

**ФАРҒОНА ЖАМОАТ САЛОМАТЛИГИ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
PhD.04/30.09.2020.Tib.122.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**НИЗАМОВ ХУШНУД ШУХРАТОВИЧ**

**БОЛАЛАРДА ЮРАК ТУҒМА НУҚСОНИ БЎЛГАН ФАЛЛО  
ТЕТРАДАСИНИНГ ПАТОЛОГИК АНАТОМИЯСИ ВА МОЛЕКУЛЯР  
ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.15 – Патологик анатомия**

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

**ФАРҒОНА – 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Низамов Хушнуд Шухратович**

Болаларда юрак туғма нуқсони бўлган

фалло тетрадасинг патологик анатомияси

ва молекуляр генетик жиҳатлари..... 3

**Низамов Хушнуд Шухратович**

Патологическая анатомия и молекулярно-

генетические аспекты Тетрады Фалло

при врожденных пороках сердца у детей ..... 25

**Nizamov Khushnud Shukhratovich**

Pathological anatomy and molecular

genetic aspects of tetralogy of Fallot in

congenital heart defects in children..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... 42

**ФАРҒОНА ЖАМОАТ САЛОМАТЛИГИ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
PhD.04/30.09.2020.Tib.122.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**НИЗАМОВ ХУШНУД ШУХРАТОВИЧ**

**БОЛАЛАРДА ЮРАК ТУҒМА НУҚСОНИ БЎЛГАН ФАЛЛО  
ТЕТРАДАСИНИНГ ПАТОЛОГИК АНАТОМИЯСИ ВА МОЛЕКУЛЯР  
ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.15 – Патологик анатомия**

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

**ФАРҒОНА – 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.1.PhD/Tib4299 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт унверстетидида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Эшбаев Эркин Абдухалимович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:**

**Расулов Хамидулло Абдуллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Рейимназарова Гулсара Жамаловна**  
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

**Етакчи ташкилот:**

**Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Фарғона жамоат саломатлиги тиббийот институти хузуридаги Илмий даража берувчи PhD 04/30.09.2020.Тиб.122.01 рақамли илмий кенгаш асосида тузилган бир марталик илмий кенгашнинг 2024 йил « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 150100, Фарғона шаҳри. Янги Турон кўчаси 2-а уй. Тел: (+99895) 400-01-14, факс (99873) 245-59-07 е-маил: [info@fjsti.uz](mailto:info@fjsti.uz)).

Диссертация билан Фарғона жамоат саломатлиги тиббийот институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 150100, Фарғона шаҳри. Янги Турон кўчаси 2а-уй. Тел: (+99895) 400-01-14, /факс(99873) 245-59-07 е-маил: [info@fjsti.uz](mailto:info@fjsti.uz)).

Диссертация автореферати 2024 йил « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2024 йил « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр байонномаси).

**А.А. Сидиков**

Илмий даража берувчи Илмий кенгаш  
раиси, тиббиёт фанлари доктори,  
профессор

**С.А. Шакиров**

Илмий даража берувчи Илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари  
фалсафа доктори (PhD)

**Ш.И. Рўзиёв**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва талабчанлиги.** Дунёда юрак туғма нуқсонли ўнталлигини бирини ташкил этувчи Фалло тетрадаси жами 1000 туғруқнинг 0,21-26 тасида ва жами юрак туғма нуқсонларини 6-7% ни ташкил этади. Хар йили дунёда Фалло тетрадасини жаррохлик амалиёти учун ўртача 2,8 млрд АҚШ доллари сарфланади<sup>1</sup>. Бу эса, муаммонинг дунё миқёсидаги долзарблигини англатади. Чунки ривожланган давлатларнинг ижтимоий ва иқтисодий устунлиги соғлиқни сақлаш тизимида чақалоқлар ўлимининг пастлиги ва оналар патологиясини кам учрашлиги билан белгиланади. Бу эса, АҚШ ва Европада хар қандай туғма нуқсонларни скрининг қилиниши юқори даражада ташкил этилганлигини англатади. Россия федерацияси ва Ўрта Осиёда юрак туғма нуқсонларидан Фалло тетрадасининг учраш даражаси хар 1000 та чақалоққа 6-7,2%ни ташкил этади. Жумладан, Ўзбекистон республикасида хар йили ўртача янги туғилган чақалоқларда юрак туғма нуқсонларини паллиатив ва радикал даволаш учун ўртача 1,6-2,8 млн АҚШ доллари давлат бюджетидан ажратилади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизматни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли соматик касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини оширишга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, туғма юрак нуқсонларини тарқалиш ва патологоанатомик хусусиятларини баҳолаш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикасида, Фалло тетрадасининг учраш даражаси 1000 та чақалоққа ўртача 8-9,7% ни ташкил этиб, ушбу кўрсаткич йилдан йилга 1,4%га ошаётганлиги кузатилган. Фалло тетрадасида ўлим кўрсаткичи янги туғилган чақалоқларда 25-32% ни ташкил этиб, нуқсоннинг клиник-морфологик жиҳатларига боғлиқ ҳолда, 50% гачам бўлиши мумкин. Чақалоқлар 3 ёшгачам бўлган даврда яшовчанлик, 40%ни ташкил этиб, ўртача умр кўриш даражаси 12-15 ёшни ташкил этади. Ушбу клиник морфологик жиҳатдан умумий вноз тўлақоник, гемодинамик бузилишлар билан намоён

<sup>1</sup> ЖССТ Кардиожаррохлар ассоциацияси 2021 йил. 4- симпозиум.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

бўлиб, чақалокларда морфологик адаптациянинг эрта декомпенсация даврига ўтиши ва миокарднинг морфофункционал фалажлиги билан тугалланади. Бу эса, Фалло тетрадасини эрта ташхислаш, иммуногистохимёвий жихатларини аниқ бир мезонлар орқали тавсифланмаганлиги ва хали хануз ўрганишни тақозо этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985 «Шошилич тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 4 декабрдаги ПҚ-4049-сон «Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги суд-тиббий хизмати фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Диссертация ишининг Давлат дастурига ёки илмий-тадқиқот ишлар режаси билан боғлиқлиги.**

Диссертация мавзуси СДТУ илмий-тадқиқот ишлар режасига киритилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.**

Охирги 10 йилда АҚШ ва Европа давлатларида туғма нуқсонларни хомиладорлик пайтида скрининг қилиш ва аниқланган хавфли юрак нуқсонларида хомиладорликни тўхтатишга қатий тавсия берилади. АҚШ ва Европада 1000 нафар чақалокқа, 6-8 тани ташкил этса, МДХ давлатларида ўртача 1000 чақалокларга 12-30 тани ташкил этади. Бу ҳолат эса, соғлиқни сақлаш учун ортикча молиявий муаммо туғдирмоқда. Хорижлик олимлар томонидан олиб борилган замонавий тадқиқотларга кўра, юрак туғма нуқсонларини турли шакллари радикал коррекциялаш амалиётидан олдин молекуляр генетик текширувлар ва юрак тўқимасидан биопсия олиш орқали олдиндан проспектив маълумотлар таҳлили бўйича аниқ кўрсатмалар

келтирилмаган. Бу эса, Фалло тетрадасини жуда паст кўрсаткичда учрашлиги, иммуногистохимёвий ва юзага келган молекуляр генетик жихатлари тўла тўқис ўрганилмаслиги билан изохланади. Лекин шунга қарамасдан, Тетрадо Фаллони стенлаш ва паллиатив даволаш бўйича морфологик адаптация реакцияларини стабиллаш бўйича ўрганган ([Х.П. Сандовал](#) 2016 йил). Россия федерациясида Фалло тетрадасини морфологик жихатлари ўрганилган, иммуногистохимёвий ўзгаришлари ҳақида маълумотлар жуда кам келтирилган, молекуляр генетик жихатлари умумлаштирилмаган ва аниқ бир мезонлар бўйича тахлили келтирилмаган. Ўзбекистонда, юрак туғма нуқсонлари бўйича Исраилов Р, Муйдинов О. лар томнидан 2023 йилда юрак туғма нуқсонларини операциядан олдин ва кейинги даврадаги морфологик ўзгаришлари бўйича маълумотлар илмий жихатдан ўрганилган лекин иммуногистохимёвий хос ўзгаришлар ханузгача ўрганилмаганлиги, ушбу маълумотлар орқали Фалло тетрадаси ҳақида чуқур ўрганишларни амалга ошириши заруратини туғдиради.

Ўзбекистонда турли орган ва системалардаги ўзгаришларнинг патоморфологик хусусиятларини баҳолаш борасида бир қатор муаллифлар иш олиб боришган (М.С.Абдуллаходжаева, 2017; Исроилов Р.И., 2021; Турсунов Х.З., 2022; Д.А.Нишанов ва бошқ., 2023), бироқ, туғма юрак нуқсонларини тарқалиши ва патологоанатомик хусусиятлари тўлалигича гистохимёвий усулда ўрганилмаган.

Юқорида келтирилган маълумотлар асосида, Фалло тетрадасини морфологик ва морфометрик ўзгаришлари ўрганилган бўлсада, ушбу ўзгаришларни гистохимёвий жихатлари ва таққослама солиштириш кўрсаткичлари ўрганилмаганлиги, аниқ бир амалий ва назарий тавсиялар ишлаб чиқилмаганлиги маълум бўлди. Шу сабабдан ушбу илмий тадқиқотларни амалга ошириш зарурлигини тақозо этади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.**

Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқотлар режасига мувофиқ №005 01.1500216 «Экспериментал патологиянинг турли шаклларида организмнинг ҳаётининг кўрсаткичларининг функционал метаболик ва структуравий хусусиятлари, омиллар ва уларни тузатиш йўллари билан боғлиқ эксперт баҳолашнинг янги имкониятлари ва суд-тиббий экспертиза объектларини тадқиқ қилиш» (2018-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқот мақсади:** юрак туғма нуқсони бўлган Фалло тетрадасини гистохимёвий жихатларини ўрганиш ва даволаш тактикаси учун алгоритм ишлаб чиқишдан иборат.

### **Тадқиқот вазифалари:**

Фалло тетрадаси билан хасталанган беморларнинг клиник анамнестик маълумотларини тахлили қилиш;

Фалло тетрадасида ўнг ва чап қоринча миокардининг ва ўтказувчи йўлларнинг морфологик ўзгаришларини ўрганиш ;

Фалло тетрадасида ўнг ва чап қоринча миокарди ва ўтказувчи йўллариининг морфометрик кўрсаткичлари;

Фалло тетрадасида ўнг ва чап қоринча миокардининг ва ўтказувчи йўллариини гистокиёмий ўзгаришларини ўрганиш ва олинган натижаларни таҳлил қилиш асосида тавсиялар ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика патологик анатомия марказида 2018-2022 йилларда юрак қоринчалар оралиғи нуқсонидан вафот этган 69 нафар болалар аутопсияси тиббий хужжатлари ва юрак тўқимаси олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** туғма юрак нуқсонларини тарқалиши ва патологоанатомик хусусиятларини баҳолашда Фалло тетрадасидан вафот этган чақалоқлар юрак тўқимаси, бўлмачалар ва қоринчалараро тўсиғи тўқимаси ва радикал коррекциялаш амалиётидан кейин вафот этган чақалоқлар юраги тўқимасида ривожланган репаратив регенерациясини морфологик ва морфометрик ўзгаришларини таҳлил қилиш натижасида олинган маълумотларни баҳолаш материаллари ташкил этган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** туғма юрак нуқсонларини тарқалиш ва патологоанатомик хусусиятларини баҳолашда морфологик, гистокимёвий, морфометрик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйдагилардан иборат.

илк бор фалло тетрадасининг патологик анатомияси ва морфологик, гистологик, гистокимёвий, морфометрик ва статистик таҳлил усуллар ёрдамида олинган маълумотлар асосида амалий тавсиялар ишлаб чиқилган;

Фалло тетрадасида морфологик жихатдан, ўткир юракка алоқадор ўлимга олиб келувчи ҳолатларда, бўлмача ва қоринчалар маркази ўқидан ўтган Гисс тутами йўллариининг етишмаганлиги оқибатида юзага келиш сабаблари аниқланган;

Фалло тетрадасида бўлмача ва қоринчалар марказидан ўтувчи Гисс тутами йўллари тармоқларининг бўкиши асосан ўнг томонда 2,5 баробарга ошганлиги ва типик кардиомиоцитларнинг шу соҳада 1,5-2,5 баробарга катталашганлиги аниқланган;

илк бор Фалло тетрадасида асосан кумуш импрегнацияси орқали ўтказувчи йўллар Гисс тутами ва Пуркинъе толаларида ривожланиш

дисплазияси мавжудлиги исботланди ва касалликни эрта ташхислаш мумкинлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

Фалло тетрадасида ривожланадиган гистокимёвий ўзгаришларнинг морфологик хос хусусиятлари орқали аниқ амалий тавсиялар юракда туғма нуқсонини олдиндан эрта ташхислаш ва кутилаётган асоратларга қарши курашишида аниқ бир тактик тавсияларни ишлаб чиқиш учун асос бўлади. Шу билан бирга морфологик ўзгаришлар орқали олинган натижалар тахлили бўйича мезонларга асосланган услубий тавсиялар ва алгоритм врач патологоанатомларга, неонатологлар ва кардиожаррохлар учун амалий тавсияларни ишлаб чиқиш учун асос бўлади.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган илмий ёндашув ва амалий услублар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган морфологик, гистокимёвий, морфометрик ва статистик таҳлил усуллар ёрдамида туғма юрак нуқсонларини тарқалиши ва патологоанатомик хусусиятларини баҳолашнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, Фалло тетрадасида она томонидан мавжуд бўлган хавф омиллари мавжудлиги, ҳомиладорликда амнион суюқлигининг кўпайиши, туғруқ пайтида паст иштимой мухит ва бошқалардан иборатдир. Фалло тетрадасида бўлмачалар ва қоринчалараро тўсиқдаги нуқсоннинг локализацияси ва тешикнинг ўлчамларининг аорта диаметрига солиштира кўрсаткичларидан катта ёки кичиклиги ва атроф тўқимасидаги патоморфологик ўзига хослигини назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, Фалло тетрадасида юракдан тўсатдан ўлим кўрсаткичининг юқори бўлиши (49% ни ташкил этади, Гис тутамалари ва Пуркинье толаларининг ривожланиш аномалияси туфайли калта йўғон кўринишда бўлиши, импульсларни тарқалишига тўсқинлик қилувчи сийрак ва дағал толали фиброз тўқимали блокранишларнинг юзага келиши ва бошқалар), қоринчалар фибрилляцияси, ўтказувчи йўлларнинг нуқсон сабабли тўлиқ шакланмаслиги, атипик кардиомиоцитларнинг носинхрон локализацияси туфайли миокард етишмовчилиги кўринишдаги ўзгаришларни клиник морфологик нуқтаи назардан олинган маълумотлар асосида, амалий кардиожаррохлар учун даволаш тактикасини белгилаш ва ЭХОЭКГ маълумотлари асосида чуқур дистрофик ва некробиотик

Ўзгаришларга шубҳа қилинганда радикал коррекциялаш амалиётини босқичли паллиатив даволашга тавсия этиш учун асос бўлади. Радикал коррекциялаш амалиётидан кейинги даврда миокардда юзага келган иккиламчи морфологик адаптация ва морфофункционал зўриққан миокардда Пуркинъе толаларининг кескин гидропик дистрофияга учраши оқибатида, постжаррохлик ўткир миокард етишмовчилиги сабабли ўлим кўрсаткичларини олдини олиш учун муҳим аҳамият касб этади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Тадқиқот натижалари Фалло тетрадасининг патологик анатомияси ва морфологик, гистологик, гистокимёвий, морфометрик ва статистик таҳлил усуллар ёрдамида олинган маълумотларга асосланиб, услубий тавсиялар нашр этилди. «Туғма юрак нуқсони бўлган болалар фалло тетрадасини патоморфологик ва гистокимёвий усулда баҳолаш» услубий тавсиялари амалий соғлиқни сақлаш ва ўқув жараёнига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 22.10.2024 йилдаги 7-сонли илмий-тадқиқот ишлари ва натижаларини амлиётга татбиғи бўйича хулосаси билан тасдиқланган), (Самарқанд давлат тиббиёт университети Эксперт кенгашининг 2024-йил 7-майдаги №100-сон хулосаси билан тасдиқланган).

биринчи илмий янгилик: илк бор Фалло тетрадаси мавжуд беморларда клиник анамнестик таҳлил бўйича ўрганилган маълумотлар асосида амалий тавсиялар ишлаб чиқилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши. Тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика патологоанатомик марказ ва Бухоро вилоят Патологик анатомия бюроси амалиётига жорий этилди. Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 22.10.2024 йилдаги 7-сонли илмий-тадқиқот ишлари ва натижаларини амлиётга татбиғи бўйича хулосаси). Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги. Фалло тетрадаси мавжуд беморларда клиник-анамнестик таҳлил асосида ишлаб чиқилган амалий тавсиялар ёрдамида патологияни эрта аниқлаш ва самарали даволаш имконияти орқали беморларда нафас етишмаслиги ва юрак-қон томир асоратларини камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш ва уларнинг ҳаёт сифати ҳамда умр кўриш давомийлигини яхшилашга хизмат қилади. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги. Янги диагностик усулни амалиётга жорий етилганда харажатлар 750.000 дан 1.200.000 сўмгача камайади. Хулоса: Фалло тетрадаси мавжуд беморларда клиник анамнестик таҳлил бўйича олинган маълумотлар касалликни тўғри ва ўз вақтида даволашга имкон яратади. Илмий янгиликдан кенг фойдаланиш. «Туғма юрак нуқсони бўлган болалар фалло тетрадасини патоморфологик ва гистокимёвий усулда баҳолаш» мавзусида олинган натижалар Республика патолого-

анатомик марказ ва Бухоро вилоят Патологик анатомия бюроси амалиётга жорий этилди.

иккинчи илмий янгилик: илк бор Фалло тетрадасида морфологик жихатдан, ўткир юракга алоқадор ўлимга олиб келувчи ҳолатларда, бўлмача ва қоринчалар маркази ўқидан ўтган Гисс тутами йўлларининг етишмаганлиги сабабли юзага келиши аниқланган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши. Тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётга, жумладан, Республика патологоанатомик марказ ва Бухоро вилоят Патологик анатомия бюроси амалиётга жорий этилди. Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 22.10.2024 йилдаги 7-сонли илмий-тадқиқот ишлари ва натижаларини амалиётга татбиғи бўйича хулосаси). Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги. илмий янгилик ёрдамида ўткир юрак асоратлари хавфини пасайтириш, юрак иш фаолиятини яхшилаш, профилактика ва реабилитация стратегияларини такомиллаштириш шунингдек, беморларнинг ҳаёт сифати ва умр давомийлигини оширишга хизмат қилади. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги. Янги диагностик усулни амалиётга жорий этиш орқали 750.000 сўм харажатлар иқтисод қилинади. Хулоса: Фалло тетрадасида морфологик жихатдан, ўткир юракга алоқадор ўлимга олиб келувчи ҳолатларда, бўлмача ва қоринчалар маркази ўқидан ўтган Гисс тутами йўлларининг етишмаганлигини ўз вақтида аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Илмий янгиликдан кенг фойдаланиш. «Туғма юрак нуқсони бўлган болалар фалло тетрадасини патоморфологик ва гистокимёвий усулда баҳолаш» мавзусида олинган натижалар Республика патологоанатомик марказ ва Бухоро вилоят Патологик анатомия бюроси амалиётга жорий этилди.

