

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

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

РАИМОВА МАЛИКА МУХАМЕДЖАНОВНА

ПАРКИНСОН КАСАЛЛИГИ ВА ПАРКИНСОНИЗМ СИНДРОМИ
КЛИНИК ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК
АСОСЛАРИ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Раимова Малика Мухамеджановна

Паркинсон касаллиги ва паркинсонизм синдроми клиник
полиморфизмининг молекуляр-генетик асослари..... 3

Раимова Малика Мухамеджановна

Молекулярно-генетические основы клинического полиморфизма
болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма 27

Raimova Malika Mukhamedjanovna

Molecular and genetic basis of clinical polymorphism of Parkinson's
disease and parkinsonism syndrome..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 57

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

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

РАИМОВА МАЛИКА МУХАМЕДЖАНОВНА

**ПАРКИНСОН КАСАЛЛИГИ ВА ПАРКИНСОНИЗМ СИНДРОМИ
КЛИНИК ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК
АСОСЛАРИ**

14.00.13 – Неврология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2017

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib81 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tipme.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: **Халимова Ханифа Мухсиновна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Новикова Лилия Бареевна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гафуров Бахтияр Гафурович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Садикова Гулчехра Кабуловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Самарқанд 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, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел/факс: (99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz)

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел/факс: (99871) 268-17-44.

Диссертация автореферати 2017 йил «____» _____ кун тарқатилди.
(2017 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси)

Х.А. Акилов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Н. Убайдуллаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Б.Г. Гафуров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
ҳузуридаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Паркинсон касаллиги ва иккиламчи паркинсонизм неврологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб, бугунги кунда кекса ёшдаги аҳоли орасида энг кўп учрайдиган тўртта нейродегенератив касалликлар жумласига киради. Мазкур патология бутун дунё бўйича ҳар 100 000 кишидан 120–180 нафарида учрайди. Паркинсонизм синдромининг барча турлари орасида энг кенг тарқалгани Паркинсон касаллиги (ПК) ва васкуляр паркинсонизм (ВП) бўлиб, улар мос равишда 75–80% ва 2,1–7% ни ташкил этади. Паркинсонизм муаммосининг ижтимоий аҳамияти касалликни учраш частотаси ўсиб бориши, прогрессив кечиши, даволаш самардорлиги пастлигидадир. Натижада ҳаёт сифати пасайиши ва беморлар орасида ногиронлик даражасининг ошиши қайд этилмоқда. «Паркинсонизмнинг эрта манифестацияси, айниқса, «мойил» генларнинг ноқулай аллел вариантларига эга бўлган шахсларда ортиб бориш эҳтимоли юқори»¹. Турли популяция вакилларида ПК ривожланишида номзод генларнинг полиморфизми учраш частотаси ҳар хилдир.

Мамлакатимизда мустақиллик йилларида аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатишни тубдан яхшилаш борасида кенг қамровли мақсадли чора–тадбирлар амалга оширилди, касалликларни самарали даволашнинг замонавий моделлари татбиқ этилиб, ижобий натижалар қўлга киритилди. Ўрта ва кекса ёшдаги аҳоли орасида неврологик касалликларни ўз вақтида аниқлаш ва даволаш чораларини қўллаш натижасида касалликларни ташхислаш сифати яхшиланди; патогенетик даво принциплари такомиллаштирилди ва оғир асоратларни олдини олишга эришилди. Бугунги кунда республикаимизда аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини таъминлаш учун «пензионерлар, ногиронлар, ёлғиз кексалар ва аҳоли бошқа эҳтиёжманд тоифаларининг тўлақонли ҳаёт фаолиятини таъминлаш учун уларга тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатиш тизимини янада ривожлантириш ва такомиллаштириш» зарур².

Жаҳон миқёсида Паркинсон касаллиги ва паркинсонизм синдромининг шаклланиши ва кечишида молекуляр-генетик ва ташқи муҳит омилларининг ўрнини аниқлаш; ушбу касалликни даволаш ва олдини олишда самарали йўللارни ишлаб чиқиш юзасидан турли хил этник гуруҳларда паркинсонизмнинг молекуляр-генетик асосларини тадқиқ қилиш, касалликнинг турли шакллари ва номотор симптомларининг ривожланишида уларнинг аҳамиятини баҳолаш; касалликнинг кечки даврида ривожланувчи мотор ва номотор флуктуациялар ва дискинезияларнинг олдини олиш ва даволаш самарасини оширишга қаратилган тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга.

¹ Иллариошкин С.Н. Паркинсонизм с ранним началом //Атмосфера. Нервные болезни. – Москва, 2006. –№3. – С.14-20.

