

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЛИЕВА ТОХИРАХОН АВАЗХОНОВНА

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН
БЕМОРЛАРДА НЕЙРОГУМОРАЛ БУЗИЛИШЛАР ВА БЕТА-
АДРЕНОРЕЦЕПТОРЛАР ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ КЛИНИК-
ПРОГНОСТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.06 – Кардиология

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

Тошкент – 2017

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
медицинским наукам**

**Contents of Dissertation Abstract of the Doctoral Philosophy (PhD) on
Medical Science**

Алиева Тохирахон Авазхоновна

Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда
нейрогуморал бузилишлар ва бета-адренорецепторлар гени
полиморфизмининг клиник-прогностик хусусиятлари.....5

Алиева Тохирахон Авазхоновна

Клинико-прогностические особенности нейрогуморальных
нарушений и полиморфизма гена бета-адренорецепторов у больных
хронической сердечной недостаточностью 17

Alieva Tohirahon Avazhonovna

Clinical and prognostic aspects of neuroendocrine disorders and
polymorphism gene of the beta-adrenoreceptors in patients with chronic
heart failure31

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works35

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЛИЕВА ТОХИРАХОН АВАЗХОНОВНА

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН
БЕМОРЛАРДА НЕЙРОГУМОРАЛ БУЗИЛИШЛАР ВА БЕТА-
АДРЕНОРЕЦЕПТОРЛАР ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ КЛИНИК-
ПРОГНОСТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.06 – Кардиология

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

Тошкент – 2017

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.PhD /Tib3 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус) веб-саҳифасида (www.tipme.uz) ва «Ziyo Net» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган

Илмий раҳбар:

Камилова Умида Кабировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каюмов Улугбек Каримович,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хамидуллаева Гулноз Абдусатторовна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Андижон Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01 рақамли илмий кенгашнинг «__» _____2017 йил соат_____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, МирзоУлугбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100007, Тошкент, МирзоУлугбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел.: (+99871) 268-17-44.

Диссертация автореферати 2017 йил «__» _____да тарқатилди.
(2017 йил «__» _____даги _____рақамли реестр баённомаси)

Х. А. Акилов

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Н. Н. Убайдуллаева

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш илмий қотиби, т.ф.н., доцент

Р. Д. Курбанов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
ҳузуридаги илмий семинар раиси,
т.ф.д., профессор

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг (ЖССТ) маълумотига кўра, кейинги йилларда аҳоли ўртасида юрак - қон томир тизимининг энг кенг тарқалган ва нохуш оқибатларга олиб келувчи касаллиги - сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) глобал тиббий муаммолардан бирига айланиб бормоқда. Фремингем тадқиқотлари натижасига кўра касаллик ҳар ўн йилда икки баробарга ошиб бормоқда ва беморлар ҳаёт сифатини кескин ёмонлашиши, ўлим хавфини 4 маротабага ошириши билан ҳам изоҳланади. «Мазкур хасталикдан кўриладиган зарар нафақат госпитализациялар сони ортиши, дори-дармонлар сарфи билан боғлиқ бўлиб, балки беморларда меҳнат қобилияти йўқолиши билан ҳам белгиланади. Шу сабабли жаҳонда юрак-қон томир касалликлари профилактикаси, даволаш ҳамда олдини олиш бўйича миллий дастурлар ишлаб чиқиш ва уларни амалиётга тадбиқ этиш катта аҳамият касб этмоқда»¹.

Республикамызда мустақилликнинг дастлабки кунларидан бошлаб инсон саломатлигини асраш, аҳолига сифатли тиббий хизматни ташкил этиш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Аҳоли саломатлигини яхшилашда хавф омилларини эрта аниқлаш орқали юрак - қон томир тизимининг касалликларини олдини олиш, уларни даволашда персоналлашган ёндошувни, ҳамда юқори технологияли усулларни жорий этилиши, жумладан СЮЕни эрта аниқлаш ва унинг ривожланиб кетишини прогнозлаш, ҳамда профилактика қилиш ва самарали даволаш бўйича муайян даражадаги илмий ва амалий ютуқларга эришилмоқда.

Жаҳон миқёсида СЮЕ ривожланиши ва касаллик прогнозини эрта аниқлаш, уни олдини олиш бўйича самарали чора-тадбирлар ишлаб чиқиш тиббиёт соҳасининг олдида турган энг муҳим вазифалардан бири бўлиб ҳисобланади. СЮЕ келиб чиқишининг патогенезида нейрогуморал омиллар билан бир қаторда β -адренорецепторлар гени полиморфизмига катта эътибор қаратилмоқда ва касаллик клиник белгиларини эрта аниқлаш, даволаш ва прогнозлашни янада мақбуллаштиришни талаб этмоқда. Аниқланишича, СЮЕ бўлган беморларда β -адренорецепторлар (ADRB1) гени Arg389Gly полиморфизми ролини аниқлаш мазкур касалликни эрта ташхиси ва прогнозиди алоҳида аҳамият касб этади. СЮЕда юрак ремоделланиш жараёнини нейрогуморал ва генетик омиллар аҳамияти билан ўзаро боғлиқлигини аниқлашга йўналтирилган комплекс изланишларни олиб бориш, шунингдек, СЮЕ оқибатида юзага келадиган бузилишларнинг босқичли эрта ташхисот мезонларини янада такомиллаштириш бугунги кунда долзарб масалалардан бири бўлиб ҳисобланади.

¹Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. и др. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности // Кардиология. -2014. - №12. - С. 37-43; Ambrosy A. P. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries // J. Am. Coll. Cardiol. - 2014. -Vol.63. -P.1123–1133 .

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2007 йил 19 сентябрдаги ПФ –3923-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш ва уни ривожлантириш давлат дастурини амалга оширишнинг асосий йўналишлари тўғрисидаги» Фармони ва 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ – 1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги ПҚ -3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Қатор хорижлик олимлар томонидан СЮЕ муаммоси юзасидан илмий изланишлар амалга оширилган (Е. К.Theofilogiannakos, С. М.О'Connor, Т.Насин, Ф. Т. Агеев). Бугунги кунда СЮЕ муаммосига бағишланган кўплаб тадқиқотлар амалга оширилсада, СЮЕ патогенези, ташхиси ва даволашига оид бир қатор масалалар ечими топилмаган. Бу, бир томондан, СЮЕ шаклланиш механизмларининг тўлиқ аниқланмаганига, бошқа томондан, эрта ташхислашнинг объектив қийинчиликлари мавжудлигига боғлиқ (С. А. MacRae, Г. П. Арутюнов).

Етук мутахассис-олимлар (Т. G. Yandle, R. W. Troughton, F. Triposkiadis, G. Karayannis, Ю. Н. Беленков) фикрларига кўра, СЮЕ ривожланиши механизмида адренергик дисбаланс шаклланишига мувофиқлашувчи симпатик-адренал тизимнинг (САТ) сурункали фаоллашувига сабаб бўлувчи патогенетик аспекти етарлича ёритилмаган. СЮЕ ривожланишида нейрогуморал омиллар (D. Y. Zhang, A. S. Anderson) ва юрак-қон томир ремоделланишининг (W. H. Gaasch, D. E. Delorey) роли билан ўзаро боғлиқлиги аниқланмаган. СЮЕ ривожланишини прогнозлаш ва хасталиқни эрта аниқлаш мақсадида жавобгар генлар полиморфизми бўйича янада чуқурроқ тадқиқотлар ўтказилишини талаб қилади (K. Gherbi, L. T. May) В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков фикрларига кўра, СЮЕ ривожланишини прогнозлаш, эрта ташхисоти, комплекс давоси ва профилактикасини кенг кўламли тиббий амалиётда ўтказиш тавсия этилади ва бу жараёнда хавф омилларининг замонавий аниқлаш усуллари ва профилактик таълим дастурлари тадбиқ этиш долзарб аҳамиятга эга.

Республикада СЮЕ муаммолари бўйича Р. Д. Курбанов, А. Г. Гадаев, Т. А. Абдуллаев, У. К. Камилова ва бошқалар илмий изланиш олиб бормоқда.

Тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатадики, СЮЕ ривожланишининг молекуляр-генетик механизмларини аниқлаш, касалликни кечишини

прогнозлаш ва ривожланиш хавфини баҳолаш, даволаш-реабилитация аспекти ҳозирга қадар мукамал ўрганилмаган, СЮЕ қайд этилган беморларда профилактика тартибини такомиллаштириш масалалари тадқиқ этилмаган.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг 011100158 сонли илмий тадқиқот иши режасига мувофиқ «Ички касалликларни ташхислаш ва даволашни самарадорлигини оширишнинг янги йўллари излаш. Профилактиканинг рационал йўллари» мавзусидаги лойихаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади СЮЕли беморларда нейрогуморал механизм хусусиятларини, бета1-адренорецепторлар гени полиморфизмини аниқлаган ҳолда касалликни эрта диагностикасини такомиллаштириш ва клиник-прогностик мезонларини мақбуллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

норадреналин ва аденилатциклаза тизими ҳолатини баҳолаш ва уларнинг СЮЕ клиник хусусиятларидаги ахамиятини аниқлаш;

СЮЕ аниқланган беморларда чап қоринча миокарди ремоделланиши хусусиятлари ва бу жараёнда нейрогуморал кўрсаткичлар вазифасини баҳолаш;

ўзбек миллатига мансуб шахсларда ва СЮЕли беморларда бета-адренорецептор ADRB 1 гени полиморфизмини ўрганиш;

СЮЕли беморларда касаллик клиник кечиш хусусиятларига нейрогуморал тизим кўрсаткичлари ва бета-адренорецепторнинг ADRB1 гени полиморфизми билан боғлиқлигини ўрганиш.

нейрогуморал кўрсаткичлар ва бета-адренорецептор ADRB 1 гени маркерларининг СЮЕ ли беморларда касаллик прогнозидаги ахамиятини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 120 нафар 40дан 60 ёшгача бўлган миокард инфаркти (МИ) ўтказган СЮЕли беморлар олинган. Беморлар СЮЕ функционал синфлари (ФС) бўйича гуруҳларга ажратилган.