учинчи илмий янгилик: илк бор Фалло тетрадасида бўлмача ва қоринчалар марказидан ўтувчи Гисс тутами йўллари тармоқларининг бўкиши асосан ўнг томонда ошганлиги ва типик кардиомиоцитларнинг шу соҳада катталашганлиги аниқланган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши. Тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётга, жумладан, Республика патологоанатомик марказ ва Бухоро вилоят Патологик анатомия бюроси амалиётга жорий этилди. Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 22.10.2024 йилдаги 7-сонли илмий-тадқиқот ишлари ва натижаларини амалиётга татбиғи бўйича хулосаси). Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги. Фалло тетрадасида морфологик жихатдан ўткир юракга алоқадор ўлим ҳолатларининг асосий сабаби бўлган бўлмача ва қоринчалар маркази ўқидан ўтган Гисс тутами йўлларининг етишмаслиги ҳақидаги маълумотлар профилактик тадбирлар самарадорлигини яхшилаб, ўткир юрак асоратларини камайтириш орқали беморларнинг ҳаёт сифати ва даволаниш натижаларини яхшилашга ижобий таъсир кўрсатади. Илмий янгиликнинг

иктисодий самарадорлиги. Янги диагностик усулни амалиётга жорий этилганда харажатлар миқдори 750.000 дан 1.200.000 сўмгача камайади. Хулоса: Фалло тетрадаси мавжуд беморларда морфологик, гистологик, гистокимёвий, морфометрик, таҳлил бўйича олинган маълумотлар касалликни тўғри ва ўз вақтида даволашга имкон яратади. Илмий янгиликдан кенг фойдаланиш. «Туғма юрак нуқсони бўлган болалар фалло тетрадасини патоморфологик ва гистокимёвий усулда баҳолаш» мавзусида олинган натижалар Республика патологоанатомик марказ ва Бухоро вилоят Патологик анатомия бюроси амалиётга жорий этилди.

тўртинчи илмий янгилик: илк бор Фалло тетрадасида асосан кумуш импрегнацияси орқали ўтказувчи йўллар Гисс тутами ва Пуркинъе толаларида ривожланиш дисплазияси мавжудлиги исботланди ва касалликни эрта ташхислаш мумкинлиги исботланган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши. Тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётга, жумладан, Республика патологоанатомик марказ ва Бухоро вилоят Патологик анатомия бюроси амалиётга жорий этилди. Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 22.10.2024 йилдаги 7-сонли илмий-тадқиқот ишлари ва натижаларини амалиётга татбиғи бўйича хулосаси). Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги. Илмий янгиликнинг қўлланилиши ёрдамида юрак нуқсонларини туғилишдан олдин аниқлаш орқали жарроҳлик даволаш самарадорлигини оширишга, шунингдек, бу технологияларнинг амалий қўлланилиши туғма нуқсонларга боғлиқ болалар ўлимини камайтириш, аёллар саломатлигини яхшилаш ва жамиятда тиббий хавфини пасайтиришга ижобий таъсир кўрсатади. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги. Янги диагностик усулни амалиётга жорий этиш орқали 750.000 сўм харажат тежалади. Хулоса: Фалло тетрадасида биопсия материални кумуш импрегнацияси орқали ўтказувчи йўллар Гисс тутами ва Пуркинъе толаларида ривожланиш дисплазияси мавжудлиги исботланди ва касалликни эрта ташхислаш мумкинлиги исботланган.

Фалло тетрадаси ривожланишидаги аҳамияти ўрганилди. Илмий янгиликдан кенг фойдаланиш. «Туғма юрак нуқсони бўлган болалар фалло тетрадасини патоморфологик ва гистокимёвий усулда баҳолаш» мавзусида олинган натижалар Республика патологоанатомик марказ ва Бухоро вилоят Патологик анатомия бюроси амалиётга жорий этилди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги** Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан

Ўзбекистон Республикаси Олий аттестатсия комиссиясининг диссертацияларни асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 124 бетдан ташкил топган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асослаб берилган. Тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган. Мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган бўлиб, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган. Олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган бўлиб, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Адабиётлар шарҳи, болаларда юрак клапанлари туғма етишмовчилигидаги Фалло тетрадасининг патологоанатомик жиҳатлари замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобда маҳаллий ва хорижий адабиётлар асосида юрак туғма нуқсонларининг этиологияси, эпидемиологияси, учраш даражасининг ўзига хос жиҳатлари, молекуляр генетик текширишлар асосида қилинган изланишлар ва олиб борилган морфологик, морфометрик ўзгаришлари муаммосининг ҳозирги ҳолати бўйича адабиётлар шарҳи берилган. Юрак туғма нуқсонларининг этиологияси ва патогенези ривожланиш механизмида комбинациялашган бўлмачалараро тўсиқ дефекти, қоринчалараро тўсиқ нуқсони, ўнг қоринчадаги гипертрофия ва юракнинг декстрапозицияси билан биргаликда, морфологияси ҳақида илмий-амалий маълумотлар таҳлил қилинган ҳолда келтирилган.

Диссертациянинг «**Фалло терадасида юзага келадиган морфологик, морфометрик ўзгаришларни баҳолаш, молекуляр генетик жиҳатлари материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобда текширишнинг материал ва усуллари баён этилган бўлиб, юрак туғма нуқсонларидан бири бўлган қоринчалараро тўсиқ нуқсонининг турлари клиник материаллари ва клиник анамнестик-морфологик маълумотлар асосида тасдиқланган қоринчалараро тўсиқ нуқсонидан жарроҳлик амалиётидан олдин ва кейин вафот этган чақалоқлар аутопсиясида юрак тўқимаси олинган. Республика патологик анатомия марказига «ИХЛОС» «EraMed», «Akfa Medline» даволаш муассасаларидан патологоанатомик текшириш учун олиб келинган чақалоқлар мурдаси ташкил этади. Шулардан 2018-2022 йилларда 69 ҳолатда жарроҳлик амалиёти ўтказилган ва жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда вафот этган чақалоқлар ташкил этган.

Республика патологик анатомия марказига олиб келинганлар касаллик тарихидан кўчирмалар олинди. Тадқиқотни амалга ошириш учун қуйидаги усуллардан фойдаланилди: морфологик, морфометрик, молекуляр генетик, клиник-лаборатор маълумотлари таҳлил қилинган. Юрак тўқимасини морфологик текшириш учун гематоксилин-эозин, гистокимёвий усулда ШИФФ ва Ван Гизон бўёғидан фойдаланилган. Чап ва ўнг қоринчаларда ўтказувчи йўллари морфологик ва морфометрик жиҳатларини баҳолаш ва таҳлил қилиш учун Кумуш импрегнациясидан ҳам фойдаланилди.

Ҳар бир ҳолат бўйича патологоанатомик текшириш баёномасида келтирилган маълумотлар киритилди, амбулатор харитаси, касаллик тарихи ва аутопсия хулосалари ҳар томонлама ўрганилди. Касаллик тарихидан паспортга таълуқли маълумотлар, яъни яшаш жойи, отасининг ва онасининг исми шарифи, ёши, касби, беморнинг ёши ва бошқа барча маълумотлар кўчириб олинди. Амбулатор харитасида касалхонага келишидан аввал қандай касалликлар билан касалланганлиги, даволанлиги каби маълумотлар олинди.

Юрак тўқимасини гематоксилин-эозин усулидан фойдаланиб гистологик усулда ўрганиш.

**1.** Текшириш учун тайёр парафинли блоклар ва нам архивдаги материаллар оқар сувда 3-4 соат ювилди, кейин 70, 80, 90, 96, 100 %ли спиртларда ва хлороформда сувсизлантирилди ва мум кўшилган парафин қуйилиб, блоклар тайёрланди. Кесмалардаги парафин 57°C термостатда ксилол ёрдамида эритилиб олиб ташланди, сўнгра юрак тўқимасининг умумий гистологик ҳолатини ўрганиш учун гематоксилин-эозин эритмаларида бўялди. Парафинли блокчалардан ротацион микротомларда қалинлиги 3-5 мкм бўлган кесмалар тайёрланди. Кесмалардаги парафин 57°C термостатда ксилол ёрдамида эритилиб олиб ташланди, кейин юрак тўқимасининг умумий гистологик ҳолатини ўрганиш учун гистокимёвий бўёқлардан фойдаландик.

**Пикрофуксин ёрдамида Ван-Гизон усули.** Парафинли блоклардан олинган кесмалардаги парафин хлороформга солиниб йўқотилади ва сувда ювилгандан сўнг янги тайёрланган Вейгерт гематоксилинига 3–5 дақиқага солинади. Сўнгра диққат билан сувда икки марта ювилиб 2–3 дақиқа пикрофуксинда бўялади ва тезда 5–15 сония сувда ювилади. Кесмалар 96° спиртдан 2 марта 1-3 дақиқа ўтказилади. Карбол-ксилол билан оқартирилиб, бальзам билан ёпиштирилди. **Натижа:** хужайралар ядроси кўк сиёҳ рангга, цитоплазма – бинафша рангга бўялди.

**Мукополисахаридларни ШИФФ реакцияси билан бўяш.** Парафинсизлантирилган гистологик кесмалар сувда ювилиб, 5–10 дақиқа янги тайёрланган 3%ли сирка билан аралаштирилган 0,1%ли альциан спиртида бўялди. Кейин дистилланган сувда ювилиб, йод кислотасининг 0,5%ли сувли эритмасида 2–5 дақиқа оксидланди. Кейин 10–15 дақиқа ШИФФ реактиви билан ишлов берилди. Оқар сувда ювилиб, гематоксилин билан бўяшда давом этилди, яна сувда ювилиб, спиртда сувсизлантирилди ва ксилолда оқартирилиб бальзам билан ёпиштирилди. **Натижа:** мукопротеидлар, нордон мукополисахаридлар мовий кўк рангга, нейтрал мукополисахаридлар пушти қизил рангга, ядролар кўк рангга бўялди.

Бўлмача ва қоринчалардаги ўтказувчи йўллар бўлган ГИСС тутамларининг перифериу тармоқлари (Пуркинъе, Джеймс тутами, Кента тутамларининг) ўзига хос жихатларини баҳолаш учун Кумуш импрегнацияси билан бўялди. Кумушли бўёқ махсус А, В, С бўёқларини кетма кетликда, 10 дақиқали оралиқ билан бўялди.

**Натижа:** тўқ қўнғир жигаррангда атипик кардиомиоцитларнинг траекторияси ва тузилиши аниқланади. Оч тилла сариқ сариқ рангга сийрак ва дағал толали тузилмалар бўялади.

**Молекуляр генетик текшириш усули. Формалин билан фиксация қилинган ва парафинда қотирилган юрак тўқималари кесма намуналаридан фенол-хлороформ экстракция усули билан ДНКни ажратиши.** Формалиннинг 10% ли буфер эритмаси билан фиксация қилинган ва парафин блокларига ўрнатилган юрак тўқималаридан қалинлиги 3 мкм бўлган 8-10 бўлакчалар тайёрланди. Фенол-хлороформ экстракция усули ёрдамида ДНК ажратиш ўтказилди. Бунинг учун материал намунасига 300 мкл буфер эритма (10 mM TrisHCl (pH=8,0), 0,32 M сахароза, 10 mM EDTA, 0,1 M NaCl, 0,1% Triton X-100) ва қўшимча DTT, SDS ва 0,2% ли концентрацияда протеиназа-К ферменти қўшилди. Кейин улар бир кечада 37°C да ёки 2 соат давомида 60°C да сақланди. ДНК экстракцияси фенол, сўнгра фенол/хлороформ (1:1) ва хлороформ аралашмаси (ҳар бир босқичда икки марта) билан кетма-кет ишлов бериш орқали амалга оширилди. Ўтказилган намуналар икки ҳажмли совутилган 96% этанол билан 0,3 M натрий ацетат билан ювилди, сўнгра -70°C да қолдирилди. Олинган ДНК чўкмаси 80% ли этанол билан ювилиб, спирт тўлиқ буғланиб кетгунча очик ҳавода қуритилди ва 30 ёки 50 мкл икки марта дистилланган сувда эритилди. ДНК препаратлари -70°C да сақланди. Изоляция қилинган ДНК геномининг сифати ва микдори янги авлод Qubit 3.0 (Invitrogen, АҚШ) флюориметрия ёрдамида флюориметрик баҳоланди.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида юрак нуқсонлари бўлган беморларда, илгари юрак нуқсонлари билан боғлиқ бўлган ва ушбу тадқиқотда танланган генларда генетик вариантларнинг пайдо бўлиши назорат гуруҳидаги намуна билан солиштирилди. Назорат гуруҳи намунаси Бухоро вилоятидан бўлган, лекин юрак туғма нуқсони бўлмаган 12 нафар бошқа касалликлардан нобуд бўлганлар (назорат гуруҳи сифатида олинган) билан таққосланди. Барча беморларнинг секвенирланган генетик материалнинг тўлақонли параллел кетма-кетлиги бир хил реагентлардан фойдаланган ҳолда Thermo Fisher Science тизими ёрдамида амалга оширилди. Икки намунадаги аллел частоталар Fisherнинг юқори аниқликдаги критерийси ёрдамида таққосланди.

**Конфокал мултиплексли морфометрия** усулида миокард тўқимасини морфометрик (гистометрик) текшириш учун замонавий рақамли текшириш усулларида фойдаланилди. Ушбу амалиётни бажариш учун NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 JAPAN)да сканер қилинди. Морфометрик текшириш учун юрак тўқимасидан тайёрланган микропрепаратларни микротасвирлар кўринишида икки ўлчамда сканер қилинди. Юрак туғма нуқсонларининг ҳар хил шаклларида юзага келадиган морфологик ўзгаришларни ҳужайралар ва толали тузилмаларнинг бир-бирига нисбати ва эгаллаган майдонларининг ҳажми, иккита текислик бўйича морфометрик ўлчанган катталикларини аниқ бир чегарадаги траекториясини рақамлар орқали ифодалаш учун асос қилиб олинди.

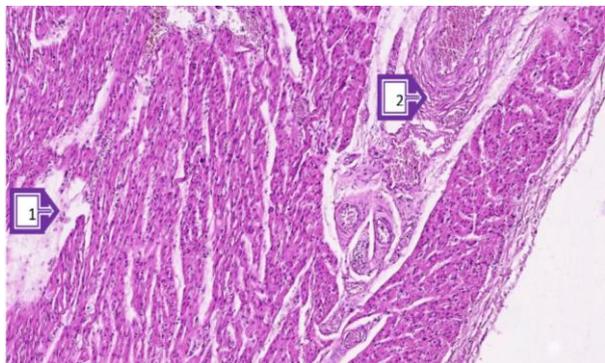
Морфометрик кўрсаткичларни аниқлаш мазкур патологияда миокард, эндокард ва перикард гистиоархитектоникасини ҳажм ва сифатий ўзгаришлар локализациясини аниқлаш учун муҳим ҳисобланади. Миокард тўқима тузилмалари эгаллаган майдони бўйича морфометрик ўзгаришларни

ифодалашда томирлар эгаллаган соҳа, толали тузилмаларнинг морфодинамик ўзгаришини рақамлар орқали ифодалаш орқали олинган кўрсаткичлар таҳлил қилинди. Тўқима компонентларини ўлчашда, 5-7 мкмда олинган кесмалар 20х объективда сканер қилинди. Текширилган микротасвирларни морфометрик дастурий кўрсаткичлар орқали олинган катталиклари мкмда ва % ларда кўрсатилди. Ўрганилаётган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик миқдорини ( $M$ ), ўртача квадратик оғишларни сигма ( $\sigma$ ), ўртача стандарт хатоликларни ( $m$ ), нисбий катталикларни (частота, %) ҳисобга олган статистиканинг вариацион параметрлари ва нопараметрик усулларидадан фойдаланилди. Ўртача катталикларни таққослашда олинган ўлчамларнинг статистик аҳамияти генерал дисперция (F-Фишер мезони) ва тарқалишнинг меъёрларини (Ех мезони бўйича) текширишда хатоликлар эҳтимоллиги (P)ни ҳисоблаган ҳолда Стюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Қўлга киритилган миқдорий маълумотларнинг ўртача арифметик катталиги ва ўртача квадрат хатолик миқдори, ишончлилик кўрсаткичини ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,001$ ) аниқлаш мақсадида статистик ишлов берилди. Сифатий катталиклар учун статистик аҳамияти  $\chi^2$  (хи-квадрат) ва z-мезонлари ёрдамида ҳисобланди. Олинган натижалар таҳлили вариацион қатор статистик таҳлилининг умумий қабул қилинган усулида ўтказилди ва унинг кўрсаткичлари интенсивлиги аниқланди.