² 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ–1652-сон “Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарорлари 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 асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Паркинсон касаллиги ва паркинсонизм синдромининг этиопатогенези, дифференциал-ташхисий мезонлари, молекуляр-генетик тамойиллари ва даволашига бағишланган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий-текшириш марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Epidemiology Branch, National Institutes of Health (АҚШ), King’s College Hospital (Буюк Британия), Carlos III Institute of Health (Испания), Oslo University Hospital and University of Oslo (Норвегия), CSS-Mendel Institute, San Giovanni Rotondo (Италия), Chinese Academy of Medical Sciences (Хитой), Научный центр неврологии при Российской академии медицинских наук, Центр экстрапирамидных заболеваний, Институт Молекулярной генетики (Россия Федерацияси), Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Паркинсон касаллиги ва паркинсонизм синдромини молекуляр-генетик хусусусиятлари, эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикаси бўйича қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: EUROPAR and the IPDMDS non-Motor PD Study Group (2014) тадқиқоти натижаларида касалликнинг барча турларида 57,7% ҳолатда эрталабки сўниш (ўчиш) даври номоторли симптоматика билан боғлиқлигини асослаган (King’s College Hospital, Буюк Британия); Хитойнинг 42 та университет клиникаларида Паркинсон касаллигига чалинган 901 L-допа билан даволанган беморлар орасида касалликнинг клиник белгилари, кечиши, асоратлари ва даволаш самарадорлиги баҳоланган ва ҳаракатланиш асоратлари кам ҳолларда учраши аниқланган (Chinese Academy of Medical Sciences, Хитой); спорадик паркинсонизмга чалинган славян миллатига мансуб беморларнинг 10%да паркинсонизм генларида наслдан-наслга ўтувчи мутациялар аниқланган, улардан 6,5% беморда PRKN генида гетерозигот экзон қайта қурилиши, LRRK2 ва GBA генларида мажор мутациялар эса 5% беморда топилди.

³ Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи www.pdf.org, www.epda.eu.com, www.karger.com, www.pub.med.com, www.thelancet.com, www.movementdisorders.org, www.healthcommunities.com, www.neurology-asia.org, www.bcmj.org, <https://academic.oup.com>, www.neurology.ru ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

PRKN генида мутация ривожланганда, паркинсонизм касаллиги эртароқ бошланиши, турли мутациялар комбинациясида эса касалликнинг оғир кечиши аниқланган (Научный центр неврологии при Российской академии медицинских наук, Россия Федерацияси).

Дунёда Паркинсон касаллигининг эрта диагностикаси ва даволаш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: касалликнинг клиник белгилари пайдо бўлишидан олдин касаллик ривожланишини прогнозлаш мақсадида номотор, молекуляр-генетик ва биокимёвий нишонларини эрта аниқлаш; юқори даражали хавф гуруҳларини шакллантириш; мотор ва номотор флуктуациялар, дискинезияларнинг олдини олиш ва даволаш чораларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда паркинсонизмнинг турли аспектарини аниқлашга бағишланган илмий тадқиқотлар ўтказилмоқда ва уларнинг натижалари илмий адабиётларда кенг ёритилган (Chunlei Li et al., 2014; Zhao Jing et al., 2015; Deng H.Wet et al., 2015; Chen Y. et al., 2017; Fahn S., 2017). Паркинсонизмга мойилликнинг шаклланишида турли полиморф генларнинг иштирок этиши ҳақида кенг ҳажмли маълумотлар тўпланган (Багыева Г.Х., 2009; Шадрина М.И., 2011; Иллариошкин С.Н. ва бошқ., 2014; Langston R.G. et al., 2014). Шадрина М.И. тадқиқотида PARK2 генининг экзонларида делециялар ва дупликациялар Россия федерацияси аҳолисида Паркинсон касаллигининг спорадик тури ривожланишида муҳим ўрин тутиши исботланган. Ушбу генда делециялар ва дупликациялари мавжуд одамларда ПКнинг ривожланиши хавфи 8,53 баробар ошиши кўрсатилган. Иллариошкин С.Н. томонидан олиб борилган тадқиқотда Паркинсон касаллигига чалинган рус популяциясига мансуб беморларда GBA генида иккита мажор мутация аниқланди (N370S ва L444P), улар беморларда 4,3%, назорат гуруҳида 0,5%ни ташкил қилдилар. Ушбу кўрсаткичлар бошқа популяция вакилларида N370S ва L444P мутациялари пайдо бўлиш частотасига мос келди. Паркинсон касаллигига чалинган 192 та беморнинг ДНК намунасида GBA генининг барча 11 экзонини тартибга солишда олти мутация аниқланди. Клиник-генетик таққослашлар шуни кўрсатдики, GBA генининг турли хил мутациялари ўзига хос бўлган фенотипик хусусиятларига эга.

GSTT1 ва GSTM1 генларининг «нол аллеллари» билан нейродегенератив касалликларга мойиллик ўртасидаги алоқа тўғрисидаги хорижий тадқиқотчиларнинг маълумотлари бир-бирига зид. Паркинсон касаллиги билан бешта ген-номзодларнинг алоқаси бўлиши мумкинлигини аниқлашга қаратилган Nicholl D.J. ва ҳаммуалифлари тадқиқотларида бундай алоқа аниқланмади. Аммо, Буюк Британиялик олим Stroombergen M.C. ўтказган кенг қамровли изланишларда қуйидаги бир қатор қонуниятлар кашф этилди: ПКнинг юқори хавфи GSTT1 генининг 0/0 генотиби билан боғлиқ; GSTM1 генининг делецион аллели бўйича гомозиготлиги билан ПКги ўртасида алоқа борлиги аниқланди ва ушбу алоқа фақат эркаларда кузатилиши қайд этилди. Farrer M.J. ва ҳаммуалифлари ўз изланишларида

GSTM1, GSTT1 полиморфизмларининг Паркинсон касаллиги билан алоқасини ўрганиш бўйича келгусида янада кенг қўламли тадқиқотлар олиб бориш лозимлигини кўрсатганлар.