Тадқиқотнинг предмети: веноз қон ва қон зардоби, сийдик, беморлар ва соғлом донорларда ДНК геном намунаси.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни бажаришда клиник, биокимёвий, эхокардиографик, иммунофермент, молекуляр-генетик ва статистик таҳлил текширув усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

СЮЕ ривожланишининг асосий патогенетик – нейрогуморал, адренергик омилларининг касаллик клиник кечишида иштирок этиши даражаси аниқланган;

СЮЕли беморларда норадреналин юқори даражаси ва аденилатциклаз тизим фаоллиги сустлашининг юрак чап қоринчаси қисқарувчанлик қобилияти пасайишига таъсири исботланган;

беморларда хасталикни клиник кечиши нохуш прогнози ривожланиши ва унинг оғирлик даражасини аниқлашда нейрогуморал омиллар юқори даражасининг таъсири исботланган;

бета1-адренорецепторларнинг гени полиморфизмини баҳолаган холда ўзбек миллатига мансуб шахсларда СЮЕ ривожланишини эрта предикторлари аниқланган;

нейрогуморал тизим фаоллиги ошиши ва бета-адренорецепторлар ADRB1 гени полиморфизмини аниқлаш хасталик клиник кечиши хусусиятлари ва зўрайиб бориши, касаллик прогнозининг оғирлик даражасини белгилаши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

беморларда нейрогуморал омилларни ва юрак ЧҚ дисфункциясини акс эттирувчи кўрсаткичларни ҳисобга олган холда касаллик клиник кечинининг салбий предикторларини эрта аниқлаш алгоритми ишлаб чиқилган;

бета-адренорецепторлар ADRB1 гени полиморфизми кўрсаткичларини аниқлаш натижасида СЮЕ ривожланишини эрта аниқлаш ва прогностлаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган тажриба натижалари билан мос келиши, тажриба маълумотлари статистик таҳлил қилинганлиги, таклиф ва тавсияларнинг амалиётга жорий этилганлиги билан изоҳланади, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти асосланган хулосалар ва таклифлар заминида олинган маълумотлар СЮЕнинг патогенези механизмлари, нейрогуморал, бета1-адренергик рецепторлар гени полиморфизми касаллик ривожланишининг эрта предикторлари фаоллашуви билан изоҳланади.

Тадқиқотлар натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган ташхислаш жараёнини тадбиқ этиш билан СЮЕни эрта аниқлаш ва прогностлашни оптимиллаштириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. СЮЕни эрта аниқлаш ва прогностлаш бўйича олинган натижалар асосида:

Миокард инфарктини ўтказган беморларда нейрогуморал маркерларнинг прогноз аҳамиятини баҳолаш ва сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда прогнозни аниқлаш учун дастур ишлаб чиқилган, ҳамда нейрогуморал тизим ҳолатини баҳолаш орқали СЮЕни эрта аниқлаш, зўрайишини олдини олиш имкони яратилиб, Республика терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, Тошкент шаҳар 1 ва 7-сон клиник шифохоналари амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 14 февралдаги 8Н-з/9-сон маълумотномаси). Амалиётга жорий қилинган тавсиялар натижасида СЮЕни эрта ташхислаш,

касаллик клиник кечишини ва прогнозини яхшилаш, беморларни шифохонага қайта ётқизилишини 14 фоизга ва касаллик асоратларини 26 фоизга камайтириш имкониятлари яратилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 8 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш: шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларни асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда ва 2 та мақола хорижий конференция материалларида нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Сурункали юрак етишмовчилигида нейрогуморал тизим холати ва генетик омиллар ўрни**» деб номланган биринчи бобида СЮЕ патогенезида нейрогуморал тизим холати, унда катехоламинлар, аденилациклаз тизим холати ва бета адренорецепторларнинг генетик полиморфизми аҳамияти ёритилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотнинг материаллари ва клиник-функционал, биокимёвий, молекуляр-генетик текшириш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида қўлланилган материал ва тадқиқот олиб бориш услублари, фойдаланилган усуллар, шунингдек, олинган маълумотларни қайта ишлашда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

СЮЕ билан хасталанган 40-60 ёшдаги (уларнинг ўртача ёши $53,3 \pm 4,9$ га тенг) 120 нафар эркак беморлар текширувдан ўтказилган. Текширувга 6 ойдан 3 йилгача бўлган муддатда миокард инфаркти (МИ) ўтказган беморлар жалб этилди. Барча беморлар ТТА 1-клиникаси кардиология бўлимида стационар даво олган ва консултатив поликлиникада ҳисобда турган.

Беморлар олти минутли юриш синамаси (ОЮС) ва кардиологларнинг Нью-Йорк Ассоциацияси таснифига асосан СЮЕ ФС бўйича гуруҳларга бўлиб ўрганилган: I ФС гуруҳини 27 нафар, II ФС гуруҳини 44 ва III ФС гуруҳини 49 нафар беморлар ташкил этди. Олинган натижаларни қиёслаш

учун жинси, ёши бўйича асосий гуруҳ билан таққослаш мумкин бўлган 31 нафар соғлом киши (назорат гуруҳи) ва молекуляр генетик текширишлар ўтказиш учун 75 нафар соғлом киши (назорат гуруҳи) текширувдан ўтказилди. Тадқиқотга ўткир мия қон айланиши бузилиши, қандли диабет, ўпка сурункали обструктив касалликлари, мураккаб ритм бузилишлари, жигар касалликлари мавжуд бўлган беморлар киритилмади.

Барча беморларга электрокардиограмма, клиник, функционал ва биокимёвий текширувлар комплекси ўтказилди. Беморлар клиник ҳолатини баҳолаш ОЮС, В. Ю. Мареев томонидан модифицирланган клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ) бўйича ўрганилди. Юрак ремоделлашуви жараёнлари эхокардиография (ЭхоКГ) ва доплерография усуллари орқали баҳоланди. Норадреналин (НА) миқдори қон плазмасида аниқланди (РИТ ва ТР ИАТМ юқори технологиялар лабораториясида). Аденилатциклаза тизими кўрсаткичи 120 нафар беморда биокимёвий усул билан ўрганилди (МИТЛ, ТТА). Молекуляр-генетик текширув - бета-адренорецепторнинг ADRB1 гени полиморфизми ўзбек миллатига мансуб СЮЕли 120 нафар беморда ва 75 соғлом донорларда ООО «Медлаб» (Санкт-Петербург)» ва «Литех» (Москва) тўпламларидан фойдаланиб, ишлаб чиқарувчилар қўлланмасига мувофиқ CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) ва 2720 «Applied Biosystems» (АҚШ) дастурланган термоциклерларда полимераз занжир реакцияси усулида ўрганилди (Гематология ИТИ, молекуляр тиббиёт ва хужайра технологияси бўлими). Прогноздаги якуний нукталар 1 йилдан кейин қуйидаги кўрсаткичлар бўйича ўрганилди: қайта госпитализация, такрор фатал ва нофатал МИ ривожланиши, шунингдек ўлим кўрсаткичи.

Қуйидаги дори воситалари стандарт терапияни ташкил этди: 91% беморлар ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлари (ААФИ), 9% беморлар – ангиотензин рецепторлари антагонистлари (АРА), 100% беморлар - бета адреноблокаторлар, 57% беморлар - диуретик, 56% беморлар - спиронолактон, 97% беморлар - аспирин, 31% беморлар нитратлар ва 96% беморлар статинлар қабул қилишган.

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel-2012 дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV шахсий компьютерида статистик ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш (σ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (частота, %)ни ҳисоблаш билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларидан фойдаланилди. Ўртача қийматларни қийслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (P)ни ва бош дисперсиялар тенглиги (F - Фишер мезони)ни ҳисоблаган ҳолда Стьюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Ишончилилик даражаси $P < 0,05$ га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди. Сифатий қийматлар учун статистик аҳамият χ^2 мезон (хи-квадрат) ва z-мезон (Гланц) ёрдамида ҳисобланди. Белгиларнинг

ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш учун Пирсоннинг жуфтлик корреляцияси коэффиценти (r) ҳисобланди.

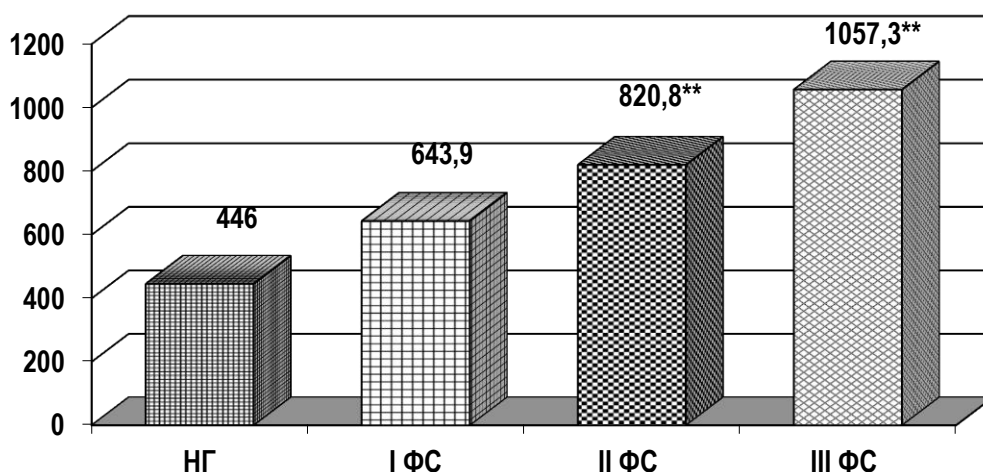
Диссертациянинг «СЮЕ бор беморларда нейрогуморал омилларни ва юрак систолик функциясини баҳолаш» деб номланган учинчи бобида СЮЕли беморлар клиник ҳолати ўрганиш натижалари, симпатик-адренал тизими ҳолати ва юрак систолик функциясини баҳоловчи кўрсаткичлар баён этилган.

Текширилган беморларда уларнинг жисмоний юкламага толерантлигини ОЮС натижаларига асосланиб ўтказилган таҳлил кўрсатдики, СЮЕ I ФС мавжудлигида ушбу параметр $485,7 \pm 52,45$ метрга тенг бўлди. Беморларда СЮЕ II ва III ФС мавжудлигида эса - уларнинг жисмоний юкламага толерантлиги пасайган бўлиб, мос равишда $346,4 \pm 47,78$ ва $192,3 \pm 42,65$ метрга тенг бўлди. Бу СЮЕ I ФС беморлар ОЮС натижаларига нисбатан 28,7% ва 60% га пасайганлигидан далолат берди.

Беморлар клиник ҳолатини баҳолашни КХБШ асосида, балларни жамлаш йўли билан ўтказилди. СЮЕ I ФС бор беморларда КХБШнинг дастлабки кўрсаткичлари $3,0 \pm 0,79$ баллга тенг бўлди. СЮЕ II ФС бор беморларда уларнинг клиник ҳолатлари ёмонлашгани КХБШ кўрсаткичларининг СЮЕ I ФС бор беморларга нисбатан 73%га ошгани ($P < 0,05$) кузатилди ва $5,2 \pm 1,02$ баллга тенг бўлди. СЮЕ III ФС бор беморларда эса мазкур кўрсаткич - $8,3 \pm 0,75$ баллга ($P < 0,001$) тенг бўлиб, СЮЕ I ФСли беморлар КХБШ кўрсаткичларига нисбатан 2,5 баробарга кўп бўлди.

