 13 (1/5,6%), 18 (2/11,1%) и 21 (2/11,1%) хромосом, проявляющиеся синдромом Патау, Эдварса и Дауна, соответственно, были диагностированы именно у женщин от родственного брака и находившихся в родственном браке.

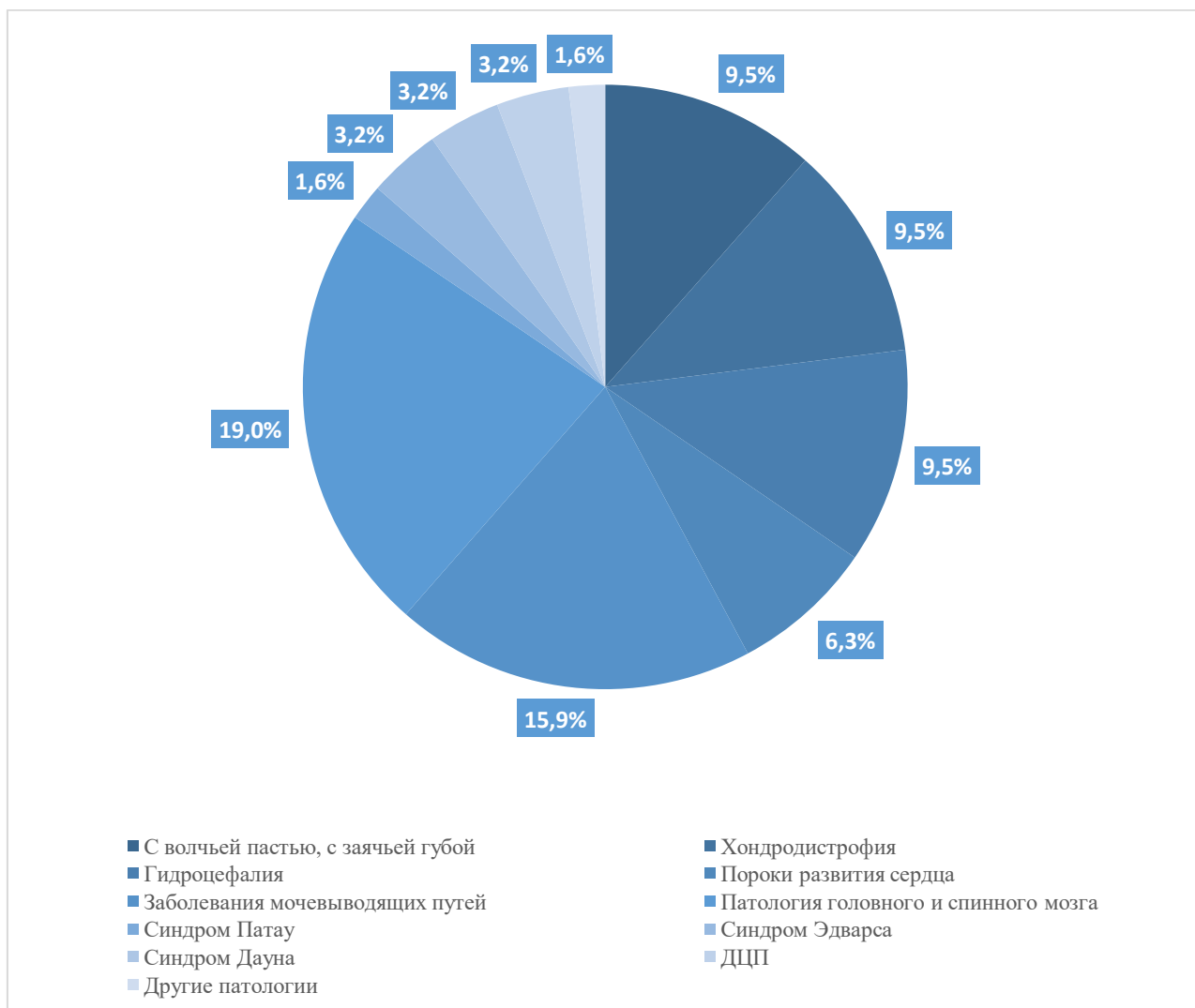


Рисунок 3.4. - Структура частоты врожденных патологий новорожденных, детей рожденных у матерей от родственного брака

Детский церебральный паралич развился у 2/11,1% новорожденных среди матерей от родственного брака и находившихся в родственном браке.

Приведённые выше данные указывают на высокую частоту врожденных и наследственных заболеваний новорожденных, родившихся в подгруппе у женщин от кровнородственного брака и находившихся в родственном браке.

Таким образом, у женщин от родственного брака установлен низкий репродуктивный потенциал, обусловленный отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом, в том числе нарушением менструальной и детородной функций и высокой частотой врожденных и наследственных патологий их новорожденных.

Необходимо также отметить, что среди женщин от родственного брака и находившихся в родственном браке показатели репродуктивной функции отличались более выраженным снижением частоты срочных родов, высокой частотой бесплодия, репродуктивных потерь, врожденных и наследственных заболеваний новорожденных.

3.3. Особенности генетических рисков развития нарушений репродуктивной функции женщин, родившихся от родственного брака

Учитывая низкий репродуктивный потенциал женщин, родившихся от родственного брака, было решено провести изучение у них генетических рисков. С этой целью 34 обследованным женщинам основной группы, с отягощенным гинекологическим анамнезом бесплодием и привычным невынашиванием, перинатальными потерями, проведено тестирование полиморфизмов генов свертывания крови, генов системы фибринолиза и генов фолатного цикла, то есть генетика тромбофелии и фолатов, у 31 супружеской пары была проведена HLA – диагностика.

Генетика фолатов включала определение маркеров MTHFR-677C>T(A222V), MTHFR 1298 A>C (E429A), MTR-2756A>G(D919G) и MTRR-66A>G(122M).

Маркер MTHFR-677C>T(A222V) - метилентетрагидрофолатредуктаза, указывающий на изменение метаболизма метионина был определен у 30 женщин основной группы. Установлено, что более половины (17/56,7%) обследованных

женщин, родившихся от родственного брака, имели нормальный уровень показателя C/C, то есть у них обмен метионина был нормальный в организме. В то же время у 12/40% и 1/3,3% определены величины C/T и T/T, соответственно, то есть полученные данные указывали на наличие нарушений в обмене данного белка. У этих женщин имелся повышенный риск развития дефекта нервной трубки, анэнцефалии, умственной отсталости, гестоза, задержки внутриутробного развития плода, антенатальной гибели плода, а также раннего развития атеросклероза.

Другой маркер, MTHFR 1298 A>C (E429A), свидетельствующий о недостатке фолиевой кислоты в организме женщины, у половины (16/50%) из 32 обследованных женщин от родственного брака был с генотипом A/A, то есть в организме этих обследованных женщин имелся нормальный уровень фолиевой кислоты.

У другой половины обследованных пациенток были установлены показатели A/C (12/37,5%) и C/C (4/12,5%), то есть у этих женщин была выявлена повышенная потребность в фолатах, что указывает на повышение риска развития дефекта нервной трубки и сердечно-сосудистых дефектов плода, спонтанных выкидышей, а также развития онкологической патологии.

Оценка полученных данных по маркерам MTR-2756A>G(D919G) и MTRR-66A>G(122M), указывающих на повышение риска развития гипергомоцистеинемии, незаращения губы и неба у плода, дефекта нервной трубки, ассоциации болезни Дауна и сердечно-сосудистой и онкологической патологии, у обследованных женщин основной группы выявлены с высокой частотой определения показателей A/G и G/G в 16/48,5% и 15/44,1% и 3/9,1% и 11/32,4% случаях, соответственно.

Показатели A/A были выявлены у 14/42,4% и 8/23,5% из 33 и 34 обследованных женщин от родственного брака, соответственно.

Из представленных данных вытекает, что патологические показатели полиморфизма A/G маркеров MTR-2756A>G(D919G) и MTRR-66A>G(122M) были выявлены почти у одинокого процента женщин, тогда как показатель G/G

маркера MTRR-66A>G (122M) был в 3,7 раза выше аналогичного показателя маркера MTR-2756A>G(D919G, соответственно нормальный показатель A/A MTRR-66A>G(122M) был ниже в 1,8 раза.

Таким образом, среди женщин от родственного брака выявляется высокий риск развития генетически обусловленных нарушений метаболизма фолиевой кислоты, что влияет на репродуктивный потенциал женщин от родственного брака.

Изучены особенности генетических рисков у женщин от кровнородственной связи путем определения генетики тромбофелии. Были изучены такие факторы как F-2 протромбин, F5-проакцелерин, F7-проконвертин, F13A1-фибриназа, FGB-фибриноген, ITGA2-a2-интегрин, ITGB3-b3-интегрин и PAI-1-серпанин.

Исследование F-2 протромбина и F5-проакцелерина у всех 24 обследованных женщин от кровнородственных связей показало наличие маркера G/A и A/A – указывая на повышенный риск потерь плода в ранних и поздних сроках беременности, мертворождений и гипотрофии плода. Наряду с акушерскими осложнениями у этих женщин повышен риск развития венозного тромбоза, инсульта и инфаркта, послеоперационных осложнений и печеночного фиброза.

Однако при исследовании фактора F7-проконвертин, указывающего на повышение риска инфаркта миокарда и тромбоза, было выявлено, что у более чем половины (15/55,6%) из 27 обследованных пациенток присутствовали патологические маркеры G/A (12/44,5%) и A/A (3/11,1%). В то же время у 12/44,4% женщин с выявленными маркерами G/G - эти риски отсутствовали.

На снижение уровня XIII фактора в плазме и нарушение структуры и свойств фибринового сгустка указывает показатель F13A1-фибриназы, который был в пределах нормы у большинства (21/80,8%) из 26 обследованных женщин основной группы, на что указывает обнаруженный маркер G/G, а в 5/19,2% случаях установлен патологический маркер G/A.

FGВ-фибриноген был определен у 26 женщин основной группы, при этом у большинства (18/69,2%) был выявлен маркер G/G, указывая на нормальный генотип, в то же время патологический показатель G/T был обнаружен у 8, что составило 30,6%, то есть у этих женщин был повышен риск развития сердечно-сосудистой патологии в виде инфаркта и инсульта, и венозного тромбоза.

Показатель ITGA2-a2-интегрин был без особенностей (C/C) у 16/61,5% из 26 женщин I группы, но при этом такие маркеры как C/T и T/T были выявлены у 8/30,8% и 2/7,7% женщин, у которых предполагается повышение риска такого акушерского осложнения как ранние потери плода и из экстрагенитальной патологии, такие как: осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и онкологической патологии. Установленное снижение чувствительности к аспирину, является одним из очень важных моментов, который определяет введение данной группы больных для назначения ведения и терапии женщин с репродуктивными потерями.

Второй маркер интегрин - ITGB3-b3-интегрин, оказался без особенностей у 21 из 25 обследованных женщин первой группы, что составило большинство 84% T/T, а C/C, выявленный у 4/16%, является наиболее важным маркером, так как указывает на повышение риска потери плода и снижение чувствительности к аспирину, а также повышение риска заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Определение PAI-1-серпинина тоже является одним из важных маркеров в акушерстве и гинекологии, так как полученные результаты указывают на повышение риска развития преэклампсии и понижение вероятности имплантации при экстракорпоральном оплодотворении, а также и на развитие СПКЯ.

Так, патологические маркеры 5G/4G и 4G/4G были выявлены у 19/73,1% и 3/11,5% обследованных женщин, соответственно. И лишь у 4/15,4% женщин был выявлен 5G/5G, то есть эти женщины не входили в группу риска. Из экстрагенитальных заболеваний данный маркер указывает на повышение риска

сердечно-сосудистой патологии, бронхиальной астмы и инсулинорезистентности.

Таким образом, у женщин от кровнородственного брака выявлен риск развития нарушений фолатного цикла по показателям С/Т и Т/Т маркера MTHFR-677C>T(A222V); полиморфизм А/С и С/С маркера MTHFR 1298 А>С (Е429А); по показателям А/Г и Г/Г маркера MTR-2756А>G(D919G) и показателя А/А маркера MTRR-66А>G(122М, указывающим на нарушение метаболизма фолатного цикла, обмена метионина на повышенную потребность в фолатах и развитие гипергомоцистеинемии.

Изучение особенности генетических рисков тромбофелии у женщин от кровнородственной связи обусловлено повышением маркеров F-2 протромбин, F5-проакцелерин, F7-проконвертин, F13A1-фибриназа, FGB-фибриноген, ITGA2-a2-интегрин, ITGB3-b3-интегрин и PAI-1-серпанин по показателям G/A и A/A; G/T маркера F13A1-фибриназа и показателей С/Т и Т/Т маркера ITGA2-a2-интегрин, и указывает на повышение риска потерь плода и мертворождений, гипотрофии плода, развития акушерских осложнений, ранних потерь плода и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и снижение чувствительности к аспирину.

Особенность маркера интегрин - ITGB3-b3-интегрин, заключалась в выявлении высокой частоты генотипа Т/С, оказывающей также влияние на повышение риска потери плода, снижение чувствительности к аспирину и повышение риска развития осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В то же время показатели гетерозиготного 5G/4G и гомозиготного минорного аллеля 4G/4G маркера PAI-1-серпанина являются одними из важных маркеров в акушерстве и гинекологии, так как указывают на повышение риска развития преэклампсии, на понижение вероятности имплантации при экстракорпоральном оплодотворении, и риск развития СПКЯ.

Таким образом, полученные результаты тестирования полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла у женщин, родившихся от

родственного брака, показали высокую частоту мутаций, так как полученные данные превышают распространенность мутации гена в популяции с частотой более 1%.

Следовательно, генетическое обследование показано всем женщинам, родившимся от кровнородственного брака как первой и второй линии, так и дальних родственников. Женщины, родившие от родственного брака, имеют высокий риск развития акушерских и гинекологических осложнений, а также осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, бронхиальной астмы и онкологической патологии.

Для оценки репродуктивного потенциала женщин, родившихся от родственного брака, были определены гены гистосовместимости или аллели HLA-II класса. Данный показатель указывает на риск развития невынашивания и бесплодия, тем самым влияет на снижение репродуктивного потенциала обследованных женщин.

HLA-типирование II класса (human leukocyte antigen II) включало определение HLA- DRB1 по локусам HLA- DRB1 01; HLA- DRB1 03; HLA- DRB1 04; HLA- DRB1 07; HLA- DRB1 13a; HLA- DRB1 13b; HLA- DRB1 14-1 и HLA- DRB1 14-2 и HLA- DRB1 15 с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Для оценки репродуктивного потенциала обследована 31 женщина, рожденная от родственного брака, совместно с супругом, то есть 31 супружеская пара были одновременно обследованы на выявление совпадений генотипов локусов HLA- DRB1.

Полученные результаты исследований показали, что у обследованных супружеских пар выявлены совпадения генотипов локусов HLA- DRB1 04 у 1 супружеской пары, что составило 3,2%. Установлены также одинаковые аллели HLA- DRB1 01 у 2/6,4%; HLA- DRB1 07 и HLA- DRB1 15 у 3/9,7% и HLA- DRB1 14-1 у 4/12,9% обследованных семейных пар.

Высокая частота совпадений (6/10,4%) была выявлена по локусам HLA- DRB1 03; HLA- DRB1 13a и HLA- DRB1 13 b. Анализ показал, что именно эти

супружеские пары страдали бесплодием и ранними потерями беременности, которые, несмотря на проведенное лечение, не смогли преодолеть infertility и невынашивание беременности.

Типирование по HLA- DRB1 по локусам HLA- DRB1 08; HLA- DRB1 09; HLA- DRB1 10; HLA- DRB1 11; HLA- DRB1 12, HLA DRB1 14-2 и HLA- DRB1 16 совпадений аллелей ни у одной обследованной супружеской пары не выявило.

Таким образом, оценка репродуктивного потенциала супружеских пар, жены которых были рождены от родственного брака, по HLA-типированию показали, что у них имело место высокая частота совпадений генотипов локусов HLA DRB1 01; HLA DRB1 03; HLA DRB1 07; HLA- DRB1 13a, HLA DRB1 13b; HLA DRB1 14-1 и HLA DRB1 15.

Количество совпадений вариантов генов HLA II класса у супругов должно быть минимальным, так как, чем их меньше, тем выше вероятность наступления и сохранения беременности.

Таким образом, определение генов гистосовместимости показало высокую частоту совпадений вариантов генов HLA-II класса у супругов, что указывает на риск развития невынашивания и бесплодия, тем самым на низкий репродуктивный потенциал обследованных женщин, родившихся от родственного брака.

Резюме

Для оценки репродуктивного потенциала было проведено обследование женщин, родившихся от родственного брака, большинство из них были женщины активного репродуктивного возраста, проживающие в городе, домохозяйки и служащие, с высшим образованием и по национальности таджички.

Необходимо отметить, что среди обследованных женщин от родственного брака 32/30,5% - вышли замуж за родственников.