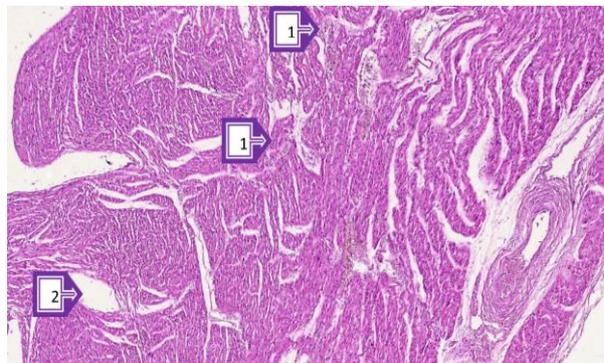
Диссертациянинг «**Юрак туғма нуқсони билан туғилган чақалоқларнинг клиник-анамнестик ва регионал эпидемиологик маълумотларининг таҳлили**» деб номланган учинчи бобида, юрак туғма нуқсони қоринчалараро тўсиқ нуқсонларидан вафот этган чақалоқлар ташкил этади. Жами ЮТНларининг асоратларидан нобуд бўлган 69 та чақалоқлар мурдаси аутопсияси ва 12 та солиштириш учун бошқа касалликлардан вафот этган чақалоқлар аутопсияси олинган. Клиник-анамнестик, патологоанатомик маълумотлари ўрганилган. Оналарнинг бирламчи ҳужжатларида келтирилган амбулатор карта ва касаллик тарихидаги клиник-анамнестик маълумотларни таҳлил қилиш натижасида ҳомиладорлик даврида мавжуд хавф омилларни қуйидаги фоизларда учраганлиги кузатилди. Хавфли омиллардан гестациянинг биринчи уч ойлигида учраган ўткир респиратор вирусли инфекция энг кўп кўрсаткични ташкил қилди, кейинги ўринда анемия касаллиги кўп учраганлиги, ундан кейин кам кўрсаткичда бўлсада цитомегаловирус ва герпес вирус хавфли омил сифатида учраганлиги аниқланди. Кейинги навбатда оналарнинг ижтимоий яшаш шароити бўйича шаҳарда яшовчи аёллар контингенти бўйича, 58,16% қишлоқда яшовчи аёллар 41,84% ташкил этган. Ҳомиладорларни ёши бўйича эса 28-35 ёшли аёллар 55,2% ташкил этди, 36-40 ёшлилар – 44,8% ташкил қилди. Юрак қоринчалар оралиқ девори туғма нуқсони она томонидан ҳомиладорлик вақтида хавфли омиллардан гестациянинг биринчи уч ойлигида ўткир респиратор вирусли инфекция (31,3%), анемия (22,9%), цитомегаловирус (14,6%), герпес вирус (10,9%) учраганлиги аниқланди. Хавфли омил сифатида аёлларнинг ёш гуруҳларидан 28-35 ёшлилар (59,8%), 36-40 ёшлилар (40,2%) ташкил қилди.

Диссертациянинг «**Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқ нуқсонининг морфологик ва молекуляр генетик ўзгаришлари**» деб номланган тўтинчи бобида юрак туғма нуқсонларининг локализацияси бўйича Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқда фиброз тўқимадан ташкил топган мембрананинг ўзига хослиги айнан, морфологик жиҳатдан сийрак толали ва

эластик толали тузилмларнинг рагон тузилиши ва периваскуляр сохаларда кўп миқдорда странгуляцияон кўринишдаги зич ва сийрак толали бириктирувчи тўқималарнинг туғма аномалия сабабли нотекис ва тўлқинсимон кўринишда юзага келиши, хомила ичи ривожланишида, юпқа текис силлиқ юзали мембрананинг шаклланишини издан чиқариши ва макроскопик жихатдан қоринчалараро тўсикнинг мутлақо деформацияланган дағал толасимон кўринишдаги юзаси толали кўринишдаги фиброз тўқиманинг шаклланишига олиб келади.

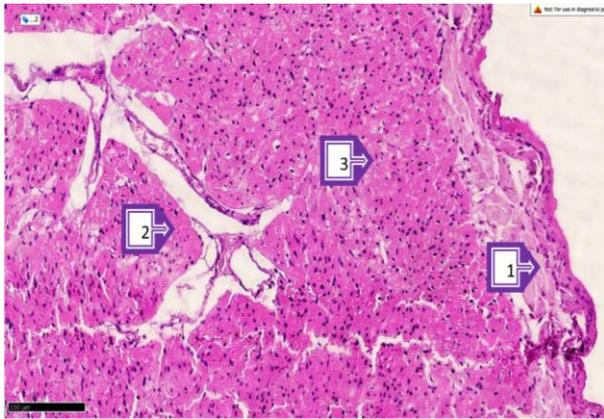


**1-расм. Фалло тетрадаси ўнг қоринча.** Зич дағал толали тузилмлардан ташкил топган, оралиқ шишга учраган (1), чуқур сохалари бетартиб жойлашган дағал толалари фиброз тўқима ва мушак тутамларидан иборат (2). Бўёк: Г-Э. Кат: 10x40.



**2-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча туғма нуқсон-тешигининг юқори девори тўқимасида коллаген толаларнинг ҳар хил шаклда жойланиши (1). Мушак тутамлари оралиғда шишлар аниқланади(2). Бўёк: Г-Э. Кат: 10x40.**

200x катталикдаги кўриш майдонида, синоатриал тугундан тарқалган Бахман (Кис Фляк), Гис тутами магистрал тугунчасининг морфологик жихатларидан бири, тугун атрофида периметриал шишлар, ретикуляр қоплами устида титилишлар ва Бахман тутами (Кис Фляк) марказида толасизланган ва бўккан ўтказувчи йўлларнинг оч аргентофил бўялганлиги аниқланади. Бу эса, Фалло тетрадасида юракнинг барча ўтказувчи тизимидаги толаларнинг тотал зарарланиши юзага келганлигини кўрсатади (1,2-расмларга қаранг). Ўнг қоринча эндокарднинг эндотелиал қаватида кескин ўзгаришлар аниқланмасада, базал мембранаси бўккан, периметри биров нотекис бўлиб, тўқ базофил бўялиши мукоид бўкиш жараёни кечаётганлигини кўрсатади.

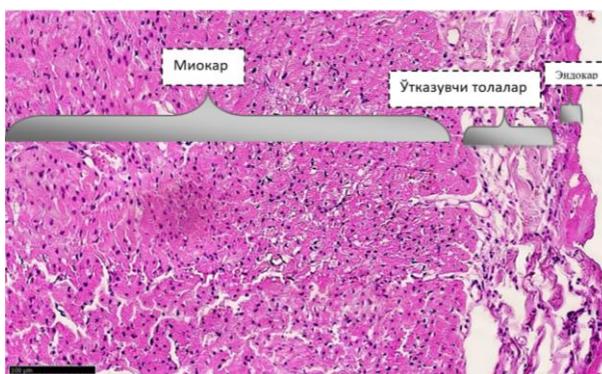


3-Расм. Субвалвуляр соха мушак тўқимаси субэндокард. Пуркинье толаларининг нотекис ва тўлқинсимон ўзгарган ўчоқлари (1), мушак тутамлари оралиғидаги шишлар (2), мушак хужайраларидаги дистрофик ўзгаришлар (3). Бўёқ: Г-Э. Кат: 10x40.



4-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча олд ўрта сохаси миокард тўқимаси. Мушак толалари турлича йўналган, тўлқинсимон кўринишдаги контрактира ўчоқлари (1), оралиқда массив ривожланган шишлар (2). Бўёқ: Г-Э. Кат: 10x40.

Айнан, Фалло тетрадасида атриовентрикуляр тугун локализацияси ва субвалвуляр сохадаги миокарднинг нуқсони сабабли, синоатриал тугундан тарқалувчи Гисс тутамининг асосий ўзагининг аорта клапан субвалвуляр сохасида, тутамнинг ингичкалашиши ва импульсларнинг дефицити юзага келганлиги аниқланади. Албатта, ушбу нуқтада юракни ўтказувчи йўлларини морфологик жихатдан асослашда, ўтказувчи йўлларнинг табиати жихатидан юзаси аргентофил толалар билан қопланганлиги ва импульсларни ўтказувчанлигини инобатга олган ҳолда, кумушли импрегнациялаш гистокимёвий усулидан фойдаландик. Айнан, ушбу усулда ўтказувчи йўлларнинг аксарияти кўнғир қора рангда, ретикуляр тола ва эластик толалар тилла рангда, коллаген толалар ва тўқиманинг бошқа сохалари жигар рангда бўялади.



5-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча субвалвуляр сохаси. Эндокард ҳар хил қалинликда, субэндокардиал сохадан ўтган Гисс тутами ўзаги тутамлари титилган ва оралиққа ўсиб кирган бириктирувчи тўқима ўчоқлари аниқланади. Титилган ва склерозга учраган ўтказувчи йўлларга яқин

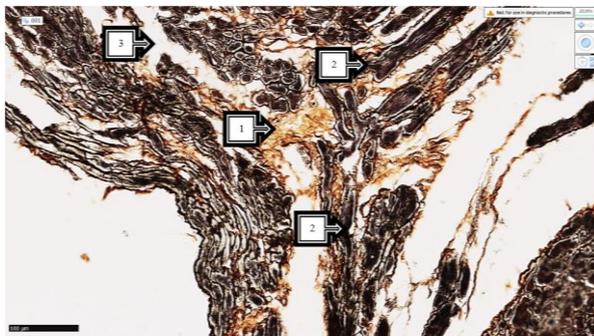


6-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча субвалвуляр сохаси. Эндокардда фиброэластоз (1), субэндокардиал сохада оралиқ шишлар склероз ўчоқлари аниқланади (айнан ушбу сохада ўтказувчи толалар ва Гисс тутамларининг оёқчалари атрофида склеротик ўзгаришлар кескин ривожланган) (2,3),

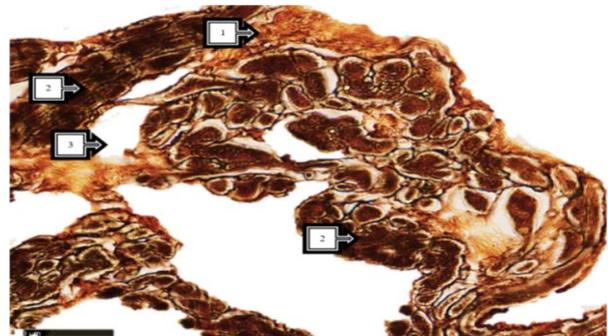
жойлашган кардиомиоцитларнинг хажман кичиклашганлиги ва атрофик ўзгарганлиги аниқланади. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 20x10.

Миокардда миоцитларнинг тутамлари атрофик ўзгарган ва склеротик ўзгарган ўчоқлар аниқланади (4). Бўёқ Г.Э. Ўлчами 20x10.

**Фалло тетрадасида ўтказувчи йўллارнинг гистокимёвий жихатларининг морфологияси.** Фалло тетрадасида юракдаги ўтказувчи йўллари топографик ва гистологик жихатдан табиатини англаш ва ривожланиш нуқсони ўтказувчи йўлларида ҳам гипопластик жараён юзага келаганлигини тасдиқлаш ва морфологик жихатларини ёритиш муҳим ҳисобланади. Ушбу усулда ўтказувчи йўлларининг аксарияти кўнғир қора рангда, ретикуляр тола ва эластик толалар тилла рангда, коллаген толалар ва тўқиманинг бошқа сохалари жигар рангга бўялади. Фалло тетрадасида Синоатриал тугундан тарқалувчи тутамларнинг турли даражада ўзгаришлари, хажмий ва сифатий ўзгаришлари, юрак қоринчаларининг турли сохаларида гипертрофик ва атрофик ўзгаришлар билан намоён бўлади. Жумладан субвалвуляр соҳадаги тешик нуқсонларида Гисс ўзагидан тарқалувчи толаларнинг аксарияти ўнг қоринча томонга тармоқланиб, кам сонли толалар чап қоринчага тармоқланади. Аксарият қоринчаларо тўсиқ нуқсониди, гемодинамик бузилшлар физиологик жихатдан ўнг қоринчада гипертрофиясига олиб келсада, ушбу мушак тутамлари оралиқда ҳам ўзига яраша даражада Пуркине толаларининг ўнг оқчасидан кўп миқдорда ўтказувчи толалар аниқланди.



7-расм. Фалло тетрадасида субвалвуляр соҳаси. Титилган тилла рангдаги коллаген толалар (1), атипик кардиомиоцитларнинг ҳар хил катталиқдаги хажмий ўзгарган тутамлари (2), оралиқда шишлар ва деструкцияга учраган ўчоқлар (3). Бўёқ Кумуш импрегнацияси. Ўлчами 10x10.



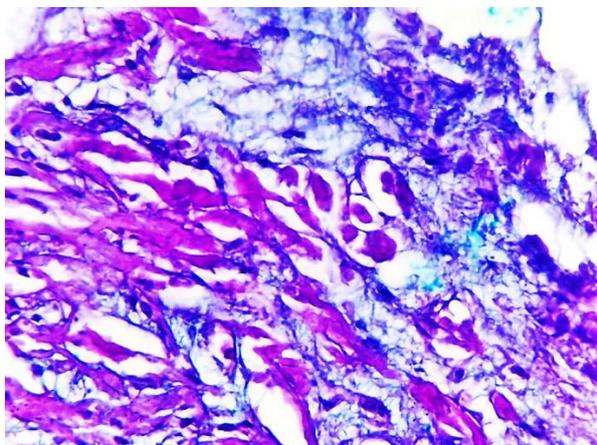
8-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча ва чап қоринчаларнинг субартол соҳасидан олинган тўқима. Ҳар хил қалинликда эластофиброзга учраган эндокард (1), атипик кардиомиоцитларнинг ҳар хил катталиқдаги хажмий ўзгарган тутамлари (2), оралиқда шишлар ва деструкцияга учраган ўчоқлар (3). Бўёқ Кумуш импрегнацияси. Ўлчами 10x10.

Кейинги навбатда гистокимёвий усулнинг ШИФФ бўёқларида амалга оширилди. Тадқиқот натижалари тахлили бўйича, Фалло тетрадасида асосий

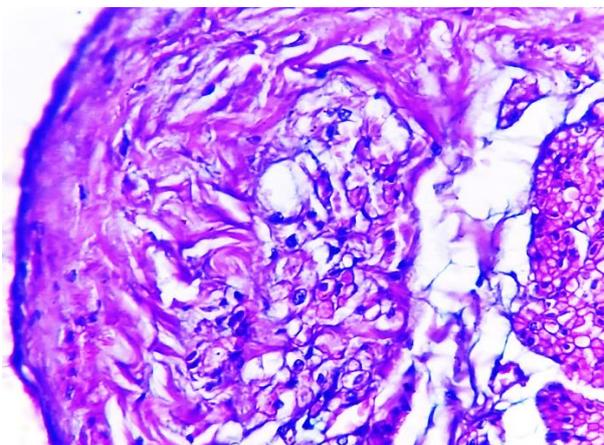
морфологик субстратларнинг тўплами асосан қоринчаларнинг субвалвуляр соҳаси ва нуқсонининг периметрида бўлиб, кескин ўзгаришлар юракнинг ўнг қоринчасининг нуқсон атрофидаги тўқимасида ривожланганлиги аниқланди.

Жумладан, Фалло тетрадасида туғма нуқсон, яъни тешикнинг юқори чегарасини ташкил қилган тўқима бўлакчасидан тайёрланган гистологик препарат ўрганилганда маълум бўлдики, тешикга қараган қисми айлана ва параллел йўналишда жойлашган соха метахромазия феноменига учраган шаклланмаган бириктирувчи тўқима хужайралари, бетартиб жойлашган аргирофил ва эластик толалар, ҳамда яккам-дуқкам жойлашган силлиқ мушак хужайраларидан иборатлиги аниқланди (4.27-расмга қаранг).

Маълумки, бириктирувчи тўқима таркибида дезорганизатсия жараёни ривожланганда оралиқ моддаси таркибида ишқорий мукополисахаридлар ўрнига нордонлари кўп тўпланиши, тўқимада гидротатсия ривожланиши, суюқликлар шимилиб, шишга учраши кузатилади. Буни ҳисобга олган тақдирда, бириктирувчи тўқима таркибида нордон мукополисахаридлар кўп тўпланишини махсус гистокимёвий бўёқ Алциан кўки билан бўяб кўрилганда нордон мукополисахаридлар тўпланган бириктирувчи тўқима кўк-яшил рангга бўялганлиги, бириктирувчи тўқимада моддалар алмашинуви, бузилганлиги, тўқиманинг оқибатида ишқорий мукополисахаридлар ўрнига нордонлари кўп тўпланганлиги аниқланади.



**4.27-Расм.** Фалло тэрадасида ўнг қоринча ва чап қоринчани субвалвуляр соҳасидан олинган миокард. Таркибида ШИФФ мусбат тузилмларнинг тўпланиши ва кучли ривожланган оралиқ шишлар аниқланади. Бўёқ Шифф. Ўлчами 40x10.



**4.28-расм.** Фалло тэрадасида ўнг қоринча ва чап қоринчани субвалвуляр соҳасидан олинган миокард. Таркибида ШИФФ мусбат тузилмларнинг тўпланиши ва кучли ривожланган оралиқ шишлар аниқланади. Бўёқ Шифф. Ўлчами 40x10.

Бу соҳада коллаген толалар тутамлари бетартиб жойлашганлиги, орасидаги хужайралар миқдори ҳам камлиги кузатилади. Ўнг қоринча миокарда мтеаболик бузитлишларнинг давом этиши оарлиқ махсулот-

ларнинг тўпланиши, айнан нордон гликозаминогликанларнинг тўпланиши, сийрак толаларнинг деструкцияси, ўрнида қайта шаклланган тартибсиз жойлашган эластик дағал толаларнинг шаклланганлиги аниқланди. Айнан нордон мукополисахаридларни субвалвуляр соха фиброз тўқимасида ва миокард оралиғидаги бириктирувчи тўқима атрофида тўпланиши, периваскуляр сохаларда ҳам оралиқ шишларнинг шаклланиши билан давом этганлиги ва миокарддаги мушак тутамлари оралиғида ҳам шишиларнинг узок сақланиб туришига олиб келганлиги аниқланди.4.28-расмга қаранг).

Демак, ШИФФ мусбат тузилмларини тўпланиши миокардда гипоксия жараёни давом этаётганлигини ва бу жараён фибробластларнинг пролифератив жараёни стимулланаётганлиги ўз тасдиғини топган.

Фалло тетрадасида ўтказувчи йўллар атрофида кескин фибробластларнинг пролифератив фаолиги оқибатида, функционал типик кардиомиоцитлар атрофи ва атипик миоцитлар периметри бўйича, склеротик ўзгаришлар ривожланиб, юракни автоном қисқарувчанлигидаги синхронлик қўйוליшига олиб келади. Натижада, Фалло тетрадаси билан туғилган ва бир ой ичида нобуд чақалоқлар аутопсиясида жами ўрганилган холатларнинг 25-375 да юракдаги атоник ўзгаришларнинг макроскопик белгилари аниқланган.

Бу эса, ўз навбатида, Фалло тетрадасининг шаклланишида нуқсон нафақат мушакларда балки ўтказувчи йўлларда ҳам ривожланишини ва бу ўзгаришлар, микроскопик текширувларда ўз тасдиғини гистокмиёвий текширишлар орқали ҳам топганлигини кўрсатади.

**Фалло тетрадасида нуқсон атрофи тўқимасида ривожлана-диган морфометрик ўзгаришлари**

Фалло тетрадасининг асосий морфофункционал жиҳатллари: ўнг қоринча гипертрофияси, қоринчалараро тўсиқ нуқсони, юракни дестра позицияси ва ўнг қоринчадан чиқувчи ўпка томирининг стенозидан иборатлигини инобатга олиб айнан, ўнг қоринча нуқсон атрофи, ўнг ва чап қоринча миокард таркибий қисмларининг бир бирига таққослама жиҳатлари ўрганилди.