Олинган натижалар таҳлили кўрсатишича, СЮЕ билан хасталанган беморларда САТ фаоллашиши бир қатор нейрогуморал омиллар ўзгариши билан кечди. НА фаоллиги даражасини ўрганилганда, унинг СЮЕ I ФС беморларида $643,9 \pm 17,84$ пг/млни ташкил этганлиги ва бу назорат гуруҳи кўрсаткичига ($446 \pm 9,27$ пг/мл) нисбатан 1,4 баробар юқори эканлиги аниқланди: Ушбу кўрсаткич II ФС беморларида $820,8 \pm 17,42$ пг/мл га тенг бўлиб, ФС I беморларига нисбатан 27,5% га баландлиги аниқланди. СЮЕ III ФС беморларида НА даражаси $1057,3 \pm 20,34$ пг/мл бўлиб, назорат гуруҳидагидан 2,4 ($P < 0,001$) ва СЮЕ ФС I бор беморлардагидан 1,6 баробарга ($P < 0,01$) ортиқлиги маълум бўлди (расм.1).

Бу ҳолат НА, адреналин (А) ва дофаминнинг (ДА) сийдикдаги суткалик экскрециялари натижалари таҳлилида ҳам тасдиқланди. Унга кўра СЮЕ I ФС бор беморларда норадреналиннинг суткалик экскрецияси назорат гуруҳидагидан 15 % га, А экскрецияси эса 12 % га баландлиги ($p < 0,05$) кузатилди. Шу билан бирга ДА миқдори 18% га камайган эди. СЮЕ II ФС беморларида эса НА миқдори назорат гуруҳидагидан 1,4 (28,35%) ва А даражаси 1,3 (20,2%) баробарга баландлиги кузатилди ($P < 0,05$). ДА миқдори 22%га камайди. СЮЕ III ФС беморларда ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳидагидан мос равишда 31,4 ва 28,6% га баланд бўлиб ($P < 0,01$), ДА даражасининг 34%га камайиши ($P < 0,01$) билан кечди.



Изох: I ФС кўрсаткичларига нисбатан дастлабкidan ишончли фарқланиши:
 ** - $P < 0,01$

1-расм. I-III ФС СЮЕ билан беморларда НА кўрсаткичлари

Аденилатциклаз тизими фаоллигини тадқиқ қилиш натижалари кўрсатишича СЮЕ I ФС беморларида аденилатциклаза фаоллигининг кўрсаткичлари $5,3 \pm 0,05$ пмоль/мг/дақ.га тенг бўлиб, соғлом кишилар гуруҳидагидан ($6,1 \pm 0,19$ пмоль/мг/дақ) пастроқ бўлди. СЮЕ II ФС беморларида эса аденилатциклаза фаоллиги кўрсаткичи нормадагидан 1,5 баравар камайган бўлиб, $4,4 \pm 0,22$ пмоль/мг/дақ.ни ташкил этди ($P < 0,05$). СЮЕ III ФС беморларида аденилатциклаза кўрсаткичи $3,5 \pm 0,22$ пмоль/мг/дақ.га тенг бўлиб, назорат гуруҳидагидан 41,6% га паст бўлгани кузатилди ($P < 0,01$).

Назорат гуруҳидаги кишиларда, адреналин билан таъсир этилганда, аденилатциклаза фаоллигининг унинг базал даражасига қараганда 2 баробарга - $6,1 \pm 0,19$ дан $11,3 \pm 0,5$ пмоль/мг/дақ.га кўтарилиши кузатилди ($P < 0,001$). СЮЕ I ФС беморларда адреналин таъсиридан ўзгарувчи аденилатциклазанинг фаоллиги $6,6 \pm 0,25$ пмоль/мг/дақ.га тенглиги холда, соғлом кишилар гуруҳидагидан 41,6%га паст бўлди ($P < 0,01$). Адреналин таъсиридан ўзгарувчи аденилатциклаза фаоллигининг СЮЕ II ФС беморларида назорат гуруҳидагидан 2 баробарга пастлиги кузатилди ва $5,1 \pm 0,50$ пмоль/мг/дақ.га тенг бўлди. СЮЕ ФС III бор беморларда адреналин таъсиридан ўзгарувчи аденилатциклаза фаоллигининг $3,8 \pm 0,27$ пмоль/мг/дақ даражаси кузатилди ва назорат гуруҳидагидан 65,9% га паст ($P < 0,01$), СЮЕ II ФС беморлар кўрсаткичидан эса 25,5%га паст бўлди.

Олинган маълумотлар тахлили шуни кўрсатдики, ихтиёрий жалб этилган соғломларда адреналин таъсиридан ўзгарувчи аденилатциклазанинг фаоллиги 1,8 баробар ортиб, бу юксалиш 85%га тенг бўлди. II СЮЕ ФС бор беморларда бу кўрсаткич 1,3 га тенг бўлиб, юксалиш 30%ни ташкил этди. СЮЕ III ФС беморларида адреналин таъсиридан ўзгарувчи аденилатциклазанинг фаоллиги базал фаолликдан 1,1 баробарга юқори бўлиб, СЮЕ бор беморлардаги аденилатциклаз тизими десентитизациясидан

далолат беради. Корреляцион таҳлил ўтказилганида аниқланишича, қондаги НА миқдори билан аденилатциклаз тизими фаоллиги ўртасида тескари боғлиқлик мавжуд экан ($r = -0,54$, $p = 0,000$).

Шундай қилиб, СЮЕ бор беморларда НА миқдорининг ошиши аденилатциклаз тизими десентитизациясининг ортиши билан кечади ва бу ҳолат СЮЕ III ФС беморларида кўпроқ намоён бўлди.

Беморларда чап қоринча ремоделлашуви жараёни кўрсаткичларини ўрганиш аниқладик, текширилган беморларда СЮЕнинг илк босқичларида якуний-систолик ва якуний-диастолик ўлчамларнинг (ЯСЎ, ЯДЎ), якуний-систолик ва якуний-диастолик ҳажмларнинг (ЯСХ, ЯДХ) нормал кўрсаткичларга қараганда, ишончли тарзда бўлмаган катталашуви кузатилди. Миокард қисқарувчанлик қобилятини баҳолаш, отилиш фракциясининг (ОФ) ФС I беморларда $58,9 \pm 3,4\%$ га тенг эканлигини аниқлади.

СЮЕ зўрайиб боргани сари СЮЕ II ФС беморларида миокард қисқарувчанлик қобилятининг пасайиши кузатилди ва I СЮЕ ФС бор беморларга нисбатан ОФ $9,9\%$ га камайди ($P < 0,01$). ЧҚ олд-орқа катталашуви фракциясининг (Fs) $11,8\%$ га ($P < 0,05$) пасайиши аниқланди.

СЮЕ II ФС бор беморларда ЧҚнинг геометрик параметрлари ЯДЎ ва ЯСЎ кўрсаткичларининг СЮЕ I ФС беморларига қараганда мос равишда $14,9\%$ ва $16,4\%$ га ($P < 0,01$) катталашгани билан намоён бўлди. Уларда ЯДХ ва ЯСХ кўрсаткичлари эса СЮЕ I ФС беморларга нисбатан мос равишда $13,9\%$ ($P < 0,05$) ва $19,1\%$ га ($P < 0,01$) катталашгани билан намоён бўлди. ЧҚ деворларига бўлаётган юкломани ақс эттирувчи кўрсаткич бўлмиш - меридианал систолик миокардиал стресс (МС) эса, ЧҚ миокард ичи таранглиги ортиши ҳисобига, СЮЕ II ФС беморларига қараганда, $22,4\%$ га ($P < 0,01$) кўп бўлди.

СЮЕ III ФС бор беморларда касалликнинг кучайиб бориши ЧҚ ўта кучли структуравий қайта қурилиши ва унинг қисқарувчанлик қобилятининг пасайиши билан кечди: СЮЕ I ФС бор беморларга қараганда ЯДЎни $16,6\%$ га ($P < 0,01$) ва ЯСЎнинг $19,5\%$ га ($P < 0,001$) ортгани ҳолда ЧҚ дилатация даражаси ортди. ЯДХ ва ЯСХ кўрсаткичлари, мос равишда, $17,7\%$ ва $23,6\%$ га ортиб ($P < 0,001$), қисқарувчанлик қобилятининг пасайиши билан кузатилди – СЮЕ I ФС бор беморларга қараганда ОФ $17,1\%$ га ($P < 0,001$) ва Fs $22,8\%$ га ($P < 0,01$) камайди. Беморларнинг ушбу гуруҳида узунасига ўлчанувчи катталикларнинг, СЮЕ I ФС беморларига қараганда, диастолада $3,8\%$ га ($P < 0,05$), систолада эса $4,7\%$ га ($P < 0,001$) ортгани кузатилди. Сўнгги систолик даврда миокард ичи таранглигининг ортганлиги МСнинг кучли даражада ошиши-яъни $36,1\%$ га ($P < 0,001$) тенглиги билан СЮЕ I ФС бор беморларникидан фарқ қилди.

Биз томонимиздан ўрганилган нейрогуморал бошқарув параметрларини ЧҚ ОФ кўрсаткичига боғлиқликда ҳам таҳлилдан ўтказилди. Натижаларга кўра, ЧҚ қисқарувчанлиги қобиляти пасайган беморларда (ЧҚ ОФ $< 40\%$) ЧҚнинг систолик функцияси сақланган беморлар (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) гуруҳига нисбатан, НА миқдорининг ишончли даражада юқорилиги

(1184,1±23,64 пг/мл) ва аденилатциклаза кўрсаткичининг ишончли тарзда паст (3,3±0,12 пмоль/мг/мин) эканлиги аниқланди. Натижалар тахлили яна НА миқдори ва ОФ орасида юқори ($r = -0,70$), ЯДЎ, ЯДХ орасида ўрта ($r = 0,49$; $r = 0,53$) корреляцион боғлиқлик борлигини аниқлади.

Юрак ЧҚси қисқариш кўрсаткичларининг касаллик клиник кечишига боғлиқлигининг тахлили ОФ, Fs ва ОЮС масофаси ($r = 0,71$; $r = 0,47$) кўрсаткичлари орасида тўғри корреляцион боғлиқлик борлигини аниқлади. ОФ кўрсаткичи билан КХБШ кўрсаткичи ўртасида тескари корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди ($r = -0,61$).