Характер родственного брака родителей обследованных женщин, рожденных от родственного брака, был следующим: близкородственный брак по инбридингу первой линии (между двоюродными сибсами - двоюродный брат и

двоюродная сестра по отцовской линии; двоюродный брат и двоюродная сестра по материнской линии) и по инбридингу второй линии (двоюродный брат по материнской линии и двоюродная сестра по отцовской линии; двоюродный брат по отцовской линии и двоюродная сестра по материнской линии). При этом преобладали браки инбридинга по первой линии, между двоюродными сибсами, по материнской линии, также были установлены браки между племянниками и дальними родственниками. Следовательно, родители обследованных женщин основной группы находились в близкородственном и дальнородственном браке.

Анализ родственных связей женщин от родственного брака и находящихся в близкородственном браке показал, что среди них преобладал инбридинг по второй линии, и между племянниками и племянницами, брака между дальними родственниками в данной подгруппе не выявлено, то есть для них был характерен близкородственный брак.

Оценка анамнеза заболевания обследованных женщин от родственного брака показала у них низкий индекс здоровья, так как установлена достоверно высокая частота патологии сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем. Кроме того, обследованные женщины отметили высокую частоту таких перенесенных соматических заболеваний, как патология желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы и органов дыхания.

Выявленную высокую частоту заболеваний щитовидной железы в виде гипертиреоза, гипотиреоза и тиреоидита, и анемии, возможно связать с эндемическим характером заболеваний в нашей стране.

Анализ перенесенных гинекологических заболеваний показал высокую частоту воспалительных заболеваний женских половых органов и заболеваний, передающихся половым путем, гиперпластического синдрома, патологию и аномалию развития половых органов. Особого внимания заслуживает высокая частота патологии яичников, а в ее структуре - синдром поликистозных яичников.

Заслуживают внимания полученные данные по частоте бесплодия и невынашивания беременности среди женщин, родившихся от родственного

брака. Полученные данные указывают на низкий репродуктивный потенциал женщин, родившихся от родственного брака.

Изучение менструального цикла обследованных женщин, рожденных в родственном браке, показало, что нормальный и регулярный овариально-менструальный цикл был определен лишь у одной трети, остальные имели нарушения менструального цикла в виде позднего менархе, гипоменструального и гиперменструального синдрома.

Акушерский анамнез был отягощен высокой частотой угрожающих явлений прерывания беременности, патологии околоплодных вод, гипертензивных нарушений и синдрома задержки развития плода, самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей и наличием мертворождений и пузырного заноса.

Заслуживает внимания высокая частота врожденных и наследственных заболеваний новорожденных, родившихся у женщин от кровнородственного брака, в том числе заболевания мочевыводящих путей (поликистоз почек, мультикистозная дисплазия правой почки, мегацистис, пиелоэктазия, гидронефроз) и патологии головного и спинного мозга (расширение желудочков мозга, Spina bifida, кистозное изменение хорионических узелков, вентрикуломегалия, гидроцефалия) и наличие трисомии 13,18 и 21 хромосом, проявляющейся синдромами Патау, Эдварса и Дауна.

При сравнении показателей репродуктивного здоровья, выяснилось, что у женщин, родившихся от родственного брака и находившихся в родственном браке, показатели репродуктивной функции отличались снижением частоты срочных родов, высокой частотой бесплодия, репродуктивных потерь и врожденных и наследственных заболеваний новорожденных, следовательно, у них индекс репродуктивного здоровья был низким, и возможно это обусловлено их близкородственным браком, инбридингом второй линии.

Таким образом, у женщин от родственного брака установлен низкий репродуктивный потенциал, обусловленный отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом, в том числе нарушением менструальной и

детородной функций и высокой частотой врожденных и наследственных патологий их новорожденных.

Проведенные исследования среди женщин от родственного брака указали на высокий риск развития генетически обусловленных нарушений метаболизма фолиевой кислоты и тромбофелии.

Среди рисков развития нарушений фолатного цикла установлены изменения показателей: С/Т и Т/Т маркера МТНFR-677С>Т(А222V); А/С и С/С маркера МТНFR 1298 А>С (Е429А); А/Г и Г/Г маркера МTR-2756А>Г(D919G) и А/А маркера МTRR-66А>Г(122M, указывающие на нарушение метаболизма фолатного цикла, обмена метионина, повышенную потребность в фолатах и развитие гипергомоцистеинемии.

Изучение особенности генетических рисков тромбофелии у женщин от кровнородственной связи обусловлено повышением маркеров F-2 протромбин, F5-проакцелерин, F7-проконвертин, F13A1-фибриназа, FGB-фибриноген, ITGA2-a2-интегрин, ITGB3-b3-интегрин и PAI-1-серпанин по показателям А/Г и А/А; и показателя G/Т маркера F13A1-фибриназа и показателей С/С и Т/Т маркера ITGA2-a2-интегрин, обуславливая повышение риска потерь плода и мертворождений, гипотрофии плода, акушерских осложнений, ранние потери плода и обострение экстрагенитальной патологии, развитие сердечно-сосудистой патологии и снижение чувствительности к аспирину. Особенность маркера интегрин - ITGB3-b3-интегрин заключалась в выявлении высокой частоты Т/С, влияющей на повышение риска потери плода, снижение чувствительности к аспирину, и повышение риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В то же время показатели гетерозиготного 5G/4G и гомозиготного минорного аллеля 4G/4G маркера PAI-1-серпанин, одного из важных маркеров в акушерстве и гинекологии, указывают на повышение риска развития преэклампсии, понижение вероятности имплантации при экстракорпоральном оплодотворении, и риск развития СПКЯ.

Таким образом, полученные результаты тестирования полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла у женщин, родившихся от родственного брака, показали высокую частоту мутаций, так как полученные данные превышают распространенность мутации гена в популяции с частотой более 1%. Соответственно, генетическое обследование показано всем женщинам, родившимся от кровнородственного брака как первой и второй линии, так и дальних родственников.

Оценка репродуктивного потенциала женщин, родившихся от родственного брака, проводилась путем определения генов гистосовместимости или аллели HLA-II класса у обоих супругов, который указывает на риск развития невынашивания и бесплодия, тем самым, снижает репродуктивный потенциал обследованных женщин.

Установлена высокая частота совпадений генотипов локусов HLA DRB1 01; HLA DRB1 03; HLA DRB1 07; HLA- DRB1 13a, HLA DRB1 13b ; HLA DRB1 14-1 и HLA DRB1 15.

Следовательно, определение генов гистосовместимости показало высокую частоту совпадений вариантов генов HLA-II класса у супругов, что указывает на риск развития невынашивания и бесплодия, тем самым, на снижение репродуктивного потенциала обследованных женщин, родившихся от родственного брака.

Резюмируя приведенные данные по проведенной главе, можно сделать следующее заключение: женщины, родившиеся в родственном браке, имеют низкий репродуктивный потенциал с высоким генетическим риском развития нарушений репродуктивной системы, а также сердечно-сосудистой патологии.

Глава 4. Репродуктивный потенциал женщин при родственном браке

4.1. Физическое и половое развитие, эндокринный статус и овариальный резерв у женщин при родственном браке

Для оценки физического общего и полового развития, эндокринного статуса и овариального резерва женщин от родственного брака были изучены данные антропометрии, особенности развития органов гениталий и гормональный статус, для определения функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы женщин.

В связи с тем, что овариальный резерв является наиболее значимым, измеряемым и прогнозируемым показателем репродуктивного потенциала, а также функциональным запасом яичников для оценки запаса ооцитов женщин, и неотъемлемым и определяющим компонентом репродуктивного потенциала, было проведено изучение содержания антимюллерово гормона с подсчётом количества и диаметра антральных фолликулов.

В данной главе представлены данные физического развития женщин от родственного брака, их эндокринный статус и овариальный резерв, которые были определены антропометрическими, лабораторными и ультразвуковыми методами.

Оценка антропометрических показателей женщин основной группы – I группа, то есть женщины от родственного брака, и женщин группы контроля – II группа, это женщины, родившиеся от неродственного брака, выявила, что показатели роста, массы и индекса массы тела (ИМТ), то есть основные антропометрические данные почти не отличались.

Амплитуда колебания роста у женщин контрольной группы колебалась в пределах от 156,0 см до 164,0 см, в среднем составила $160,0 \pm 6,5$ см. Минимальный и максимальный рост женщин I группы составил 161,0 см и 172,0 см, соответственно, при этом медиана равнялась 165,4 см, а разница средних

величин женщин основной и контрольной групп составила лишь 4,4 см, при этом разница средних величин была недостоверной (таблица. 4.1).

Таблица 4.1. - Антропометрические показатели обследованных женщин (M±m)

Показатель	I группа (n=105)	Контрольная группа (n=30)	P
Рост (см)	165,4±7,1	160,0±6,5	>0,05
Масса (кг)	61,5±5,3	54,6±4,9	>0,05
ИМТ (кг/м ²)	21,4±1,5	21,5±1,3	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами

Вторым показателем физического развития женщин является масса тела обследованных женщин. Женщины основной группы имели массу тела от 49,0 кг до 72,0 кг, в среднем составляя 61,5±5,3 кг. У женщин контрольной группы минимальная и максимальная масса тела была равна 48,0 кг и 70,0 кг, в среднем составляя 54,6±4,9 кг, и эти незначительные колебания средней величины роста и массы тела обследованных женщин были статистически не достоверными (p>0,05).

Индекс массы тела женщин, определяемый по Брею, в группах колебался от 18,5 кг/м² до 24,3 кг/м², тем самым указывая на нормальное физическое их развитие, по данным ВОЗ. Средний показатель ИМТ женщин I и II групп, практически не отличался и составил 21,4±1,5 кг/м² и 21,5±1,3 кг/м² (p>0,05), то есть ИМТ у женщин обеих групп был идентичным (таблица 4.1).

Следовательно, основные параметры антропометрических показателей, в том числе рост, масса тела и ИМТ женщин обеих групп соответствовали нормальным параметрам физического развития и указывали на то, что женщины обеих групп были физически развиты нормально.

Кроме антропометрических показателей, указывающих на общее физическое развитие, была дана оценка развитию репродуктивных органов.

Среди обследованных женщин основной группы была выявлена высокая частота патологии матки, в виде гипоплазии матки различных степеней,

двурогой и однорогой матки и наличие двух маток. Также была установлена высокая частота патологии яичников в виде опухолей и опухолевидных образований.

Как известно, репродуктивный потенциал зависит от эндокринного статуса женщин в организме, поэтому у всех обследованных женщин были проведены гормональные исследования. Эндокринный статус в организме женщин от родственного брака оценивался путем иммунорадиометрического определения содержания белковых и стероидных гормонов.

Учитывая важную роль гормонов щитовидной железы в функционировании яичников, были определены уровни тироксина, трийодтиронина и тиреотропного гормона.

Как показано на рисунке 4.1, содержание белковых гормонов гипофиза ФСГ и ЛГ в крови женщин основной группы отличалось от аналогичных показателей женщин контрольной группы.

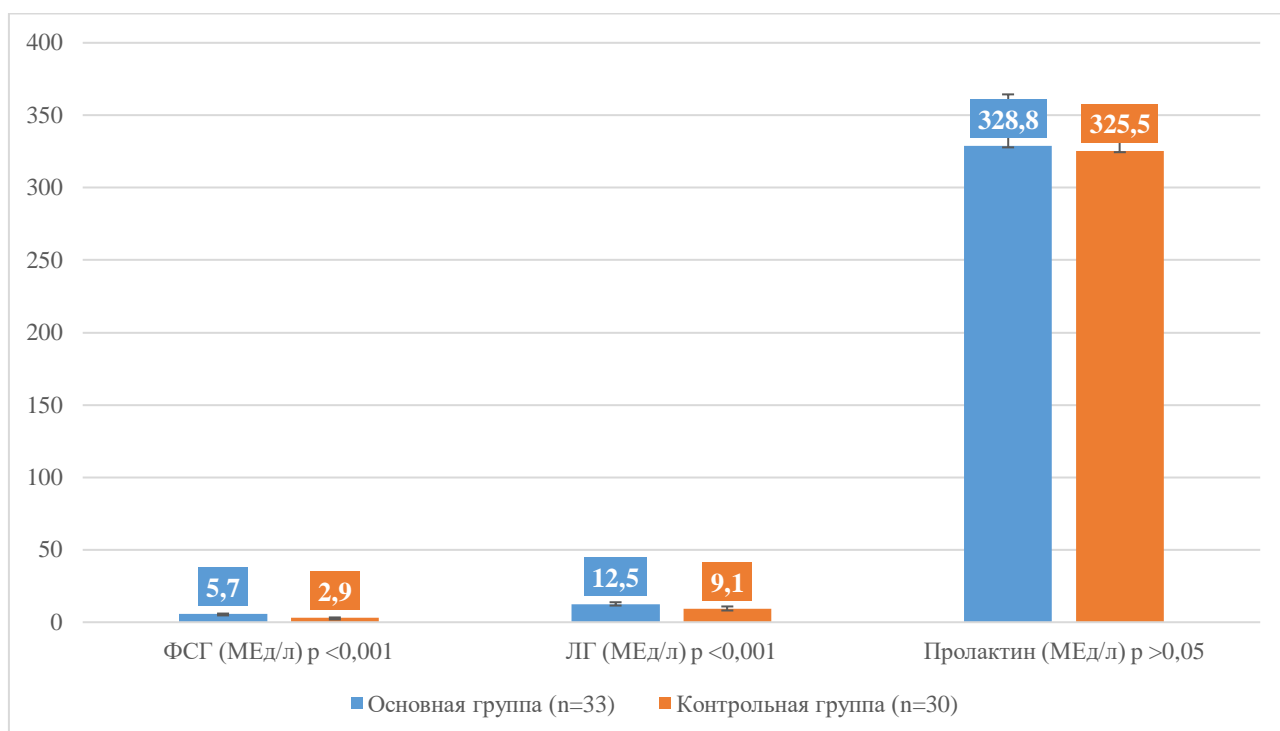


Рисунок 4.1. - Содержание белковых гормонов в крови обследованных женщин

Так, среднее содержание ФСГ в крови у пациенток было выше аналогичной величины женщин контрольной группы в два раза, составляя в

среднем $2,9 \pm 0,4$ МЕ/л, при этом математический анализ показал статистическую достоверность ($p < 0,001$).

Было установлено также достоверное в 1,4 раза увеличение ЛГ в сыворотке крови женщин от родственно брака, по сравнению с контрольным значением ЛГ (9,1 МЕ/л), что также было статистически значимо ($p < 0,001$).

Однако содержание пролактина в крови женщин обеих групп находилось в пределах нормы и было почти одинаково, составляя 328,8 и 325,5 МЕд/л.

Следовательно, среди женщин, родившихся от родственного брака отмечено повышение уровней ФСГ и ЛГ, при нормальном содержании пролактина в крови.

Нормальное содержание пролактина сопровождалось отсутствием патологий со стороны молочных желез и галактореи у всех обследованных женщин основной и контрольных групп.

При проведении аналитического анализа установлено, что среди обследованных женщин основной группы, которым были проведены гормональные исследования, более половины (18/54,6%) страдали бесплодием и невынашиванием. По-видимому, данные нарушения обусловлены именно повышением уровней гормонов центрального звена репродуктивной системы - ФСГ и ЛГ.

Полученные данные по определению стероидных гормонов показали, что у женщин основной группы было выявлено достоверное снижение уровней эстрадиола и прогестерона.

Как показана на рисунке 4.2, количество эстрадиола (58,0 пмоль/л) в крови у женщин основной группы было снижено в 1,4 раза, по сравнению с контрольной величиной - 79,5 пмоль/л, при этом разница показателей оказалась статистически значимой (рисунок 4.2).

Одновременно наблюдается снижение до 6,5 нмоль/л прогестерона в сыворотке крови женщин, родившихся от родственного брака в 3,3 раза по сравнению с контрольным значением (21,5 нмоль/л). Статистическая значимость полученных данных показана на рисунке 4.2.