Республикамизда паркинсонизм муаммоларига бағишланган тадқиқотлар Петелин Л.С., Атаджанов М.А., Кумарина Г.Л., Охунова Д.Г., Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж. сингари олимлар томонидан олиб борилган. Петелин Л.С., Атаджанов М.А. изланишларида Паркинсон касаллигига чалинган беморларнинг 3–4 авлоди шажараси ўрганилган. Ушбу шажаралар таҳлили касаллик доминант турда сушт пенетрантлик билан наслланишга эгаллиги ва шу сабабли касаллик турли авлодда ўзини турлича намоён этиши ҳамда баъзи авлодларда кузатилмаслиги аниқланган.

Олиб борилган илмий адабиётлар ва тадқиқотлар таҳлиliga таяниб айтиш мумкинки, республикамизда Паркинсон касаллиги патогенези асосида муҳим ўрин олган молекуляр-генетик ўзгаришларни ва касалликнинг кечишини сезиларли мураккаблаштирувчи флуктуациялар ва дискинезияларни ўрганишга қаратилган илмий изланишлар кенг қамровда ўтказиш талаби мавжуд. Бу ўз навбатида, мазкур масалага йўналтирилган тадқиқотларни давом эттириш зарурлигини кўрсатади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институтининг илмий-тадқиқот ишлари режаси (Давлат рўйхат рақами 03-227, 2212.14), шунингдек, ФЕСС-005 «Ўзбек популяциясида паркинсонизм ривожланишида генетик полиморфизмининг ўрнини ўрганиш» ҳамда ИТСС-31.16 «Ўзбек популяцияси вакилларида паркинсонизм ривожланиши прогностик критерийларини ишлаб чиқиш, ташхислаш ва даволаш чораларини оптимизациялаш» лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ўзбек миллатига мансуб бўлган инсонларда Паркинсон касаллиги ва васкуляр паркинсонизмнинг клиник ва дифференциал-диагностик хусусиятларини очиқ бериш ҳамда уларнинг ривожланишида молекуляр-генетик полиморфизмнинг ролини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ўзбек миллатига мансуб инсонларда PARK1 генидаги Ala53Thr, PARK2 генидаги T240M, LRRK2 генидаги G2019S мутацияларининг спорадик ва ирсий паркинсонизм ривожланишидаги ролини аниқлаш;

II-фаза детоксикация генлари: глутатион-S-трансфераза GSTT1 ва GSTM1ларнинг делецион полиморфизмларини, Nat2 генининг C282T мутацияси ПК ва ВП билан боғлиқлигини аниқлаш;

PARK1, PARK2, LRRK2, GSTT1, GSTM1, Nat2 генларида аниқланган полиморфизмларга боғлиқ ҳолда, ПК ва ВП клиникаси, кечишидаги ўзига хосликларни аниқлаш;

ПК ривожланишида экологик ва касбий омиллар аҳамиятини баҳолаш; тадқиқ этилаётган генлар полиморфизмлари ҳамда касаллик ривожланишига олиб келиши мумкин бўлган сифат хавф омиллари

орасидаги боғлиқликлар таҳлилини ўтказиш;

ўзбек миллатига мансуб инсонларда Паркинсон касаллиги ва васкуляр паркинсонизмни қиёсий ташхислашда уларнинг комплекс клиник-неврологик ҳамда молекуляр-генетик хусусиятларини баҳолаш;

кечки мотор ва номотор флуктуацияларнинг клиник намоён бўлиш спектрларини, уларнинг қўлланилган дофаминэргик терапия билан боғлиқлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Паркинсон касаллигига чалинган 153 нафар, васкуляр паркинсонизмга чалинган 69 нафар, паркинсонизм белгилари бўлмаган сурункали мия ишемиясига чалинган 80 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети PARK1, PARK2, LRRK2, GSTT1, GSTM1, Nat2 генларини генотиплаштириш учун ПК ва ВП, назорат гуруҳи беморларидан олинган веноз қони ва UPDRS, Hoehn & Yahr, MMSE, PDQ-39, HADS, AIMS, ESRs, NMSS-PD шкалалари асосидаги анкета маълумотлари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни бажаришда клиник-неврологик, нейропсихологик, нейровизуал, молекуляр-генетик (ДНК геномини ажратиб олиш ва генлар полиморфизминини генотиплаштириш) ва статистик таҳлил каби замонавий тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ўзбек миллатига мансуб кишиларда PARK1 генидаги Ala53Thr ва PARK2 генидаги T240M мутациялар Паркинсон касаллиги ва васкуляр паркинсонизм ривожланишида хавф омиллари эмаслиги исботланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб кишиларда Паркинсон касаллигида LRRK2 генида G2019S мутация гетерозиготалик ҳолатига эгалик касалликка ташхис қўйишда юқори аҳамият касб этиши ва ушбу мутацияни касалликнинг аралаш шакли ҳамда дофаминэргик терапиянинг юқори самара бериши билан алоқадор эканлиги исботланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб ПКга чалинган беморларда GSTM1 гени 0/0 генотиби ва GSTT1 гени 0/0 генотиби ва уларнинг комбинацияси кўп учраши ҳамда ушбу мутациялари бўлмаган беморларга нисбатан «ноль» генотиплари бўлган беморлар гуруҳида касаллик эрта бошланиши, касалликнинг тарқоқ-аралаш шакллари устуворлик қилиши ва касалликнинг жадал ривожланиши исботланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб ПКга чалинган беморларда Nat2 генининг C282T мутациясини аниқлаш прогностик аҳамиятга эгалиги ва касалликнинг акинетик-ригид шакли ҳамда жадал ривожланишини белгилаши исботланган;