Шундай қилиб, СЮЕ бор беморлардаги ЧҚ ремоделлашуви унинг структуравий қайта қурилишига олиб келиб, юрак бўшлиқларининг дилатацияси, деворлари юпқалашуви, миокард қисқарувчанлик қобилятининг пасайиши билан кечади. СЮЕли беморларда НА миқдорининг юқори даражаси ва аденилатциклаз тизим фаоллиги сустлашишининг юрак чап қоринчаси қисқарувчанлик қобиляти пасайишига таъсири аниқланди. СЮЕ кечиши нейрогуморал омиллардан НА миқдори билан боғлиқ бўлиб, бу кўрсаткичнинг юқори даражаси касаллик клиник кечишини оғирлик даражасини ва нохуш прогнозини белгилайди.

Диссертациянинг «СЮЕ ривожланишида **ADRB1** гени полиморфизмининг клиник-прогностик хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида СЮЕ ривожланишида бета1рецепторлар ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмини иштирокини ўрганиш ва уларнинг клиник-прогностик хусусиятларини баҳолаш натижалари келтирилган.

Тадқиқот натижаларини тахлили кўрсатдики, СЮЕли беморларда Arg389 Gly генотиплари бўлиниши қуйидагича бўлди: Arg/Arg генотип - I ФС гуруҳи беморларида 62,3%ни, II ФС гуруҳ беморларида 58,6% ва III ФС гуруҳ беморларида 71%ни ташкил этди. Arg/Gly генотип I ФС гуруҳи беморларида 40,7%, II ФС гуруҳ беморларида 39,5% ва III ФС гуруҳ беморларида 24,6% ни ташкил этди. Назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар қуйидагини ташкил этди - Arg/Arg – 46,5% ва Arg/Gly – 31,2%.

Текширилган гуруҳларда гомозигот Arg389Arg генотип умумий танловда 62,3% ҳолатда (96/154) ва популяцион танловда 46,5% ҳолатда учради ($\chi^2 = 0.2$; $P = 0.6$; $OR = 0.9$; 95%CI 0.56-1.417). Асосий гуруҳда Arg389 аллель 78,9% хромосомада ва популяцион танловда 80,6% ҳолда учради ($P > 0.05$).

Гомозигот ва нохуш аллелли Gly389Gly генотип СЮЕли беморларда 4,5% ва популяцион танлов гуруҳида 3,8% ҳолда учради ($\chi^2 = 0.04$; $P = 0.8$; $OR = 1.1$; 95%CI 0.368-3.415). Нохуш аллель Gly389 21,1% хромосомада СЮЕ билан хасталанган беморларда ва назорат гуруҳида 19,4% хромосомада учраши аниқланди ($\chi^2 = 0.3$; $P = 0.6$; $OR = 1.1$; 95%CI 0.750 - 1.641).

СЮЕ билан хасталанган беморларда ADRB гени Arg389Gly аллель ва генотипларининг касалликнинг ФС га боғлиқ учраши тахлили шуни кўрсатдики, бу полиморфизм касаллик кечишига таъсир кўрсатади. СЮЕ I ФС гуруҳи беморларида 389 Gly аллель (31,5%) ва Gly/Gly генотип (11,1%)

назорат гуруҳига (19,4% ва 3,8%) нисбатан ишончли даражада кўпроқ учради. Бу гуруҳда 389 Gly аллелининг учраши назорат гуруҳига нисбатан 1,9 марта юқорилиги аниқланди ($\chi^2=4.0$; $P=0.04$; $OR=1.9$; 95% CI 1.006, 3.609). Gly/Gly ташувчиларда СЮЕ I ФС ривожланиш хавфи 3,1 марта юқори ($\chi^2=2.6$; $P=0.1$; $OR=3.1$; 95% CI 0.737, 13.43).

СЮЕ билан хасталанган беморларда ADRB1 гени Arg389Gly аллель ва генотибли тахлили яна шуни кўрсатдики, 389Gly аллелининг учраши III ФС гуруҳ беморларида I ФС гуруҳи беморларига нисбатан юқори ($\chi^2=5.2$; $P=0.02$; $OR=2.3$; 95% CI 1.109, 4.758) ва бу “шикастловчи” аллелни касаллик клиник кечишидаги аҳамиятини кўрсатиб беради.

СЮЕ бор беморларда прогнозни баҳолаш бир қатор ўзаро боғлиқ, лекин турли прогностик аҳамиятга эга бўлган омилларни инобатга олишни тақозо қилади. Ўрганилган беморлар гуруҳларида биз прогнозга ҳам баҳо бердик. Унинг натижаларига кўра, бир йил мобайнида такрорий госпитализациялар сони 28 та бўлгани, такрорий МИ (ТМИ)лар сони 25 та бўлгани холда, улардан 18 тасида нофатал МИ (ТНФМИ) ва 7 тасида фатал МИ (ТФМИ) кузатилди. 3 ҳолатдаги ўлим тўсатдан ўлим ҳисобига кузатилди. Такрор фатал МИ ва тўсатдан ўлим СЮЕ III ФС беморларда кўпроқ учради (жадв.1)

СЮЕ ривожланиши хавфи ва салбий прогноз омиллари аниқлашни комплекс баҳолаш учун прогнознинг эрта предикторларини аниқлашни асос қилган холда Байеснинг эҳтимоллик услуби, яъни интенсив кўрсаткичларни нормаллаш услуби танлаб олинди ва бу беморлар учун прогностик матрица ишлаб чиқилди.

1-жадвал

СЮЕда прогноз кўрсаткичларининг тавсифи

	Такрор госпитализация	Такрор НФ	Такрор ФМИ	Тўсатдан ўлим	Ўлим
ФС I	2	1	-		
ФС II	12	6	1		1
ФС III	14	11	6	3	9
Arg389Arg	8	-	-		
Arg389Gly	16	12	2	1	3
Gly389Gly	4	6	5	2	7

Тадқиқот натижалари кўрсатдики, такрор госпитализация ADRB1 гени Arg389 Gly полиморфизмининг Arg/Gly генотибли беморларда кўпроқ учради, аммо такрор фатал МИ, тўсатдан ўлим ва ўлим кўрсаткичлари Gly/Gly генотипда кўпроқ учради.

Шундай қилиб, СЮЕ мавжуд бўлган беморларда нейрогуморал бузилишлар НА миқдори ошиши, аденилатциклаз тизим фаоллиги сусайиши билан характерланди ва бу омиллар ўз таъсирини амалга оширувчи beta1 адренорецепторларнинг ADRB1 генининг “шикастловчи” 389Gly аллели ва

Arg/Gly генотиби учраши СЮЕ ривожланишини, ҳамда Gly/Gly генотипининг мавжудлиги эса беморларда нохуш клиник-прогностик ҳолатни эрта аниқлайди.

ХУЛОСА

«Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда нейрогуморал бузилишлар ва бета-адренорецепторлар гени полиморфизмининг клиник-прогностик хусусиятлари» фалсафа доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. СЮЕ бор беморларда САТ гиперфаоллашуви норадреналин миқдорининг ошиши, аденилатциклаз тизими десентитизациясининг ортиши билан характерланади ва бу жараён касаллик клиник кечиши оғирлигини, жисмоний юкламага толерантлик даражасини белгилаб беради. Корреляцион таҳлил ўтказилганида аниқланишича, норадреналин миқдори ва ОЮС кўрсаткичлари орасида тескари корреляцион боғлиқлик ($r = -0,70$) ва КХБШ орасида тўғри корреляцион боғлиқлик ($r = 0,69$) билан изоҳланади.

2. СЮЕли беморларда миокард ЧҚда ремоделланиш жараёнлари юрак қисқарувчанлиги пасайиши билан кечиши нейрогуморал омиллар кўрсаткичлари билан ассоциацияланди: ЧҚ қисқарувчанлиги қобиляти пасайган беморларда (ЧҚ ОФ < 40%) ЧҚнинг систолик функцияси сақланган беморлар (ЧҚ ОФ $\geq 50\%$) гуруҳига нисбатан, НА миқдорининг ишончли даражада юқорилиги ($1184,1 \pm 23,64$ пг/мл) ва аденилациклаза кўрсаткичлари ишончли тарзда паст ($3,3 \pm 0,12$ пмоль/мг/мин) эканлиги аниқланди, ҳамда НА билан ОФ ($r = -0,70$), ЯДЎ, ЯДХ ($r = 0,49$; $r = 0,53$) корреляцион боғлиқ.

3. СЮЕда НА ва аденилатциклаз тизими ҳолатини ўрганиш касаллик клиник кечиши ва прогностни эрта аниқловчи диагностик услуб сифатида муҳим аҳамиятга эга ва бу кўрсаткичлардан НА миқдорининг юқори бўлиши СЮЕнинг зўрайиб бориши ва нохуш прогностининг - такрор госпитализация ва такрор фатал миокард инфаркти, тўсатдан ўлим предикторлари ҳисобланади. Ушбу кўрсаткичларнинг юқори даражаси НА фаоллиги ошган II ва III ФС беморларида кузатилади.

4. Ўзбек миллатига мансуб шахсларда ADRB1 генининг Arg389Gly аллелларини ташиб юриш учраши кўлами қуйидагича аниқланди: Arg - аллеллари 80,6%, Gly - аллеллари 19,4%. ADRB1 гени Arg389Gly генотипларининг учраши тақсимооти Arg/Arg генотибида 62,3% ни ва Arg/Gly генотибида 31,2% ни ташкил қилади.

5. Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ бор беморларда эса ADRB1 генининг Arg389 Gly аллелларини ташиб юриш учраши кўлами қуйидагича аниқланди: Arg - аллеллари 78,9%, Gly - аллеллари 21,1%. Генотиплар эса қуйидагича тақсимланди: Arg/Arg генотиби 62,3% беморларда ва Arg/Gly генотиби 33,1% беморларда учради. Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ бор беморларда ADRB1 генининг Arg389Gly полиморфизмида Arg/Gly генотипининг мавжудлиги СЮЕ ривожланиши билан боғлиқ ва Gly/Gly генотип учраши касаллик нохуш прогностидан далолат беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АЛИЕВА ТОХИРАХОН АВАЗХОНОВНА

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА
БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.00.06 – Кардиология

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

Ташкент – 2017

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.1.PhD/Tib3

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель:

Камилова Умида Кабировна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Каюмов Улугбек Каримович
доктор медицинских наук, профессор

Хамидуллаева Гулноз Абдусатторовна
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Андижанский Государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «__»2017 г. в _____ часов на заседании научного совета 16.07.2013.Tib.19.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей. (Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51 дом. Тел.: (+99871) 268-17-44).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____2017 года.
(реестр протокола рассылки ____от «_____» _____2017 года).