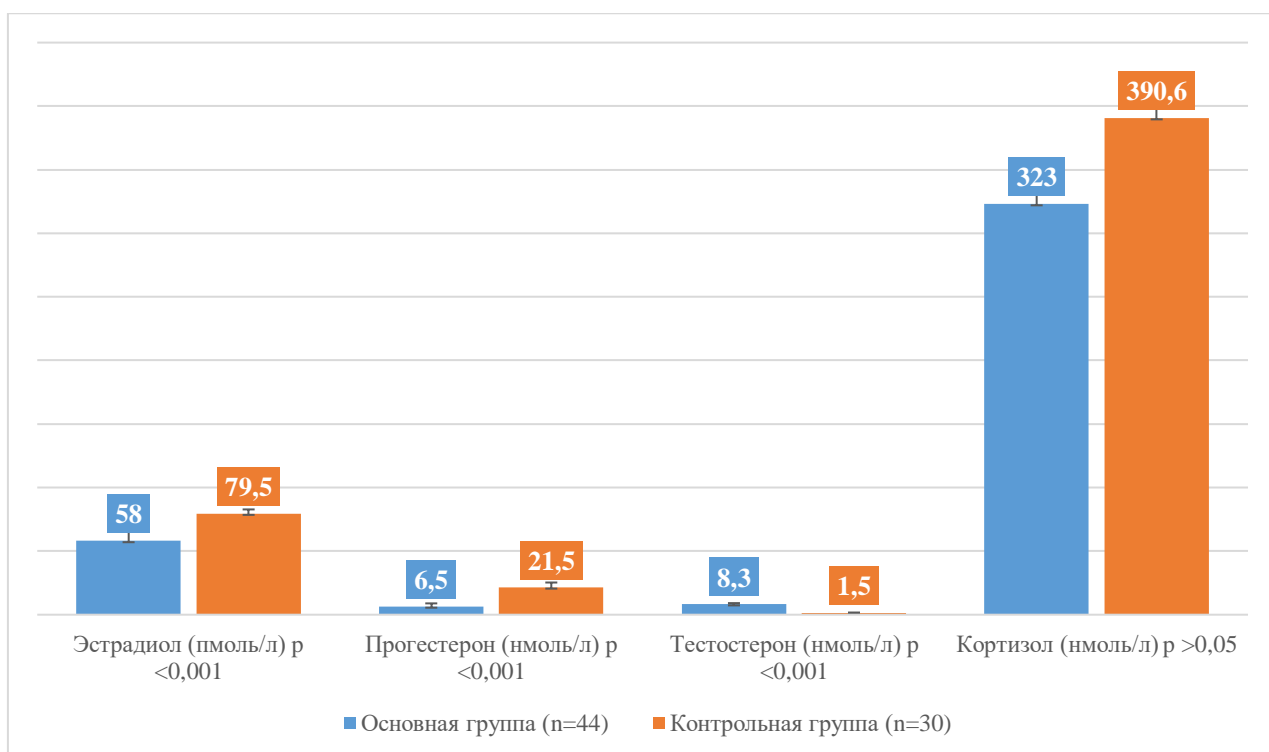


Рисунок 4.2. - Содержание стероидных гормонов в крови обследованных женщин

Снижение уровней эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови женщин от кровнородственного брака, по-видимому, указывает на наличие гипофункции яичников обследованных женщин от родственного брака.

Заслуживают внимания полученные данные по содержанию тестостерона в крови женщин от кровнородственного брака. Среднее количество тестостерона в крови женщин основной группы составило $8,3 \pm 0,8$ нмоль/л, что в 5,5 раза выше контрольной величины, при этом разница показателей при статистической обработке полученных результатов была высоко достоверной ($p < 0,001$).

Повышенное содержание тестостерона указывает на развитие гиперандрогении у женщин, родившихся от родственного брака, и, по-видимому, обусловленная, тем, что среди обследованных женщин преобладали женщины с СПКЯ, каковых было 48,6%.

Гиперандрогения у женщин с синдромом поликистозных яичников проявлялась у обследованных женщин клиническими признаками гипертрихоза (12/23,5) и гирсутизма (24/47,1%), то есть у большинства (36/70,6%) женщин были клинические признаки повышения тестостерона в организме.

В то же время несмотря на повышение концентрации тестостерона в крови женщин основной группы у 12/27,3% клинических признаков гиперандрогении не выявлено.

Наряду с гипертрихозом и гирсутизмом эти женщины жаловались на появление акне на коже (15/34,1%) и стрии в области бедер и живота (11/22,7%), то есть, наряду с гирсутизмом и гипертрихозом, были выявлены такие кожные изменения как акне и стрии, характерные признаки гиперандрогении.

Несмотря на снижение количества кортизола в крови у женщин I группы на 67,6 нмоль/л, разница показателей сравниваемых групп была недостоверной (рисунок 4.3), что указывает на нормальное его содержание у женщин основной группы.

Таким образом, у женщин, родившихся от родственного брака, выявлено снижение содержания эстрадиола и прогестерона, указывающее на гипофункцию яичников, в то же время значительное снижение прогестерона, возможно, обусловлено недостаточностью желтого тела, а установленный достоверно повышенный уровень тестостерона у этого обследованного контингента указывает на развитие гиперандрогении.

Выявлена высокая частота заболеваний щитовидной железы в виде гипертиреоза, гипотиреоза и тиреоидита среди женщин основной группы.

При осмотре женщин основной группы у более одной трети (36/34,3%) было выявлено диффузное увеличение щитовидной железы I и II степени. При этом клинические проявления в виде одышки, сердцебиения, тремора, плаксивости, быстрого изменения настроения и нервозности отметили пациентки с увеличением щитовидной железы II-степени, каковые составили 12/11,4%.

Ультразвуковое исследование подтвердило диффузное увеличение щитовидной железы I и II степени у всех обследованных женщин основной группы. Кроме того, у 8/7,6%) женщин было установлено явление тиреоидита. Гипотериоз был диагностирован на основании клинических проявлений и гормонального исследования у 3/2,9% женщин, родившихся от родственного

брака. Все женщины с заболеваниями щитовидной железы были отправлены для дальнейшего наблюдения и лечения к эндокринологу в Национальный эндокринологический центр.

Оценка содержания гормонов щитовидной железы показана на рисунке 4.3. В крови женщин основной группы средние величины трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) составили $6,8 \pm 0,4$ нмоль/л и $107,2 \pm 2,7$ нмоль/л и были достоверно ($p < 0,001$) выше показателей женщин контрольной группы, $1,6 \pm 0,08$ нмоль/л и $87,3 \pm 4,8$ нмоль/л, в 4,2 и 1,2 раза, соответственно, что указывает на развитие у этого контингента женщин гипертиреоза.

Снижение количества ТТГ ($1,3 \pm 0,3$ МЕ) на 1,8 раз по сравнению с контрольной величиной ($2,3 \pm 0,2$ МЕ) также является достоверным ($< 0,001$) и подтверждает повышенную функцию щитовидной железы у женщин основной группы.

Полученные результаты соответствуют высокой частоте заболеваний щитовидной железы у обследованных женщин.

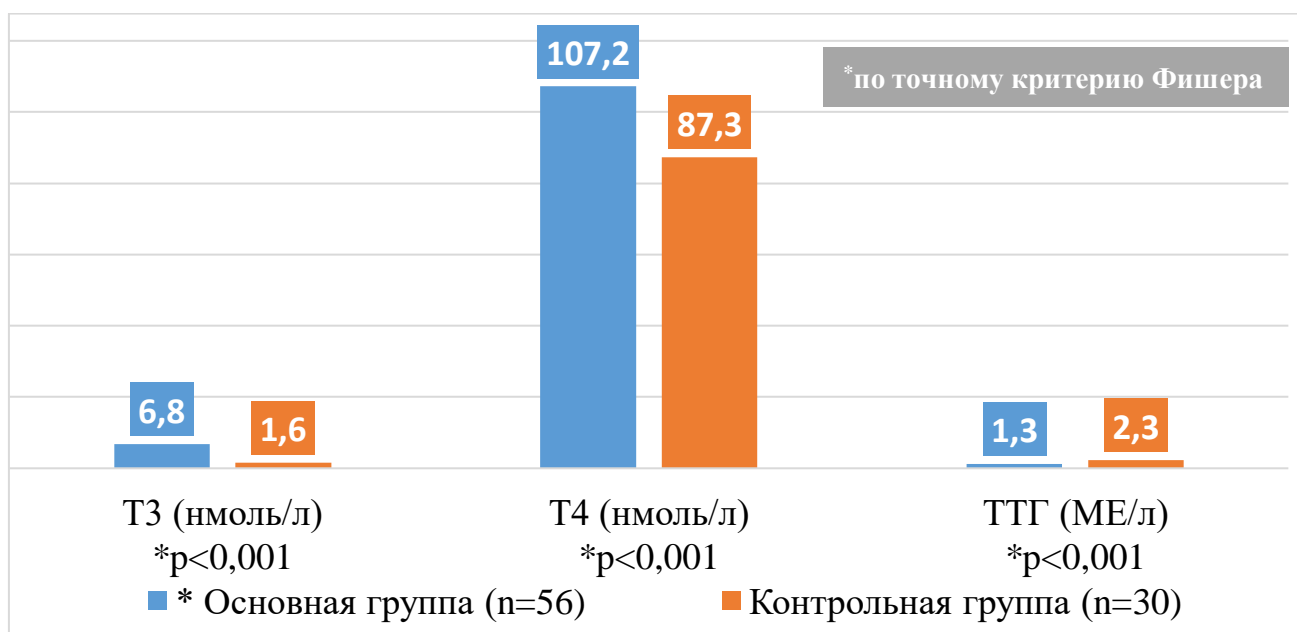


Рисунок 4.3. - Содержание гормонов щитовидной железы в крови обследованных женщин

Полученные данные по оценке функции щитовидной железы указывают на достоверное повышение выработки гормонов щитовидной железой и при этом снижение тиреотропного гормона. Достоверность полученных данных

указывает на наличие гиперфункции щитовидной железы, возможно за счет дефицита йода и обусловлено тем, что Таджикистан относится к эндемическому очагу по йододефицитным состояниям.

Одним из важных показателей оценки репродуктивного потенциала является определение овариального резерва, который в настоящем исследовании проводилось путем определения концентрации антимюллера гормона в крови иммунорадиометрическим методом с подсчетом количества и диаметра антральных фолликулов, объема яичников, путем трансвагинального ультразвукового исследования.

Антимюллеров гормон (АМГ) определен у 18 женщин активного репродуктивного возраста, родившихся от родственного брака. Уровень гормона определяли на 5-7 дни менструального цикла. Количество АМГ колебалось от 1,0 нг/мл до 47,2 нг/мл, то есть находилось в пределах нормы. Максимальное количество АМГ - 47,2 нг/мл было выявлено у 1 пациентки. Минимальное содержание от 1,0 нг/мл до 1,3 нг/мл обнаружено у 2 женщин, а у остальных уровень АМГ находился в пределах 3,4 нг/мл и 4,5 нг/мл, то есть овариальный резерв у обследованных женщин был в норме, указывая на хороший репродуктивный потенциал. По-видимому, это обусловлено тем, что все обследованные женщины были в активном репродуктивном возрасте.

Таким образом, у женщин, родившихся от родственного брака, выявлено достоверное повышение белковых гормонов гипофиза – ФСГ и ЛГ, снижение гормонов яичников и гиперфункция щитовидной железы, что влияет на их репродуктивный потенциал. Несмотря на изменение гормонального фона обследованных женщин, АМГ находился в пределах нормы.

4.2. Ультразвуковая диагностика патологии половых органов у женщин, родившихся от родственного брака

Ультразвуковое исследование на сегодняшний день остается одним из наиболее информативных и неинвазивных методов диагностики репродуктивного потенциала женщин.

Как было отмечено в предыдущей подглаве, у обследованных женщин основной группы выявлена высокая частота аномалий половых органов, включая матку и яичники.

У 46/43,8% женщин основной группы, по данным ультразвукового исследования, были выявлены нормальные размеры матки. Длина матки колебалась от 47 мм до 56 мм, при этом медиана (Me) составила $50,6 \pm 1,0$ мм (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Размеры матки обследованных женщин при ультразвуковом исследовании

Группа	Статистические показатели	Размеры матки		
		Длина	Ширина	Передне-задний
Женщины контрольной группы	M±m	$50,8 \pm 0,7$	$50,2 \pm 0,6$	$36,5 \pm 0,7$
	Колебания	48-55	45,0 – 52,0	32,0 – 51,0
Женщины основной группы с нормальными размерами матки	M±m	$50,6 \pm 1,0$	$48,0 \pm 1,1$	$31,9 \pm 0,8$
	Колебания	47 – 56	42,0 – 50,0	28 – 42,0
	P	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: p- статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна – Уитни)

Ширина матки и переднезадний размер матки имели амплитуду колебаний от 42 мм до 50 мм и 28 мм до 42 мм, соответственно, в среднем составляя $48,0 \pm 1,1$ мм и $31,9 \pm 0,8$ мм. Полученные данные почти не отличались от аналогичных размеров матки женщин контрольной групп (таблица 4.2).

Как было указано в предыдущей главе, среди обследованных женщин, родившихся от родственного брака, более чем у половины (59/105) пациенток,

составляющей 56,2%, выявлена патология развития генеративного органа, из них у 30/28,6%, была установлена гипоплазия (рисунок 4.4) и 29/27,6% аномалия развития матки.

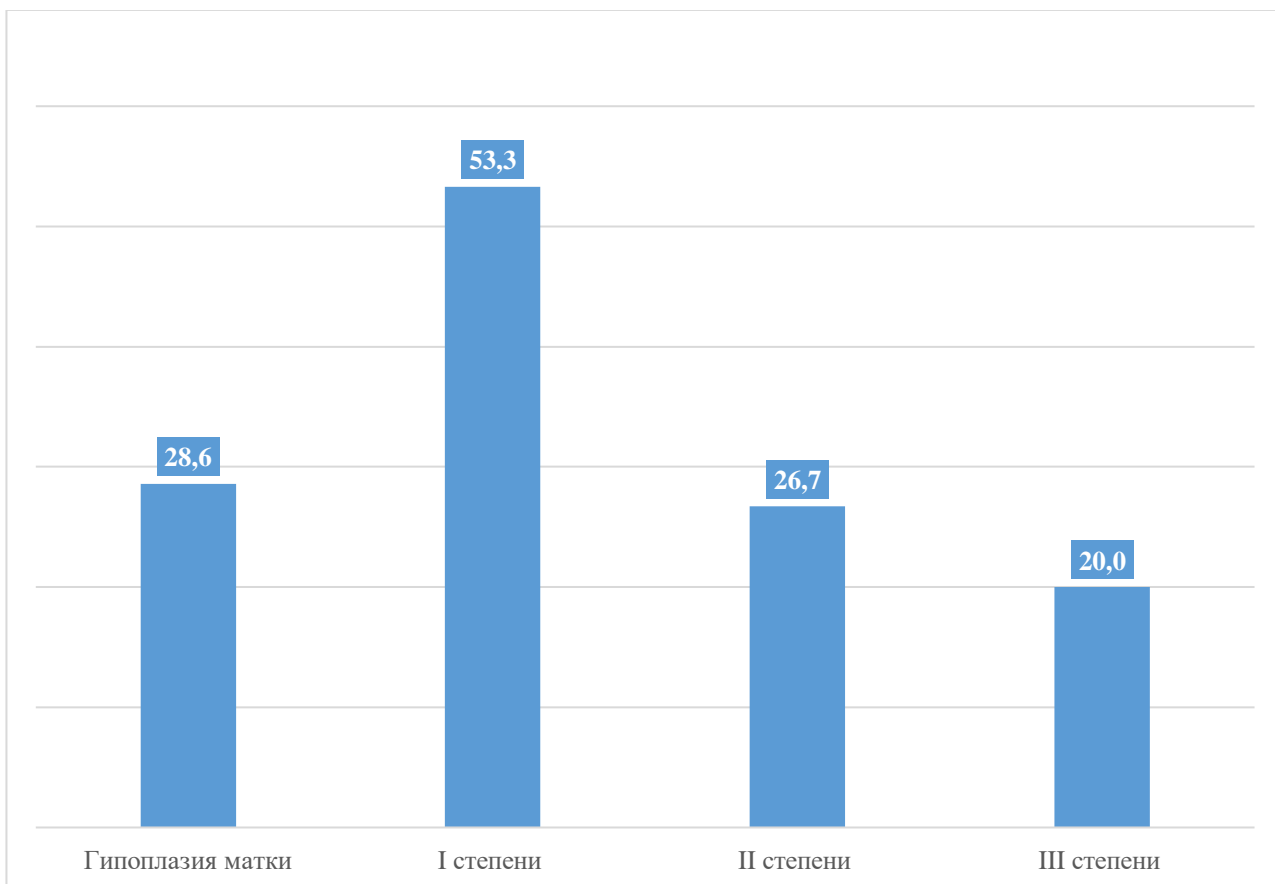


Рисунок 4.4. - Степени гипоплазии матки у женщин основной группы

Как отмечено выше, у 30 пациенток была установлена гипоплазия матки, из них у более чем половины 16/53,3% диагностирована I степень гипоплазии. Длина матки колебалась при данной степени гипоплазии от 33,0 мм до 43,0 мм со средним значением $38,9 \pm 0,6$ мм, ширина и переднезадний размеры матки в среднем составили $40,1 \pm 1,0$ мм и $24,6 \pm 0,7$ мм, что было в 1,2 и 1,3 раза меньше аналогичных показателей женщин основной группы с нормальными размерами матки. При этом статистическая обработка полученных результатов показала высокую достоверность разницы величин ($p < 0,001$; таблица 4.3).

При гипоплазии II степень у 8/26,7% женщин длина, ширина и переднезадний размеры матки в среднем составили $34,0 \pm 1,8$ мм, $34,2 \pm 2,5$ мм и $19,5 \pm 1,6$ мм. При проведении сравнительного анализа с женщинами основной группы с нормальными размерами матки выявлено достоверное их снижение в 1,5, 1,4 и 1,6 раза, соответственно, разница показателей была достоверной (таблица 4.3).