Юқорида келтирилган гистологик кесмалардан тайёрланган микропрепаратларни 200 марта катталаштирилган ўлчамда юза текислиги бўйича 12 тадан кам бўлмаган микротасвирлар бўйича NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN да ишлаб чиқарилган ва QuPath-0.5.0 (console)+ImageJ дастурий таъминотларидан фойдаланилди)да сканер килинди. Олинган микротасвирларда тўқиманинг хужайравий, толали тузилмалари, қон томирлар ва оралиқ шишларнинг қанчалик даражада ривожланганлиги рақамларда ифодаланди. Толали тузилмалар, хужайралараро субтансия, кардиомиоцитларнинг қалинлиги, чандиқланган майдонинг сатҳ юзаси, назорат гуруҳига нисбатан таққосланди. Фалло тетрадасида нуқсон атрофидаги миокардда репаратив регенерацияга учраган хужайралар атрофида шаклланган дағал толали тузилмаларнинг траекторияси, хажмий ва миқдорий кўрсаткичларини ўрганиш мақсадида амалга оширилди. Олинган натижалар фоизларда ва мкм ларда келтирилди.

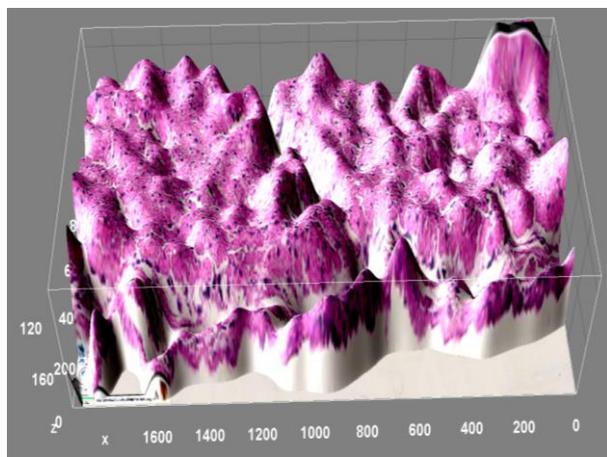
Ўрганилаётган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик миқдорини ( $M$ ), ўртача квадратик оғишларни ( $\sigma$ ), ўртача стандарт ҳатоликларни ( $m$ ), нисбий катталиқларни (учраш даражаси,%) ҳисобга олган статистиканинг вариатсион кўрсаткичлари ва нопараметрик усулларида фойдаланилди. Ўртача катталиқларни таққослашда олинган ўлчамларнинг статистик аҳамияти генерал дисперсия ( $F$ -Фишер мезони) ва тарқалишнинг меъёрларини (екссесс мезони бўйича) текширишда ҳатоликлар эҳтимоллиги ( $P$ )ни ҳисоблаган ҳолда Стюдента ( $t$ ) мезони бўйича аниқланди. Қўлга киритилган миқдорий маълумотларнинг ўртача арифметик катталиги ва ўртача квадрат ҳатолик миқдори, ишончлилик кўрсаткичини ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,001$ ) аниқлаш мақсадида статистик ишлов берилди. Сифатий катталиқлар учун статистик аҳамияти  $\chi^2$  (хи-квадрат) ва з-мезонлари ёрдамида ҳисобланди. Олинган натижалар тахлили вариатсион қатор статистик тахлилнинг умумий қабул қилинган усулида ўтказилди ва унинг кўрсаткичлари интенсивлиги қуйидаги формулалар ёрдамида аниқланди: Ўртача арифметик миқдор ( $M$ ): (1), бу эрда:  $M$  – ўртача арифметик миқдор,  $n$  – вариатсион қатордаги кузатувлар сони;  $X$  – алоҳида кузатувлар қиймати;  $i$  – кузатувлар рақами; стандарт ҳатоликлар ( $\sigma$ ): (2), бу эрда:  $\sigma$  – стандарт ҳатолик,  $\Pi$  – умумий танланганлар орасидаги бир турни кузатишлар сонининг ҳиссасини кўрсатувчи гуруҳлардаги интенсив кўрсаткич.

$\sigma = \sqrt{((X_1 - M) + \dots + (X_n - M)) / (n - 1)}$  бу эрда:  $\sigma$  - стандарт оғиш,  $x_1$  – алоҳида кузатувлар қиймати;  $M$  – ўртача арифметик;  $n$  – вариатсион қатордаги кузатувлар сони. Ўрганилаётган кўрсаткичлар бўйича мос келиш даражаси 5%дан ( $P < 0,05$ ) ошмаганида натижалар ишончли ҳисобланади.

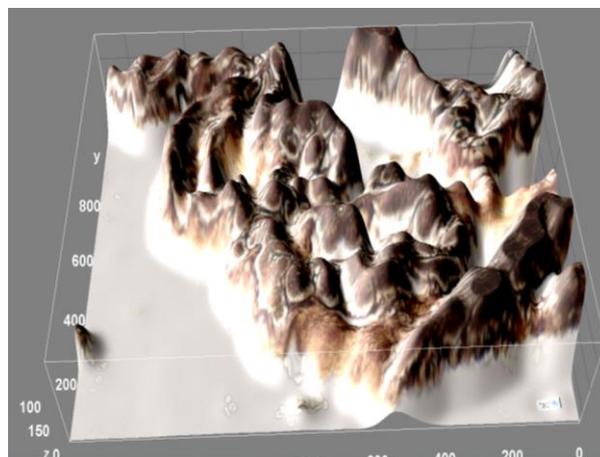
Олинган натижалар тахлили бўйича, назорат гуруҳида миокард паренхимаси ( $82,16 \pm 5,14$ ) миокард интерстицийси ( $18,76 \pm 1,33$ ) ни ташкил этса, бу нисбат юрак туғма нуқсонининг оғирлик даражасига қараб гипертрофияланган кардиомиоцитларнинг ҳажмига қараб, турлича даражада 25-82% нисбатгача ўзгариши миокард паренхимасини ташкил этувчи майдонинг морфофункционал жиҳатдан зўриқишига қараб белгиланади. Касаллик оғирлигига қараб, миокард стромасини дағал толали тузилмалар эгаллаб боради. Натижада миокард таркибини асосий қисми бўлган кардиомиоцитлар камайиши жараёнинг давомийлигига қараб юрак туғма нуқсонларида 35% гачам камайганлиги, ўтказувчи йўлларда функционал тўсиқларнинг такомил топиш жараёни ривожланиб бориши, ўзгаришларга қарама-қарши ҳолда миокард интерстицийсида мезенхимал тузилмалардан фибробластлар, хар хил даражада ангиогенез ўчоқлари, сийрак ва дағал толали тузилмалар кўпайиб майдоннинг 41% гачам бўлган қисмини эгаллаганлиги маълум бўлди.

Фалло тетрадасида, қоринчалараро тўсиқ юқори соҳаси миокардда юзага келган репаратив регенерациянинг динамикада юзага келадиган морфологик ўзгаришларнинг сифат ва миқдорий кўрсаткичлари жиҳатидан қуйидагилар аниқланди. Дағал толали тузилмаларнинг текис юмалоқ шаклдан зигзагсимон тугунча кўринишидаги нотекис сатхли кўринишга келганлиги ва қарийб тўқима таркибини 43-72,7% гача бўлган соҳасини эгаллаганлиги аниқланади. Шу соҳадаги кардиомиоцитлар ядролари ва саркоплазмаси, назорат гуруҳда ядро  $22,16 \pm 1,45$  фоиз, саркоплазма – саркомер  $76,74 \pm 4,34\%$

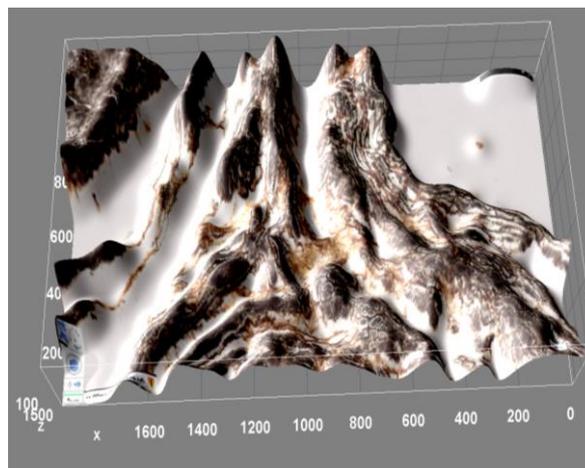
майдонни эгаллаган бўлса, юрак туғма нуқсонларининг комбинациялашган оғирлик даражаси ошиб борган сари, ядронинг ҳажми катталашиб  $28,16 \pm 2,12$  фоизни ташкил этса, саркоплазма  $71,76 \pm 1,16\%$ ни ташкил этиши аниқланди. Бу кўрсаткич дағал толали тузилмалар оралиғида морфофункционал фаол кардиомиоцитларнинг компенсатор гипертрофияга учраганлигини кўрсатади. Саркоплазманинг эгаллаган майдони кичрайиши боришлиги чақалоқларнинг дастлабки 1-ойгачам бўлган муддатида аниқланди. Ядронинг ҳажми касалликнинг оғир шаклига қараб дастлаб катталашини натижасида ўртача 18%га ошганлиги, саркоплазмани эса шунга паралелл равишда эса худди шунчага кенгайганлиги аниқланди. Бу кўрсаткич чақалоқлар янги туғилган пайтда жисмоний зўриқишнинг кучайиши кардиомиоцитларнинг компенсатор механизмларининг 1 ва 2-босқичи бўлган субкомпенсация босқичига ўтишлиги билан изоҳланади. Албатта касалликни кечиши ва жараённинг давомийлиги беморларнинг конституционал ва жинсга боғлиқ ҳолда намоён бўлади.



**4.34-расм.** Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқ субвалвуляр соха миокарднинг хужайравий таркиби. Қизил доирага хужайраларнинг ядролари олинган бўлиб, назорат гурухига нисбатан олинган. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ НАМАМАТ-SU PHOTONICS/ 431-3196 JAPAN)да сканер килинди.



**4.35-расм.** Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқ субвалвуляр соха миокарднинг хужайравий таркиби. Қизил доирага хужайраларнинг ядролари олинган бўлиб, назорат гурухига нисбатан олинган. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ НАМАМАТ-SU PHOTONICS/ 431-3196 JAPAN)да сканер килинди.



**4.36-расм.** Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқ субвалвуляр соха миокарднинг хужайравий таркиби. Қизил доирага хужайраларнинг ядролари олинган бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан олинган. NanoZoomer (REF C1314021.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/ 431-3196 JAPAN)да сканер килинди.

**4.38-расм.** Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқ субвалвуляр соха миокарднинг хужайравий таркиби. Қизил доирага хужайраларнинг ядролари олинган бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан олинган. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/ 431-3196 JAPAN)да сканер килинди.

Миокард томирлари эгаллаган майдон ва томирлар девори қалинлиги гистоскан NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 JAPAN)да олинган маълумотлар таҳлили бўйича, томирлар майдони назорат гуруҳида  $5116,21 \pm 162,1$  шартли сонлар миқдорига тенг бўлган бўлса, юрак туғма нуқсонларининг оғир шаклида ушбу кўрсаткичлар гипертрофияланган кардиомиоцитлар ва стромада толали тузилмаларнинг кўпайиши ҳисобига қон томир эгаллаган майдоннинг улуши турлича миқдорда ўзгарди. 1-ойлик чақалоқлар юраги ўнг қоринчаси субвалвуляр соҳасида, ушбу кўрсаткич  $6217,12 \pm 106,32$  га тенг бўлса, худди шу соҳасини чап қоринчага қараган юзасида  $3416,27 \pm 132,16$  га тенг бўлганлиги аниқланди. 3-4 ойлик чақалоқларда ўнг қоринчада  $5217,14 \pm 104,2$  га тенг бўлса, худди шу соҳанинг ўнг қоринча юзасида  $4001,110 \pm 101,3$  га тенг бўлгани аниқланди.

**Миокарднинг субвалвуляр соҳаси морфодинамик ўзгаришлар бўйича морфометрик кўрсаткичлари**

Миокардни таркибий тузилмалари	Назорат гуруҳи	30 кунгачам бўлган муддат	90-180 кунлик муддат
Миокард паренхимасининг умумий ўртача эгаллаган майдони	$82,16 \pm 5,14^*$	$86,16 \pm 1,12$	$84,15 \pm 2,01$

Юракни ўнг қоринча миокарди эгаллаган майдон	72,14±12,45	88,12±1,54	82,01±1,19
Юракни чап қоринча миокарди эгаллаган майдон	82,25±10,11	70,11±2,01	71,16±1,19
<b>Миокард интерстицийси майдони (толали тузилмлар)</b>	17,74±1,33*	13,84±1,23	15,85±1,96
Кардиомиоцит ядроси	28,16±2,12 *	14,88±1,06	15,85±1,82
Саркоплазма-саркомер %	71,76±1,16	72,11±3,21	74,16±3,10
Томир умумий майдони шартли бирлик	5116,21±162,1 *	4098±103**	5016±114**
Кардиомиоцитларнинг диаметри мкм	29-37мкм	56 мкм	66,8мкм
Дағал толаларнинг эгаллаган майдони % ларда	8-16,2%	14,8-17,2%	16,8-20,16%

Изоҳ:\* – фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (\* –  $P<0,05$ , \*\*\* –  $P<0,001$ ).

### 4.3-жадвал

#### Фалло тетрадасида ўтказувчи йўллarning миокард таркибининг морфометрик кўрсаткичлари

№		Миокард таркиби тузилмалари 83000 мкм <sup>2</sup>						P
		Ўнг қоринча субвалвуляр соҳаси олд юзаси. Бўйлама кесим юзаси		Ўнг қоринча ўрта олд юзаси бўйлама кесим юзаси		Ўнг қоринча орқа юзаси бўйлама кесим юзаси		
		Типик кардиоми оцитлар	Атипик кардиоми оцитлар	Типик кардиоми оцитлар	Атипик кардиоми оцитлар	Типик кардиоми оцитлар	Атипик кардиоми оцитлар	
1	Фалло тетрадасида	895,21±11,2	47325,32±301,16	912,21±13,01	51616,23±272,02	899,16±1,03	49313,12±198,05	0,01
2	Меёрдаги миокард	408,11±13,2	18422,13±245,05	506,22±23,17	19425,46±305,15	504,4±26,11	17964,23±279,13	0,01

Изоҳ:\* – фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (\* – P<0,05, \*\*\* – P<0,001).

Бу кўрсаткич орқали ўнг қоринча субвалвуляр соҳасида дағал толали тузилмаларнинг кўп миқдорда такомил топаётганлиги ва юракда кардиосклероз ўчоғи сабабли, ўтказувчи йўллarning кескин ўзгариши билан бирга давом этаётганлигини англатади.

**Юрак туғма нуқсонларини молекуляр генетик текшириш натижалари.** Тадқиқот ишида Фалло тетрадасини молекуляр генетик жихатларини ўрганишда, Республика Болалар миллий марказида Ўзбекистон Туркия ва Ўзбекистон Корея орасидаги ўзаро келишилган битимга асосланган наслий касалликларнинг молекуляр генетик мутациялари ва хромосом касалликлари лабораториясида турк генетик мутахассисси Erhan AÇAR билан биргаликда 2023 йилда амалга оширилди. Юрак тўқимасидан олинган кесмаларни молекуляр генетик текширишда (Human Genome hg19/GRCh37, RefSeq (выпуск 61), dbSNP (v147), 1000 Genomesphase3, gnomAD, фойдаланилди. Фалло тетрадасини аниқлашда қуйидаги мутаген генлар вариацияси аниқланди: CITED2, ZFPM2, айнан ушбу генларнинг ўзгариши Фалло тетрадасини ривожланишига олиб келиши аниқланди. Фалло тетрадаси ўзи мустақил холда аутосом доминант типда хромосома касалликлари билан биргаликда ҳам 1:7000 нисбатда учрайди. Бу эса, мамлакатимизда ўртача йилига 83 та холат аниқланиб, шулардан атига 25 холат молекуляр генетик текширувларда ўтказилади (4.4-жадвал).

Текширувларда JAG1 гени ҳам аниқланди. Бу эса, ҳар бир беморни молекуляр генетик текширишлиши заруратини тақозо этиб, in situ шароитида, флуоресцент гибридлаш текширувида, 22q11 хромосом делециясини аниқлашни талаб этади. Айнан юрак туғма нуқсонини молекуляр генетик

жихатларини ўрганишда микро РНК кодланмайдиган 22 та турини мавжудлигини кўрсатиб, айнан ушбу имкро РНК нинг турли комбинациядаги реализацияси барча турдаги юрак нуқсонларини юзага келиши таъминлайди NOTCH1, NOTCH2, GATA3, GATA5, GATA6, ZFPM2, HAND, NKX2-3, NKX2-5, NKX2-8, TBX1, TBX2, TBX3, TBX5, TBX18, TBX21, HEY1, HEY2, MEF2C и FOXP1. (4.4-жадвалда келтирилган). Айнан ушбу генларнинг аксарияти эмбрионал ривожланишнинг 8-12 хафталигида кардиогенез жараёнида зарур бўлган онтогенез компонентларини кодлайди. Шундан келиб чикиб, хомиладорлик пайтида, она қонида ушбу генларни аниқланиши юрак туғма нуқсонларини турли хили ривожланаётганлигини кўрсатади. Бу эса, хомила ичи ривожланишида ноинвазив пренатал ташхислаш жараёнини янги босқичга олиб чиқади (4.5-жадвал).

## 2-жадвал

### Фалло тетрадасининг хромоса аномалиялари билан биргаликда келиши

Ген	Хромосома	Касаллик
47,XX/XY	+13	Патау синдроми
47,XX/XY	+18	Эдварс синдроми
47,XX/XY	+21	Даун синдроми

Таҳлиллар Agilent SurePrint G3 Human CGH Microarray Kit, 8x60K (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) олигонуклеотид платформаларида амалга оширилди. Шунинг таъкидлаш лозимки, қиёсий геном чагиштириш усулининг ривожланиши кўплаб генетик жихатдан аниқланган чақалоқлардаги касалликларининг асосини ташкил этувчи геном ўзгаришлари билан таққосланиб, ўрганишларда сезиларли ўзгаришлар инобатга олинди ва натижалар таҳлили амалга оширилди.

**Демак,** Фалло тетрадасини аниқлашда қуйидаги мутаген генлар вариацияси аниқланди: CITED2, ZFPM2, айнан ушбу генларнинг ўзгариши Фалло тетрадасини ривожланишига олиб келиши аниқланди.

5 хромосоманинг NKX2-5 генининг rs397516908 CCG>AT локусида жойлашган null CCG AT позицияга транскрипцияси оқибатида 90% ҳолатда юракнинг субвалвуляр ва атриовентрикуляр соҳаси клапанлар асоси юзаларидаги шаклланишни бузилиши билан намоён бўлиши аниқланди.