ноқулай ташқи муҳит омиллари касалликнинг эрта бошланиши, жадал ривожланиши, касалликнинг ёйиқ шакли учун юқори хавф омиллари бўлиши мумкинлиги асослаб берилган;

ўзбек миллатига мансуб кишиларда Паркинсон касаллиги ва васкуляр паркинсонизмда комплекс клиник-неврологик ва молекуляр-генетик

дифференциал-диагностик текширувларни диагностик аҳамияти исботланган;

паркинсонизмнинг кечки даврларидаги мотор ва номотор флукутациялар клиник белгилари ва уларнинг орасидаги ўзаро боғлиқлик аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

Паркинсон касаллиги ва васкуляр паркинсонизмни эрта дифференциал ташхислашда мотор белгилар билан бир қаторда номотор белгиларни аниқлаш муҳим аҳамиятга эгаллиги аниқланган;

LRRK2 генидаги G2019S мутациясини, GSTT1 ва GSTM1 генларининг 0/0 полиморфизмларини ва Nat2 генининг C282T полиморфизмини скрининглаш ўзбек миллатига мансуб кишиларда ПК ривожланишига бўлган мойилликни молекуляр-генетик диагностикасини ўтказиш зарурлиги асослаб берилган;

Паркинсонизмнинг шакли ва босқичини инобатга олган ҳолда даволашда дифференциал чора-тадбирлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник-неврологик, молекуляр-генетик, санитар-гигиеник ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланиб олинганлиги, назарий ҳамда амалий натижалар монандлиги ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Паркинсон касаллигида тадқиқ этилган генларнинг мутациялари аниқланиши унинг маълум шаклларида ривожланиши, кечишини прогнозлашга, даво самарасини оширишга, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга, шунингдек, ушбу беморларнинг оила аъзоларида касаллик ривожланиш хавфини баҳолашга имконият яратиши ҳамда ПК LRRK2 генида G2019S мутацияси дофаминэргик терапиянинг юқори самарадорлигини башоратлашга имконият бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, тадқиқот натижасида ишлаб чиқилган тавсиялардан ПК ва ВП дифференциал диагностика усулларини такомиллаштиришда, даволаш муассасаларида адекват даво чораларини танлашда ҳамда тегишли йўналишлар бўйича таълим ва илмий фаолиятда фойдаланиш мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Паркинсон касаллиги ва паркинсонизм синдроми клиник полиморфизмининг молекуляр-генетик асослари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Паркинсон касаллиги ва паркинсонизм синдроми клиник полиморфизмининг молекуляр-генетик хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Паркинсон касаллигининг молекуляр-генетик аспекти» мавзусидаги услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2010 йил

3 июндаги 8Н/106-сон; 2016 йил 13 сентябрдаги 8Д–3/75-сон маълумотномалари). Мазкур услубий қўлланма Паркинсон касаллиги билан касалланган беморларда касалликнинг молекуляр-генетик асосларини аниқлаш, келажакда ушбу касалликка мойилликни ўзбек аҳолисида эрта баҳолаш ва профилактик чора-тадбирларни олиб боришга имкон беради;

Таклиф этилган паркинсонизмни комплекс ташхислаш ва даволаш чора-тадбирлари “Паркинсонизмнинг турли хил шакллариининг диагностик критерийлари ва даволаш оптимизацияси” мавзусидаги услубий қўлланмаси асосида соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2010 йил 18 мартдаги 8Н/31-сон; 2016 йил 13 сентябрдаги 8Д–3/75-сон маълумотномалари). Мазкур услубий қўлланма Паркинсон касаллиги ва паркинсонизм синдроми билан касалланган беморларда касалликни эрта дифференциал ташхислаш, даволаш чораларини дифференциал тарзда ўтказиш ва охир инвалидизацияни олдини олишда имкон беради;

Паркинсон касаллигининг кечки босқичларида ривожланадиган ҳаракат дискинезиялари ва флуктуацияларининг олдини олиш ва даволаш чораларинг яхшилаш бўйича олинган илмий натижалар «Паркинсон касаллигининг кечки босқичларида даволашга ёндашувлар» мавзусидаги услубий қўлланмаси асосида соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2012 йил 31 январдаги 8Н/24-сон; 2016 йил 13 сентябрдаги 8Д–3/75-сон маълумотномалари). Мазкур услубий қўлланма Паркинсон касаллиги билан касалланган беморларда касалликнинг кечки босқичларида ривожланадиган мотор дискинезиялар ва флуктуациялар профилактикасини ва даволаш оптимизациясини самарали ташкил қилиш имконини беради;