Таблица 4.3. - Ультразвуковые показатели размеров матки у женщин основной группы

Нозология	Статистические показатели	Размеры матки		
		Длина	Ширина	Передне-задний
Нормальные размеры матки n=46	M±m Колебания	$50,6 \pm 1,0$ 47 – 56	$48 \pm 1,1$ 42,0 – 50,0	$31,9 \pm 0,8$ 28 – 42,0
Гипоплазия матки I степени n=16	M±m Колебания P	$38,9 \pm 0,6$ 33,0-43,0 < 0,001	$40,1 \pm 1,02$ 27,0 – 44,0	$24,6 \pm 0,7$ 18,0 – 30,0 < 0,001
Гипоплазия II степени n=8	M±m Колебания P	$34,0 \pm 1,8$ 28,0 -41,0 < 0,001	$34,2 \pm 2,5$ 24-38,0 < 0,01	$19,5 \pm 1,6$ 15,0 – 26,0 < 0,001
Гипоплазия III степени n=6	M±m Колебания P	$26,4 \pm 0,9$ 22,0 – 28,0 < 0,001	$29,3 \pm 1,5$ 22,0 – 36,0 < 0,001	$14,4 \pm 0,4$ 13,0 – 18,0 < 0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей по отношению к нормальным размерам матки женщин основной группы (по U-критерию Манна-Уитни)

Гипоплазия матки III степени установлена у 6 женщин основной группы, которая составила 20,0%, то есть одна пятая женщина основной группы имели крайнюю степень недоразвития матки. При этом длина, ширина и переднезадний размеры были в 1,8, 1,4 и 2,2 раза, соответственно, меньше аналогичных размеров женщин основной группы с нормальными размерами матки, а разница показателей показала высокую степень достоверности ($p < 0,001$; таблица 4.3).

Необходимо отметить значительное уменьшение переднезаднего размера матки при гипоплазии II и III степеней, в среднем составляя $19,5 \pm 1,6$ мм, с колебаниями от 15,0 мм до 26,0 мм и $14,4 \pm 0,4$ мм, от 13,0 до 18,0 мм, то есть для диагностики гипоплазии матки ведущим показателем является переднезадний размер матки.

Среди обследованного контингента, родившихся от родственного брака, у 4/6,8% женщин была диагностирована *Uterus fetalis*, у них размеры матки были следующими: длина матки в среднем равнялась 17,5 мм, с колебаниями 16,0 мм до 19,0 мм, ширина от 10 мм до 17,0 мм и переднезадний размеры 6,0 до 9,0 мм в среднем составляя 13,5 мм и 7,3 мм.

Структура аномалии матки была уточнена ультразвуковой диагностикой и показана на рисунке 4.5. Среди обследованных женщин с аномалией развития матки была установлена двурогая матка (9/15,2%), однорогая (1/1,7%) и седловидная матки (8/14,9%) и наличие неполной внутриматочной перегородки (1/1,7%). Кроме того у 2/3,4% женщин были диагностированы две матки и две шейки матки.

Амплитуда колебаний длины каждого рога при двурогой матке составила от 33,0 мм до 44,0 мм, с Me – $38,6 \pm 1,1$ мм, ширины от 42 до 62 мм при Me – $45,1 \pm 2,2$ мм и переднезаднего размера от 19,0 до 32,0 мм с Me – $23,7 \pm 1,4$ мм. При однорогой матке длина, ширина и переднезадний размеры составили 45,0 мм, 46,0 мм и 34,0 мм, соответственно.

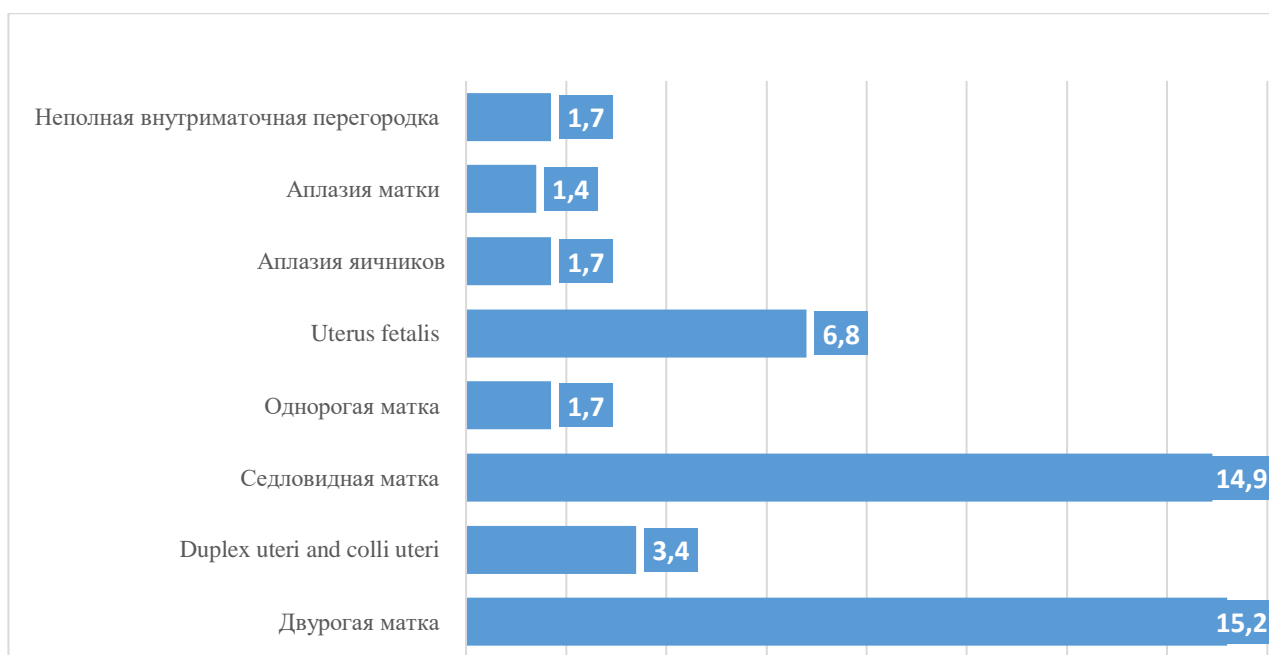


Рисунок 4.5. - Структура аномалий развития матки у женщин основной группы

Как показано на рисунке 4.5, 2/3,4% пациентки от родственного брака имели две матки и две шейки матки. При этом размеры матки были следующими: длина - 39 мм и 45,0 мм, ширина 40 и 46 мм и переднезадний размер 26,0 и 32,9 мм, длина шейки матки составила 3,0 см и 3,5 см.

Размеры матки с перегородкой не отличались от данных женщин основной группы с нормальными размерами матки. Особенность седловидной матки заключалась в достоверном ($p < 0,001$) уменьшении длины матки от аналогичного показателя женщин основной группы, которая колебалась от 37,0 мм до 47,0 мм, в среднем составляя $40,5 \pm 0,9$ мм. Ширина и переднезадний размеры матки статистически ($p > 0,05$) не отличались от аналогичных размеров матки женщин основной группы, в среднем составляя $45,4 \pm 0,8$ мм (амплитуда колебаний 43,0 мм - 50,0 мм) и $29,6 \pm 0,9$ мм (23,0 мм-36,0 мм).

У 1/1,7 и 1/1,7% женщин от родственного брака были диагностированы аплазия матки и яичников.

Анализ патологии матки подгруппы женщин, родившихся от родственного брака и находящихся в родственном браке, показал, что среди них преобладала

высокая частота гипоплазии матки (13/40,8%), двурогой матки (4/12,5%), седловидной матки (3/9,4%), Duplex uteri и Duplex coli (1/3,1%).

Установлена высокая частота синдрома поликистозных яичников, которая, по данным ультразвукового исследования, наблюдалась у 10/31,2% женщин, родившихся от родственного брака и находящихся в родственном браке.

В таблице 4.4 даны размеры яичников у обследованных женщин основной и контрольной групп.

Как видно из таблицы, средние величины длины и ширины правого и левого яичников одинаковы ($p > 0,05$), несмотря на разницу минимальных и максимальных значений.

Однако сравнительный анализ длины и ширины правого яичника женщин основной группы был статистически больше ($p < 0,05$) аналогичных контрольных показателей, по-видимому, это обусловлено наличием синдрома поликистоза яичников у женщин от родственного брака.

Таблица 4.4 - Ультразвуковые показатели размеров яичников у женщин основной группы

Параметр	Статистический Показатель	Размер яичников		p ₁
		основная группа	контрольная группа	
Длина правого яичника	M±m	32,1± 0,8	30,2 ± 0,5	< 0,05
	Колебания	22,0- 45,0	24,0 – 35,0	
Длина левого яичника	M±m	32,0 ± 0,8	30,4 ± 0,4	< 0,05
	Колебания	23,0-48,0	27,0 – 35,0	
p ₂		> 0,05	> 0,05	
Ширина правого яичника	M±m	30,2 ± 0,8	29,6 ± 0,4	> 0,05
	Колебания	20,0 – 43,0	21,0 – 33,0	
Ширина левого яичника	M±m	30,2 ± 0,7	29,3 ± 0,4	> 0,05
	колебания	21,0 – 44,0	21,0 – 33,0	
p ₂		> 0,05	> 0,05	

Примечание: p₁ - статистическая значимость различия показателей между основной и контрольной группами (по U-критерию Манна – Уитни), p₂ - статистическая значимость различий показателей между правым и левым яичниками (по U-критерию Манна – Уитни)

С помощью ультразвуковой диагностики была выявлена не только структура аномалий развития матки и яичников и степени их гипоплазий, но также были установлены патология матки и яичников.

Миома матки выявлена у 3 женщин основной группы, что составило 2,9%, при этом у одной пациентки миома матки находилась субмукозно, и у 2 пациенток обнаружены и интрамуральные и субсерозные миоматозные узлы, размеры которых варьировали от 0,5 мм до 43 мм.

О наличии патологии матки и яичников, что в основном подтверждалось с помощью трансвагинального ультразвукового исследования, подробно указано в предыдущей главе.

В данной главе приведены данные патологии яичников, фолликулометрии и размеры антральных фолликулов.

Овариальный резерв определялся путем изучения количества антральных фолликулов (АФ), фолликулометрии и определения объема яичников трансвагинальным ультразвуковым исследованием.

Определение антральных фолликулов производилось на 5-7 дни менструального цикла, то есть в первую фолликулярную фазу у 26 женщин от родственного брака. Количество антральных фолликулов колебалось в пределах от 5 до 10. Фолликулометрия была проведена на 9, 11, 13, 15 и 17 дни менструального цикла. Проведенная фолликулометрия указала на нормальное развитие фолликула (от 6,0 мм - 6,9 мм до 19 мм - 20 мм) и процесс овуляции в середине цикла на 13-16 дни у 34,6% женщин, указывая на нормальный овариально-менструальный цикл. Колебания антральных фолликулов в пределах от 5 до 12 и рост доминантного фолликула от 6,0 мм - 6,9 мм до 19 мм - 20 мм указывал на то, что у этих женщин овариальный резерв был в норме.

Объем яичников (менее 3 см³) на 5-7-й дни цикла был выявлен у 3/11,5% женщин. При этом антральных фолликулов было в количестве от 3 до 5 с диаметром до 5 мм, то есть эти яичники были неактивными, а полученные данные указывали на низкий овариальный резерв.

При поликистозных яичниках объем яичников был увеличен до 4,5 см³ и 4,8 см³ в объеме. В яичниках выявлялись множественные мелкие фолликулы. При этом фолликулы были незрелыми, с размерами от 4,5 мм – 5,0 мм до 7,5 мм, в количестве от до 10-12, при этом также была выявлена утолщенная белочная оболочка.

Обнаруженная фолликулярная киста яичника, имела функциональный тип, в виде тонкостенного образования размерами от 38,6 мм до 60 мм, в среднем составляя 43,3±0,49 мм, при этом отсутствовали признаки овуляции.

Эндометриоидные кисты представляли «шоколадную» кисту с размерами от 2,6 см до 10 см, при этом толщина стенок кисты была значительной (0,2 см - 0,6 см), со средней и повышенной эхогенностью, и с характерным двойным контуром.

При персистенции фолликула ультразвуковым исследованием выявлялись одна или несколько доминантных фолликулов в яичнике, диаметр которых составлял 22 мм до 24 мм, однако при этом желтое тело отсутствовало, также отсутствовала жидкость в позадиматочном пространстве, то есть данная картина указывала на отсутствие признаков овуляции. При этом в матке у 3 женщин была выявлена гиперплазия эндометрия. Выявлена основная патология яичников, которая заключалась в нарушении процессов овуляции и развития персистенции фолликула или развитие фолликулярной кисты или СПКЯ.

Следовательно, у женщин от родственного брака выявлена высокая частота патологии и аномалии матки и яичников, указывающая на сниженный репродуктивный потенциал.

Таким образом, еще раз подтверждается, что ультразвуковая диагностика является и остаётся одним из современных неинвазивных методов выявления патологии органов малого таза. Особенно, его роль значима при установлении патологии, в виде гипоплазии и седловидной матки, аномалий развития матки (двурогая и однорогая матка, две матки, перегородка матки), каковые были выявлены у одной трети женщин от родственного брака.

Следовательно, у женщин от родственного брака выявлена высокая частота патологии и аномалии матки и яичников, указывающая на сниженный репродуктивный потенциал.

Полученные данные указывают на нарушение репродуктивного потенциала у женщин, родившихся от родственного брака в виде аномалий развития матки, нарушений функции яичников, недостаточного количества антральных фолликулов, фолликулогенеза, процесса овуляции, недостаточности желтого тела, что указывает на необходимость обследования данных показателей у всех женщин от родственного брака до вступления в брак.

Резюме

Оценка антропометрических показателей в виде роста, массы тела и ИМТ женщин основной и контрольной групп показала, что они соответствовали нормальным параметрам физического развития и указывали на то, что женщины обеих групп были физически развиты нормально.

Изучение эндокринной функции женщин от родственного брака также показало высокую частоту нарушений в виде повышения уровней ФСГ и ЛГ, снижения уровней стероидных гормонов эстрадиола и прогестерона, повышения уровня тестостерона и гормонов щитовидной железы.

Полученные данные указывают на вовлечение в процесс центральных звеньев регуляции репродуктивной системы, гиподисфункцию яичников, развития гиперандрогении и гипертиреоза.

Несмотря на нормальное содержание антимюллерова гормона в крови женщин основной группы, были выявлены снижение овариального резерва яичников при подсчете количества и диаметра антральных фолликулов, объема яичников при трансвагинальном ультразвуковом исследовании.

Полученные данные подтверждают, что ультразвуковое исследование на сегодняшний день является и остается одним из наиболее информативных и неинвазивных методов диагностики репродуктивного потенциала женщин, в том числе и среди женщин от родственного брака.

У более чем половины (59/56,2%) обследованных женщин от родственного брака выявлены патология развития матки по типу гипоплазии матки различных степеней и Uterus fetalis, а также аномалии развития матки в виде двурогой и однорогой матки, седловидной матки и матки с наличием перегородки.

Заслуживает внимание выявленное у обследованного контингента больных наличие двух маток и двух шеек матки, и аплазия матки и яичников.

Наряду с высокой частотой аномалий половых органов, включая матку и яичники, были выявлены наличие миомы матки и гиперплазия эндометрия, метроэндометриты и сальпингоофариты, и нарушения фолликулогенеза и процесса овуляции, развитие недостаточности желтого тела, патологии яичников и снижение овариального резерва, при снижении количества антральных фолликулов и его диаметров, определение признаков эндометриоза, опухолей и опухолевидных образований яичников и признаки синдрома поликистозных яичников.

Следовательно, полученные данные указывают на нарушение репродуктивного потенциала у женщин, родившихся от родственного брака, в виде патологий и аномалии развития матки, нарушений функции яичников, недостаточного количество антральных фолликулов, фолликулогенеза, процесса овуляции, недостаточности желтого тела, что указывает на необходимость обследования данных показателей у всех женщин от родственного брака до вступления в брак.

Глава 5. Обсуждение результатов исследования

Репродуктивное здоровье женщин является важным звеном в реализации репродуктивных возможностей и жизнеспособности поколений на всех этапах развития, и зависит от репродуктивного потенциала, на формирование которого оказывают влияние различные социальные и медицинские факторы, в том числе и родственный брак.

Проблема родственных браков имеет медицинское и социально-экономическое значение и, несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению в последние десятилетия, проблема родственного брака затрагивает не менее 20% населения и десятки стран планеты.

Распространенность кровнородственных браков в мире значительно варьирует, составляя от 0,1-0,4% в США и Европейских государствах до более 50% в странах Северной Африки, Ближнего Востока и Западной Азии, а в некоторых странах в браке с родственниками состоят до 65% женщин [128, 134,140,151].

По данным Ф.М. Абдурахмановой [1], число женщин от близкородственных браков за последние годы имеет тенденцию к увеличению, и представляет одну из сложных проблем здравоохранения. Это обусловлено и тем, что среди детей, рожденных от родственного брака, выявляется высокая частота различных генетических аномалий и врожденных пороков женской репродуктивной системы [43, 70].

О высокой частоте родственных браков в Таджикистане сообщается во взаимосвязи с наследственными болезнями нервно-мышечной системы, тугоухостью, осложненным нефролитиазом и талассемией [46,62, 63,74, 86, 88].

Оценка репродуктивного потенциала и поиск методов его сохранения и улучшения при родственном браке является неотъемлемым компонентом охраны репродуктивного здоровья населения и предрасполагает к углубленному изучению всех аспектов этой проблемы и поиску возможных путей решения.

Несмотря на большое число публикаций, отражающих перинатальные исходы кровнородственных браков, особенности репродуктивного здоровья женщин, родившихся в родственном браке, остаются наименее исследованными.