Фалло тетрадасида асосан ушбу GATA4, NKX2-5, NOTCH1, TBX1, MYH6 генларнинг мутацияси сабали ривожланиши аниқланди. Бу эса, Ф алло тетрадасини юзага келишида мурқаб таркибли генлар комбинациясини турли локусларда мутацияга учраши ва бир бирини потенциаллаштириши оқибатида юзага келиши аниқланди. Айнан, шу генларни пастмолекуляр титрлари она қонида ёки генлар транскрипцияси она оғиз лунж эпителийсида ҳам аниқланди. Бу эса, Фалло тетрадасини эрта ташхислаш учун, хомиладорликни илк даврларида 7-12 хафталик муддатда аниқланиб, таргет панел орқали қиммат усулда даволаш имкоини беради. Энг олтин усуллардан бири бўлган эрта ташхислаш учун,

никохланувчилардан аёлларнинг қони ёки лунж эпителийсидан олинган материал асосида ташхислаш мумкинлиги кўрсатади.

## ХУЛОСАЛАР

«Болаларда юрак туғма нуқсони бўлган фалло тетрадасинг патологик анатомияси ва молекуляр генетик жиҳатлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Чақалоқларда юрак қоринчалараро туғма нуқсонининг хавф омиллари сифатида она томонидан ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида ўтказилган инфекция таъсирлар ЎРВИ, цитомегаловирус ва герпес вирусли инфекция таъсири юқори кўрсаткичларга эгаллиги аниқланди.

2. Туғма нуқсон қоринчалар оралиқ деворининг мембраноз қисмида 80,9%, мушакли қисмида 11,17% ва трабекуляр қисмида 7,93% ҳолларда жойлашганлиги, нуқсон катталиги аорта диаметридан катта бўлиши 42,1%, аорта диаметрининг ярмичалиги 29,6%, 1/3 қисмига тенглиги 18,7% ҳолатларда аниқланди.

3. Қоринчалараро тўсиқ нуқсони перимембраноз турида, GATA-4 транскрипция учун жавобгар геннинг мутацияси аниқланди. GATA-4, 8p23.1-G296S, S52F, 1075delG-S-1 локациядаги ген мутацияси, юрак стромасида мезодермал тўқиманинг ривожланишдан орқада қолганлигини кўрсатади. Айни ушбу ген мутациясини она қони орқали эрта ташхислаш ёки скрининг қилиш юрак туғма нуқсони билан дунёга келадиган чақалоқларни олдиндан ташхислаш ва касалликни олдини олишда муҳим аҳамият касб этиши аниқланди.

4. Юрак туғма нуқсони мушакли шаклидаги ўзгаришларни молекуляр генетик жиҳатларини ўрганишда кейинги фаза бўлган, СҮР1В1 генининг Р 450 цитохром монооксигенезалар оиласига кирувчи варианты бўлиб, юрак туғма нуқсони қоринчалараро тўсиқ дефектини мушакли типиде аниқланадиган нуқтали мутацияси Val432Leu гени СҮР1В1 ва G590A генларининг NAT2 маркернинг мутацияси нуқсон ривожланганлигини тасдиқлайди.

5. Юрак туғма нуқсонларини постнатал онтогенезида миокардда кардиомиоцитлар ядроси ва саркоплазма эгаллаган майдонларни морфометрик текшириш ўлчовлари, назорат гуруҳда ядро  $28,16 \pm 2,12$  фоиз, саркоплазма – саркомер  $71,76 \pm 1,16$  % майдонни эгаллагани аниқланди. Ушбу кўрсаткичларнинг ошиб бориши, юрак туғма нуқсонларининг қоринчалараро тўсиқ мембраноз шакли оғирлик даражаси кўринишида бўлиб, ядро  $14,88 \pm 1,06$  фоизни ташкил этса, саркоплазма  $72,11 \pm 3,21$  фоизни ташкил этиши аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
PhD.04/30.09.2020.Tib.122.01 ПРИ ФЕРГАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ  
ИНСТИТУТЕ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**НИЗАМОВ ХУШНУД ШУХРАТОВИЧ**

**ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО У ДЕТЕЙ С  
ВРОЖДЁННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА**

**14.00.15 -Патологическая анатомия**

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

**ФЕРГАНА – 2025**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в ВАК при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под номером V2024.1.PhD/Tib4299.**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации размещен на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) на сайте Ученого совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Эшбаев Эркин Абдухалимович</b> доктор медицинских наук доцент
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Расулов Хамидулло Абдуллаевич</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Рейимназарова Гулсара Жамаловна</b> кандидат медицинских наук, доцент
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Бухарский государственный медицинский институт</b>

Защита диссертации состоится на разовом заседании Ученого совета Ферганского медицинского института общественного здравоохранения, к.м.н. 30.04.2020г. (Адрес: 150100, г. Фергана. ул. Новый Турон 2-а. Тел: (+99895) 400-01-14, факс (99873) 245-59-07 e-mail: [info@fjsti.uz](mailto:info@fjsti.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Центре информационных ресурсов Ферганского медицинского института общественного здравоохранения (зарегистрирован под номером \_\_\_\_\_). (Адрес: 150100, г. Фергана. ул. Новый Турон 2а. Тел.: (+99895) 400-01-14, /факс (99873) 245-59-07 e-mail: [info@fjsti.uz](mailto:info@fjsti.uz)).

Автореферат диссертации распределено в 2024 г. « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_.

(2024 год « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ заявление о цифровом реестре).

**А.А.Сидиков**

Председатель разового Научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

**С.А.Шакиров**

Научный секретарь по присуждению ученых степеней, доктор философии по медицинским наукам (PhD)

**Ш.И.Рузиев**

Председатель Научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Тетрада Фалло, являющаяся одним из десяти врожденных пороков сердца в мире, встречается у 0,21-26 из 1000 рождений и составляет 6-7% всех врожденных пороков сердца. Ежегодно в мире на операцию тетрады Фалло тратится в среднем 2,8 миллиарда долларов США <sup>3</sup>. Это означает, что проблема глобальна. Потому что социально-экономическое превосходство развитых стран определяется низким уровнем детской смертности и низкой заболеваемостью материнской патологии в системе здравоохранения. Это означает, что в США и Европе тщательно организован скрининг любых врожденных дефектов. В Российской Федерации и Средней Азии частота встречаемости тетрады Фалло среди врожденных пороков сердца составляет 6-7,2% на 1000 новорожденных. Например, в Республике Узбекистан на паллиативное и радикальное лечение врожденных пороков сердца у новорожденных из государственного бюджета ежегодно выделяется в среднем 1,6-2,8 миллиона долларов США.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинских услуг к требованиям мировых стандартов, в том числе повышение качества диагностики, лечения и профилактики различных соматических заболеваний. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, поставлены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированных услуг населению в сфере первичной медико-санитарной помощи ...». <sup>4</sup>определяется в поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень. На основании этих задач, в том числе, оценить распространенность и патологоанатомическую характеристику врожденных пороков сердца. целесообразно провести исследование по этому вопросу .

В Республике Узбекистан заболеваемость тетрадой Фалло составляет 8-9,7% на 1000 новорожденных, причем из года в год этот показатель увеличивается на 1,4%. Летальность при тетраде Фалло у новорожденных составляет 25-32%, в зависимости от клинико-морфологических особенностей порока она может достигать 50%. Выживаемость малышей до 3 лет составляет 40%, а средняя продолжительность жизни 12-15 лет. С клинико-морфологической точки зрения общий внос проявляется гемодинамическими нарушениями, а у детей раннего возраста завершается переход морфологической адаптации в период ранней декомпенсации и морфофункционального паралича миокарда. Таким образом, ранняя диагностика тетрады Фалло, иммуногистохимические и молекулярно-

---

<sup>3</sup> Ассоциация кардиохирургов ВОЗ 2021. 4-й симпозиум.

<sup>4</sup>Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 « О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы ».

генетические аспекты не охарактеризованы конкретными критериями и требуют дальнейшего изучения.

ПФ-60 Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года « О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы », ПФ-4985 от 16 марта 2017 года «О мерах по совершенствованию скорой медицинской помощи в перспективе» , ПФ от 7 декабря 2018 года – Указы №5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», PQ-3071 №20 от июня 2017 года «Меры по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населения Республики Узбекистан в 2017-2021 годах по», PQ-4049 от 4 декабря 2018 года « О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности судебно-медицинской службы Министерства здравоохранения Республики Узбекистан » и других нормативных правовых актов . Документы, связанные с этой деятельностью . Настоящее диссертальное исследование служит в определенной степени реализации поставленной задачи .

**Соответствие исследований приоритетам развития науки и технологий республики.Связь диссертационной работы с государственной программой или планом научных исследований.**

Тема диссертации включена в план научных исследований СамГМУ.

**Степень изученности проблемы .**

В последние 10 лет в США и странах Европы настоятельно рекомендуется проводить скрининг врожденных пороков беременности и прерывать беременность в случае выявления опасных пороков сердца. В США и Европе он составляет 6-8 на 1000 младенцев, тогда как в странах СНГ средний показатель составляет 12-30 на 1000 младенцев. Такая ситуация создает чрезмерные финансовые проблемы для здравоохранения. По данным современных исследований зарубежных ученых, отсутствуют четкие указания по проспективному анализу данных путем проведения молекулярно-генетических исследований и биопсии тканей сердца перед радикальной коррекцией различных форм врожденных пороков сердца. Это объясняется тем, что тетрада Фалло встречается очень редко, а ее иммуногистохимические и молекулярно-генетические аспекты изучены недостаточно. Но, несмотря на это, Тетрадо изучал стабилизацию Фаллоном морфологических адаптационных реакций к стентированию и паллиативному лечению ( Х.Р. Sandoval 2016). В Российской Федерации морфологические аспекты тетрады Фалло изучены, данных по иммуногистохимическим изменениям очень мало, молекулярно-генетические аспекты не обобщены и анализ по конкретным критериям не приведен. Исраилов Р., Муйдинов О. о врожденных пороках сердца в Узбекистане. В 2023 г. данные о морфологических изменениях врожденных пороков сердца до и после операции изучены с научной точки зрения, однако иммуногистохимические изменения и молекулярно-генетические аспекты еще не изучены.

В Узбекистане над оценкой патоморфологических особенностей изменений различных органов и систем работал ряд авторов

(М.С.Абдуллаходжаева, 2017; Р.И. Исраилов, 2021; К.З. Турсунов, 2022; Д.А. Нишанов и др., 2023), однако Распространенность и патологоанатомические особенности врожденных пороков сердца молекулярно и генетически не изучены.

На основании изложенной информации установлено, что хотя морфологические и морфометрические изменения тетрады Фалло изучены, молекулярно-генетические аспекты этих изменений и их сравнительные показатели не изучены, а также не разработаны конкретные практические и теоретические рекомендации. развитый. По этой причине необходимо проведение данных научных исследований.

**Связь темы диссертации с научными планами вуза, в котором выполнена диссертация.**

Диссертационное исследование к плану научных исследований Самаркандского государственного медицинского института в соответствии с № 005 01.1500216 «Исследование новых возможностей экспертной оценки и объектов судебно-медицинской экспертизы, связанных с функционально-метаболическими и структурными особенностями жизненно важных показателей организма при различных формах экспериментальной патологии, факторах и способах их коррекции» (2018 г.) -2022).

**Цель исследования** — изучить гистохимические и молекулярно-генетические аспекты врожденного порока сердца тетрады Фалло и разработать алгоритм тактики лечения.

**Задачи исследования:**

Анализ клинико-anamnestических данных больных тетрадой Фалло;

Морфологические изменения и гистохимические аспекты миокарда правого и левого желудочков и проводящих путей в тетраде Фалло;

Морфометрические параметры миокарда правого и левого желудочков и проводящих путей в тетраде Фалло;

Разработка рекомендаций на основе изучения молекулярно-генетических аспектов тетрады Фалло и анализа полученных результатов.

**объекта исследования** в Центре патологической анатомии республики были получены аутопсийные медицинские документы и ткани сердца 69 детей, умерших от дефектов межжелудочковой перегородки в 2018-2022 годах.

**Предмет исследования** При оценке распределения врожденных пороков сердца и патологоанатомической характеристики использованы данные, полученные в результате анализа морфологических и морфометрических изменений ткани сердца, отделов и ткани межжелудочковой перегородки детей, погибших от тетрады Фалло и Материалом оценки послужила развитая репаративная регенерация в ткани сердца детей, умерших после процедуры радикальной коррекции.

**Методы исследования.** Для оценки распространенности и патологоанатомической характеристики врожденных пороков сердца использованы морфологические, гистологические, гистохимические,

морфометрические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем.

Практические рекомендации разработаны на основе изученной информации по клинико-анамнестическому анализу больных тетрадой Фалло;

Морфологически установлено, что тетрада Фалло возникает вследствие отсутствия пучка трактов Гисса, проходящего через центральную ось желудочков и желудочков в фатальных случаях острой сердечной смерти;

В тетраде Фалло обнаружено, что ветвление ветвей пучка Гисса, проходящих через центр желудочков, увеличивается в 2,5 раза преимущественно с правой стороны, а типичные кардиомиоциты при этом увеличиваются в 1,5-2,5 раза. область;

Мутации этих генов GATA4, NKX2-5, NOTCH1, TBX1, MYH6 были обнаружены у тетрады Фалло, и было доказано, что эти врожденные дефекты можно диагностировать на основании материала, взятого из крови или эпителия легких беременных.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

Четкие практические рекомендации, основанные на морфологической характеристике и молекулярно-генетических аспектах иммуногистохимических изменений, развивающихся в тетраде Фалло, станут основой ранней диагностики врожденных пороков сердца и разработки четких тактических рекомендаций по борьбе с ожидаемыми осложнениями. При этом критериальные методические рекомендации и алгоритм анализа полученных результатов по морфологическим изменениям станут основой для разработки практических рекомендаций для врачей-патологоанатомов, неонатологов и кардиологов.

**Достоверность результатов исследования основана на научном подходе и практических методах, использованных в работе**, методологической правильности проведенного исследования, адекватном подборе материалов, современности используемых методов, а также взаимодополняемости морфологических, гистологических, гистохимических, морфометрические, молекулярно-генетические и статистические методы анализа врожденных пороков сердца, уникальность оценки распространенности и патологоанатомических характеристик, сравнение с международным и отечественным опытом, заключение, подтверждение полученных результатов компетентными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в наличии факторов риска у матери в тетраде Фалло, увеличении околоплодных вод во время беременности, низкой профессиональной среде в родах и др. При тетраде Фалло это объясняется локализацией дефекта межжелудочковой перегородки и размером отверстия, превышающим или меньшим диаметра аорты, и патоморфологической спецификой окружающей ткани.

Практическая значимость результатов исследования заключается в высокой частоте внезапной сердечной смерти в тетраде Фалло (49%, что

обусловлено аномалией развития пучков Гиса и волокон Пуркина, появлением укороченности, возникновением редкие и грубоволокнистые закупорки, препятствующие распространению импульсов и др.), фибрилляция желудочков, неполное формирование проводящих путей вследствие дефектов, изменения при недостаточности миокарда вследствие асинхронной локализации атипичных кардиомиоцитов на основании данных клинко-морфологического пункта С этой точки зрения, определение тактики лечения практических кардиохирургов и проведение этапной радикальной коррекции при подозрении на глубокие дистрофические и некробиотические изменения на основании данных ЭКГ является основанием для рекомендации паллиативного лечения. В связи с вторичной морфологической адаптацией миокарда после процедуры радикальной коррекции и острой гидропической дистрофией волокон Пуркина в морфофункционально напряженном миокарде актуально предотвращение смертности от послеоперационной острой миокардиальной недостаточности.

**Внедрение результатов исследований.** Результаты исследования основаны на данных, полученных с помощью морфологического, гистологического, гистохимического, морфометрического, молекулярно-генетического и статистического анализа, и были опубликованы методические рекомендации. Методические рекомендации «Патоморфологическая и гистохимическая оценка тетрады Фалло у детей с врожденными пороками сердца» были внедрены в практическое здравоохранение и учебный процесс (одобрено заключением Министерства здравоохранения от 22.10.2024 года, №7 по внедрению научных исследований и их результатов в практическую деятельность), (одобрено заключением Экспертного совета Самаркандского государственного медицинского университета от 7 мая 2024 года, №100).

Первая научная новизна: впервые на основе клинко-anamнестического анализа данных у пациентов с тетрадой Фалло были разработаны практические рекомендации. Внедрение научной новизны в практическое здравоохранение: результаты исследования были внедрены в практику здравоохранения, включая Республиканский патологоанатомический центр и патологоанатомическое бюро Бухарской области. Заключение Министерства здравоохранения от 22.10.2024 года, №7 по внедрению научных исследований и их результатов в практическую деятельность. Социальная эффективность научной новизны: с помощью практических рекомендаций, разработанных на основе клинко-anamнестического анализа пациентов с тетрадой Фалло, становится возможным раннее выявление патологии и эффективное лечение, что способствует снижению дыхательной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений, улучшению эффективности лечения и качества жизни пациентов, а также увеличению продолжительности их жизни. Экономическая эффективность научной новизны: внедрение нового диагностического метода позволяет сократить затраты с 750 000 до 1 200 000 сум. Заключение: клинко-anamнестический анализ данных, полученных у пациентов с тетрадой Фалло, позволяет своевременно и правильно лечить болезнь. Широкое использование научной новизны: результаты, полученные

по теме «Патоморфологическая и гистохимическая оценка тетрады Фалло у детей с врожденными пороками сердца», были внедрены в практику Республиканского патологоанатомического центра и патологоанатомического бюро Бухарской области.

Вторая научная новизна: впервые в патоморфологическом анализе тетрады Фалло выявлено, что в случаях, приводящих к острым сердечным осложнениям и смерти, причиной является недостаточность проводящих путей Гиса, что связано с несформированностью центральных ветвей и пучков, проходящих через область сердца. Внедрение научной новизны в практическое здравоохранение: результаты исследования были внедрены в практику здравоохранения, включая Республиканский патологоанатомический центр и патологоанатомическое бюро Бухарской области. Заключение Министерства здравоохранения от 22.10.2024 года, №7 по внедрению научных исследований и их результатов в практическую деятельность. Социальная эффективность научной новизны: использование научной новизны способствует снижению риска острых сердечных осложнений, улучшению сердечной функции, совершенствованию профилактики и реабилитационных стратегий, а также улучшению качества жизни пациентов и увеличению продолжительности их жизни. Экономическая эффективность научной новизны: внедрение нового диагностического метода позволяет сэкономить до 750 000 сум. Заключение: своевременное выявление недостаточности проводящих путей Гиса, вызывающей острые сердечные осложнения, имеет важное значение для своевременного лечения и предотвращения сердечных заболеваний. Широкое использование научной новизны: результаты исследования по теме «Патоморфологическая и гистохимическая оценка тетрады Фалло у детей с врожденными пороками сердца» были внедрены в практику Республиканского патологоанатомического центра и патологоанатомического бюро Бухарской области.