Паркинсон касаллиги ва паркинсонизм синдроми клиник полиморфизмининг молекуляр-генетик асослари бўйича олинган натижалар амалий соғлиқни сақлаш тизимида, шу қаторда Тошкент тиббиёт академиясининг 1-клиникаси неврология бўлими, Тошкент шаҳар 5-сон шаҳар клиник шифохонасининг 1-сон неврология бўлимининг клиник фаолиятига ҳамда Тошкент давлат стоматология институтининг ўқув жараёнига татбиқ этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 13 сентябрдаги 8Д–3/75-сон маълумотномаси). Паркинсон касаллиги ва паркинсонизм синдромининг эрта ташхисланиши касаллик оғир даражаларининг олдини олишга йўналтирилган чора-тадбирларни ўтказишга имкон яратди ва бу беморларнинг яшаш тарзини яхшилаб, ўзига-ўзи хизмат қилиш имкониятини оширди ҳамда йил мобайнида стационар шароитда даволанишга муҳтожлигини 8,6%га камайтди, ўтказилаётган даволаш тамойилларининг қўлланилиши моддий харажатлар миқдорини анъанавий гуруҳга нисбатан 11%га камайтишига олиб келди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 9 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 40 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, улардан 10 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 179 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, ишнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш ҳамда ишнинг апробацияси, эълон қилинган ишлар, диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Паркинсон касаллиги ва паркинсонизм синдромининг клиник ва молекуляр-генетик полиморфизмига замонавий қарашлар»** деб номланган биринчи бобида мазкур масалани ўрганишнинг ҳозирги ҳолати таҳлил қилинган, паркинсонизм ривожланишининг энг муҳим патогенетик бўғинлари тавсифланган. Илмий адабиётларда келтирилган маълумотлардан келиб чиқиб, синчиқлаб ўрганишни талаб этувчи масалалар доираси белгиланган, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзунини ишлаб чиқиш зарурлиги асосланган.

Диссертациянинг **«Беморларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган услублар»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва услублари, фойдаланилган усуллар ҳамда олинган маълумотларни қайта ишлашда қўлланилган статистик усулларнинг баёни келтирилган.

Илмий тадқиқот доирасида қўйилган вазифаларни ҳал қилиш учун 2007–2014 йиллар давомида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги 1-сон Республика клиник шифохонаси неврология бўлими, реабилитацион неврологик маркази ва поликлиникаси; ТТАнинг III клиникаси неврология, кардиология, кардиореанимация, умумий терапия бўлимлари базасида даволанаётган 222 нафар паркинсонизм билан ҳасталанган беморларда клиник текширувлар олиб борилган. Беморлар учта гуруҳга бўлиб ўрганилган:

153 нафар (биринчи гуруҳ) – Паркинсон касаллигига чалинган беморлар;
69 нафар (иккинчи гуруҳ) – Васкуляр паркинсонизмга чалинган беморлар;

80 нафар (учинчи гуруҳ) – Паркинсонизм белгилари бўлмаган сурункали мия ишемияси бўлган беморлар.

ПКга чалинган 144 нафар, васкуляр паркинсонизмга чалинган 63 нафар ва сурункали мия ишемияси бўлган 80 нафар беморнинг камида учта авлоди Ўзбекистон Республикаси ҳудудида яшаган оилалардан бўлиб, ҳам онаси, ҳам отаси ўзбек миллатига мансубдир.

Қўйилган вазифаларни амалга оширишда комплекс равишда клиник-неврологик, анамнестик, молекуляр-генетик ва санитар-гигиеник усуллардан фойдаланилди.

Клиник-неврологик тадқиқотлар қуйидагилардан иборат бўлди: соматик ва неврологик ҳолатни баҳолаш, лаборатор умумклиник ва биокимёвий текширувлар, зарур ҳолларда бош мия КТ ёки МРТ қилинган.

Паркинсонизмнинг нозологик диагностикаси “Буюк Британия Паркинсон касаллиги жамияти”нинг мия банки клиник диагностик мезонларини (A.J. Hughes et al., 1992) қўллаган ҳолда амалга оширилди.

Неврологик дефицит оғирлиги UPDRS (Паркинсон касаллигининг унифицирланган рейтинг шкаласи) ёрдамида баҳоланди (S.Fahn, R.Elton, 1987), касаллик босқичи Хен ва Яр шкалалари бўйича аниқланди (M. Hoehn, M. Yahr (1969), Lindval ва ҳаммуаллифлари модификациясида, 1989).

Молекуляр-генетик текширувларда PARK1 генининг Ala53Thr, PARK2 генининг T240M мутацияси, LRRK2 генининг G2019S мутацияси, GSTT1, GSTM1 генларининг делецион полиморфизми, Nat2 генининг C282T мутацияси тадқиқ этилди. Тирсак венасининг 1 мл ҳажмидаги қони ДНК учун материал сифатида хизмат қилди. Яхлит қондан ДНКни ажратиш олиш Diatom™ DNA Prep 200 реагентлар тўпламини қўллаган ҳолда стандарт протокол бўйича Diatom™ DNA Prep 200 (“Лаборатория ИзоГен” МЧЖ маҳсулоти, Москва, Россия) тўпламида амалга оширилди. ПЦР таҳлили ДНК GenePak™ PCR Core амплификациядаги ПЦР учун реагентлар тўплами ёрдамида амалга оширилди (“Лаборатория ИзоГен” МЧЖ маҳсулоти, Москва, Россия Федерацияси).

Санитар-гигиеник тадқиқотлар махсус ишлаб чиқилган ва тасдиқланган анкета-сўровнома-интервью ёрдамида ўтказилди.

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили вариацион статистика усулида амалга оширилди. Нопараметрик тақсимланиш билан маълумотларни таҳлил қилишда Спирман корреляция коэффициенти усули қўлланилди. Ўртача фарқларнинг ишончилиги ишонч интервали 95% бўлган ҳолда Стьюдент мезони асосида баҳоланади ($p < 0,05$).

Диссертациянинг «**Паркинсонизм билан хасталанган беморларни клиник-неврологик текширувлари асосида олинган натижалар**» деб номланган учинчи бобида текширувдан ўтказилган беморларнинг клиник тавсифи келтирилган. Қиёсий аспектда ПК ва ВПнинг неврологик белгилари ва уларнинг хронологияси ўрганилди.