Кроме того, у пациенток от родственного брака до настоящего времени не изучены репродуктивный потенциал, генетические риски, глубина и тяжесть возможных нарушений и их влияние на различные функции женской репродуктивной системы, детородной функции, а также сочетанных изменений других органов половой системы, в том числе и структурных.

Также малоизученным является соматический и гинекологический статус, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний, их влияние на репродуктивный потенциал данной когорты пациенток.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы репродуктивного здоровья женщин от родственных браков и указывает на актуальность всестороннего изучения репродуктивного потенциала женщин от родственного брака.

Цель и задачи настоящих исследований направлены на изучение репродуктивного потенциала женщин, родившихся от родственного брака, определения степени родства родителей и клинико-анамнестических особенностей репродуктивного здоровья женщин от родственного брака, установление особенностей генетических рисков развития нарушений репродуктивной функции женщин, родившихся от родственного брака, и оценки физического общего развития, состояния половых органов, эндокринного статуса и овариального резерва женщин от родственного брака.

Исходя из целей и задач, было проведено проспективное исследование 135 женщин, обратившихся в Городской родильный дом №2 г. Душанбе и Республиканский медико-генетический центр за период 2018-2021 гг.

Все обследованные женщины были распределены с учетом критериев включения и исключения в исследование, на 2 группы: первую (I) группу, то есть основную, составили 105 женщин, родившихся от родственного брака, при этом 32 из них находились в родственном браке и во вторую (II) группу, как

контрольную, включены 30 практически здоровых женщины с нормальным репродуктивным анамнезом, родившихся не от родственного брака и не состоящие в родственном браке.

Обследуемые пациентки основной - I группы и контрольной - II группы, были в большинстве женщинами активного репродуктивного возраста, проживали в городе, были домохозяйками и служащими, с высшим образованием и среднеобразовательным цензом, по национальности таджички, то есть обследованные группы были идентичными, и они могли служить основой для сравнения и получения достоверных результатов.

При проведении исследований был взят во внимание характеристика брака родителей обследованных женщин, анамнез жизни и заболеваний, перенесенных в детстве, соматические и гинекологические заболевания.

Все обследованные подвергались общесоматическому и гинекологическому осмотрам, антропометрии (рост, масса тела и подсчет индекса массы тела (ИМТ) по Брею), оценивались размеры щитовидной железы с выявлением степени увеличения щитовидной железы и признаков гипертиреоза и гипотиреоза.

Производились осмотр и пальпация молочных желез с установлением наличия отделяемого из сосков, характера и степени галактореи. Степень оволосения производилась путем подсчета гирсутного числа по таблице Ферримана-Голвея [126].

Изучался репродуктивный потенциал обследованных женщин путем оценки менструальной и детородной функций, гормонального статуса определением белковых и стероидных гормонов и по фазам менструального цикла и с учетом циркадного ритма гормонов, определения овариального резерва.

У женщин от родственного брака совместно с супругом были определены гистосовместимость человека молекулярно-генетическим HLA - типированием, по II классу: DRB1, DQA1 и DQB1 [80].

Определены генетические риски репродуктивной системы, путем определения генетических мутаций фоллатного цикла и генетики тромбофелии молекулярно-генетическими методами [22,23].

Функциональные методы исследования включали ультразвуковое исследование матки, яичников, фолликулометрию с определением овариального резерва.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием современных программ для количественных и качественных значений с использованием критерия χ^2 , включая поправку Йетса и точный критерий Фишера.

Все 105 обследованных женщин основной группы родились от родственного брака. Изучение характера родственного брака родителей обследованных женщин, рожденных от родственного брака, показало, что у них близкородственный брак в большинстве случаев (74,6%) относился к инбридингу второй линии, то есть брак был заключен между двоюродным братом по материнской линии и двоюродной сестрой по отцовской линии, или между двоюродным братом по отцовской линии и двоюродной сестрой по материнской линии.

Инбридинг по первой линии, то есть браки между двоюродным братом и двоюродной сестрой по отцовской линии или между двоюродным братом и двоюродной сестрой по материнской линии, были установлены в 20,9% случаев супружеских пар, а среди них преобладали браки инбридинга по первой линии, между двоюродными сибсами по материнской линии.

Также были выявлены браки, заключенные между детьми двоюродных братьев и сестер, то есть браки были зарегистрированы между племянниками и племянницами, а также имели место кровные родственные браки, однако они были дальними родственниками.

Полученные данные совпадали с результатами исследований, проведенных Gunaid_(2004), в близком родственном браке, то есть инбридинг по второй линии составил 71,6% всех таких браков, в то же время иранские

исследователи выявили высокую частоту близкородственных браков, составляющую 37,4% от их общего числа и лишь 19,3% в их структуре приходились на двоюродных сибсов [129].

Как было отмечено выше, из 105 женщин основной группы 32 женщины заключили брак с своими родственниками. Анализ родственных связей показал, что в данной подгруппе преобладал инбридинг по второй линии, который установлен у 26/81,2% супружеских пар и брак между племянниками и племянницами, браки между дальними родственниками в данной подгруппе не выявлены, то есть они находились в близкородственном браке.

Следовательно, в настоящих исследованиях родители обследованных женщин от родственного брака в большинстве случаев находились в близкородственном браке по инбридингу второй линии.

При анализе анамнеза перенесенных заболеваний установлено, что обследованные женщины как основной, так и контрольной групп с одинаковой высокой частотой перенесли заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы и органов дыхания, и разница показателей между группами статистически не отличалась.

Однако для женщин от родственного брака была характерна статистически достоверная высокая частота заболеваний сердечно-сосудистой и костно-суставной систем.

Обращают также внимания полученные данные о высокой частоте анемии и заболеваний щитовидной железы среди всех обследованных групп, по-видимому, это связано с эндемическим характером заболевания щитовидной железы и анемии в нашей стране.

Анализ гинекологических заболеваний показал высокую частоту воспалительных заболеваний женских половых органов, инфекций, передающихся половым путем, и гиперпластического синдрома у женщин основной и контрольной групп.

Однако статистическое различие ($p < 0,001$) выявлено по частоте бесплодия (77,8%), невынашивания беременности (30,9%) и патологии яичников (40,9%).

При этом в структуре заболеваний яичников преобладал синдром поликистозных яичников (СПКЯ), диагностирован у 48,8% женщин с патологией яичников. Особое значение приобретает наличие паталогических изменений матки, в виде гипоплазии (30/28,6%) и аномалии (29/27,6%) развития матки.

Вышеприведенные данные указывают на низкий индекс здоровья и низкий репродуктивный потенциал женщин от родственного брака.

Хотелось бы отметить, высокую частоту бесплодия, выявленную в наших исследованиях. По данным узбекских ученых установлено, что частота бесплодия составляла 7,7%, а в случае, если родители этих женщин являлись родственниками, частота достигала 12,5% [45]. Однако частота инфертильности в наших исследованиях была в 6,2 раза выше, по-видимому это было обусловлено степенью родства родителей обследованных женщин от родственного брака.

В настоящих исследованиях у большинства (63,8%) установлен инбридинг второй линии, то есть их брак был заключен между двоюродным братом или сестрой по материнской линии и двоюродной сестрой или братом по отцовской линии.

На снижение репродуктивного потенциала также указывает нарушение менструальной и детородной функций женщин от родственного брака. У большинства обследованных женщин, рожденных в родственном браке, имели место нарушения менструального цикла, в виде позднего менархе, гипоменструального синдрома, в виде опсоменореи, и гиперменструального синдрома в виде гиперменореи и полименореи ($p < 0,01$).

Такая патология как дисменорея была высокой у женщин в обеих группах, хотя пациентки основной группы в 1,6 раза чаще по сравнению с женщинами контрольной группы указали на наличие болезненных менструаций, хотя достоверность при статистической обработке не установлена.

Полученные результаты по изучению осложнений беременности и родов показали, что частота таких осложнений как угрожающий выкидыш (в 3,4 раза)

и гестоз (в 11,2 раза) достоверно выше была среди беременных основной группы ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимания высокая частота (64,5%) патологии околоплодных вод. Так, многоводие и маловодие осложнили беременность только у женщин основной группы, в то время как аналогичная патология в группе контрольных женщин не была выявлена, то есть, возможно, данное осложнение и характерно для женщин, родившихся от родственного брака.

Разница удельного веса срочных родов среди женщин основной (81,1%) и контрольной групп (28,9%) имела высокую степень достоверности ($p < 0,001$).

Выявленная высокая достоверная частота самопроизвольных выкидышей (49/32,9%) и неразвивающихся беременностей (19/12,8%) у женщин от родственного брака, также и другие вышеперечисленные осложнения гестационного процесса, по-видимому, можно объяснить наличием высокой частоты гипоплазий и аномалий половых органов, каковые были выявлены более чем у половины (56,2%) обследованных женщин основной группы.

Проведенный анализ перенесенных гинекологических заболеваний женщин от родственного брака и находящихся в родственном браке показал, что воспалительные заболевания женских половых органов (14/43,7%), инфекции, передающиеся половым путем (13/40,6%), патология яичников (15/46,9%) одинаково часто были ими отмечены, кроме эктопии и полипа шейки матки, которых выявлено в 1,4 раза меньше (6/18,7), а на миому и аденомиоз не было указано. Однако одна женщина отметила наличие рака шейки матки, по поводу чего она получала лечение в Республиканском онкологическом научном центре.

Необходимо отметить высокую частоту бесплодия 23/71,9%, нарушения менструальной функции 25/78,2%, репродуктивных потерь (60,7%), врожденных и наследственных заболеваний среди новорожденных у женщин от родственного брака и находившихся в родственном браке, при этом они были в сочетанной и более тяжелой форме, что указывает на низкий индекс репродуктивного здоровья, по сравнению с женщинами основной группы.

Возможно, это обусловлено очень близкородственным браком родителей и их самих со своими супругами.

Следовательно, несмотря на отсутствие особой разницы в возрасте, показателей социального и образовательного ценза, анамнеза, перенесенных соматических и гинекологических патологий женщин от родственного брака и находившихся в родственном браке, в отличие от женщин основной группы, чего нужно было и ожидать, так как женщины данной подгруппы составили одну треть обследованных женщин, все же выявленные нарушения репродуктивной функции у них были более выраженные. Среди женщин от родственного брака и находившихся в родственном браке показатели репродуктивной функции отличались снижением частоты срочных родов, высокой частотой бесплодия и репродуктивных потерь, врожденных и наследственных заболеваний новорожденных.

Негативное влияние инбредного брака на течение беременности и исход родов установлено в исследованиях других ученых [43].

Учитывая низкий репродуктивный потенциал женщин, родившихся от родственного брака, было решено провести изучение у них генетических рисков. С этой целью было проведено обследованным женщинам основной группы тестирование полиморфизмов генов фолатного цикла, тромбофелии и HLA – диагностика.

В результате исследований были выявлены изменения маркеров MTHFR-677C>T(A222V); MTHFR 1298 A>C (E429A); MTR-2756A>G(D919G) и MTRR-66A>G(122M), указывающих на изменение метаболизма метионина, недостаток фолиевой кислоты в организме женщины, повышение риска развития гипергомоцистеинемии, то есть полученные данные указывают на выявление высокого риск развития генетически обусловленных нарушений метаболизма фолиевой кислоты.

Выявленные особенности генетических рисков у женщин от кровнородственной связи при определении генетики тромбофелии указывают на наличие патологических аллелей A/G и A/A фактора F7-проконвертин; A/G

фактора F13A1-фибриназа и XIII фактора; показателя G/T фактора FGB-фибриногена, указывающего на повышение риска инфаркта миокарда и тромбоза, нарушение структуры и свойств фибринового сгустка и высокий риск тромбофелии.

Выявление аллелей C/C и T/T показателя ITGA2-a2-интегрина, указывает на повышение риска ранних потерь плода и на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, снижение чувствительности к аспирину, можно считать одним из важных моментов введения данной группы больных для назначения терапии репродуктивных потерь.

Выявление аллелей T/T и T/C второго маркера интегрин - ITGB3-b3-интегрин указывает на повышение риска потери плода и снижение чувствительности к аспирину, и также на повышение риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Определение показателей гетерозиготного 5G/4G и гомозиготного минорного аллеля 4G/4G маркера PAI-1-серпинин является одним из важных маркеров в акушерстве и гинекологии и указывает на повышение риска развития преэклампсии, понижение вероятности имплантации при экстракорпоральном оплодотворении, и на риск развития СПКЯ.

Таким образом, у женщин от кровнородственного брака выявлены патологические маркеры фолатного цикла и тромбофелии, указывающие на нарушение метаболизма фолатного цикла и тромбофелии, которые обуславливают повышение частоты таких акушерских осложнений, как: потери плода и мертворождение, преэклампсия, гипотрофии и пороки развития плода.

Кроме того, данные маркеры указывают на развитие не только акушерских осложнений, но и на развитие у данной когорты женщин обострения экстрагенитальной патологии, развитие сердечно-сосудистой патологии, инфарктов и тромбозов и снижение чувствительности к аспирину.

Таким образом, полученные результаты тестирования полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла у женщин, родившихся от родственного брака показали высокую частоту мутаций, так как полученные

данные превышают распространенность мутации гена в популяции с частотой более 1%.

Исследованиями доказано, что при тромбофилиях нарушаются процессы имплантации яйцеклетки, формирования плаценты, развития плода. Системная эндотелиальная дисфункция, которая развивается при тромбофилиях, влияет на провоспалительные процессы и на показатели свёртывающей системы крови, и поэтому при наличии носителей генетических мутаций наряду с тромботическими осложнениями обнаруживаются гестационные осложнения.

К основным тромботическим, акушерским и гинекологическим осложнениям относят риск развития невынашивания и бесплодия, генетически обусловленные нарушения метаболизма фолатов, обмена метионина, повышенной потребности в фолатах и развитие гипергомоцистеинемии, потери плода и мертворождение, гипотрофии плода, ранние потери плода и обострение экстрагенитальной патологии, повышение риска развития патологии сердечно-сосудистой системы, риска инфаркта миокарда и тромбоза, и снижение чувствительности к аспирину.

Следовательно, необходимо проведение определения генетики фолатов и тромбофилии, которые показаны всем женщинам, родившимся от кровнородственного брака как первой и второй линии, так и дальних родственников.

Женщины, родившиеся от родственного брака, имеют высокий риск развития акушерских и гинекологических осложнений, а также экстрагенитальной патологии в виде – сердечно-сосудистой патологии, онкологии, инсульта, тромбозов, сахарного диабета.

Для оценки репродуктивного потенциала женщин, родившихся от родственного брака, были определены гены гистосовместимости или аллели HLA-II класса. Данный показатель указывает на риск развития невынашивания и бесплодия, приводящие к снижению репродуктивного потенциала.

Как известно, система HLA является индивидуальным и уникальным для каждого человека набором различного типа белковых молекул и антигенов

(HLA-статус), расположенных на клеточной поверхности. При репродуктивных нарушениях важно отметить количество совпадений вариантов генов HLA II класса у супругов, так как чем их меньше, тем выше вероятность наступления беременности [8].

Для оценки репродуктивного потенциала одновременно были обследованы 31 супружеская пара на выявление совпадений генотипов локусов HLA-DRB1.

Полученные результаты исследований показали, что у обследованных супружеских пар выявлены совпадения генотипов локусов HLA- DRB1 04, аллелей HLA- DRB1 01; HLA- DRB1 07; HLA- DRB1 и HLA- DRB1 14-1.

Высокая частота совпадений (6/10,4%) была выявлена по локусом HLA-DRB1 03; HLA- DRB1 13a и HLA- DRB1 13 b. Анализ показал, что именно эти супружеские пары страдали бесплодием и ранними потерями беременности, которые несмотря на проведенное обследование, лечение и реабилитационные лечение, не поддались коррекции, то есть бесплодие и репродуктивные потери не были преодолены.

Таким образом, определение генов гистосовместимости показало высокую частоту совпадений вариантов генов HLA-II класса у супругов, что указывает на риск развития невынашивания и бесплодия, тем самым влияя на снижение репродуктивного потенциала обследованных женщин, родившихся от родственного брака, в этой связи данное обследование необходимо включить в перечень проведения исследований родственных супружеских пар.

Особо заслуживает внимания выявление врожденных и наследственных патологий новорожденных, рожденных женщинами от родственного брака. Известно, что браки между родственниками влияют на генетический фон, так как патологические гены, которые были рецессивными, становятся активными и проявляются в форме каких-либо аномалий развития, риск которых повышается на 25%.

Из анамнеза обследованных нами 62 женщин основной группы, находящихся в браке, установлено, что у них всего было 149 беременностей, из

которых 63 закончились рождением 63 новорожденных, при этом в 4/6,4% случаях роды были мертворожденными.

Анализ карт и выписки новорожденных, представленных родителями, показал высокую частоту врожденной и наследственной патологии.