Третья научная новизна: Впервые было установлено, что в патоморфологическом анализе тетрады Фалло наблюдается развитие блокировки ветвей проводящей системы Гисса, которая в основном происходит на правой стороне, что сопровождается гипертрофией типичных кардиомиоцитов в этой области. Внедрение научной новизны в практическое здравоохранение: Результаты исследования были внедрены в практику здравоохранения, включая Республиканский патологоанатомический центр и патологоанатомическое бюро Бухарской области. Заключение Министерства здравоохранения от 22.10.2024 года, № 7 по внедрению научных исследований и их результатов в практическую деятельность. Социальная эффективность научной новизны: Информация о недостаточности проводящих путей Гисса в области блокады проводящей системы и её связи с острыми сердечными осложнениями позволяет улучшить профилактические меры, снизить частоту острых сердечных осложнений, повысить качество жизни пациентов и улучшить результаты лечения.

Экономическая эффективность научной новизны: Внедрение нового диагностического метода позволяет сократить затраты на лечение, снизив их на сумму от 750 000 до 1 200 000 сум. Заключение: Патоморфологические, гистологические, гистохимические, морфометрические и аналитические данные, полученные в исследовании, позволяют правильно и своевременно диагностировать и лечить заболевания у пациентов с тетрадой Фалло. Широкое использование научной новизны: Результаты исследования по теме «Патоморфологическая и гистохимическая оценка тетрады Фалло у детей с врожденными пороками сердца» были внедрены в практику Республиканского патологоанатомического центра и патологоанатомического бюро Бухарской области.

Четвертая научная новизна: Впервые было установлено, что в патоморфологическом анализе тетрады Фалло выявлена мутация генов GATA4, NKX2-5, NOTCH1, TBX1, MYH6, и эти мутации могут быть диагностированы на основе материала, взятого из крови беременных женщин или эпителия легких. Внедрение научной новизны в практическое здравоохранение: Результаты исследования были внедрены в практику здравоохранения, включая Республиканский патологоанатомический центр и патологоанатомическое бюро Бухарской области. Заключение Министерства здравоохранения от 22.10.2024 года, № 7, по внедрению научных исследований и их результатов в практическую деятельность. Социальная эффективность научной новизны: Применение научной новизны позволяет заранее выявлять пороки сердца у плода, что повышает эффективность хирургического лечения. Также практическое применение этой технологии способствует снижению детской смертности, улучшению здоровья женщин и снижению медицинских рисков, связанных с генетическими заболеваниями в обществе. Экономическая эффективность научной новизны: Внедрение нового диагностического метода позволяет сократить расходы на диагностику и лечение на сумму до 750 000 сум. Заключение: Было изучено значение мутации генов GATA4, NKX2-5, NOTCH1, TBX1, MYH6 в развитии тетрады Фалло. Полученные результаты могут быть использованы для диагностики заболевания. Широкое использование научной новизны: Результаты исследования по теме «Патоморфологическая и гистохимическая оценка тетрады Фалло у детей с врожденными пороками сердца» были внедрены в практику Республиканского патологоанатомического центра и патологоанатомического бюро Бухарской области.

**Апробация результатов исследования** . Результаты исследований обсуждались на 4 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследований.** По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК Республики Узбекистан, в том числе 5 в республиканских и 1 в зарубежных научных журналах.

**Структура и объём диссертации** . Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составил 119 страницы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.**

**введении** обоснована актуальность и необходимость проведенных исследований. Описаны цель, задачи, объект и предмет исследования. Показано, что данные исследования соответствуют приоритетным направлениям развития республиканской науки и техники, выражена научная новизна исследования и его практические результаты. Раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, а также представлена информация о внедрении результатов исследования, опубликованных работах и структурной структуре диссертации.

Диссертация В первой главе, озаглавленной « **Обзор литературы , современная интерпретация патологоанатомических аспектов тетрады Фалло при врожденной недостаточности клапанов сердца у детей** » на основе отечественной и зарубежной литературы рассмотрены этиология, эпидемиология, особенности заболеваемости врожденной недостаточностью клапанов сердца, пороки сердца, исследования, основанные на молекулярно-генетических тестах, а также проводимые морфологические, морфометрические. Приведен обзор литературы, посвященный современному состоянию проблемы изменений . Представлены этиология и патогенез врожденных пороков сердца в механизме развития сочетанного дефекта межотделенного барьера, дефекта межжелудочкового барьера, гипертрофии правого желудочка и декстропозиции сердца с анализом научно-практических данных по морфологии.

диссертации под названием « **Оценка морфологических и морфометрических изменений, происходящих в маточных трубах , молекулярно-генетические аспекты, материалы и методы** » описаны материалы и методы исследования, основанные на клинических материалах и клинических анамнестически-морфологических данных, типах желудочковых дефект перегородки, который является одним из врожденных пороков сердца, сердечная ткань была получена при аутопсии от младенцев, умерших до и после операции по поводу подтвержденного дефекта межжелудочковой перегородки. В Республиканский центр патологической анатомии организованы тела младенцев, доставленные на патологоанатомическое исследование из медицинских учреждений «ИХЛОС», «ЭраМед» и «Акфа Медлайн». Из них в 2018-2022 годах выполнено 69 операций и детей, умерших после операций.

Были взяты выдержки из истории болезни у доставленных в Республиканский центр патологической анатомии. Для проведения исследования использовали следующие методы: анализировали морфологические, морфометрические, молекулярно-генетические, клинико-лабораторные данные. Для гистохимического исследования ткани сердца

использовали гематоксилин-эозин, окраску Шиффа и Ван-Гизона. Импрегнацию серебром также использовали для оценки и анализа морфологических и морфометрических аспектов проводящих путей в левом и правом желудочках.

По каждому случаю вносились сведения, представленные в протоколе патологоанатомического исследования, тщательно изучались амбулаторная карта, анамнез и заключения аутопсии. Информация, связанная с паспортом, такая как место жительства, фамилия отца и матери, возраст, профессия, возраст пациента и все другие сведения были скопированы из истории болезни. В амбулаторной карте была получена информация, например, какие заболевания он имел и получал до поступления в больницу.

Гистологическое исследование ткани сердца гематоксилин-эозином .

2. Для исследования готовые парафиновые блоки и влажный архивный материал промывали в проточной воде в течение 3-4 часов, затем обезвоживали в 70, 80, 90, 96, 100%-ных спиртах и хлороформе и готовили блоки заливкой парафина воском. Парафин в срезах удаляли плавлением ксилола при термостате 57 °C, а затем окрашивали в растворах гематоксилин-эозина для изучения общего гистологического состояния ткани сердца. Срезы толщиной 3-5 мкм готовили из парафиновых блоков на ротационном микротоме. Парафин в срезах удаляли плавлением с ксилолом в термостате 57 °C, затем использовали гистохимические красители для изучения общего гистологического состояния ткани сердца.

**Метод Ван Гисона с использованием пикрофуксина.** Срезы из парафиновых блоков депарафинируют хлороформом и после промывания водой заливают в свежеприготовленный гематоксилин Вейгерта на 3–5 мин. Затем его дважды тщательно промывают в воде, окрашивают в пикрофуксе в течение 2–3 минут и быстро промывают в воде в течение 5–15 секунд. Разрезы проводят в 96° спирте 2 раза по 1-3 минуты. Отбелил карбол-ксилолом и запечатал бальзамом. **Результат:** ядра клеток окрасились синими чернилами, а цитоплазма — фиолетовыми.

**Окрашивание мукополисахаридов реакцией Шиффа.** Депарафинированные гистологические срезы промывали водой и окрашивали в течение 5–10 мин в 0,1%-ном альциановом спирте, смешанном со свежеприготовленным 3%-ным уксусом. Затем его промывали дистиллированной водой и окисляли в 0,5%-ном водном растворе иодноватой кислоты в течение 2-5 минут. Затем обрабатывали реактивом Шиффа в течение 10–15 минут. Их промывали проточной водой и продолжали окрашивать гематоксилином, снова промывали водой, обезвоживали в спирте, просветляли в ксилоле и фиксировали бальзамом. **Результат :** мукопротеины, кислые мукополисахариды окрашивались в сине-синий цвет, нейтральные мукополисахариды окрашивались в розово-красный цвет, ядра окрашивались в синий цвет.

Периферические сети пучков GISS (Пуркина, пучок Джеймса, пучок Кента), которые являются проводящими путями в желудочках и желудочках, окрашивались импрегнацией серебром для оценки их характеристик.

Серебряная краска окрашивалась специальными красками А, В, С последовательно, с интервалом 10 минут.

**Результат:** траектория и структура атипичных кардиомиоцитов определяются темно-коричневым цветом. Разреженные и грубоволокнистые структуры окрашены в светло-золотисто-желтый цвет.

**Молекулярно-генетический метод тестирования. Выделение ДНК методом фенол-хлороформной экстракции из фиксированных формалином и залитых в парафин образцов сердечной ткани.** Из ткани сердца готовили 8-10 срезов толщиной 3 мкм, фиксированных 10% буферным раствором формалина и заливавших в парафиновые блоки. Выделение ДНК осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции. Для этого добавляли 300 мкл буферного раствора (10 мМ ТрисНСl (рН=8,0), 0,32 М сахарозы, 10 мМ ЭДТА, 0,1 М NaCl, 0,1% Тритон X-100) и дополнительно ДТТ, ДСН и фермент протеиназу-К. концентрация 0,2%. Затем их хранили при 37°C в течение ночи или при 60°C в течение 2 часов. Экстракцию ДНК проводили последовательной обработкой фенолом с последующей смесью фенол/хлороформ (1:1) и хлороформом (дважды на каждой стадии). Перенесенные образцы промывали двумя объемами охлажденного 96% этанола в 0,3 М ацетате натрия, затем хранили при -70°C. Полученный осадок ДНК промывали 80%-ным этанолом, сушили на воздухе до полного выпаривания спирта и растворяли в 30 или 50 мкл бидистиллированной воды. Препараты ДНК хранили при -70°C. Качество и количество выделенного ДНК-генома оценивали флуориметрически с использованием флуориметра нового поколения Qubit 3.0 (Invitrogen, США).

На следующем этапе исследования встречаемость генетических вариантов генов, ранее связанных с пороками сердца и выбранных в данном исследовании, у пациентов с пороками сердца сравнивалась с контрольной выборкой. Выборку контрольной группы сравнивали с 12 умершими от других заболеваний (взятыми за контрольную группу) из Бухарской области, но без врожденных пороков сердца. Полностью параллельное секвенирование секвенированного генетического материала всех пациентов проводили с использованием системы Thermo Fisher Science с использованием одних и тех же реагентов. Частоты аллелей в двух образцах сравнивали с использованием точного критерия Фишера.

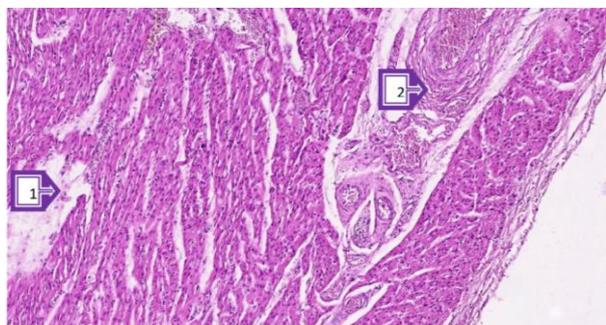
**Конфокальной мультиплексной морфометрии** использованы современные цифровые методы исследования. Эту процедуру сканировали на NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN). Для морфометрического исследования микропрепараты, приготовленные из ткани сердца, сканировали в двух измерениях в виде микрофотографий. Морфологические изменения, возникающие при различных формах врожденных пороков сердца, были взяты за основу для выражения соотношения клеток и волокнистых структур друг к другу и размеров занимаемых ими площадей, морфометрически измеренных величин в двух плоскостях, траектории движения определенный лимит через цифры.

Определение морфометрических показателей важно для определения локализации объемных и качественных изменений гистеоархитектоники миокарда, эндокарда и перикарда при этой патологии. При выражении морфометрических изменений площади, занимаемой тканевыми структурами миокарда, площади, занятой сосудами, анализировали показатели, полученные путем выражения морфодинамических изменений фиброзных структур через числа. При измерении компонентов ткани срезы, сделанные при толщине 5-7 мкм, сканировали объективом с 20-кратным увеличением. Размеры исследуемых микрофотографий, полученных с помощью морфометрических программных индикаторов, указаны в мкм и %. Использовались вариационные параметры и непараметрические методы статистики с учетом среднего арифметического ( $M$ ), среднеквадратического отклонения сигмы ( $\sigma$ ), **средней стандартной ошибки ( $m$ ), относительных значений (частоты, %) изучаемых показателей.** . Статистическую значимость измерений, полученных при сравнении средних размеров, определяли с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ), вычисляя вероятность ошибки ( $R$ ) при проверке общей дисперсии (критерий Г'-Фишера) и норм распределения (по взрывоопасный тест). Статистическую обработку проводили с целью определения среднего арифметического значения и среднеквадратической ошибки полученных количественных данных, показателя достоверности ( $R < 0,05$ ,  $R < 0,001$ ). Статистическую значимость качественных переменных рассчитывали с использованием  $\chi^2$  (хи-квадрат) и  $z$ -критериев. Анализ полученных результатов проводился общепринятым методом статистического анализа вариационного ряда и определялась интенсивность его показателей.

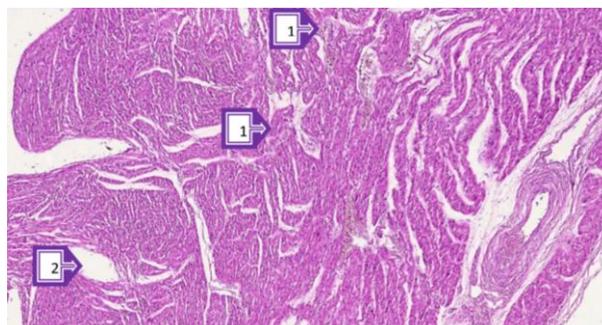
диссертационной работы под названием « **Анализ клинико-анамнестических и регионально-эпидемиологических данных детей, родившихся с врожденными пороками сердца** », дети, умершие от **дефектов межжелудочкового барьера, составлены из врожденных пороков сердца.** Для сравнения получено 69 вскрытий детей, умерших от осложнений ХТЭ, и 12 вскрытий детей, умерших от других заболеваний. Изучены клинико-анамнестические, патологоанатомические данные. В результате анализа клинико-анамнестических данных амбулаторной карты и истории болезни матерей в первичных документах установлено, что факторы риска, имеющиеся во время беременности, обнаружены в следующем процентном соотношении. Среди факторов риска наибольший показатель приходится на острую респираторную вирусную инфекцию в первые три месяца беременности, на следующий Установлено, что анемия является наиболее распространенным заболеванием, за ней следуют цитомегаловирус и вирус герпеса в качестве факторов риска, хотя и в низкой степени. Далее по социальным условиям жизни матерей по контингенту женщин, проживающих в городе, 58,16% женщин, проживающих в селе, составляют 41,84%. 55,2% беременных были в возрасте 28-35 лет, 44,8% - 36-40 лет. Врожденный дефект перегородки стенки желудочков сердца при беременности у матери: острая

респираторная вирусная инфекция в первом триместре беременности (31,3%), анемия (22,9%), цитомегаловирус (14,6%), вирус герпеса (10,9%). Фактором риска были лица 28-35 лет (59,8%), 36-40 лет (40,2%).

Диссертации под названием « **Морфологические и молекулярно-генетические изменения дефекта межжелудочкового барьера в тетраде Фалло**» о локализации врожденных пороков сердца рассмотрены особенности мембраны, состоящей из фиброзной ткани, в межжелудочковом барьере в тетраде Фалло. Фалло – это именно гладкая структура из разреженных волокнистых и эластических волокнистых структур и большое их количество в периваскулярных зонах, появление плотной и разреженной волокнистой соединительной ткани со странгуляционным видом неравномерного и волнистого вида вследствие врожденной аномалии течения. развитие плода, нарушает формирование тонкой плоской гладкой поверхности мембраны, а с макроскопической точки зрения полностью деформированная шероховатая фиброзная поверхность межжелудочкового барьера приводит к образованию фиброзной ткани с фиброзным видом.

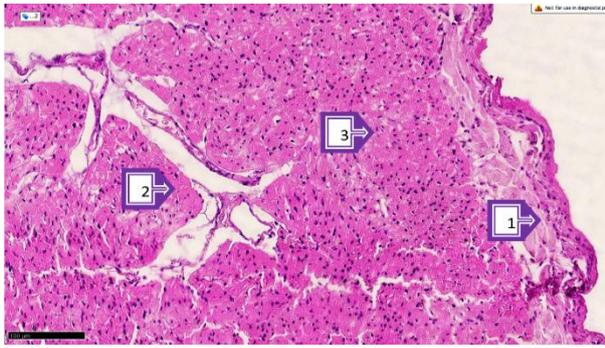


**Рисунок 1.** Затем тетрада правого желудочка. Он состоит из плотных грубоволокнистых структур, перемежающихся отеками (1), грубых волокон с глубокими разветвлениями, расположенных неравномерно, и состоит из фиброзной ткани и мышечных групп (2). Картина: Г-Э. Кровать: 10x40.

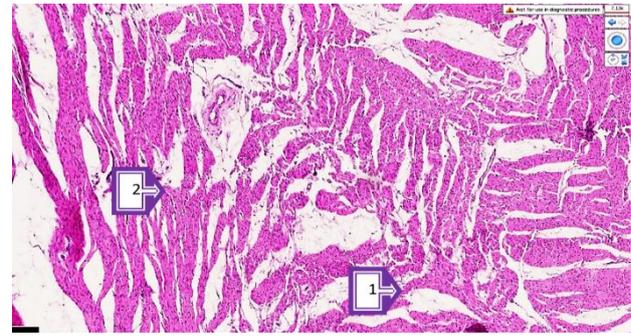


**Рис. 2.** Размещение коллагеновых волокон различной формы в ткани верхней стенки правого желудочка врожденного дефекта-отверстия в тетраде Фалло (1). Опухоли обнаруживаются между группами мышц (2). Картина: Г-Э. Кровать: 10x40.