1-жадвалда ПК ва ВП нинг демографик кўрсаткичларига кўра гуруҳларда эркалар кўпчиликини ташкил этса-да, аммо жинс ва касаллик ўртасида алоқа қайд этилмаган ($p=0.81$); ўртача ёш ва ўртача бошланиш ёши ВП гуруҳида ишончли равишда юқорироқ. ПК гуруҳида эса ўрта ёшдагилар кўпроқ (50,3%). Клиник-анамнестик таҳлилга кўра кўпинча ПК тинчлик

тремори (65,3%), нисбатан камроқ ҳолда қўллар қотиб қолишидан (19,6%) ва ҳаракатлар секинлашуvidан (13,1%) бошланди.

1-жадвал.

ПК ва ВП бўлган беморларнинг демографик кўрсаткичлари

Жинс ва ёши	ПК (n=153)	ВП (n=69)	Жами (n=222)
Эркаклар	83(54,25%)	42 (60,9%)	125(56,3%)
Аёллар	70 (45,75%)	27 (39,1%)	97(43,7%)
Ўртача ёш	57,5±11,5	66,98±9,57*	60,5±11,7
Касаллик бошланишининг ўртача ёши	52,9±11,4	63,13±9,37*	56,1±11,7
Улардан: n (%)			
Ўсмирлик ёш (11–25 ёш)	4 (2,6%)	0 (0%)	4(1,8%)
Кичик ёш (25–44 ёш)	27 (17,65%)	2 (2,9%)*	29(13,1%)
Ўрта ёш (44–60 ёш)	77 (50,3%)	23 (33,3%)*	100(45%)
Катта ёш (60–75 ёш)	44 (28,75%)	37 (53,6%)*	81(36,5%)
Кекса ёш (75–90 ёш)	1 (0,7%)	7 (10,2%)*	8(3,6%)

Изоҳ: *— $P<0,05$; таққосланаётган гуруҳларда (ПК ва ВП) кўрсаткичлар ўртасидаги фарқ ишончли.

ВП кўпроқ оёқларнинг қотиб қолиши (43,5%) ва ҳаракатлар секинлашуvidан (34,8%) бошланган, камроқ ҳолларда биринчи белги қалтираш бўлган (11,9%). ПКда кўпгина ҳолларда касалликнинг дастлабки белгилари асосан бир томонлама (94,1%), кўпинча қўл ва оёқда кузатилади (90,2%). ВП эса дастлабки белгилар кўпинча иккала томонлама симметрик бўлади (65,2%) ва аксарият ҳолларда оёқлардан бошланган (79,7%).

ПК ва ВПни келтириб чиқарувчи омиллари таҳлил қилинганда, психик жароҳат ҳолатлари мос равишда 78,4% ва 37,7% да касаллик ривожланишига олиб келганлиги аниқланган. ВП инсултдан (n=11) кейин, қолган беморларда сурункали мия ишемияси фонида ривожланган.

ВПда клиник белгилар 53,6% беморда жадал суръатларда ортиб боради. ПКда 57,5% беморда бу белгилар ўрта темпда кўшилиб намоён бўлади.

Касалликнинг клиник шакллари кўриб чиқилганда, ПКда аралаш (41,2%), ВПда акинетик-ригид тури кўпроқ кузатилади (47,8%). Касаллик кечиши оғирлигини баҳолаганда, ВПда касаллик нисбатан оғирроқ кечади: мос равишда 43,5% ва 39,1% да II ва III босқичлари устувор. ВПда нигростриар йўллар дегенерацияси суръатлари ПКга нисбатан шиддатли бўлса керак, чунки касалликнинг давомийлиги мос равишда $3,6\pm 2,6$ ва $4,7\pm 4,08$ йилни ташкил килди.

Беморларнинг кун мобайнида фаоллиги текширилганда ВПга чалинган беморларда ПК гуруҳидагиларга нисбатан кундуз куни кўрсаткичлари кескин пасайди: мос равишда $22,5\pm 5,3$, $52,4\pm 8,6$ ва $18,2\pm 3,8$, $64,8\pm 11,6$ балл. ВПга чалинган беморларда ПКга нисбатан UPDRS шкаласининг III қисми бўйича жиддийроқ неврологик дефицит аниқланди: мос равишда $51,5\pm 6,2$ ва $39,1\pm 8,3$ балл.

Асосий моторлик хусусиятлар (ригидлик ва гипокинезия) кузатилиши таҳлил қилинганда иккала гуруҳда деярли бир хил, аммо ПКда тинчлик треморининг кузатилиши сезиларли равишда юқори 91,5% (ВПда 17,4%; $P<0,001$). Ҳид билиш қобилятининг бузилиши, гипомимия каби

паркинсонизмга хос белгилар ПКга чалинган беморлар гуруҳида устуворлик қилади: мос равишда 88,2% ва 78,4% (ВПда мос равишда 28,9% ва 30,4%).

Постурал бузилишлар ПК ва ВПда монанд равишда 45,7% ва 84% кузатилади. Айтиш жоизки, постурал беқарорлик ва у билан боғлиқ йиқилишлар паркинсонизмнинг энг юқори ногиронлаштирадиган ҳолатларига киради ва беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли равишда пасайтиради, касаллик прогнозини жиддийлаштиради.