Х.А. Акилов

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

Н.Н. Убайдуллаева

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

Р.Д. Курбанов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), самое распространённое и приводящее к неблагоприятным исходам заболевание - хроническая сердечная недостаточность (ХСН), превращается в одну из глобальных медицинских проблем. По результатам Фремингемского исследования каждые 10 лет заболевание увеличивается в 2 раза и характеризуется резким ухудшением качества жизни больных, 4 кратным повышением внезапной смерти. «Ущерб от данного заболевания связан не только увеличением числа госпитализаций и повышением затрат на лекарственные средства, но еще определяется потерей трудоспособности больных. В связи с этим, разработка национальных программ по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний и их внедрение в практику во всем мире имеет большое значение»¹.

С первых дней независимости в нашей Республике проводятся широко-масштабные меры по охране здоровья людей, по организации оказания качественной медицинской помощи. Достигнуты положительные научные и практические успехи в улучшении здоровья населения в профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы путем раннего выявления факторов риска, внедрения персонализированного подхода, высокотехнологичных методов в их лечении, в том числе, в ранней диагностике, прогнозировании прогрессирования, профилактике и эффективного лечения ХСН.

Разработка эффективных мер по ранней диагностике развития ХСН и прогноза прогрессирования заболевания, ее профилактики является одной и наиболее важных задач медицины во всём мире. В патогенезе развития ХСН наряду с нейрогуморальными факторами уделяется большое внимание полиморфизму гена β -адренорецепторов и требуется оптимизация ранней диагностики, лечения и прогнозирования заболевания. Определено, что у больных ХСН определение роли полиморфизма гена Arg389Gly β 1-адренорецепторов (ADRB1) имеет отдельное значение в ранней диагностике и прогнозировании данного заболевания. Важными задачами является ведение комплексных исследований направленных, на выявление взаимосвязи процессов ремоделирования сердца с нейрогуморальными и генетическими факторами, а также усовершенствование критериев ранней диагностики нарушений, развивающихся при ХСН, считается одним из актуальных задач на сегодняшний день.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит

¹ Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности // Кардиология. -2014.- №12.-С. 37-43; Ambrosy A.P. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries // J. Am. Coll. Cardiol. - 2014. -Vol.63. -P.1123–1133 .

для выполнения задач отмеченных Указом Президента Республики Узбекистан №УП–3923 «Об основных направлениях дальнейшего углубления реформ и реализации Государственной программы развития здравоохранения» от 19 сентября 2007 года, Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП– 1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 года, Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года и в других нормативно-правовых документах.

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

Степень изученности проблемы. По проблеме ХСН выполнены научные работы рядом зарубежных ученых (Е.К.Theofilogiannakos, С.М.О'Connor, Т.Насин, Ф.Т.Агеев). Несмотря на многочисленные исследования, посвященных проблеме ХСН, ряд вопросов о патогенезе, диагностике и лечении ХСН не нашли решения. Это связано, с одной стороны недостаточной изученностью механизмов формирования ХСН, с другой объективными трудностями и ее диагностики на ранних этапах (С.А.Мас Рае, Г.П.Арутюнов)

По мнению ведущих ученых-специалистов (Т.Г.Yandle, R.W.Troughton, F.Tripodiadis, G.Karayannis, Ю.Н.Беленков) недостаточно освещены патогенетические аспекты причин хронической активизации симпатoadреналовой системы (САС), оптимизирующие развитие адренергического дисбаланса в механизме развития ХСН. Не определена взаимосвязь нейрогуморальных факторов (D.Y.Zhang, A.S.Anderson) и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии ХСН (W.H.Gaasch, D.E.Delorey). Требуется дальнейшего углубленного изучения и роль полиморфизма ответственных генов с целью прогнозирования развития и ранней диагностики ХСН (K.Gherbi, L.T.May). По мнению В.Ю.Мареева, Ю.Н.Беленкова, рекомендуется проведение прогнозирования развития, ранней диагностики и комплексного лечения ХСН в широкой медицинской практике, применение современных методов выявления факторов риска и профилактических образовательных программ.

В нашей республике по проблеме ХСН ведут научные исследования Р.Д.Курбанов, А.Г.Гадаев, Т.А.Абдуллаев, У.К.Камилова и др.

Как показывает анализ исследований, на сегодняшний день недостаточно изучены аспекты молекулярно-генетических механизмов развития ХСН, прогнозирования течения и оценка риска развития заболевания, лечения и реабилитации.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где

выполнена диссертация. Диссертационное исследование проводилось в рамках проекта по теме «Изучение новых путей повышения эффективности диагностики и лечения внутренних заболеваний. Рациональные пути профилактики» соответственно плану научно-исследовательских работ №011100158 Ташкентской медицинской академии.

Целью исследования является усовершенствование ранней диагностики и оптимизация клинико-прогностических критериев у больных ХСН путем определения особенностей нейрогуморального механизма, полиморфизма гена бета1-адренорецепторов.

Задачи исследования:

оценить показатели норадреналина и аденилатциклазной системы и их значимости в клиническом течении ХСН;

оценить особенности ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) и роль нейрогуморальных показателей в этом процессе при ХСН;

изучить полиморфизм гена бета-адренорецепторов ADRB1 у лиц узбекской национальности и больных ХСН;

изучить влияние показателей нейрогуморальной системы и полиморфизма гена ADRB1 бета-адренорецепторов на особенности клинического течения заболевания у больных ХСН;

оценить значения нейрогуморальных показателей и маркеров гена ADRB1 бета-адренорецепторов на прогноз заболевания у больных ХСН.

Объектом исследования явились 120 больных ХСН перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в возрасте от 40 до 60 лет. Больные разделены на группы по функциональным классам ХСН.

Предмет исследования: венозная кровь и сыворотка крови, моча, образец генома ДНК больных и здоровых доноров.

Методы исследования. В исследовании использованы клинические, биохимические, эхокардиографические, иммуноферментные, молекулярно-генетические и статистические методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определена степень участия основных патогенетических – нейрогуморальных, адренергических факторов развития ХСН в клиническом течении болезни;

доказано влияние высокого уровня норадреналина и снижения активности системы аденилатциклазы на снижение сократительной способности левого желудочка;

установлено влияние высоких уровней нейрогуморальных факторов в определении развития неблагоприятного прогноза клинического течения и степени тяжести заболевания у больных;

выявлены ранние предикторы развития ХСН путем оценки полиморфизма гена бета 1-адренорецепторов у лиц узбекской национальности;

обосновано определение повышения активности нейрогуморальной системы и полиморфизма гена ADRB1 бета-адренорецепторов для оценки

особенностей клинического течения и прогрессирования, степени тяжести прогноза заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:
разработан алгоритм раннего определения неблагоприятных предикторов клинического течения заболевания у больных с учетом показателей нейрогуморальных факторов и показателей дисфункции ЛЖ сердца;

разработан алгоритм раннего развития и прогнозирования ХСН по результатам определения показателей полиморфизма гена ADRB1 бета-адренорецепторов.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью примененного теоритическом подхода и методов, точностью произведенных проверок, достаточностью количества больных, обработка статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов диссертационного исследования заключается в научном обосновании патогенетических механизмов развития ХСН, дополнением научных знаний о роли активности нейрогуморальной системы и полиморфизма гена ADRB1.

Практическая значимость результатов исследования заключается в возможности применения разработанных в работе методов для ранней диагностики и оптимизации прогнозирования ХСН.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных по раннему выявлению и прогнозированию ХСН:

разработаны программы для оценки прогностической значимости нейрогуморальных маркеров у больных перенесших инфаркт миокарда и для определения прогноза больных с хронической сердечной недостаточностью.

Результаты внедрения позволили своевременно диагностировать и прогнозировать прогрессирование ХСН путем оценки состояния нейрогуморальной системы. Полученные результаты внедрены в практическую деятельность Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, Областного многопрофильного медицинского центра Ташкентской области, 1-ой и 7-ой клинических больниц г.Ташкента (заключение №8Н-з/9 Министерства Здравоохранения от 14 февраля 2017 года). Внедрение результатов дали возможность ранней диагностики ХСН, улучшению течения и прогноза заболевания, снижению случаев повторных госпитализаций на 14% и осложнений заболевания на 26%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены в 8 международных и в 2-х республиканских научно-практических конференциях.

Опубликование результатов исследования. По диссертационной теме опубликовано всего 22 научных работ: среди них, 4 статьи в научных изданиях рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 3 статьи в республиканских и 1 статья в зарубежном журналах и 2 статьи в материалах международных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, и списка использованной литературы. Диссертация содержит по объему 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Состояние нейрогуморальных систем и роль генетических факторов в патогенезе ХСН»** представлен обзор научной информации по вопросам современного представления о патогенезе ХСН, представлена роль нейрогуморальных систем, место норадреналина (НА) и аденилатциклазы (АЦ) и роль генетического полиморфизма бета-адренорецепторов в механизмах развития ХСН.

Во второй главе диссертации **«Клинико-функциональные, биохимические, молекулярно-генетические методы и материалы исследования»** приводятся описание материалов и методов исследования, а также статистических методов, с помощью которых оценивались полученные результаты.

Обследованы 120 больных, мужчины с ХСН в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст которых составил $53,3 \pm 4,9$ лет). В обследование включались больные с давностью перенесенного ИМ от 6 месяцев до 3 лет. Все больные находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении 1 клиники ТМА и состояли на учете в консультативной поликлинике.

Больные были разделены на три группы в зависимости от выраженности ХСН согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов и по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ). Группу с I ФК составили 27 пациента, группу II ФК - 44 и группу с III ФК 49 пациентов с ХСН. Для сравнения полученных данных обследована группа здоровых лиц в количестве 31 человека (контрольная группа) и для молекулярно-генетических исследований 75 человек (контрольная группа), сопоставимых

по полу, возрасту с основной группой. В обследование не включались больные с острыми нарушениями мозгового кровообращения, сахарным диабетом, хроническими обструктивными заболеваниями легких, сложными аритмиями, заболеваниями печени.

Всем больным проведена электрокардиография, комплекс клинических, функциональных и биохимических обследований. Оценка клинического состояния больных изучалась по ТШХ, шкале оценки клинического состояния (ШОКС) больных модифицированной Мареевым В.Ю. Процессы ремоделирования сердца оценивались методом эхокардиографии (ЭхоКГ). Количество норадреналина определяли в сыворотке крови (в лаборатории высоких технологий РСНПМЦ Т и МР). Показатели аденилатциклазной системы изучены у 120 больных биохимическим методом (ЦНИЛ, ТМА).

Молекулярно-генетические исследования проводилась у 120 больных ХСН и у 75 здоровых доноров узбекской национальности с использованием полимеразной цепной реакции на программируемых термоциклерах CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) и 2720 «Applied Biosystems» (США), с использованием наборов ООО «Медлаб» (г. Санкт-Петербург) и «Литех» (Москва), согласно инструкциям производителей (в отделе молекулярной медицины и клеточной технологии НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз). Конечные точки исследования изучались через 1 год: частота госпитализации, частота повторных нефатальных и фатальных инфарктов миокарда, летальность.