В поле зрения 200x - один из морфологических признаков Бахмана (Кис флак), отходящий от синоатриального пучка, пучок Гиса - один из морфологических аспектов туловищного пучка, периметрические вздутия при атрофии пучка, воспаления на ретикулярном слое, а в центре пучка Бахмана (Кис флак) определяется яркое аргентофильное окрашивание денервированных и набухших проводящих каналов. Это свидетельствует о том, что в тетраде Фалло произошло тотальное поражение волокон всей проводящей системы сердца (см. рисунки 1, 2). Хотя в эндотелиальном слое эндокарда правого предсердия существенных изменений нет, базальная мембрана набухшая, периметр слегка неровный, базофильное окрашивание ткани свидетельствует о том, что имеет место процесс мукоидного набухания.



Подклапанная ветвь мышечной ткани субэдокарда. Неровные и волнистые участки волокон Пуркинью (1), опухоли между мышечными пучками (2), дистрофические изменения мышечных клеток (3). Окраска: Г-Э. Кровать: 10x40.



В тетраде Фалло ткань правого желудочка кпереди от средней области миокарда. Мышечные волокна представляют собой разноориентированные, волнообразные участки контрактур (1), в отдалении массивно развитые опухоли (2). Картина: Г-Э. Кровать: 10x40.

Именно в связи с локализацией атриовентрикулярного узла и дефектом миокарда в подклапанной ветви в тетраде Фалло определяется основной ствол пучка Гисса, распространяющийся от синоатриального узла в подклапанную ветвь аорты. клапана, происходит истончение пучка и дефицит импульсации. Конечно, в этот момент мы использовали гистохимический метод импрегнации серебром, принимая во внимание тот факт, что поверхность покрыта аргентофильными волокнами и проводимостью импульсов, с морфологической точки зрения проводящих путей сердца. При этом методе большинство проводящих путей имеют буро-черный цвет, ретикулярные волокна и эластические волокна — золотистые, а коллагеновые волокна и другие ветви ткани — коричневый цвет.

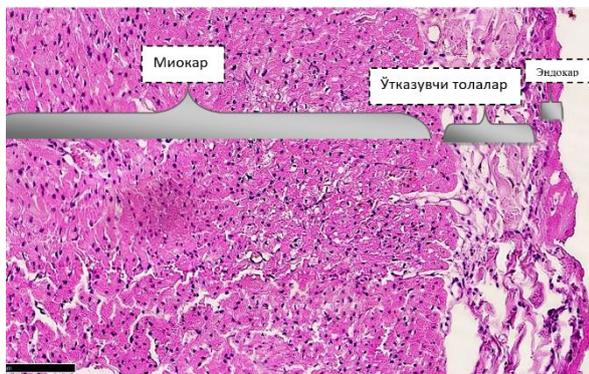


Рис. 5. В тетраде правого предсердия подклапанная область. Эндокард различной толщины, определяются пучки пучков Гисса, проходящие через субэндокардиальную область, и клетки соединительной ткани, проросшие в



6 . Подклапанный синус правого предсердия в тетраде фалла. Фиброэластоз в эндокарде (1), в субэндокардиальном поле выявляются склеротические очаги периферических опухолей (именно в этом поле развились

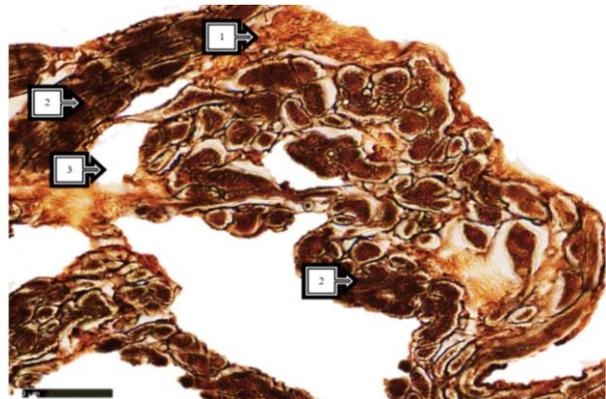
щель. Выявляют уменьшение объема и атрофические изменения кардиомиоцитов, расположенных вблизи закрытых и склерозированных проводящих путей. Бояк Г.Э. Размер 20x10.

склеротические изменения вокруг концов проводящих волокон и пучков Гисса (2,3), в миокарде выявляются очаги атрофических изменений и склеротических изменений в пучках миоцитов (4). Краска Г.Е. Размер 20x10.

**Морфология гистохимических аспектов проводящих путей тетрады Фалло.** Важно понять топографо-гистологическую природу проводящих путей в сердце при тетраде Фалло, подтвердить наличие гипопластического процесса при развитии дефекта проводящих путей и уточнить их морфологические аспекты. При этом методе большинство проводящих путей имеют коричнево-черный цвет, ретикулярные волокна и эластические волокна - золотистые, а коллагеновые волокна и другие ветви ткани - коричневый цвет. В тетраде Фалло наблюдаются разная степень изменений, количественные и качественные изменения пучков, отходящих от синоатриального узла, гипертрофические и атрофические изменения в разных ветвях желудочков сердца. В частности, при дефектах отверстия в подклапанной ветви большая часть волокон, отходящих от ядра Гисса, разветвляется в правый желудочек, а небольшое количество волокон - в левый желудочек. В большинстве случаев дефекта межжелудочковой перегородки гемодинамические нарушения физиологически приводят к гипертрофии правого желудочка, однако между этими мышечными пучками обнаруживается большое количество проводящих волокон из правого пучка волокон Пуркина.



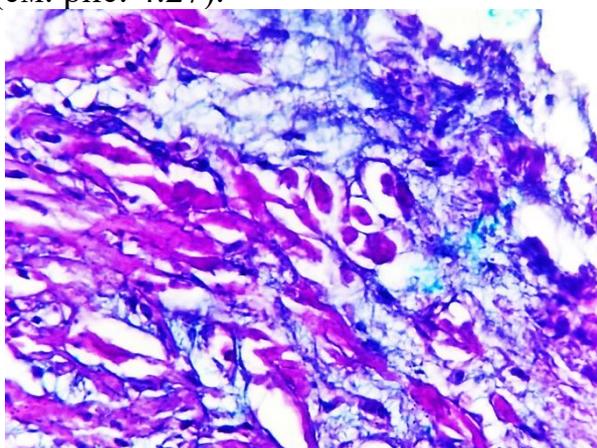
**Рисунок 7.** Подклапанная ветвь тетада фаллоса. Коллагеновые волокна золотистого цвета (1), атипичные кардиомиоциты разных размеров (2), интерстициальные вздутия и очаги деструкции (3). Краска Серебряная пропитка. Размер 10x10.



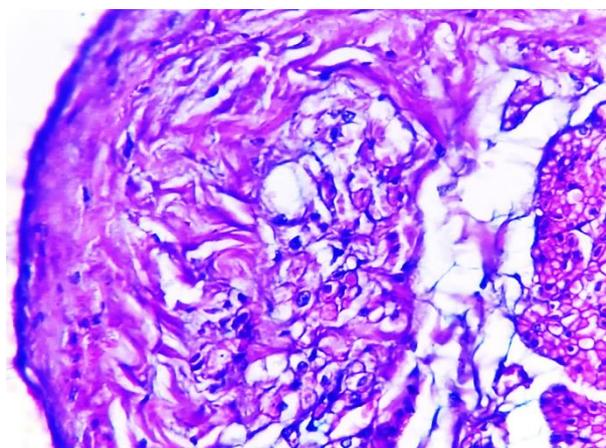
**Рисунок 8.** Ткань субартериальной области правого предсердия и левого предсердия тетада фаллоса. Эндокард подвержен эластофиброзу различной толщины (1), скоплениям атипичных кардиомиоцитов разного размера (2), опухолям и плоскостям деструкции (3). Краска Серебряная пропитка. Размер 10x10.

Далее был проведен гистохимический метод с использованием окраски Шиффа. По анализу результатов исследования установлено, что основные морфологические субстраты при тетраде Фалло находятся преимущественно в подклапанной области желудочков и периметре дефекта, а резкие изменения развились в ткани, окружающей порок правого желудочка сердца.

Например, при изучении гистологического препарата, приготовленного из фрагмента ткани, образующей верхнюю границу тетрады Фалло, было обнаружено, что на участке, обращенном к отверстию, расположенному в циркулярном и параллельном направлении, имеются несформированные соединительнотканые клетки с феноменом Из метахромазии, неравномерно расположенных аргирофильных и эластических волокон, а также разреженной установлено, что она состоит из гладкомышечных клеток (см. рис. 4.27).



**4.27-Рис.** Миокард взят из подклапанной области правого желудочка и левого желудочка при тетраде Фалло. В его составе определяются скопление SCHIFF-позитивных структур и сильно развитые интерстициальные опухоли. Краска Шифф. Размер 40x10.



**Рис. 4.28.** Миокард взят из подклапанной области правого желудочка и левого желудочка при тетраде Фалло. В составе определяются скопление SCHIFF-позитивных структур и сильно развитые интерстициальные опухоли. Краска Шифф. Размер 40x10.

Известно, что при развитии процесса дезорганизации в соединительной ткани вместо щелочных мукополисахаридов в промежуточном веществе накапливаются кислые вещества, в ткани развивается гидратация, всасывается жидкость и наблюдается отек. Учитывая это, в соединительной ткани содержится много кислых мукополисахаридов.

при окраске скопления специальным гистохимическим красителем альциановым синим определяют, что соединительная ткань с накопленными кислыми мукополисахаридами окрашивается в сине-зеленый цвет, обмен веществ в соединительной ткани нарушается, и в результате ткань из щелочных мукополисахаридов накапливается больше кислых мукополисахаридов.

В этой области наблюдается беспорядочное расположение пучков коллагеновых волокон, а количество клеток между ними также невелико. В миокарде правого желудочка обнаружено накопление промежуточных продуктов, накопление кислых гликозаминогликанов, деструкция редких волокон и образование неравномерно расположенных эластичных шероховатых волокон в миокарде правого желудочка. Установлено, что кислые мукополисахариды накапливаются в фиброзной ткани подклапанной ветви и вокруг соединительной ткани между миокардом, продолжаются с формированием интерстициального отека в периваскулярных ветвях и вызывают длительное сохранение отека между мышечными пучками. в миокарде (см. рис. 4.28).

Таким образом, накопление Шифф-позитивных структур подтверждает, что в миокарде продолжается процесс гипоксии и что этот процесс стимулирует пролиферативный процесс фибробластов.

За счет пролиферативной активности фибробластов вокруг проводящих путей в тетраде Фалло развиваются склеротические изменения вокруг функционально типичных кардиомиоцитов и по периметру атипичных миоцитов, приводящие к синхронности вегетативной сократимости сердца. В результате макроскопические признаки атонических изменений сердца были обнаружены в 25-375 случаях, изученных при аутопсии детей, родившихся с тетрадой Фалло и умерших в течение одного месяца.

Это, в свою очередь, свидетельствует о том, что дефект формирования тетрады Фалло развивается не только в мышцах, но и в проводящих путях, и эти изменения подтверждаются при микроскопических исследованиях и гистохимических исследованиях.

### **Морфометрические изменения, развивающиеся в ткани вокруг дефекта тетрады Фалло.**

Принимая во внимание основные морфофункциональные аспекты тетрады Фалло: гипертрофию правого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки, правое положение сердца и стеноз легочной вены, выходящей из правого желудочка, периметр дефекта правого желудочка, сравнительные аспекты правого и левого желудочка. изучали компоненты миокарда желудочков.

NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 производства ЯПОНИИ и QuPath-0.5.0 (консоль)+) на не менее чем 12 микроснимках плоскости поверхности. при 200-кратном увеличении и был установлен сканер. На полученных микрофотографиях цифрами выражали степень развития тканевых клеточных и волокнистых структур, кровеносных сосудов и интерстициальных опухолей. Фиброзные структуры, межклеточное вещество, толщина кардиомиоцитов, площадь поверхности рубцового участка сравнивались с контрольной группой. Репарацию и регенерацию в миокарде вокруг дефекта тетрады Фалло проводили с целью изучения траектории, объема и количественных параметров грубоволокнистых структур, образующихся вокруг пораженных клеток. Полученные результаты были представлены в процентах и мкм.

среднее арифметическое число ( $M$ ), средние квадратичные отклонения ( $\sigma$ ), средние стандартные ошибки ( $m$ ), относительные величины (частота встречаемости, %) изучаемых показателей. Статистическую значимость измерений, проведенных при сравнении средних размеров, определяли по критерию Стьюдента ( $t$ ) путем расчета вероятности ошибки ( $R$ ) при проверке общей дисперсии ( $G$ -критерий Фишера) и критериям дисперсии (по избытку критерий). Статистическую обработку проводили с целью определения средней арифметической величины и среднеквадратической ошибки полученных количественных данных, показателя достоверности ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,001$ ). Статистическую значимость качественных переменных рассчитывали с использованием  $\chi^2$  (хи-квадрат) и  $z$ -мер. Анализ полученных результатов проводился общепринятым методом статистического анализа ряда вариаций, а интенсивность его показателей определялась по следующим формулам: Среднеарифметическая величина ( $M$ ): (1), где:

$M$  - среднее арифметическое значение,  $n$  - число наблюдений в вариационном ряду;

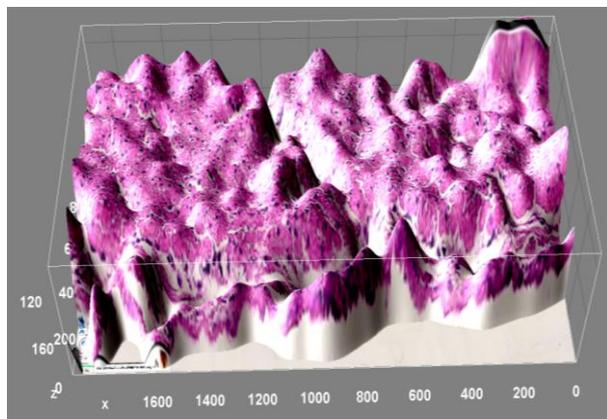
$X$  - ценность отдельных наблюдений;  $i$  – количество наблюдений; стандартные ошибки ( $u_{om}$ ): (2), где:  $u_{om}$  – стандартная ошибка,  $P$  – интенсивный показатель в группах, показывающий долю числа наблюдений одного типа в общей выборке.

$\sigma = \sqrt{((X_1 - M)^2 + \dots + (X_n - M)^2) / (n - 1)}$  где:  $\sigma$  – стандартное отклонение,  $x_1$  – значение отдельных наблюдений;  $M$  – среднее арифметическое;  $n$  – количество наблюдений в ряду с  $n$ -вариантами. Результаты считаются достоверными, если уровень согласия не превышает 5% ( $P < 0,05$ ) по изучаемым показателям.

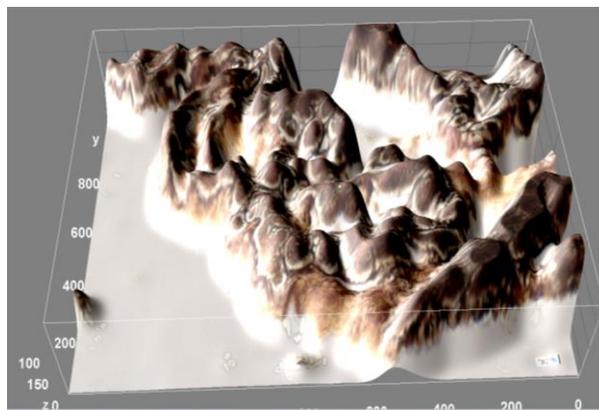
По данным анализа полученных результатов, паренхимы миокарда ( $82,16 \pm 5,14$ ) и интерстиция миокарда ( $18,76 \pm 1,33$ ) в контрольной группе это соотношение варьирует в зависимости от размеров гипертрофированных кардиомиоцитов в зависимости от тяжести врожденного порока сердца. Изменение до 82% определяется морфофункциональным напряжением участка, формирующего паренхиму миокарда. В зависимости от тяжести заболевания строма миокарда занята грубоволокнистыми структурами. В результате при врожденных пороках сердца количество кардиомиоцитов, составляющих основную часть миокарда, сокращается до 35%, в зависимости от длительности процесса развивается процесс улучшения функциональных барьеров в проводящих путях, наоборот. Изменений: фибробласты из мезенхимальных структур в интерстиции миокарда, очаги ангиогенеза в различной степени редки и установлено, что грубоволокнистые структуры занимают до 41% площади.

По качественным и количественным показателям были определены морфологические изменения, происходящие в динамике репаративной регенерации в тетраде Фалло, в миокарде верхней ветви межжелудочкового барьера. Установлено, что грубоволокнистые структуры изменились с плоской округлой формы на зигзагообразный узел с неровной поверхностью и занимают площадь примерно 43-72,7% тканевого состава. В контрольной

группе ядра и саркоплазма кардиомиоцитов занимали  $22,16 \pm 1,45\%$  площади, а саркоплазма - саркомер -  $76,74 \pm 4,34\%$  площади. Установлено, что саркоплазма составляет  $71,76 \pm 1,16\%$  при  $\pm 2,12\%$ . . Этот показатель свидетельствует о компенсаторной гипертрофии морфофункционально активных кардиомиоцитов между грубоволокнистыми структурами. Уменьшение площади, занимаемой саркоплазмой, определяли в период первого мес детей. Установлено, что в результате исходного увеличения в зависимости от тяжелой формы заболевания размеры ядра увеличиваются в среднем на  $18\%$ , на такую же величину увеличивается и саркоплазма. Этот показатель объясняется тем, что увеличение физической нагрузки при рождении детей приводит к стадии субкомпенсации, которая является 1-й и 2-й стадией компенсаторных механизмов кардиомиоцитов. Разумеется, течение заболевания и длительность процесса отражаются на конституциональном и гендерно-зависимом состоянии больных.