Бош мия майда ўчоқли қон томирли шикастланишининг псевдобульбар, мияча синдроми, пирамидал симптоматикаси ВПга хос. Улардан псевдобульбар синдром (72,5%), чуқур рефлекслар асимметрияси (69,6%) кўпроқ учрайди.

Номотор белгиларни қиёсий баҳолашда вегетатив бузилишлар ПКга чалинган беморларда ВПга нисбатан 2,5 марта кўпроқ ҳолатда учраши аниқланди (мос равишда 85% ва 30%). ПКда вегетатив бузилишлардан умумий гипергидроз (78,4%), пешоб чиқариш бузилиши (71,9%), ич қотиши (52,3%), сўлак оқиши (45,7%) кузатилди. ВПда улар сезиларли равишда камроқ кузатилиши: мос равишда 5,8%; 20,3%; 10,1% ва 8,7% ҳолатда аниқланди. Аммо ортостатик гипотензия кузатилиши ва оғирлиги ВПда ПКга чалинган беморларга қараганда анча юқори: мос равишда 26,1% ва 12,4%. Бу фарқ ВПда юрак-қон томир тизимининг бирламчи дисфункцияси билан боғлиқдир.

Аффектив бузилишлар орасида депрессив синдром ПКда кўпроқ (58,8%), ВПда деярли 2 баробар (30,4%) камроқ кузатилади. HADS шкаласи ёрдамида безовталиқ, депрессия кўринишлари таҳлил қилинса, депрессия даражаси ПКда ВПга нисбатан анча юқори ($P < 0,001$): субклиник кескин депрессия (24,8%) 1,7 ва клиник кескин депрессия (34%) 2,1 марта кўпроқ қайд этилди. Безовталанишнинг кескинлик даражаси ва учраш частотаси иккала таҳлил гуруҳида ишончли статистик фарқланмади ($P < 0,2$).

ПК ва ВПга чалинган беморларда когнитив функция бузилишлари деярли бир хил (ПК 84,9% ва ВП 86,9%), аммо унинг ифодаланиш даражаси ВПда анча юқори – MMSE мос равишда $22,9 \pm 0,7\%$ ва $20,1 \pm 0,5\%$ ($P < 0,05$). Мазкур ҳолат интеллектуал-мнестик функцияларнинг ВПда нисбатан кескинроқ ўзгаришларидан дарак беради.

Диссертациянинг «**Молекуляр-генетик текширувлар натижалари**» деб номланган тўртинчи бобида паркинсонизм касаллигига мойилликни аниқлашга йўналтирилган генетик тадқиқотлар натижалари ва таҳлили келтирилган. Унга кўра, PARK1 генининг Ala53Thr мутацияси ВПли акинетик-ригид формаси ва эрта когнитив бузилишлари бўлган фақат биттагина беморда кузатилди, қолганларда PARK1 генининг ушбу мутацияси кузатилмади. Демак, дунёдаги бошқа кўплаб популяциялар каби ўзбекларга бирламчи синуклеинопатиялар хос эмас.

PARK2 генида T240M мутацияси ПК, ВП ва назорат гуруҳида аниқланмади. Ушбу мутациянинг текширувимизда аниқланмаганлиги ўзбек аҳолисида паркинсонизм ривожланиши билан боғлиқ эмаслигини кўрсатади. Шу билан бирга, таъкидлаш жоизки, бизнинг бирламчи материалларимизда

паркинсонизмнинг ювенил шаклидаги беморлар нисбатан кам таҳлил қилинган ва мутациянинг бу шаклини беморларда текширишни давом эттириш лозим.

LRRK2 генида G2019S мутациясини гетерозиготалик ташиб юриш ҳолати аниқланди. Мазкур мутациянинг жами частотаси 5,5% ни ташкил этди (n=11). Улардан мазкур мутацияга эга фақат 1та бемор (1,4%) ВПга, қолган 10 нафар бемор (7,1%) ПКга чалинган. Мазкур мутация частотаси ПКнинг спорадик турида 5,7% ни, касалликнинг ирсий шаклида 17,6% ни ташкил этди. Назорат гуруҳида LRRK2 генида G2019S мутацияси кузатилмади.

Жаҳон статистикаси маълумотлари билан, олинган натижаларни солиштирсак ПКга чалинган ўзбек миллатига мансуб кишилар орасида LRRK2 генининг G2019S мутацияси спорадик турда 5,7%, ирсий турда 17,6%, португалияликларда мос равишда 4% ва 14%, яъни бизнинг кўрсаткичларимизга яқин. Бу натижалар Шимолий Африкадаги арабларникидан (39% ва 36%) ва Ашкеназий яхудийлариникидан (10% ва 28%) анча паст; аммо европаликларникидан анча юқори (0-4% ва 0-4%).

LRRK2 генининг G2019S мутациясига эга бўлган ва бўлмаган беморларда ПКнинг клиник натижалари ва кечиши таққосланганда, мутацияли гуруҳда эркаклар кўпчиликти ташкил қилганлиги (p=0,04) ва касалликнинг аралаш шакли кўпроқ учраши аниқланди (мос равишда 60% ва 31,5%) (2-жадвал).

2-жадвал.