Базисную терапию составили следующие лекарственные препараты: 91% больных принимали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), 9% больных – антагонисты ангиотензиновых рецепторов (АРА), 100% больных – бета адреноблокаторы, 57% больных – диуретики, 56% больных – спиронолактон, 97% больных – аспирин, 31% больных – нитраты и 96% больных получали статины.

Данные полученные в результате исследований статистически обработаны на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012 с включением функций статистической обработки. Использованы параметрические и непараметрические методы вариационной статистики путём вычисления среднеарифметического значения (M), среднеквадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего значения (m), относительных показателей (частоты, %). Статистическая значимость показателей, полученных в результате сравнения средних значений, определялась по критерию Стьюдента (t) высчитывая вероятность ошибки (P) и равенство главных дисперсий (F – критерий Фишера). Показатели с уровнем достоверности $P < 0,05$ принимались в качестве статистически значимых. Для качественных показателей статистическая значимость определялась с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) и критерия- z (Гланц). Для анализа зависимостей признаков рассчитывался коэффициент парной корреляции Пирсона (r).

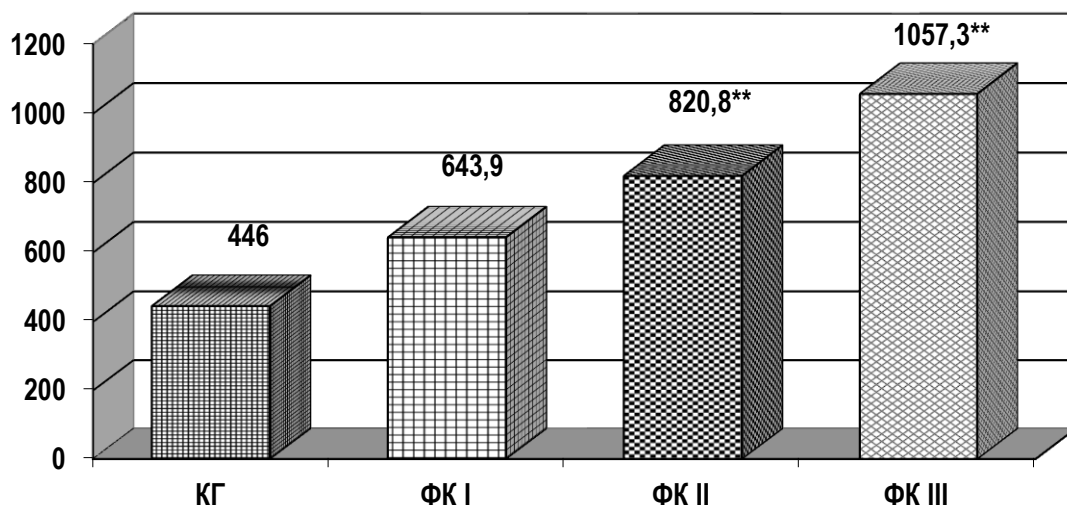
В третьей главе диссертации «**Оценка нейрогуморальных факторов и систолической функции сердца у больных ХСН**» представлены результаты исследования клинического состояния больных, состояние симпатико-адреналовой системы и показатели систолической функции сердца у больных ХСН.

У обследованных больных анализ полученных результатов по оценке толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ показал, что у ХСН I ФК данный параметр составил $485,7 \pm 52,45$ метров. У больных с ХСН II и III ФК толерантность к физической нагрузке была снижена и составила $346,4 \pm 47,78$ метров против $192,3,2 \pm 42,68$ метров соответственно, что была на 28,7% и 60% ниже по сравнению с показателями ТШХ больных с ХСН I ФК. Оценка клинического состояния больных проводили по ШОКС, с оценкой суммы баллов. Исходные показатели ШОКС у больных с I ФК ХСН составили $3,0 \pm 0,79$ баллов соответственно. У больных с ХСН II ФК отмечалось ухудшение клинического состояния больных, характеризующиеся повышением показателей ШОКС на 73% по сравнению с показателями ШОКС больных с ХСН I ФК ($P < 0,05$) составляя $5,2 \pm 1,02$ баллов соответственно. У больных с ХСН III ФК данный показатель составил $8,3 \pm 0,75$ баллов ($P < 0,001$), что в 2,5 раза больше по сравнению с показателями ШОКС у больных с ХСН I ФК.

Анализ полученных результатов показал, что у больных ХСН активация САС сопровождалось изменениями ряда нейрогуморальных факторов. Изучение активности по уровню НА выявил увеличение данного параметра у больных с I ФК ХСН в 1,4 раза по сравнению с показателем контрольной группы, что составил $643,9 \pm 17,84$ против $446 \pm 9,27$ пг/мл. У больных со II ФК ХСН данный показатель составил $820,8 \pm 17,42$, что превышал показатели больных с I ФК на 27,5%. У больных с III ФК ХСН уровень НА составил $1057,3 \pm 20,34$ пг/мл, что в 2,4 раза превышал показатели контрольной группы ($P < 0,001$) и в 1,6 раз показатели больных с I ФК ($P < 0,01$) (рис.1.).

Это подтверждалось при анализе результатов исследования показателей суточной экскреции НА, А и дофамина (ДА) показали, что у больных с I ФК ХСН суточная экскреция НА была на 15% и А на 12% выше ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы. При этом содержание ДА снизилось на 18%. У больных со II ФК ХСН уровень НА была в 1,4 (28,35) и А в 1,3 (20,2%) раза выше по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). Содержание ДА снизилось на 22%. У больных с III ФК ХСН данные показатели соответственно были на 31,4 и 28,6 % выше показателей контрольной группы ($P < 0,01$) и сопровождалось снижением уровня ДА на 34% ($P < 0,01$).

Результаты исследования активности аденилатциклазной системы показали, что у больных с I ФК ХСН базальная активность аденилатциклазы составил $5,3 \pm 0,05$ пмоль/мг/мин против показателя группы здоровых лиц - $6,1 \pm 0,19$ пмоль/мг/мин.



Примечание: * - различия относительно данных ФК I значимы (** - $P < 0,01$)

Рис. 1. Показатели НА у больных с ХСН I-III ФК, балл

Базальная активность АЦ у больных со II ФК ХСН была снижена в 1,5 раза по сравнению с показателями контрольной группы, составляя $4,4 \pm 0,22$ пмоль/мг/мин. ($P < 0,05$). У больных с III ФК ХСН активность АЦ составил $3,5 \pm 0,22$ пмоль/мг/мин, что на 41,6% ниже по сравнению с показателем контрольной группы ($P < 0,01$). У лиц контрольной группы при стимуляции адреналином отмечалось повышение активности аденилатциклазы в 2 раза по сравнению с ее базальным значением $11,3 \pm 0,5$ против $6,1 \pm 0,19$ пмоль/мг/мин ($P < 0,001$).

У больных с I ФК ХСН активность адреналинстимулированной АЦ составил $6,6 \pm 0,25$ пмоль/мг/мин, что был на 41,6 % ниже по сравнению с показателями контрольной группы ($P < 0,01$). Активность адреналинстимулированной АЦ у больных со II ФК ХСН был в 2 раза меньше активности контрольной группы составляя $5,1 \pm 0,50$ пмоль/мг/мин против $11,3 \pm 0,5$ пмоль/мг/мин. У больных с III ФК ХСН показатель адреналинстимулированной АЦ составил $3,8 \pm 0,27$ пмоль/мг/мин и был на 65,9% ($P < 0,01$) ниже по сравнению с контрольной группой и на 25,5% ниже по сравнению показателями II ФК ХСН.

Анализ полученных данных показывает, что у здоровых добровольцев при стимуляции адреналином активность АЦ возрастает в 1,8 раз, прирост составил 85%, что показывает чувствительность АЦ мембран эритроцитов. У больных с II ФК ХСН прирост активности адреналинстимулированной АЦ составляет 30%, что в 1,3 раза выше базального уровня активности. Активность адреналинстимулированной АЦ у больных с III ФК ХСН в 1,1 раз превышал показатели базальной активности, что характеризует десентитизацию аденилатциклазной системы у больных ХСН. При проведении корреляционного анализа было выявлено, что между уровнем НА в плазме и активностью аденилатциклазной системы имеется обратная зависимость ($r = -0,54$, $p = 0,000$).

Таким образом, у больных ХСН повышение уровня НА сопровождается десентитизацией аденилатциклазной системы, которые наиболее выражены у больных с III ФК ХСН.

Изучение процессов ремоделирования левого желудочка выявило, что у обследованных больных на начальных стадиях ХСН отмечалось недостоверное увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров (КСР, КДР), конечно-систолического и конечно-диастолического объемов (КСО и КДО) по сравнению с нормальными значениями. Оценка сократительной способности миокарда выявило, что у больных с I ФК показатель фракции выброса (ФВ) составил $58,9 \pm 3,4\%$.

С нарастанием прогрессирования ХСН у больных со II ФК отмечалось снижение сократительной способности миокарда ЛЖ – снижение ФВ ЛЖ составило $9,9\%$ ($P < 0,01$) и уменьшение фракции укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (Fs) составило $11,8\%$ ($P < 0,05$) по сравнению с показателями ФВ больных с I ФК ХСН. Геометрические параметры ЛЖ у больных со II ФК ХСН характеризовались увеличением показателей КДР и КСР на $14,9\%$ и $16,4\%$ ($P < 0,01$) соответственно по сравнению с значениями у больных с I ФК ХСН. Показатели же КДО и КСО у больных со II ФК ХСН были достоверно выше на $13,9$ ($P < 0,05$) и $19,1\%$ ($P < 0,01$) соответственно по сравнению со значениями КДО и КСО у больных с I ФК ХСН. Показатели меридианального систолического миокардиального стресса (МС), характеризующие нагрузку на стенки ЛЖ, у больных с ХСН II ФК были выше на $22,4\%$ ($P < 0,01$) за счет повышения внутримyoкардиального напряжения ЛЖ.

У больных с III ФК ХСН прогрессирование заболевания сопровождалось выраженной структурной перестройкой ЛЖ и снижением сократительной способности ЛЖ: увеличилась степень дилатации ЛЖ, характеризующаяся увеличением КДР на $16,6\%$ ($P < 0,01$) и КСР на $19,5\%$ ($P < 0,001$) по сравнению с показателями больных с I ФК ХСН. Увеличение показателей КДО и КСО составили $17,7\%$ и $23,6\%$ ($P < 0,001$) соответственно, что сопровождалось снижением сократительной способности миокарда ЛЖ – снижение ФВ составило $17,1\%$ ($P < 0,001$) и Fs $28,8\%$ ($P < 0,01$) соответственно по сравнению с показателями больных с I ФК ХСН. В данной группе больных увеличение продольных размеров в диастолу составило $3,8\%$ ($P < 0,05$), в систолу – на $4,7\%$ ($P < 0,001$) соответственно по сравнению с показателями у больных с I ФК ХСН. Повышение внутримyoкардиального давления в конечно-систолический период характеризовалось значимым увеличением МС – на $36,1\%$ ($P < 0,001$) по сравнению с показателями у больных с ХСН I ФК.