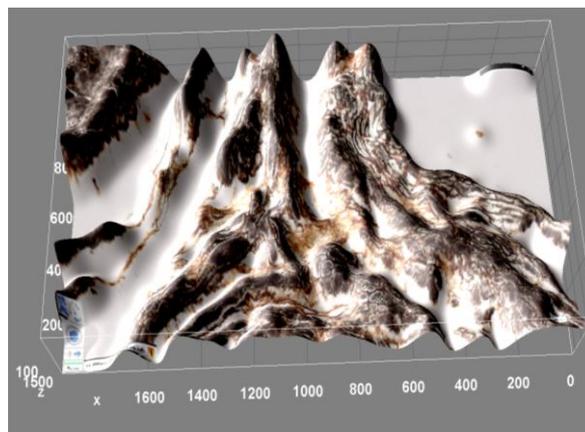
**Рисунок 4.34. Клеточный состав миокарда подклапанной ветви желудочково-межжелудочкового барьера в тетраде Фалло. Ядра клеток в красном кружке сравнивались с контрольной группой. Сканер был установлен на NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТ -SU PHOTONICS/431-3196 JAPAN).**



**Рисунок 4.35. Клеточный состав миокарда подклапанной перегородки желудочков в тетраде Фалло . Ядра клеток в красном кружке сравниваются с контрольной группой. Сканер был установлен на NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТ-SU PHOTONICS/ 431-3196 JAPAN).**



**Рисунок 4.36. Клеточный состав миокарда подклапанной ветви желудочково-межжелудочкового барьера в тетраде Фалло. Ядра клеток в красном кружке сравниваются с контрольной группой. На NanoZoomer был установлен сканер (REF C1314021.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/ 431-3196 JAPAN).**



**Рисунок 4.38. Клеточный состав межжелудочкового барьера подклапанного миокарда Сокс в тетраде Фалло. Ядра клеток в красном кружке сравниваются с контрольной группой. Сканер был установлен на NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN).**

Площади, занимаемой сосудами миокарда, и толщины сосудистой стенки с помощью гистоскана NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN), площадь сосудов в контрольной группе была равна к сумме условных чисел  $5116,21 \pm 162,1$ , если при тяжелой форме врожденных пороков сердца в этих показателях наблюдались гипертрофия кардиомиоцитов и увеличение волокнистых структур в строме, процент площади, занимаемой кровеносным сосудом, изменялся в разной степени. Сердце месячных детей – правый желудочек.

В подклапанной области этот показатель был равен  $6217,12 \pm 106,32$ , а в той же области, обращенной к левому желудочку, он оказался равным  $3416,27 \pm 132,16$ . У детей 3-4 месяцев в правом желудочке он оказался равным  $5217,14 \pm 104,2$ , в правом желудочке -  $4001,110 \pm 101,3$ .

### **Морфометрические показатели подклапанной области миокарда по морфодинамическим изменениям**

<b>Сложные структуры миокарда</b>	<b>Контроль группа</b>	<b>До 30 дней</b>	<b>90-180 дней</b>
Общая средняя площадь, занимаемая паренхимой миокарда	$82,16 \pm 5,14$ *	$86,16 \pm 1,12$	$84,15 \pm 2,01$
Площадь, занимаемая миокардом правого желудочка	$72,14 \pm 12,45$	$88,12 \pm 1,54$	$82,01 \pm 1,19$

Площадь, занимаемая миокардом левого желудочка	82,25±10,11	70,11 ± 2,01	71,16 ± 1,19
<b>Интерстициальный миокард область (волокнистые структуры)</b>	17,74±1,33 *	13,84 ± 1,23	15,85 ± 1,96
Кардиомиоцит ядерный	28,16±2,12 *	14,88 ± 1,06	15,85 ± 1,82
Саркоплазма - саркомер %	71,76±1,16	72,11±3,21	74,16±3,10
Тамир общий условная область единства	5116,21±162,1 *	4098±103**	5016±114**
Диаметр кардиомиоцитов мкм	29-37 микрон	56 мкм	66,8 мкм
Площадь, занимаемая грубыми волокнами, в %	8-16,2%	14,8-17,2%	16,8-20,16%

Примечание :\* - различия контроль группа индикаторы относительно достоверные (\* –  $P < 0,05$ , \*\*\* –  $P < 0,001$  ).

Таблица 4.3

Морфометрические показатели состава проводящих путей миокарда в тетраде  
Фалло

Н ет		Миокард состоит из структур площадью 83000 мкм <sup>2</sup>						Р
		Верхняя поверхность подклапанной доли правого желудочка. Поверхность поперечного сечения		Правое предсердие медиально-латеральная поверхность поверхности продольного среза		Правая височно-дорсальная поверхность, поверхность продольного среза		
		Типичные кардиомиоциты	Атипичные кардиомиоциты	Типичные кардиомиоциты	Атипичные кардиомиоциты	Типичные кардиомиоциты	Атипичные кардиомиоциты	
1	В Тетрада с и Фаллоса	895,21±1,2	47325,32±301,16	912,21±1,301	51616,23±272,02	899,16±1,03	49313,12±198,05	0,01
2	Нормальный миокард	408,11±1,3	18422,13±245,05	506,22±2,3,17	19425,46±305,15	504,4±26,11	17964,23±279,13	0,01

Примечание :\* - различия контроль группа индикаторы относительно достоверно (\* – P <0,05, \*\*\* – P <0,001 ).

Под этим показателем имеется в виду, что в подклапанной ветви правого желудочка в большом количестве развиваются грубоволокнистые структуры, и вследствие очага кардиосклероза в сердце он продолжается вместе с резким изменением путей проводимости.

**Результаты молекулярно-генетического тестирования врожденных пороков сердца.** Турецкий генетик Эрхан Ачар изучал молекулярно-генетические аспекты тетрады Фалло в лаборатории генетических мутаций и хромосомных заболеваний на основе взаимного соглашения между Узбекистаном, Турцией и Узбекистаном-Кореей в Республиканском детском национальном центре. \_был реализован в 2023 году совместно с При молекулярно-генетическом исследовании срезов ткани сердца (Human Genome hg19/GRCh37, RefSeq (выпуск 61), dbSNP (v147), 1000 Genomesphase3, gnomAD были выявлены следующие мутагенные вариации генов при обнаружении тетрады Фалло: CITED2, ZFPM2, изменение этих генов у Фалло. Установлено, что сама тетрада Фалло встречается в соотношении 1:7000 по аутосомно-доминантному типу, и только 25 из них выявляются в молекулярно-генетических тестах в нашей стране.

В тестах также был обнаружен ген JAG1. Это обуславливает необходимость молекулярно-генетического тестирования каждого пациента, требующего выявления хромосомной делеции 22q11 in situ методом флуоресцентной гибридизации. При изучении молекулярно-генетических аспектов врожденных пороков сердца было показано, что существует 22 типа некодирующих микроРНК, а реализация этих микроРНК в различных

сочетаниях обеспечивает возникновение всех видов пороков сердца: NOTCH1, NOTCH2, GATA3, GATA5, GATA6, ZFPM2, HAND, NKX2-3, NKX2-5, NKX2-8, TBX1, TBX2, TBX3, TBX5, TBX18, TBX21, HEY1, HEY2, MEF2C и FOXH1. (перечислены в Таблице 4.4). Большинство из этих генов кодируют компоненты онтогенеза, необходимые для кардиогенеза на 8-12 неделе эмбрионального развития. Исходя из этого, обнаружение этих генов в крови матери во время беременности свидетельствует о развитии различных врожденных пороков сердца. Это выводит процесс неинвазивной пренатальной диагностики развития плода на новый этап (табл. 4.5).

**Таблица 2**

**Сосуществование тетрады Фалло с хромосомными аномалиями**

<b>Генерал</b>	<b>хромосома</b>	<b>Болезнь</b>
47,XX/XУ	+13	синдром Патау
47,XX/XУ	+18	синдром Эдвардса
47,XX/XУ	+21	Синдром Дауна

Анализы проводили на олигонуклеотидных платформах Agilent SurePrint G3 Human CGH Microarray Kit, 8x60K (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США). Следует отметить, что при разработке метода сравнительной гибридизации генома при изменениях генома, лежащих в основе многих генетически детерминированных заболеваний у детей раннего возраста, были учтены существенные изменения в исследованиях и проанализированы результаты.

**Таким образом,** при определении тетрады Фалло были выявлены следующие мутагенные вариации генов: CITED2, ZFPM2 и установлено, что изменение этих генов приводит к развитию тетрады Фалло.

В результате транскрипции нулевой АТ позиции ССГ гена NKX2-5 rs397516908 ССГ>АТ хромосомы 5 установлено, что в 90% случаев подклапанная и атриовентрикулярная ветвь сердца проявляется нарушением формирования поверхностей оснований створок.

Установлено, что тетрада Фалло преимущественно развивается за счет мутации этих генов GATA4, NKX2-5, NOTCH1, TBX1, MYH6. Установлено, что это происходит за счет сочетания генов сложного состава, мутирующих в разных локусах и потенцирующих друг друга при образовании аллотетрады F. Именно, низкомолекулярные титры этих генов были обнаружены в материнской крови или транскрипции генов в материнском эпителии ротовой полости. Это позволяет проводить раннюю диагностику тетрады Фалло, выявление беременности в первые сроки 7-12 недель и дорогостоящее лечение посредством таргетной панели. Для ранней диагностики, которая является одним из самых золотых методов, можно поставить диагноз на основании материала, взятого из эпителия крови или легких замужних женщин.

## ВЫВОДЫ

В результате исследования, проведенного по теме « Патологическая анатомия и молекулярно-генетические аспекты тетрады фаллоса при врожденном пороке сердца у детей », представлены следующие выводы:

1. В качестве факторов риска врожденных пороков сердца у детей раннего возраста установлены высокие показатели инфекционного воздействия матери в первые три месяца беременности, последствий ОРВИ, цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекции.

2. Врожденный дефект располагается в перепончатой части перегородочной стенки желудочков в 80,9%, в мышечной части в 11,17% и в трабекулярной части в 7,93% случаев, размеры порока превышают диаметр аорта - в 42,1%, половина диаметра аорты - в 29,6%, 1 Равенство части /3 обнаружено в 18,7% случаев.

3. При перимембранозном типе дефекта межжелудочкового барьера выявлена мутация гена, ответственного за транскрипцию GATA-4. Генная мутация в локусе GATA-4, 8p23.1-G296S, S52F, 1075delG-S-1 указывает на задержку развития мезодермальной ткани в сердечной строме. Было обнаружено, что ранняя диагностика или скрининг этой генной мутации через кровь матери имеет важное значение для ранней диагностики и профилактики заболевания у детей, рожденных с врожденными пороками сердца.

4. Следующим этапом изучения молекулярно-генетических аспектов изменений мышечной формы врожденных пороков сердца является вариант семейства цитохроммонооксигеназ R 450 гена CYP1B1, точечная мутация Val432Leu гена CYP1B1 и G590A гена CYP1B1. Маркер NAT2 при врожденных пороках сердца, определяющий мышечный тип дефекта желудочкового барьера, подтверждает развитие порока.

5. В постнатальном онтогенезе врожденных пороков сердца при измерениях морфометрического исследования площадей, занимаемых ядрами кардиомиоцитов и саркоплазмой в миокарде, установлено, что в контрольной группе ядро занимало  $28,16 \pm 2,12\%$ , а саркоплазма-саркомер занимал  $71,76 \pm 1,16\%$  площади. Увеличение этих желудочков, мембранозная форма межжелудочковой перегородки при врожденных пороках сердца имеет форму степени тяжести, ядро -  $14,88 \pm 1,06$ . процентов, саркоплазма составила  $72,11 \pm 3,21$  процента.

**BASED ON THE ACADEMIC COUNCIL PhD. 04/30.09.2020.Tib.122.01  
FOR THE AWARD OF ACADEMIK DEGREES IN FERGANA MEDICAL  
INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**NIZAMOV KHUSHNUD SHUKHRATOVICH**

**PATHOLOGICAL ANATOMY AND MOLECULAR GENETIC ASPECTS  
OF CONGENITAL HEART DEFECT - TETRALOGY OF FALLOT IN  
CHILDREN**

**14.00.15 – Pathological anatomy**

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

**FERGANA – 2025**

**The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number V2024.1.PhD/Tib4299.**

The dissertation was completed at Samrkand State Medical University.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and on the "ZiyoNet" Information and Education Portal ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

<b>Scientific supervisor:</b>	<b>Eshbaev Erkin Abduhalimovich</b> Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Rasulov Khamidullo Abdullahievich</b> Doctor of Medical Sciences, Professor <b>Reimnazarova Gulsara Jamalovna</b> PhD in Medical Sciences, Associate Professor
<b>Leading organization:</b>	<b>Bukhara State Medical Institute</b>

Dissertation defense will be held at the one-time meeting of the Scientific Council of Fergana Public Health Medical Institute, Ph.D. 04/30.09.2020.Tib.(Address: 150100, Fergana city. New Turon street 2-a. Tel: (+99895) 400-01-14, fax (99873) 245-59-07 e-mail: [info@fjsti.uz](mailto:info@fjsti.uz)).

The dissertation can be viewed at the Information and Resource Center of Fergana Public Health Medical Institute (registered with the number \_\_\_\_\_). (Address: 150100, Fergana city. Yangi Turon street 2a. Tel: (+99895) 400-01-14, /fax(99873) 245-59-07 e-mail: [info@fjsti.uz](mailto:info@fjsti.uz)).

Dissertation abstract 2024 distributed in « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ .

(digital registry statement in 2024 « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ ).

**Sidikov A.A.**

Chairman of the Single Scientific Council on Award of Scientific Degrees doctor of medical sciences, professor

**Shakirov S.A.**

Scientific Secretary of Single Council on Award of Scientific Degrees, candidate of medical sciences, associate professor

**Ruziev Sh.I.**

Chairman of the seminar of the Single Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of medical sciences, Professor

## **INTRODUCTION (annotation of the Doctor of Philosophy (PhD))**

**The aim of the study** is to study the histochemical and molecular genetic aspects of congenital heart disease tetrad Fallot and to develop an algorithm of treatment tactics.

**Object of the study** Autopsy medical documents and heart tissues of 69 children who died from ventricular septal defects in 2018-2022 were obtained at the Center of Pathological Anatomy of the Republic

### **The scientific novelty of the research is as follows**

Practical recommendations are developed on the basis of the studied information on the clinical and anamnestic analysis of patients with Fallot's tetrad;

Morphologically, it has been established that the Fallot tetrad occurs due to the absence of a bundle of His tracts passing through the central axis of the ventricles and ventricles in fatal cases of acute cardiac death;

In the Fallot tetrad, it was found that the branching of the branches of the Hiss bundle passing through the center of the ventricles increases 2.5 times mainly on the right side, while typical cardiomyocytes increase 1.5-2.5 times. area;

Mutations of these genes GATA4, NKX2-5, NOTCH1, TBX1, MYH6 were found in tetrad Fallot, and it was proved that these birth defects can be diagnosed based on material taken from the blood or lung epithelium of pregnant women.

### **Implementation of research results**

Approbation of the research results . The research results were discussed at 4 scientific and practical conferences, including 2 international and 2 republican scientific and practical conferences.

Publication of research results. 13 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, of which 6 articles have been published in scientific publications recommended for publication of the main scientific results of dissertations of the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan, including 5 in republican and 1 in foreign scientific journals

As a result of the research conducted on the topic "Pathological anatomy and molecular genetic aspects of the phallus tetrad in congenital heart disease in children", the following conclusions are presented:

1. High rates of maternal infectious exposure in the first three months of pregnancy, the effects of ARVI, cytomegalovirus and herpesvirus infection have been established as risk factors for congenital heart defects in young children.

2. The birth defect is located in the membranous part of the septum wall of the ventricles in 80.9%, in the muscular part in 11.17% and in the trabecular part in 7.93% of cases, the size of the defect exceeds the diameter of the aorta - in 42.1%, half the diameter of the aorta - in 29.6%, 1 Equality of part / 3 was found in 18.7% of cases.

3. In the perimembranous type of ventricular barrier defect, a mutation of the gene responsible for GATA-4 transcription was detected. A gene mutation at the GATA-4, 8p23.1-G296S, S52F, 1075delG-S-1 locus indicates a delay in the development of mesodermal tissue in the cardiac stroma. It has been found that early diagnosis or screening of this gene mutation through the mother's blood is important

for early diagnosis and prevention of the disease in children born with congenital heart defects.

4. The next stage in studying the molecular genetic aspects of changes in the muscular form of congenital heart defects is a variant of the cytochromonooxygenase family R 450 of the CYP1B1 gene, a point mutation Val432Leu of the CYP1B1 gene and G590A of the CYP1B1 gene. The NAT2 marker in congenital heart defects, which determines the muscular type of ventricular barrier defect, confirms the development of the defect.

5. In the postnatal ontogenesis of congenital heart defects, morphometric measurements of the areas occupied by cardiomyocyte nuclei and sarcoplasm in the myocardium revealed that in the control group the nucleus occupied  $28.16 \pm 2.12\%$ , and sarcoplasm sarcomere occupied  $71.76 \pm 1.16\%$  of the area. An increase in these ventricles, the membranous form of the interventricular septum in congenital heart defects has the form of severity, the nucleus is  $14.88 \pm 1.06$  percent, sarcoplasm was  $72.11 \pm 3.21$  percent

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation was 119 pages.

**E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I bo'lim (I часть; part I)**

1. Histochemical aspects in the tissue of the components of the right ventricle in the tetralogy of fallot // Tibbiyotda yangi kun ISSN 3292-712X. EiSSN 2181-2187 10(60) 2023. 657-661 b.

2. Фалло тетрадасини молекуляр-генетик текширувлар асосида эрта прогнозлашнинг амалий аҳамияти // Gumanitar va tibbiy fanlar jurnali ISSN: 2181-4007 (print) № 11 (06), 2024. 160-165 b.

3. Фалло тетрадасининг юзага келишидаги морфологик узгаришларнинг гистопатологик жихатлари // Проблемы биологии и медицины 2023, №6 (150) <https://doi.org/10.38096/2181-5674.2023.6> ISSN 2181-5674. 371-375 б.

4. Histochemical aspects in the tissue of the components of the right ventricle in the tetralogy of Fallo // American Journal of Medicine and medical Sciences 2024, 14(6): 1699-1703 DOI: 10.5923/j.ajmms.202414 06.49 C/ 1699-1703

**II bo'lim (II часть; part II)**

1. Фалло тетрадасининг унг коринча миокардида ривожланадиган гистокимёвий узгаришларнинг морфологик асослари. Янги Узбекистон инновация, фан ва таълим Сентябрь 2023 й. 18-қисм. 9-10 б.

2. Юрак тугма нуқсони Фалло тетрадаси патологик анатомиясининг хос жихатлари. Янги Узбекистон инновация, фан ва таълим Сентябрь 2023 й. 18-қисм. 7-8 б.

3. Фалло тетрадасида ўтказувчи йўллар аномалиясининг гистокимёвий хусусиятлари Янги Узбекистон илмий тадқиқотлар. Ноябрь 2024 й. 1-қисм. 124-126 б.

4. Фалло тетрадасининг юзага келишидаги патоморфологик ўзгаришларнинг хос жихатлари. Янги Узбекистон илмий тадқиқотлар. Ноябрь 2024 й. 1-қисм. 127-129 б.

5. Туғма юрак нуқсони бўлган болалар Фалло тетрадасини патоморфологик ва гистокимёвий усулда баҳолаш. Услубий тавсиянома. Самарканд 2024.

6. Болаларда юрак туғма нуқсони бўлган Фалло тетрадасининг патологик анатомияси ва молекуляр генетик жихатлари. ЭХМ дастури. ДГУ 31320.

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

Босишга рухсат этилди: 16.12.2024 йил  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.  
Шартли босма табоғи 3,25. Адади 100. Буюртма № 151

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**