Наиболее часто у новорожденных выявлены сочетание волчьей пасти с заячьей губой (6/9,5%), хондродистрофия (6/9,5%) и гидроцефалия (6/9,5%). Пороки развития сердца в виде дилатации правого желудочка, гипоплазия правого желудочка и кардиомегалия были выявлены в 4/6,3% случаях, заболевания мочевыводящих путей (поликистоз почек, мультикистозная дисплазия правой почки, мегацистис, пиелозктазия, гидронефроз) в 10/15% случаях, патология головного и спинного мозга (расширение желудочков мозга, Spina bifida, кистозное изменение хорионических узелков, вентрикуломегалия, гидроцефалия) в 12/19,0% случаях, остальные (гигрома шейки, дисплазия, асцит, омфалоцелей, деформация позвоночника, гипоплазия носовой косточки, гидроторакс, орхит) по 1/1,6 % случаю.

У обследованных женщин основной группы была выявлена наследственная патология в виде трисомии 13 (1/1,6%), 18 (2/3,2%) и 21 (2/3,2%) хромосом, проявляющейся синдромом Патау, Эдварса и Дауна, соответственно.

Приведённые выше данные указывают на высокую частоту врожденных и наследственных заболеваний новорожденных, родившихся у женщин от кровнородственного брака.

Многочисленными исследованиями также подтверждены высокая частота врожденных пороков развития [12, 29, 44, 141, 149]. Y. Khalid [et al.] установил, что для детей от родственного брака риск врожденных пороков сердца в 1,8 раза выше в сравнении с контрольной группой (95% ДИ 1,1-3,1) [115].

В то время в работах пакистанских исследований показано, что частота врожденных аномалий развития в 12 раз превышала таковую в группе неродственных браков, а уровень ранней неонатальной смертности был выше в 3,5 раза [112].

Необходимо отметить, что при частоте гена рецессивного заболевания в популяции равной 0,001, вероятность гетерозиготности мужа и жены по этому гену будет равной 0,000004. Однако, если один из супругов в таком браке является носителем этого гена, вероятность для второго супруга иметь этот ген равняется коэффициенту родства между супругами. Таким образом, для двоюродных сибсов эта величина будет равной 0,125, т.е. превышать популяционное значение в 125 раз [24].

Однако имеются и противоречивые данные в исследованиях S.K.M. Belal [et al.], включавших 1468 новорожденных, более половины которых были от родственного брака, где не выявлено значимых различий в весе новорожденных при рождении [123].

Известно, что важнейшими компонентами репродуктивного потенциала является физическое развитие общее и органов гениталий, гормональный статус и овариальный резерв женщин.

Гормональный статус определяет функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы женщин. Овариальный резерв представляет наиболее значимый, измеряемый и прогнозируемый показатель репродуктивного потенциала и является функциональным запасом яичников для оценки запаса ооцитов женщин, и, соответственно, является неотъемлемым и определяющим компонентом репродуктивного потенциала.

С этой целью была проведена оценка основных антропометрических показателей женщин основной группы – I группа, то есть женщины от родственного брака, и женщин группы контроля – II группа, это женщины, родившиеся от неродственного брака.

Выявлено, что показатели роста, массы и индекса массы тела (ИМТ), то есть основные антропометрические данные, у женщин обеих групп не отличались, следовательно, основные параметры антропометрических показателей, в том числе рост, масса тела и ИМТ женщин обеих групп соответствовали нормальным параметрам физического развития и указывали на то, что женщины обеих групп были физически развиты нормально.

В противоположность данным по общему физическому развитию среди женщин, родившихся от родственного брака, более чем у половины (59/105) пациенток, составляющей 56,2% выявлена патология развития репродуктивных органов, из них у 28,6% была установлена гипоплазия и 27,6% аномалия развития матки.

Гипоплазия матки у женщин выявлялась в виде I, II и III степеней, кроме того у 4 женщин был установлен диагноз *Uterus fetalis*.

Среди обследованных женщин с аномалией развития матки была установлена двурогая матка (15,2%), однорогая матка (1,7%) и седловидная матка (14,9%) и у одной (1,7%) женщины была диагностирована неполная внутриматочная перегородка. Было также установлено у 2 женщин наличие двух маток и двух шеек матки, а в 2 случаях среди женщин от родственного брака были диагностированы аплазия матки и яичников.

Как известно, репродуктивный потенциал зависит от эндокринного статуса женщин в организме, в связи с чем у обследованных женщин были проведены гормональные исследования, при этом были установлены повышение гормонов центрального звена - гипофизарных гормонов ФСГ и ЛГ, снижение эстрагенов и прогестерона, указывающих на гиподисфункцию яичников.

Заслуживают внимания полученные данные по содержанию тестостерона в крови женщин от кровнородственного брака. Среднее количество тестостерона в крови женщин основной группы составило $8,3 \pm 0,8$ нмоль/л, что в 5,5 раза выше контрольной величины, при этом разница показателей при статистической обработке полученных результатов была высоко достоверной ($p < 0,001$). Установленный достоверно повышенный уровень тестостерона у этого обследованного контингента указывает на развитие гиперандрогении при СПКЯ.

Проведением аналитического анализа установлено, что среди обследованных женщин основной группы, которым были проведены гормональные исследования, более половины (54,6%) страдали бесплодием и невынашиванием беременности.

Оценка содержания гормонов щитовидной железы показала на повышение трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), составляя $6,8 \pm 0,4$ нмоль/л и $107,2 \pm 2,7$ нмоль/л, что было достоверно ($p < 0,001$) выше показателей среди женщин контрольной группы ($1,6 \pm 0,08$ нмоль/л и $87,3 \pm 4,8$ нмоль/л), в 4,2 и 1,2 раза, соответственно, что указывает на развитие у этого контингента женщин гипертиреоза, что соответствует высокой частоте заболеваний щитовидной железы у обследованных женщин. Снижение количества ТТГ ($1,3 \pm 0,3$ МЕ) на 1,8 раз по сравнению с контрольной величиной ($2,3 \pm 0,2$ МЕ) также является достоверным ($p < 0,001$) и подтверждает повышенную функцию щитовидной железы у женщин основной группы.

Одним из важных показателей оценки репродуктивного потенциала является определение овариального резерва, который в настоящих исследованиях проводился путем определения концентрации антимюллерова гормона в крови иммунорадиометрическим методом, подсчётом количества и диаметра антральных фолликулов, объёма яичников, путем трансвагинального ультразвукового исследования.

Антимюллеров гормон (АМГ), определенный у 18 женщин активного репродуктивного возраста, родившихся от родственного брака, показал, что его уровень находился в пределах нормы, то есть овариальный резерв у обследованных женщин был в норме, указывая на хороший репродуктивный потенциал. По-видимому, это обусловлено тем, что все обследованные женщины были в активном репродуктивном возрасте.

Овариальный резерв, определенный путем изучения количества антральных фолликулов (АФ), фолликулометрии и определения объёма яичников трансвагинальным ультразвуковым исследованием, показал, что количество антральных фолликулов было недостаточным, а также их диаметр был меньше контрольных значений, то есть эти яичники были неактивными, а полученные данные указывали на низкий овариальный резерв.

При поликистозных яичниках размеры яичников были увеличены и их диаметр доходил до 40 мм - 45 мм, с множественными мелкими и незрелыми

фолликулами и утолщенной белочной оболочкой, при этом гонадотропный индекс (ЛГ/ФСГ) был выше нормы и составил 2,2, а также имело место нарушение менструального цикла, гиперандрогения.

Полученные данные соответствовали требованиям Роттердамского консенсуса (2003 г) по диагностике синдрома поликистозных яичников. Полученные нами данные подтвердили исследования, проведенные другими исследователями [75].

Было также установлено и наличие фолликулярных кист в виде тонкостенного образования, эндометриоидных кист с «шоколадным» содержимым и наличием повышенной эхогенности с двойным контуром, персистирующий фолликул с диаметром до 22 до 24 мм, отсутствие желтого тела и жидкости в позадиматочном пространстве, то есть эти признаки указывали на отсутствие овуляции.

Таким образом, при кровнородственном браке выявлено снижение репродуктивного потенциала, в связи с изменениями гормонального баланса и высокой частотой патологии яичников, нарушением процессов овуляции и развитием персистенции фолликула или фолликулярной кисты и СПКЯ.

Полученные данные еще раз подтвердили, что сонография остаётся одним из современных неинвазивных методов выявления патологии органов малого таза. Особенно, его роль значима при установлении аномалий развития матки, каковые были выявлены у более половины обследованных женщин от родственного брака. С помощью ультразвукового исследования были подтверждены, а в некоторых случаях установлены виды патологических изменений матки и яичников.

Следовательно, полученные данные указывают на низкий репродуктивный потенциал женщин, родившихся от родственного брака, в виде патологий и аномалий развития матки и нарушений функции яичников, что указывает на необходимость обследования данных показателей у всех женщин от родственного брака до вступления в брак.

Таким образом, женщины от родственного брака представляют группу риска по снижению репродуктивного потенциала, в связи с чем необходимо при их решении заключить брак с родственниками провести тщательное обследование органов репродуктивной системы, с включением определения генетики фолатов, тромбофелии и HLA-диагностика, и ультразвуковой диагностики гениталий и оценки овариального резерва.

Следовательно, оценка репродуктивного потенциала и поиск методов его сохранения и улучшения являются неотъемлемым компонентом охраны репродуктивного здоровья и имеют не только огромную важность для здравоохранения, но и существенное социально-экономическое значение для любой страны.

ВЫВОДЫ

1. Степень родства родителей обследованных женщин, рожденных в родственном браке у большинства (63,8%) соответствовала инбридингу по второй линии, в 20,9% - инбридингу первой линии, 4,8% - брак между детьми двоюродных братьев и сестер и 10,5% - супружеские пары были в кровном родстве с дальними родственниками. [3-А, 12-А]

2. Женщины от родственного брака имели низкий индекс здоровья, в том числе и репродуктивного здоровья, который характеризовался: высокой частотой заболевания сердечно-сосудистой системы (12,4%) и опорно-двигательного аппарата (11,4%), патологии яичников (40,9%), гипоплазии матки (28,6%), аномалии развития половых органов (27,6%), бесплодия (77,8%) и привычного невынашивания (30,9%). [1-А, 3-А, 11-А]

3. Родственный брак играет важную роль в формировании репродуктивного потенциала и способствуют нарушению менструальной функции (70,5%); развитию гипо- и гиперменструального синдрома (41%); бесплодию (77,8%), репродуктивным потерям (49,7%), а в период гестации – угрожающему преждевременному прерыванию беременности (90,3%), патологии околоплодных вод (64,5%), гипертензивным нарушениям (37,1%), самопроизвольным выкидышам (49/32,9%) и неразвивающимся беременностям (19/12,8%). [3-А, 4-А, 5-А, 6-А, 10-А, 12-А, 16-А]

4. Высокая частота врожденных пороков развития и наследственных заболеваний новорожденных, родившихся у женщин от кровнородственного брака, проявлялась: хейлосхизисом (9,5%), хондродистрофией (9,5%) и гидроцефалией (9,5%), пороками развития сердца (6,3%), мочевыводящих путей (15,9%), патологиями головного и спинного мозга (19,0%), трисомиями 18, 19, 21 пар хромосом в виде синдромов Патау, Эдварса и Дауна (8,0%). [1-А, 3-А, 9-А, 13-А]

5. Высокий генетический риск тромбофилии (32,9%), фолатного цикла (29,3%) у женщин, родившихся от родственного брака, и совпадений вариантов генов HLA-II класса у супругов (8,5%), влияет на показатели репродуктивного

потенциала и указывает на повышение риска развития невынашивания и бесплодия, репродуктивных потерь, гипотрофии плода, гестационных осложнений, развития синдрома поликистозных яичников, а также на риски развития соматической патологии, в том числе сердечно-сосудистой системы (инфаркта миокарда и инсульта) и тромбоза. [3-А, 7-А, 13-А,15-А]

6. Основные параметры антропометрических показателей, в том числе рост, масса тела и индекс массы тела женщин от родственного брака, соответствовали нормальным параметрам физического развития. [1-А, 2-А]

7. У женщин, родившихся от родственного брака, выявлена высокая частота (56,2%) патологии развития половых органов в виде гипоплазии (28,6%) и аномалии развития матки (27,6%), патологии яичников, в том числе синдрома поликистозных яичников (48,8%), гипофункции яичников, снижение овариального резерва яичников в виде нарушений антральных фолликулов (11,5%). [1-А, 3-А, 14-А]

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. Всем женщинам от родственного брака или находящихся в родственном браке необходимо оценить степень родства, провести клинико-anamнестическую оценку соматической и гинекологической патологий, менструальной и генеративной функций, гестационного периода и перинатальных исходов.

2. Женщин от родственного брака включить в группу риска по развитию нарушений менструального цикла, бесплодия, репродуктивных потерь, синдрома поликистозных яичников, патологии яичников, аномалий развития половых органов и патологии врожденных и наследственных заболеваний плода, гестационных осложнений, в том числе преэклампсии.

3. Всем женщинам, родившимся от кровнородственного брака, необходимо провести исследования генетики фолатов, тромбофелии и гистиосовместимости по классу HLA-II.

4. Всем женщинам, родившимся от кровнородственного брака провести оценку репродуктивного потенциала путем проведения фолликулометрии с определением антральных фолликул и оценки процесса овуляции.

5. Ультразвуковая диагностика остаётся одним из современных неинвазивных и наиболее информативных методов выявления патологии и аномалии органов малого таза для оценки репродуктивного потенциала женщин, родившихся от родственного брака.

Список литературы

Список использованных источников

1. Абдурахманова, Ф.М. Эпидемиология становления репродуктивной системы девушек Таджикистана и технология прогнозирования акушерской и гинекологической патологии: автореф. дисс. док. мед. Наук [Текст] / Ф.М. Абдурахманова; Душанбе, 2003.
2. Азизова, Е.А. Сравнительный анализ различных показателей овариального резерва [Текст] / Е.А. Азизова, Т.Х. Хашаева // Уральский мед. журнал. – 2013. – № 3. – С. 74 – 77.
3. Александрова, Н.В. Прогностическая значимость методов оценки овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников: автореф. дисс... канд. мед. наук [Текст] / Н.В. Александрова; М., 2006. – 24 с.
4. Анализ некоторых социальных факторов репродуктивного потенциала населения [Текст] / Н.И. Морозова [и др.] // Мир науки, культуры, образования. – 2009. – № 4. – С. 270 – 274.
5. Аполихин, О.И. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России [Текст] / О.И. Аполихин, Н.Г. Москалева, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 4. – С. 4 – 14.
6. Артымук, Н.В. Овариальный резерв недоношенных девочек при рождении и в пубертатный период [Текст] / Н.В. Артымук, С.И. Елгина, Е.Н. Никулина // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 6 – 12.
7. Бабенко, А.И. Сохранение и реализация репродуктивного потенциала в Сибири [Текст] / А.И. Бабенко // Бюллетень СО РАМН. – 2003. – № 2. – С. 23 – 27.
8. Барковский, Д. HLA-система и нейроиммуноэндокринные факторы. Влияние на беременность и роды. Издательство Медпрактика-М, 2014. Стр. 374

9. Беляева, А.В. Факторы риска формирования репродуктивного здоровья девочек-подростков, жителей крупного промышленного города (на примере г. Волгограда): автореф. дисс. канд. биол. Наук [Текст] / А.В. Беляева; М., 2017. – 24 с.
10. Боярский, К.Ю. Роль антимюллера гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях [Текст] / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, Е.А. Машкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Выпуск 3. – С. 75 – 85.
11. Боярский, К.Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины [Текст] / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, А.С. Чинчаладзе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Выпуск 2. – С. 65 – 71.
12. Бузрукова, Н.Д. Некоторые аспекты врождённых пороков развития новорождённых детей [Текст] / Н. Д. Бузрукова [и др.] // Известия Академии наук Республики Таджикистан. – 2015. – № 1. – С. 64 – 68.
13. Буралкина, Н.А. Региональные особенности формирования репродуктивной системы девочек-подростков Республики Мордовия: автореф. дисс... докт. мед. наук [Текст] / Н.А. Буралкина; М., 2013. – 50 с.
14. Валиева, С.Т. Характеристика медико-социальных факторов образа жизни семьи и организации питания детей в возрасте до 5 лет в сельском районе [Текст] / С.Т. Валиева // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11, № 6. – С. 60 – 63.
15. Вартамян, С.Л. Состояние репродуктивной системы и овариального резерва у женщин с опухолями и опухолевидными образованиями яичников [Текст] / С.Л. Вартамян, Э.И. Бабаева // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2016. – № 2. – С. 138 – 142.
16. Ведение беременности и родов у женщины с сочетанной гомозиготной мутацией Лейдена и гетерозиготной формы протромбина G20210A [Текст] / М.О. Арсланбекова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция, 2020, 14, 1, 89-93

17. Влияние на овариальный резерв различных кровесберегающих технологий при выполнении лапароскопической консервативной миомэктомии [Текст] / Б. Л. Цивьян [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. LXVI, выпуск 1. – С. 32 – 37.
18. Вострикова, Т.В. Особенности репродуктивного здоровья и контрацептивного поведения девушек-подростков в современных экологических и социально-экономических условиях Республики Мордовия [Текст] / Т.В. Вострикова // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2009. – № 7. – С. 388 – 392.
19. Гаибов, А.Г. Основные аспекты охраны репродуктивного здоровья населения Республики Таджикистан [Текст] / А.Г. Гаибов, М.Х. Ганиева, А.В. Вохидов // Вестник Авиценны. – 2016. – № 4. – С. 52 – 55.
20. Гараева, С.З. Структура и частота кровнородственных браков родителей детей с задержкой внутриутробного развития [Текст] / С.З. Гараева // Медицина и здравоохранение: материалы III Междунар. науч. конф. – Казань: Бук, 2015. – С. 33 – 35.
21. Гасымова, Д.М. Овариальный резерв, опосредованное и непосредственное влияние патологических факторов на него (обзор литературы) [Текст] / Д.М. Гасымова, Н.Н. Рухляда // Проблемы репродукции. – 2017. – № 6. – С. 7 – 11.
22. Генетика метаболизма фолатов. 2019 <https://volynka.ru/Articles/Text/2330>
Дата обращения: 27.12.19
23. Генетический риск развития тромбофилии. <https://helix.ru/kb/item/42-010>
Дата обращения: 27.12.19
24. Гинтер, Е.К. Медицинская генетика: учебник [Текст] / Гинтер Е.К. – М.: Медицина, 2003. – 448 с.
25. Госсен, В.А. Предикторы снижения овариального резерва в группах риска у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста: автореф. дисс... канд. мед. Наук [Текст] / В.А. Госсен; Томск, 2015. – 24 с.