Нами также был проведен анализ изученных параметров нейрогуморальной регуляции в зависимости от показателя ФВ ЛЖ. Результаты показали, что у больных со сниженной сократительной способностью ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 40\%$) были выявлены высокие показатели НА ($1184,1 \pm 23,64$ пг/мг), а параметры АЦ были достоверно снижены ($3,3 \pm 0,12$ пмоль/мг/мин) по сравнению с группой с сохраненной

систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ \geq 50%). Анализ результатов исследования также определил высокую корреляционную зависимость между показателями уровнем НА и ФВ ($r=-0,70$), КДР, КДО ($r=0,49$; $r=0,53$).

Анализ показателей ремоделирования сердца в зависимости от клинического течения заболевания выявил, прямую корреляционную связь между показателями ФВ, Fs и дистанции ТШХ ($r=0,71$; $r=0,47$). Показатель ФВ имел высокую обратную корреляционную связь между показателем ШОКС ($r=-0,61$).

Таким образом, РЛЖ у больных ХСН приводит структурной перестройке ЛЖ, сопровождаемой дилатацией полости, истончением стенок, снижением сократительной способности миокарда. Показатели РЛЖ взаимосвязаны с уровнем нейрогуморальных факторов, высокий уровень НА определяет тяжесть клинического течения и неблагоприятный прогноз. Определены влияние высокого уровня НА и снижение активности АЦ на снижение сократительной способности ЛЖ.

В четвертой главе диссертации «**Клинико-прогностическое значение при развитии ХСН**» представлены результаты участия полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 гена бета-адренорецепторов при развитии ХСН и оценка их клинико-прогностических особенностей.

У 120 больных ХСН узбекской национальности были изучены полиморфизм Arg389Gly гена ADRB1. Распределение генотипов Arg389Gly у больных ХСН было следующим: Arg/Arg у больных I ФК ХСН составил 62,3%, у больных II ФК – 58,6% и III ФК – 71%. Arg/Gly генотипы составили у больных I ФК – 40,7%, II ФК – 39,5% и III ФК ХСН - 24,6%. У больных контрольной группы данный показатель составил – Arg/Arg – 46,5% и Arg/Gly – 31,2%.

Согласно полученным результатам, группа контроля и общая группа больных ХСН недостоверно отличались по частотам аллелей и генотипов. Наиболее распространенным в исследуемых группах оказался гомозиготный дикий генотип Arg389Arg выявленный в 62,3% случаев (96/154) в объединенной выборке больных ХСН и в 46,5% случаев (102/157) в популяционной выборке, однако при статистической обработке достоверных отличий получено не было ($\chi^2=0.2$; $P=0.6$; $OR=0.9$; 95%CI 0.56-1.417). Благоприятный аллель Arg389 выявлен в 78,9% хромосом в основной группе больных и 80,6% хромосом в популяционной выборке и здесь также различия не достигли уровня статистической значимости ($P>0.05$).

Гомозиготный по неблагоприятному аллелю генотип Gly389Gly встречался в объединенной группе больных в 4,5% (7/154) и, в 3,8% (6/157) в популяционной выборке ($\chi^2=0.04$; $P=0.8$; $OR=1.1$; 95%CI 0.368-3.415). Неблагоприятный аллель Gly389 выявлен в 21,1% хромосом в группе пациентов с ХСН и в 19,4% хромосом в контрольной группе ($\chi^2=0.3$; $P=0.6$; $OR=1.1$; 95%CI 0.750- 1.641).

В подгруппе больных ХСН с ФК I достоверно чаще встречались аллель 389Gly (3,5%) и генотип Gly/Gly (11,1%) по сравнению с группой контроля

(19,4% и 3,8%, соответственно). Как видно, частота аллеля 389Gly в 1,9 раз значительно выше в данной подгруппе больных, чем у здоровых доноров ($\chi^2=4.0$; $P=0.04$; $OR=1.9$; 95%CI 1.006, 3.609).

Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов при носительстве генотипа Gly/Gly риск формирования I ФК у данной подгруппы больных достоверно выше в 3,1 раза ($\chi^2=2.6$; $P=0.1$; $OR=3.1$; 95%CI 0.737, 13.43) чем у представителей группы сравнения без сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов Arg389Gly гена ADRB1 с разной степенью тяжести выявил увеличение частоты редкого аллеля 389Gly у больных ХСН I ФК по сравнению с подгруппой ХСН ФК III ($\chi^2=5.2$; $P=0.02$; $OR=2.3$; 95%CI 1.109, 4.758), что свидетельствует о наличии тенденции к ассоциации редкого аллеля с клинической формой заболевания.

Нами был оценен прогноз в исследуемых группах пациентов. Результаты показали, что в течении года число повторных госпитализаций составил 28, повторный ИМ (ПИМ) развился у 25 больных из них у 18 нефатальный инфаркт миокарда (ПНФИМ), у 7 повторный фатальный инфаркт миокарда (ПФИМ). В 3 случаях смерть наступило из-за ВС. ПФИМ и ВС встречалось чаще у больных с III ФК ХСН (табл.1).

1 таблица

Характеристика показателей прогноза у больных ХСН

	Повторная госпитализация	Повторный ИМ	Повторный ФИМ	Внезапная смерть	Летальность
IФК	2	1	-		
ПФК	12	6	1		1
ШФК	14	11	6	3	9
Arg389Arg	8	-	-		
Arg389Gly	16	12	2	1	3
Gly389Gly	4	6	5	2	7

Для комплексной оценки риска развития ХСН и определения неблагоприятного прогноза выбрана методика основанная на определении ранних предикторов - вероятностный метод Байеса, т.е. метод нормирования интенсивных показателей и создана прогностическая матрица. Таким образом, у больных ХСН нарушения нейрогуморальной регуляции характеризуются повышением уровня НА, снижением активности аденилатциклазной системы и наличие Arg/Gly генотипа гена ADRB1 способствует развитию ХСН, а наличие Gly/Gly генотипа гена ADRB1 ранней диагностике неблагоприятного клиничко-прогностического течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Клинико-прогностические особенности нейрогуморальных нарушений и полиморфизма гена бета-адренорецепторов у больных хронической сердечной недостаточностью» представлены следующие выводы:

1. Гиперактивация САС у больных ХСН характеризуется повышением уровня норадреналина, увеличением десентитизации АЦ системы, что определяет тяжесть клинического течения заболевания и уровень толерантности к физической нагрузке. При проведении корреляционного анализа определено, что с уровнем НА и показателями ТШХ имеется обратная корреляционная связь ($r=-0,70$) и между ШОКС имеется прямая корреляционная связь ($r=0,69$).

2. У больных ХСН снижение сократительной способности ЛЖ в процессе ремоделирования ассоциируются показателями нейрогуморальных факторов: у больных со сниженной сократимостью (ФВ ЛЖ $<40\%$) были выявлены высокие показатели НА ($1184,1\pm 23,64$ пг/мг), а параметры АЦ были достоверно снижены ($3,3\pm 0,12$ пмоль/мг/мин) по сравнению с группой с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$). Анализ результатов исследования также определил высокую корреляционную зависимость между показателями уровнем НА и ФВ ($r=-0,70$), КДР, КДО ($r=0,49$; $r=0,53$).

3. Изучение состояния НА и аденилатциклазной системы имеет важное значение как ранний диагностический метод в определении клинического течения и прогнозирования при ХСН и повышение уровня НА является предиктором прогрессирования и неблагоприятного течения ХСН – повторных госпитализаций и повторного фатального инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти. Высокая встречаемость этих показателей наблюдается у больных со II и III ФК ХСН при повышенной активности НА.

4. Выявлена частота носительства Arg389Gly аллелей гена ADRB1 у лиц узбекской национальности: аллели Arg - у 80,6% больных, аллели Gly – у 19,4%. Частота распределения генотипа Arg389Gly гена ADRB1 у генотипа Arg/Arg составила 62,3%, и у генотипа Arg/Gly - 31,2%.

5. У больных ХСН узбекской национальности носительство Arg389Gly аллелей гена ADRB1 у лиц узбекской национальности: аллели Arg у 78,9% больных, аллели Gly – у 21,1%. Частота распределения генотипа Arg389Gly гена ADRB1 у генотипа Arg/Arg составила 62,3%, и у генотипа Arg/Gly – 33,1%. Выявлено, что у больных ХСН узбекской национальности наличие генотипа Arg/Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 связано с развитием ХСН и наличие генотипа Gly/Gly является ранним предиктором неблагоприятного течения заболевания.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib 31.01AT THE TASHKENT INSTITUTE OF
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ALIEVA TOHIRAHON AVAZHONOVNA

**CLINICAL AND PROGNOSTIC FEATURES OF NEUROHUMORAL
DISORDERS AND POLYMORPHISM OF THE BETA-
ADRENORESEPTOR GENE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART
FAILURE**

14.00.06 – Cardiology

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

Tashkent – 2017

The theme of doctor of philosophy(PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2017.1.PhD/Tib3

The doctoral (PhD) dissertation has been prepared at Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (uzbek, russian, english) on the website of Scientific Council (www.tipme.uz) and on the website of «ZiyoNet» Informational and educational portal (www. ziyonet.uz).

Scientific consultant:

Kamilova Umida Kabirovna

Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Kayumov Ylugbek Karimovich

Doctor of medical sciences, professor

Hamidullayeva Gulnaz Abdusattarovna

Doctor of medical sciences

Leading organization

Andijan State Medical Institute

The defense will take place «__»__ **2017** __ at __ hours at a meeting of the Scientific Council at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education. (Address: 100007, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Parkent street, 51. Tel./Fax (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

Doctoral (PhD) dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education. (registered under the number ____).

Address: 100007, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Parkent street, 51. Tel. (+99871) 268-17-44).

Abstract of the dissertation sent out on «__»_____ 2017 year.

(mailing report №__ on «__»_____ 2017 year).

H.A.Akilov

Chairman of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, M.D., professor

N.N. Ubaydullaeva

Secretary of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, Ph.D., associate-professor

R.D. Kurbanov

Chairperson of the Scientific Seminar at the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, M.D., professor

INTRODUCTION (abstract dissertation)

The urgency of the problem and the relevance of the topic of the dissertation. According to the World Health Organization (WHO), the most common and leading to unfavorable outcomes disease - chronic heart failure (CHF) is becoming one of the global medical problems.

The aim of the study was to improve the early diagnosis and optimize clinical-prognostic criteria in patients with CHF by determining the characteristics of the neurohumoral mechanism, the polymorphism of the beta1-adrenoreceptor gene.

Object of the research: 120 patients with CHF who underwent myocardial infarction (MI). Patients are divided into groups according to the functional classes of CHF.

The subject of the study: venous blood and blood serum, urine, DNA genome sample of patients and healthy donors were used for biochemical examinations.

Methods of the work: Clinical, biochemical, echocardiographic, immunoenzymatic, molecular-genetic and statistical methods of analysis were used in the study.

Scientific novelty of the research:

The degree of participation of the main pathogenetic - neurohumoral, adrenergic factors of CHF development in the clinical course of the disease was determined;

The effect of a high level of norepinephrine and a decrease in the activity of the adenylate cyclase system on reducing the contractility of the left ventricle is proved;

The influence of high levels of neurohumoral factors in determining the development of an unfavorable prognosis of the clinical course and severity of the disease in patients is proved;

Early predictors of CHF development were determined by evaluating the polymorphism of the beta 1-adrenergic receptor gene in persons of Uzbek nationality;

It is substantiated that the determination of the increase in the activity of the neurohumoral system and the polymorphism of the ADRB1 gene of beta adrenoreceptors determines the features of the clinical course and progression, the severity of the prognosis of the disease.

Implementation of research results. Based on the results of early detection and prediction of CHF:

The results of the study - the method of early diagnosis and prevention of CHF, the prediction of an unfavorable course of the disease by assessing the state of the neurohumoral system (Ministry of Health conclusion 8H-3/9 of February 14, 2017).

In the first chapter of the dissertation "**The state of neurohumoral systems and the role of genetic factors in CHF,**" a review of scientific information on the

problems of pathogenetic and therapeutic aspects of CHF is presented. The problems of modern understanding of the pathogenesis of CHF are discussed, the role of neurohumoral systems, the site of noradrenaline and adenylate cyclase and the role of the genetic polymorphism of beta1-adrenoreceptors in the mechanisms of CHF development are presented.

In the second chapter of the dissertation "**Clinical-functional, biochemical, molecular-genetic methods and materials of research**" a description of the materials and methods of investigation, as well as the statistical methods by which the results were evaluated, are described. We examined 120 patients, men with CHF at the age of 40 to 60 years (average age was 53.3 ± 4.9 years). The examination included patients with a prescription of MI from 6 months to 3 years. Patients were divided into three groups, depending on the severity of CHF according to the classification of the New York Association of Cardiology and according to the test of a six-minute walk (TSMW). Clinical status of patients was assessed according to TSMW and by the scale of an assessment of clinical state (SACS). The processes of cardiac remodeling were studied by echocardiography. The level of norepinephrine in plasma was studied by the enzyme immunoassay. The indices of the adenylate cyclase system were determined by the biochemical method. Molecular genetic studies were carried out using a polymerase chain reaction. Endpoints of the study were studied after 1 year: the frequency of hospitalization, the frequency of repeated non-fatal and fatal myocardial infarctions, lethality.

In the third chapter of the dissertation "**Evaluation of neurohumoral factors and systolic function of the heart in CHF**" presents the results of the study of neurohumoral mechanisms in the pathogenesis of CHF. The results of the study showed that the level of neurohumoral factors determines the severity of the clinical course, the prognosis of the disease. A high level of NA and a decrease in the activity of the adenylate cyclase system in patients with CHF is associated with a decrease in the contractility of the left ventricular myocardium.

In the fourth chapter of the dissertation "**Clinical prognostic value of polymorphism of the ADRB1 gene in the development of CHF**" presents the results of the Arg389Gly polymorphism of the ADRB1 gene of the beta-adrenergic receptor gene in the development of CHF.

The results of the study showed that repeated fatal myocardial infarction, sudden death and mortality in the Gly/Gly genotype of the Arg389Gly genotype of ADRB1 gene polymorphism.

Thus, in patients with CHF, violations of neurohumoral regulation are characterized by an increase in the level of NA, a decrease in the activity of the adenylate cyclase system, and the presence of the Arg/Gly genotype of the ADRB1 gene promotes the development of CHF, and the presence of the Gly/Gly genotype of the ADRB1 gene early diagnosis of the unfavorable clinical prognostic course of the disease.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I. бўлим (I часть, I part)

1. Алиева Т. А. Оценка аденилатциклазной активности мембран эритроцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью// Узбекский биологический журнал. - Ташкент, 2013. - №2.- С.5-7. (14.00.00, №5)
2. Алиева Т.А., Бобоев К.Т. Ўзбек миллатига мансуб сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда бета адренорецепторлар генлари полиморфизми // O'zbekiston terapiya axborotnomasi. – Тошкент, 2016. – №2–3. 25–30 б. (14.00.00, №7)
3. Алиева Т. А. Ўзбек миллатига мансуб сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда ADRB1 гени Arg389Glu полиморфизми // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. - Тошкент, 2016. - №3. - 41-43 б. (14.00.00, №13)
4. Алиева Т.А., Камилова У.К. Полиморфизм Arg389Glu гена ADRB1 у больных с хронической сердечной недостаточностью // Медицинские новости. - Белорусия, 2016. - №10. -С. 80-82. (14.00.00, №82)
5. Alieva T.A., Kamilova U.K. The Arg389Glu ADRB1gene polymorphism in patients of uzbek nationality with chronic heart failure // The Ninth European Conference on Biology and Medical Sciences. - Austria, Vienna, 2016. - P. 7-10.
6. Алиева Т.А., Камилова У.К., Бабаев К.Т. Изучение особенностей полиморфизма гена ADRB1 у больных хронической сердечной недостаточностью узбекской национальности // I Международный конгресс кардиологов и терапевтов. Сборник научных трудов. - Минск, 2016.-С. 35-37.
7. Kamilova U., Alieva T. Study of adenylatcyclase activity in erythrocyte membranes in patients with chronic heart failure// Abstract Book of: Frontiers in Cardiovascular Biology. - Florence, 8th -10th July, 2016. - Journal Cardiovascular Research. 2016. Vol.111. Suppl.1. - S.98.
8. Alieva T., Kamilova U. Evaluation endpoints in patients with chronic heart failure to determine the prognosis// Journal of the American College of Cardiology. 2016.Vol. 68, No16, Suppl. S. - С 146.

II. Бўлим (II часть, II part)

9. Алиева Т. А. Изучение бета–рецепторов и аденилатциклазной активности мембран эритроцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью // Доклады академии наук Республики Узбекистан. – 2013. – №2. – С. 64–66. (14.00.00, №16)
10. Алиева Т.А., Камилова У.К. Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда нейрогуморал тизим холати ва юрак ремоделлашуви орасидаги боғлиқликни ўрганиш //O'zbekiston Respublikasi fanlar akademiyasining maruzalari. - Тошкент, 2015. - №5. -104-106 б. (14.00.00, №16)

11. Авезов Д.К., Алиева Т.А., Камилова У.К., Рашидова Г.Б. Миокард инфарктини ўтказган беморларда нейрогуморал маркерларнинг прогноз аҳамиятини баҳолаш учун дастур. Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги. № DGU 02711. - Тошкент, 2013
12. Алиева Т.А., Камилова У.К. Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда прогнози аниқлаш учун дастур. Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги. № DGU 20140133. – Тошкент, 2014.
13. Абдуллаева Ч.А., Алиева Т.А. Синдром кардиомегалии. Тактика ВОП при хронической сердечной недостаточности: Кейс-технология. – Ташкент, 2015. – 75 с.
14. Камилова У.К., Алиева Т.А. Изучение нейрогуморальных факторов у больных с хронической сердечной недостаточностью// Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы Конгресса. Москва, 5-7 октября, 2010.- С.140.
15. Алиева Т.А., Камилова У.К., Шукурджанова С.М., Расулова З.Д. Оценка показателей нейрогормонов у больных хронической сердечной недостаточностью// Российское кардиологическое общество, Российское научное медицинское общество терапевтов, Общество специалистов по сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. Сборник тезисов. - Москва, 6-7 декабря, 2012.-С.48-49.
16. Алиева Т.А., Камилова У.К. Оценка аденилатциклазной активности мембран эритроцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью// Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология: от науки – к практике». Материалы конгресса. Санкт-Петербург, 25-27 сентября, 2013. - С.48.
17. Алиева Т.А., Камилова У.К. Изучение взаимосвязи полиморфизма генов бета-адренорецепторов и аденилатциклазной активности у больных хронической сердечной недостаточностью//III Международный форум кардиологов и терапевтов. 24-26 марта, 2014. Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». - Москва, 2014. - С. 8.
18. Камилова У.К., Алиева Т.А. Изучение показателей нейрогуморальных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью//2-й Международный образовательный форум. «Российские Дни Сердца». Материалы форума. 4-6 июня, 2014. Приложение №1 к журналу «Российский кардиологический журнал». - Санкт - Петербург, 2014. № 5. - С. 53.
19. Алиева Т.А., Камилова У.К. Изучение взаимосвязи активности симпатико-адреналовой и аденилатциклазной систем у больных с хронической сердечной недостаточностью// V международный Конгресс «Кардиология на перекрестке наук». -Тюмень, 2014. - С. 17
20. Камилова У.К., Алиева Т.А. Ранние предикторы неблагоприятного прогноза у больных перенесших инфаркт миокарда // VIII Всероссийский форум. Вопросы неотложной кардиологии 2015. Москва, 25-27 ноября, 2015. Тезисы. - С. 29-30.

21. Алиева Т.А., Камилова У.К. Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда нейрогуморал кўрсаткичлар ва юрак ремоделлашуви орасидаги боғлиқликни ўрганиш // «Терапевтик касалликлар диагностикаси, даволаш ва реабилитациясида янги технологиялар» Республика илмий-амалий анжумани. 27-28 ноябрь, 2015й. «O'zbekiston terapiya axborotnomasi» - Тошкент, 2015. - №3 - 22-23б.
22. Алиева Т. А. Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда нейрогуморал кўрсаткичлар ва юрак ремоделлашуви жараёнларини баҳолаш // «Кардиологиянинг долзарб масалалари: бирламчи профилактикадан юкори технологияларгача» Ёш олимлар конкурси. - 27-28 май 2016. «O'zbekiston Kardiologiya» - Тошкент, 2016. - № 1-2 - 114б.

Автореферат «Ўзбекистон Терапия Ахборотномаси»
журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди (01 июл 2017 йил)

Босишга рухсат этилди: 13.07.2017 йил
Бичими 60x45 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № 187.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.