26. Гурьева, В.А. Оценка факторов, определяющих овариальный резерв у женщин с нарушенной репродуктивной функцией [Текст] / В.А. Гурьева, В.А. Куракина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Выпуск 6. – С. 76 – 81.
27. Девушки-подростки РФ: современные тенденции формирования репродуктивного потенциала (обзор литературы) [Текст] / В.Е. Радзинский [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 4. – С. 9 – 14.
28. Денисов, А.Ю. Репродуктивный потенциал населения: подходы и методики оценки [Текст] / А.Ю. Денисов // Демографический потенциал стран ЕАЭС: VIII Уральский демографический форум. Том I. – Екатеринбург: Институт экономики УрО РАН, 2017. – С. 311 – 316.
29. Додхоева, М.Ф. Медико-социальные аспекты врождённых пороков развития новорождённых [Текст] / М.Ф. Додхоева, В.Ю. Мельникова // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2013. – Т. 56, № 1. – С. 72 – 77.
30. Зайнетдинова, Л.Ф. Оценка функции яичников у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием [Текст] / Л.Ф. Зайнетдинова // Вестник ЮУрГУ. – 2009. – № 27. – С. 97 – 100.
31. Иванов, А.Г. Медико-социальные подходы к совершенствованию репродуктивного потенциала современной молодежи [Текст] / А.Г. Иванов // Российский мед.-биол. вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2004. – №3-4. – С. 105 – 107.
32. Изменение некоторых антропометрических показателей у студентов на фоне близкородственных браков родителей [Текст] / Д.Х. Хомиджонова [и др.] // Молодой ученый. — 2021. — № 24 (366). — С. 193-195.
33. Изучение брачной структуры в этнических популяциях Дагестана и ее связь с эпидемиологией железодефицитной анемии [Текст] / А.Р. Ахмедова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2013. – № 4. – С. 65 – 70.
34. Иноятов, А.Ш. Анализ факторов, способствующих развитию врожденных пороков челюстно-лицевой области [Текст] / А.Ш. Иноятов, М.А. Саидова,

- К.Э. Шодмонов // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – № 4. – С. 51 – 55.
35. Интегральный показатель – новый способ оценки фертильности мужчин [Текст] / С.Б. Артифексов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 3. – С. 106 – 109.
36. Исследование генов системы гемостаза у беременных в европейской популяции [Текст] / Д.П. Шостак [и др.] // Сибирское медицинское обозрение, 2018, с. 5-12
37. Крстич, Е.В. Влияние качества ооцитов и состояния овариального резерва на терапевтический потенциал экстракорпорального оплодотворения у пациенток позднего репродуктивного возраста [Текст] / Е.В. Крстич, М. Крстич, В.Н. Юдаев // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 31. – С. 70 – 75.
38. Кузибаева, Н.К. Факторы риска формирования врождённых пороков сердца у детей в Таджикистане [Текст] / Н. К. Кузибаева // Вестник Авиценны. – 2013. – № 4. – С. 99 – 103.
39. Кузнецова, И.В. Сохранение овариального резерва у больных эндометриозом [Текст] / И. В. Кузнецова // Проблемы репродукции. – 2016. – № 4. – С. 37 – 42.
40. Куракина, В.А. Современный взгляд на оценку овариального резерва у девочек-подростков групп риска, значимость повреждающих факторов [Текст] / В.А. Куракина // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – С. 57.
41. Курашова, Н.А. Оценка репродуктивного потенциала мужского населения [Текст] / Н.А. Курашова // Бюллетень ВСнЦ СО РАМН. – 2014. – № 2. – С. 104 – 109.
42. Лазарева, Н.В. Профилактические технологии сохранения репродуктивного потенциала [Текст] / Н.В. Лазарева // Региональное развитие. – 2015. – № 5. – URL: <https://regrazvitie.ru/profilakticheskie-tehnologii-sohraneniya-reproduktivnogo-potentsiala>

43. Магомедова, А.Ш. Перинатальные аспекты кровнородственных браков [Текст] / А.Ш. Магомедова, Н. С.-М. Омаров // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. – 2015. – № 12. – С. 148 – 156.
44. Магомедова, А.Ш. Перинатальные аспекты кровнородственных браков [Текст] / А.Ш. Магомедова, Н. С.-М. Омаров // Архив внутренней медицины. Специальный выпуск. – 2016. – Т. 6, № S1. – С. 15 – 16.
45. Маликова, Д.Б. Характеристика клинических показателей у женщин с бесплодием, проживающих в Андижанской области [Текст] / Д.Б. Маликова, Д. Д. Курбанов // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2014. – № 4. – С. 92 – 95.
46. Махмаджонов, Д.М. Диагностика осложненного нефролитиаза у детей [Текст] / Д.М. Махмаджонов, Ш.Р. Султонов, А.М. Сатторов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 1. – С. 47 – 50.
47. Мингазова, Э.Н. Репродуктивный потенциал девочек-подростков г. Казани [Текст] / Э.Н. Мингазова // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, № 4. – С. 302 – 305.
48. Московкина, А.Г. Клинико-генетические основы детской дефектологии [Текст] / А.Г. Московкина, Н.И. Орлова; под ред. В.И. Селиверстова. – М.: ВЛАДОС, 2015. – 224 с.
49. Момот, А.П. Генетические тромбофелии и гестационные осложнения [Текст] / Николаева М.Г // Вестник гематологии – 2020. – Т. XVI, №4. – С . 4-1
50. Наследственная тромбофилия -риски, диагностика, генетические факторы. [https://www.tromboza.net/vsyo-o-tromboze/nasled-trombofiliya.](https://www.tromboza.net/vsyo-o-tromboze/nasled-trombofiliya) Дата 17.05.2020
51. Национальный обзор Республики Таджикистан по осуществлению Пекинской декларации и Платформы действий (1995 года) и итоговых документов двадцать третьей специальной сессии Генеральной Ассамблеи (2000 года). – 2014. – 69 с.

52. Национальная стратегия здоровья населения Республики Таджикистан на период до 2030г, 2015;
53. Национальная программа формирования здорового образа жизни в Республике Таджикистан на период 2022-2026 годов, утверждена постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 декабря 2021 года, №566.
54. Николаева, М.Г. Гестационные осложнения носительства мутации, связанные с активностью протромбина [Текст] / Ясафова Н.Н., Момот А.П., Зайнулина М.С., Момот К.А., Тараненко И.А. // Акушерство, гинекология и репродукция –2020. – С. 192-202
55. Николаева, М.Г. Гепаринопрофилактика гестационных осложнений у носительниц мутации фактора VЛейден (генотип Ga) [Текст] / Момот А.П., Зайнулина М.С., Момот К.А. Ясафова Н.Н. // Акушерство, гинекология и репродукция –2018. – 12,2 –С. 21-31
56. Овариальный резерв в ургентной гинекологии – оценка и методы сохранения [Текст] / Д.М. Гасимова [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2015. – № 4. – С. 62 – 64.
57. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Информационное письмо [Текст] / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 24 с.
58. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения. Информационное письмо [Текст] / Под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 24 с.
59. Оценка овариального резерва яичника с доброкачественными опухолями после разных видов хирургического лечения [Текст] / А.С. Гаспаров [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – № 1. – С. 100 – 105.

60. Панахиан, В.М. Распространенность и профилактика врожденных и наследственных заболеваний ЛОР-органов в Азербайджанской Республике: автореф. дисс... докт. мед. наук [Текст] / В. М. Панахиан; М., 2004. – 36 с.
61. Панахиан, В.М. Система профилактики и раннего выявления врождённых пороков и наследственных заболеваний в оториноларингологии [Текст] / В. М. Панахиан // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 2008. – № 6. – С. 32 – 36.
62. Раджабалиев, Ш. Эпидемиология нервно-мышечных заболеваний в Таджикистане, диагностика, методы лечения и профилактика: автореф. дисс... докт. мед. наук [Текст] / Ш. Раджабалиев; Душанбе, 1996. – 60 с.
63. Рахмонов, Р.А. Наследственные болезни нервной системы на территории Гиссарского района Таджикистана [Текст] / Р.А. Рахмонов, Т.В. Мадаминова // Вестник Авиценны. – 2014. – № 1. – С. 94 – 97.
64. Результаты комплексной оценки маркеров овариального резерва у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием [Текст] / Т.В. Клинышкова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 2. – С. 52 – 57.
65. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения [Текст] / М.П. Архипова [и др.] // Доктор.Ру. – 2013. – Т. 79, № 1. – С. 70 – 74.
66. Руководство по репродуктивной медицине [Текст] / Б. Карр [и др.] // Пер. с англ. под общей ред. И.В. Кузнецовой. М.: Практика; 2015.
67. Саатова, Г.М. Риск возникновения врожденных пороков сердца у детей в Кыргызстане [Текст] / Г.М. Саатова, А.Б. Фуртикова, Б.Т. Жантураева // Интерактивная наука. – 2016. – № 10. – С. 53 –
68. Святова, Н.С. Генетические аспекты идиопатической формы привычного невынашивания беременности. Обзор литературы [Текст] / Березина Г.М., Салимбаева Д.Н., Кирикбаева М.С., Муртазалиева А.В., Садуакасова К.З. // Наука и здравоохранение. –2019.– Т.21. –С. 37-49.
69. Связь HLA-DRB1-генотипа с репродуктивными неудачами [Текст] / М.Н. Болдырева [и др.] // Проблемы репродукции, 2010, № 6. Стр. 59-63

70. Сеидбекова, Ф.О. Оценка факторов риска развития врождённых пороков развития по городу Баку [Текст] / Ф. О. Сеидбекова // Мир медицины и биологии. – 2015. – № 2. – С. 65 – 69.
71. Современные взгляды на проблему овариального резерва у девочек-подростков [Текст] / Э.Б. Яковлева [и др.] // Педагогика высшей школы. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 142 – 148.
72. Современный взгляд на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников (обзор литературы) [Текст] / Е. С. Филиппова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – № 2. – С. 72 – 80.
73. Соснова, Е.А. Синдром поликистозных яичников. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016; 3 (3): 116—129. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3>
74. Состояние слуха у детей с тугоухостью на почве родственного брака родителей [Текст] / А.А. Очилзода [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2016. – № 4. – С. 124 – 129.
75. Синдром поликистозных яичников: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ [Текст] / И.Г.Шестакова [и др.] // Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens; 2015.
76. Стратегия в области репродуктивного здоровья. – ВОЗ. Женева. 2004.-34 с.
77. Сурмач, М.Ю. Репродуктивное здоровье и репродуктивный потенциал: методология исследования и оценки [Текст] / М.Ю. Сурмач // Медицинские новости. – 2007. – № 3. – <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=79>
78. Татьяна Пичугина. Темные секреты ДНК. Ученые рассказали об опасности "чистоты крови", <https://ria.ru/20220802/tauyvan-1806695378>
79. Третьякова, Т.Б. Полиморфизм генов фолатного цикла у женщин Уральского региона в норме и с привычным невынашиванием беременности [Текст] / Демченко Н.С., Рукоусев Н.Е. // Медицинская генетика. –2017. – Т. 16 –С. 42-47.

80. Типирование генов гистосовместимости человека (HLA) II класса: DRB1, DQA1, DQB1 // <https://helix.ru/kb/item/18-087>. Дата обращения: 20.04.20
81. Ультразвуковые индикаторы овариального резерва при впервые выявленных и рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников [Текст] / А.А. Соломатина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 4. – С. 43 – 48.
82. Ушакова, Г. А. Репродуктивный потенциал современной популяции детей и концепция его сохранения [Текст] / Г. А. Ушакова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2001. – № 2. – С. 27 – 30.
83. Фогель, Ф. Генетика человека: в 3-х т. [Текст] / Ф. Фогель, А. Мотульски; пер. с англ. – Т. 2. – М.: Мир, 1990. – 378 с.
84. Фомина, М.М. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков, рожденных недоношенными: автореф. дисс... канд. мед. наук [Текст] / М. М. Фомина; Иваново, 2016. – 22 с.
85. Ходжамуродова, Д.А. Структура причин и диагностика бесплодного брака у жителей Республики Таджикистан [Текст] / Д.А. Ходжамуродова // Вестник Авиценны. – 2010. – № 4. – С. 71 – 77.
86. Холматов, И.Б. Тугоухость на почве родственного брака как фактор наследственной болезни (обзор литературы) [Текст] / И.Б. Холматов, А.А. Очилзода // Вестник КГМА. – 2014. – № 3. – С. 21 – 27.
87. Хушвакова, Н.Ж. Клинико-генетический анализ нейросенсорной тугоухости у детей в условиях панмиксии и инбридинга [Текст] / Н.Ж. Хушвакова // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 2. – С. 111 – 113.
88. Хакимова, С.Х. Молекулярная патология гемоглобина-бета талассемии. – Душанбе. Хикмат. ТГМУ. -2014. -232 с.
89. Цели развития тысячелетия: доклад за 2015 год. – Нью-Йорк, ООН: 2015. – 75 с.
90. Частота встречаемости полиморфизма генов, ассоциированных с тромбофилией, в Калининградской области [Текст] / В.Г Стуров [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2019, 24, –С. 17

91. Щербина, Н.А. Оценка возрастных изменений овариального резерва у женщин с бесплодием [Текст] / Н.А. Щербина, О.Г. Градиль // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2. – С. 140 – 144.
92. A review of the reproductive consequences of consanguinity [Text] / O. Olubunmia [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2019. – Vol. 232. – P. 87 – 96.
93. Abbasi-Shavazi, M.J. Modernization or cultural maintenance: the practice of consanguineous marriage in Iran [Text] / M.J. Abbasi-Shavazi, P. McDonald, M. Hosseini-Chavoshi // J. Biosoc. Sci. – 2008. – Vol. 40, № 6. – P. 911 – 933.
94. Abdalla, B. Consanguineous marriages in the Middle East: nature versus nurture [Text] / B. Abdalla, A. Zaher // The Open Complementary Medicine Journal. – 2013. – Vol. 5. – P. 1 – 10.
95. Al Ali, K.A. Consanguinity and associated socio-demographic factors in Qatari population [Text] / K.A. Al Ali // Qatar Medical Journal. – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 16 – 19.
96. Al-Arrayed, S. The changing profile of consanguinity rates in Bahrain, 1990–2009 [Text] / S. Al-Arrayed, H. Hamamy // J. Biosoc. Sci. – 2012. – Vol. 44. – P. 313 – 319.
97. Al-Kandari, Y.Y. The effect of consanguinity on congenital disabilities in the Kuwaiti population [Text] / Y.Y. Al-Kandari, D.E. Crews // J. Biosoc. Sci. – 2011. – Vol. 43. – P. 65 – 73.
98. Amela Jusic He association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women [Text] / Devleta Balic, Aldijana Avdic, Maja Poáanin, Adem Balic // Medicinski Glasnik. 2018. Volume 15. Number 2. DOI: 10.17392/948-18
99. Assaf, S. Consanguinity trends and correlates in the Palestinian Territories [Text] / S. Assaf, M. Khawaja // J. Biosoc. Sci. – 2009. – Vol. 41. – P. 107 – 124.

100. Barakat, B. Modelling the constraints on consanguineous marriage when fertility declines [Text] / B. Barakat, S. Basten // *Demographic Research*. – 2014. – Vol. 30. – P. 277 – 312.
101. Barbour, B. Consanguinity in Lebanon: prevalence, distribution and determinants [Text] / B. Barbour, P. Salameh // *J. Biosoc. Sci.* – 2009. – Vol. 41. – P. 505 – 517.
102. Bener, A. Consanguineous marriage in a newly developed country: the Qatari population [Text] / A. Bener, K.A. Alali // *J. Biosoc. Sci.* – 2006. – Vol. 38. – P. 239 – 246.
103. Bener, A. Consanguineous unions and child health in the State of Qatar [Text] / A. Bener, R. Hussain // *Paediatric and perinatal epidemiology*. – 2006. – Vol. 20. – P. 372 – 378.
104. Bener, A. Global distribution of consanguinity and their impact on complex diseases: genetic disorders from an endogamous population [Text] / A. Bener, R.R. Mohammad // *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. – 2017. – Vol. 18. – P. 315 – 320.
105. Bener, A. Is there any association between consanguinity and hearing loss [Text] / A. Bener, A. A. M. El Hakeemb, K. Abdulhadib // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2005. – Vol. 69. – P. 327 – 333.
106. Bigdeli, R. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population [Text] / Younesi M.R., Panahnejad E., Asgary V., Heidarzadeh S., Mazaheri H., Aligoudarzi S.L.. // *Systems Biology Reproductive Medicine*. 2018. Vol.64. N 4. P. 274-282. doi: 10.1080/19396368.2018.1456576.
107. Biomarkers of ovarian reserve as predictors of reproductive potential [Text] / A. Z. Steiner // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2013. – Vol. 31. – P. 437 – 442.
108. Bittles, A.H. Consanguineous marriage and childhood health [Text] / A.H. Bittles // *Developmental medicine and child neurology*. – 2003. – Vol. 45. – P. 571 – 557.

109. Bittles, A.H. Consanguineous marriage and human evolution [Text] / A.H. Bittles, M.L. Black // *Annual Review of Anthropology*. – 2010. – Vol. 39. – P. 193 – 207.
110. Bittles, A.H. Empirical estimates of the global prevalence of consanguineous marriage in contemporary societies [Text] / A.H. Bittles. – Stanford: Stanford University, 1998. – 74 p.
111. Bittles, A.H. A community genetics perspective on consanguineous marriage [Text] / A.H. Bittles // *Community Genet.* – 2008. – Vol. 11. P. 324 – 330.
112. Bokhari, N. Reproductive health effects of consanguineous marriages in Khyber Pakhtunkhwa [Text] / N. Bokhari [et al.] // *J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 23, № 1. – P. 17 – 20.
113. Choo, SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007; 48 (1): 11-23. doi: 10.3349 [Text] / ymj.2007.48.1.11
114. Christianson, A. March of dimes. Global report on birth defects [Text] / A. Christianson, C.P. Howson, B. Modell. – New York: March of Dimes Birth Defects Foundation, 2006. – 84 p.
115. Consanguineous marriage and congenital heart defects: a case-control study in the neonatal period [Text] / Y. Khalid [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2006. – Vol. 140A – P. 1524 – 1530.
116. Consanguineous marriage, prepregnancy maternal characteristics and stillbirth risk: a population-based case-control study [Text] / S. Maghsoudlou [et al.] // *AOGS.* – 2015. – Vol. 4. – P. 1095 – 1101.
117. Consanguineous marriages in the genetic counseling centers of Isfahan and the ethical issues of clinical consultations [Text] / N. Nouri [et al.] // *J. Med. Ethics Hist. Med.* – 2017. – Vol. 10. – P. 1 – 10.
118. Consanguinity and epilepsy in Oran, Algeria: A case-control study [Text] / A. Chentouf [et al.] // *Epilepsy Research.* – 2015. – Vol. 111. – P. 10 – 17.
119. Consanguinity and reproductive health among Arabs [Text] / G.O. Tadmouri [et al.] // *Reproductive Health.* – 2009. – Vol. 6. – P. 1 – 9.

120. Consanguinity, prematurity, birth weight and pregnancy loss: a prospective cohort study at four primary health center areas of Karnataka, India [Text] / M.B. Bellad [et al.] // *Journal of Perinatology*. – 2012. – Vol. 32. – P. 431 – 437.
121. Denic, S. On some novel aspects of consanguineous marriages [Text] / S. Denic, N. Nagelkerke, M.M. Agarwal // *Public Health Genomics*. – 2011. – Vol. 14. – P. 162 – 168.
122. Dominguesa, T.S. Tests for ovarian reserve: reliability and utility [Text] / T.S. Dominguesa, A.M. Rochaa, P.C. Serafin // *Current opinion in obstetrics and gynecology*. – 2010. – Vol. 22. – P. 271 – 276.
123. Effect of parental consanguinity on neonatal anthropometric measurements and preterm birth in Taif, Saudi Arabia [Text] / S.K.M. Belal [et al.] // *Translational Research in Anatomy*. – 2018. – Vol. 13. – P. 12 – 16.
124. El-Naser, A. Consanguinity and ovarian reserve (Upper Egypt) [Text] / A. El-Naser, A. El-Gaber Ali, M. Y. Amir // *AAMJ*. – 2013. – Vol. 11, № 4. – P. 140 – 155.
125. Fareed, M. Impact of consanguineous marriages and degrees of inbreeding on fertility, child mortality, secondary sex ratio, selection intensity, and genetic load: a cross-sectional study from Northern India [Text] / M. Fareed [et al.] // *Pediatr. Res*. – 2017. – Vol. 81. – P. 18 – 26.
126. Ferriman, D., Gallway I.D. Clinical assessment of body hair growth in women. // *J.Clin. Endocr. Metab*. – 1961. - V.21 – P.1440-1447
127. Gunaid A. A. Consanguineous marriage in the capital city Sana'a, Yemen [Text] / A. A. Gunaid, N. A. Hummad, K. A. Tamim // *J. Biosoc. Sci*. – 2004. – Vol. 36. – P. 111 – 121.
128. Hamamy, H. Consanguineous marriages preconception consultation in primary health care settings [Text] / H. Hamamy // *J. Community Genet*. – 2012. – Vol. 3. – P. 185 – 192.
129. Hosseini-Chavoshi, M. Consanguineous marriage, reproductive behavior and postnatal mortality in contemporary Iran [Text] / M. Hosseini-Chavoshi, M.J. Abbasi-Shavazi, A.H. Bittles // *Hum. Hered* . – 2014. – Vol. 77. – P. 16 – 25.

130. Hussain, R. Sociodemographic correlates of consanguineous marriage in the muslim population of India [Text] / R. Hussain, A.H. Bittles // J. Biosoc. Sci. – 2000. – Vol. 32. – P. 433 – 442.
131. Hussain R. The prevalence and demographic characteristics of consanguineous marriages in Pakistan [Text] / R. Hussain, A.H. Bittles // J. Biosoc. Sci. – 1998. – Vol. 30. – P. 261 – 275.
132. Is parental consanguinity associated with reduced ovarian reserve [Text] / T. Seher [et al.] // Reproductive BioMedicine. – 2015. – Vol. 31. – P. 427 – 433.
133. Islam, M.M. Consanguineous marriage in Jordan: an update [Text] / M. M. Islam, F. M. Ababneh, H. R. Khan // J. Biosoc. Sci. – 2018. – Vol. 50. – P. 573 – 578.
134. Islam, M.M. Consanguineous marriage in Oman: understanding the community awareness about congenital effects of and attitude towards consanguineous marriage [Text] / M.M. Islam // Ann. Hum. Biol. – 2017. – Vol. 44. – P. 273 – 286.
135. Islam, M.M. Effects of consanguineous marriage on reproductive behaviour, adverse pregnancy outcomes and offspring mortality in Oman [Text] / M. M. Islam // Annals of Human Biology. – 2013. – Vol. 40. – P. 1 – 13.
136. Islam, M.M. The practice of consanguineous marriage in Oman: prevalence, trends and determinants [Text] / M. M. Islam // J. Biosoc. Sci. – 2012. – Vol. 44. – P. 571 – 594.
137. Jaouad, I.C. Consanguineous marriages in Morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders [Text] / I.C. Jaouad [et al.] // J. Biosoc. Sci. – 2009. – Vol. 41. – P. 575 – 581.
138. Jurdi, R. The prevalence and correlates of consanguineous marriages in Yemen: similarities and contrasts with other Arab countries [Text] / R. Jurdi, P.C. Saxena // J. Biosoc. Sci. – 2003. – Vol. 35. – P. 1 –
139. Kamali, M. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / Hantoushzadeh S., Borna S. // Iranian Biomedical Journal. 2018. Vol. 22.N.2. P. 78-89.

140. Khayat, R.G. Use the “Insert Citation” button to add citations to this document. [Text] / R.G. Khayat, P.C. Saxena // Demography India. – 2007. – Vol. 36. – P. 73 – 85.
141. Khoury, S.A. Consanguinity, fertility, reproductive wastage, infant mortality and congenital malformations in Jordan [Text] / S.A. Khoury, D.F. Massad // Saudi Medical Journal. – 2000. – Vol. 21. – P. 150 – 154.
142. Koc, I. The causal relationship between consanguineous marriages and infant mortality in Turkey [Text] / I. Koc, M.A. Eryurt // J. Biosoc. Sci. – 2017. – Vol. 49. – P. 536 – 555.
143. Kwok, R. Ovarian biopsy has no role as a routine diagnostic test of ovarian reserve: a systematic review [Text] / R. Kwok, N.P. Johnson // Reproductive BioMedicine. – 2012. – Vol. 24. – P. 492 – 495.
144. Lefranc, M-P. Consanguinity [Text] / M-P. Lefranc, G. Lefranc // Brenner's Encyclopedia of Genetics. – Edit. by S. Maloy, K. Hughes. – Academic Press, 2013. – P. 158 – 162.
145. Mehndiratta, M. M. Arranged marriage, consanguinity and epilepsy [Text] / M. M. Mehndiratta, B. Paul, P.M. Mehndiratta // Neurology Asia. – 2007. – Vol. 12. – P. 15 – 17.
146. Naidu, J.M. Consanguinity and its relationship to differential fertility and mortality in the Kotia: a tribal population of Andhra Pradesh, India [Text] / J.M. Naidu, C.G.N. Mascie-Taylor // J. Biosoc. Sci. – 1997. – Vol. 29. – P. 171 – 180.
147. Othman, H. Prevalence of consanguineous marriages in Syria [Text] / H. Othman, M. Saadat // J. Biosoc. Sci. – 2009. – Vol. 41. – P. 685 – 692.
148. Ovarian reserve markers: an update [Text] / H. Moreno-Ortiz [et al.] // Biomarker. Indicator of abnormal physiological process. – Ed. by G. Begum. – London: IntechOpen, 2018. – P. 113 – 124.
149. Parental consanguinity as a cause of increased incidence of birth defects in a study of 131,760 consecutive births [Text] / C. Stoll [et al.] // American Journal of Medical Genetics. – 1994. – Vol. 49. – P. 114 – 117.

150. Porta, K.A population-based estimate of the prevalence of consanguineous marriage in Western Australia [Text] / K. Porta, A. H. Bittles // Community Genet. – 2001. – Vol. 4. – P. 97 – 101.
151. Prevalence of consanguineous marriages in South Sinai, Egypt [Text] / G. Yamamah [et al.] // J. Biosoc. Sci. – 2013. – Vol. 45. – P. 31 – 39.
152. Saad, F.A. Recurrent early pregnancy loss and consanguinity [Text] / F. A. Saad, E. Jauniaux // RBM Online. – 2002. – Vol. 5, № 2. – P. 167 – 170.
153. Sagar, A.K. Consanguinity and child health [Text] / A. K. Sagar, A. H. Bittles // Paediatrics and Child Health. – 2008. – Vol. 18. – P. 244 – 249.
154. Saify, K. Consanguineous marriages in Afghanistan [Text] / K. Saify, M. Saadat // J. Biosoc. Sci. – 2012. – Vol. 44. – P. 73 – 81.
155. Saleem, M.A population-based cross-sectional study on consanguineous marriages in rural Tamil Nadu, India [Text] / M. Saleem, K. Shankar, K. Sabeetha // Int. J. Med. Sci. Public Health. – 2016. – Vol. 5. – P. 730 – 734.
156. Tal, R. Ovarian reserve testing: a user's guide [Text] / R.Tal, D.B. Seifer // AJOG. – 2017. – Vol. 217. – P. 129 – 140.
157. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion [Text] / S. Pfeifer [et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98. – P. 1407 – 1415.
158. The prevalence of consanguineous marriages and affecting factors in Turkey: a national survey [Text] / S. Kaplan [et al.] // J. Biosoc. Sci. – 2016. – Vol. 48. – P. 616 – 630.
159. Tuncbilek, E. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality [Text] / E. Tuncbilek, I. Koc // Ann. Hum. Genet. – 1994. – Vol. 58. – P. 321 – 329.
160. Wolski, H. MTHFR genetic polymorphism and the risk of intrauterine fetal death in Polish women [Text] / Kurzawinska G., Drews K., Barlik M., Kadziolka P., Malewski Mikolajska-Ptas P., Bylewski M., Seremak-Mrozikiewicz A. // Ginekology Polska. – 2019. – Vol.90. – N. 2. – P.76-81. DOI: 10.5603/GP.2019.0013. PMID: 30860273 DOI: 10.5603/GP.2019.0013

161. Zakzouk, S. Consanguinity and hearing impairment in developing countries: a custom to be discouraged [Text] / S. Zakzouk // JLO. – 2002. – Vol. 116. – P. 811 – 816.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых и рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан журналах:

[1-А]. Бобджонова, О.Б. Родственный брак: современное состояние проблемы [Текст] / О.Б.Бобджонова, Ф.М.Абдурахманова, М.Б. Шарипова // Проблемы репродукции. -2020.- Т. 26, № 3. –С.6-10

[2-А]. Бобджонова, О.Б. Родственный брак как медико-социальная проблема [Текст] / О.Б.Бобджонова, Ф.М.Абдурахманова // Российский Медико-Биологический Вестник имени академика И.П.Павлова. - 2020. - Т. 28, № 2. –С. 249-258

[3-А]. Бобджонова, О.Б. Репродуктивный потенциал женщин, родившихся от родственного брака [Текст] / О.Б.Бобджонова // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. -2022.- Т. XII, № 3 (43). –С.21-28.

Научные статьи, опубликованные в сборниках и других научно-практических изданиях:

[4-А]. Бобджонова, О.Б. Состояние здоровья беременных женщин с родственным браком и исход родов [Текст] / О.Б.Бобджонова // В сборнике материалов XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной «Годам развития туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе. - 2018. – Том 1. –С .151-152.

[5-А]. Бобджонова, О.Б. Репродуктивное здоровье девочек родившихся от родственного брака [Текст] / О.Б.Бобджонова, Ф.Ф.Абдурахманова // В сборнике материалов XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе. - 2019. – С .132.

[6-А]. Бобджонова, О.Б. Гестационный процесс и его исход при родственных браках [Текст] / О.Б.Бобджонова // В сборнике материалов XIV международной

научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе. - 2019. – С .150.

[7-А]. Бобджонова, О.Б. Грамотное планирование беременности после консультации генетика [Текст] / О.Б.Бобджонова, З.А.Гулбекова // В сборнике материалов XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе, 2019. - С.150-151.

[8-А]. Бобджонова, О.Б. Подготовка женщин к настоящей беременности и предстоящим родам на фоне родственных браков [Текст] / О.Б.Бобджонова, Л.А.Розикова // В сборнике материалов XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе. - 2019. – С .151

[9-А]. Бобджонова, О.Б. Пренатальный скрининг при родственных браках [Текст] / О.Б.Бобджонова, Ф.М.Абдурахманова, М.Д.Кадамалиева, Ф.Ф.Абдурахманова // В сборнике материалов международной научно-практической конференции (67-й годичной), посвященной 80-летию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». —Душанбе, 2019.- Том-1. –С.173-175.

[10-А]. Бобджонова, О.Б. Гестационный процесс и его исход при родственных браках [Текст] / О.Б.Бобджонова, Ф.М.Абдурахманова, М.Д.Кадамалиева // В сборнике материалов международной научно-практической конференции (67-й годичной), посвященной 80-летию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». –Душанбе, 2019.- Том-1. –С.175.

[11-А]. Бобджонова, О.Б. Репродуктивный потенциал у девочек, родившихся от родственного брака [Текст] / О.Б.Бобджонова //В сборнике материалов XV

международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе, 2020. – С.130.

[12-А]. Бобджонова, О.Б. Инбрендный брак и его перинатальные аспекты [Текст] /О.Б.Бобджонова,Ф.Ф.Абдурахманова// В сборнике материалов XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». - Душанбе, 2020. – С.130-131.

[13-А]. Бобджонова, О.Б. Перинатальная патология центральной нервной системы у детей, рожденных от родственного брака [Текст] / О.Б.Бобджонова, Касимова Ш.С. Абдурахманова Ф.Ф // В сборнике материалов научно-практической конференции (69-й годичной) с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)»- Душанбе, 2021. – С.309.

[14-А]. Бобджонова, О.Б. Частота аномалий развития матки у женщин, родившихся от родственного брака [Текст] / О.Б.Бобджонова // В сборнике материалов юбилейной (70-й) научно-практической конференции с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, «Современная медицина: Традиции и инновации». – Душанбе, 2022. –Том -1. – С.81-83.

[15-А]. Бобджонова, О.Б. Железодефицитная анемия при кровном браке [Текст] / О.Б.Бобджонова // В сборнике материалов XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием.-Душанбе, 2022. –Том-1. –С.222-223.

[16-А]. Бобджонова, О.Б. The outcome of pregnancy of women in related marriage [Текст] / О.Б.Бобджонова, Т.С.Масстонова, А.А.Шербадалова // В сборнике материалов XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. - Душанбе, 2022. –Том-1. – С.330.