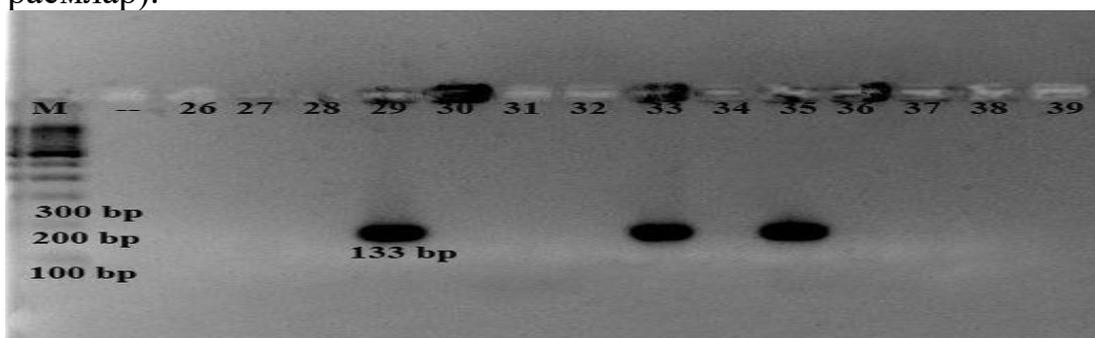
G2019S мутацияси бўлган ва бўлмаган беморларда клиник белгиларнинг қиёсий таҳлили

Клиник белгилар	G2019S мутацияси бўлган (n=10)	G2019S мутацияси бўлмаган (n=130)
Эркаклар/аёллар	7/3 (70%/30%)	67/63 (51,5%/48,5%)*
Касаллик бошланишининг ўртача ёши	52,2±11,2 (32 дан 80 гача)	53,1±13,1 (12 дан 74 гача)
Касаллик тури:		
Қалтираш	3 (30%)	40 (30,8%)
Акинетик-ригид	1 (10%)	49 (37,7%)*
Аралаш	6 (60%)	41 (31,5%)*
Касаллик босқичи		
I	2 (20%)	43 (33,1%)
II	5 (50%)	69 (53,1%)
III	3 (30%)	17 (13%)
IV	0 (0%)	1 (0,8%)
Леводопатерапия самарадорлиги	n=8	n=70
Юқори	6 (82,5%)	28 (40%)*
Мўътадил	2 (17,5%)	25 (35,7%)
Таъсирнинг йўқлиги	0 (0%)	17 (24,3%)*
Леводопатерапиянинг эрта зарарли таъсири	3 (37,5%)	12 (17,1%)*

Изоҳ: *— фарқ ишончли (P<0,05) кўрсаткичларни назорат гуруҳига таққослаганда.

Мутация бўлмаган беморларда акинетик-ригид тури кўпроқ учраши аниқланди. Леводопатерапия самарадорлиги баҳоланганда у биринчи мутацияли беморлар гуруҳида (n=8; 82,5%) 2-мутациясизга (n=70; 40%) нисбатан юқорироқ эканлигини кўрсатди. Иккинчи гуруҳда 24,3% ҳолатда леводопатерапия натижа бермади. G2019S мутацияси бўлган барча беморларда даво самарали бўлди. Аммо G2019S мутацияси кузатилган 3 та беморда (37,5%) леводопатерапия эрта зарарли асоратлар берди.

Паркинсонизмга чалинган беморлар гуруҳида GSTT1 гени 0/0 полиморфизмининг учраш частотаси 52% ни; GSTM1 генида 60% ни; соғлом кишилар гуруҳида эса 0/0 полиморфизмининг учраш частотаси GSTT1 ва GSTM1 генлар учун мос равишда 25% ва 42,5% ни ташкил этди (1, 2 расмлар).



М – молекуляр маркер; -- – реакция контроли; 26–39 – беморни кузатиш намуналари; 26, 27, 28, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 38, 39 – GSTM1(0/0) генотиби; 29, 33, 35 – GSTM1(+) генотиби.

1-расм. Ўзбек миллатига мансуб паркинсонизмга чалинган беморларда GSTM1 гени бўйича таҳлил натижалари

GSTT1/GSTM1 комбинацияланган генотиплар тақсимооти таҳлили контрол гуруҳида GSTT1(+)/GSTM1(+)/GSTM1(+)/GSTM1(+) генотиплари комбинацияси устуворлиги, GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0) генотиплари комбинацияси эса асосий гуруҳда юқорироқ эканлигини кўрсатди. Асосий гуруҳ беморларда GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0) генотип комбинациясининг устуворлиги иккита мутациянинг мазкур патология ривожланишига бўлган аддиктив таъсирини намоён этиди.



М – молекуляр маркер; -- – реакция контроли; 6–18 – беморларни кузатиш намуналари; 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 18 – GSTT1(0/0) генотиби; 9, 13, 15, 17 – GSTT1 (+) генотиби.

2-расм. Ўзбек миллатига мансуб паркинсонизмга чалинган беморларда GSTT1 гени бўйича таҳлил натижалари

Паркинсонизмнинг нозологик формасига қараб GSTT1 ва GSTM1 генотипларини тақсимлаш натижалари иккала геннинг 0/0 полиморфизмлари фақат ПК бўлган беморларда назорат гуруҳидан сезиларли равишда фарқ қилди. ВПда эса уларнинг бирозгина ошиши кузатилди. GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0) генотиплар комбинацияси ҳам ПК бўлган гуруҳида кўпроқ учради (3-жадвал).

3-жадвал.

GSTT1 ва GSTM1 генларининг полиморфизмларини паркинсонизмнинг нозологик шаклига боғлиқ ҳолда тақсимланиши

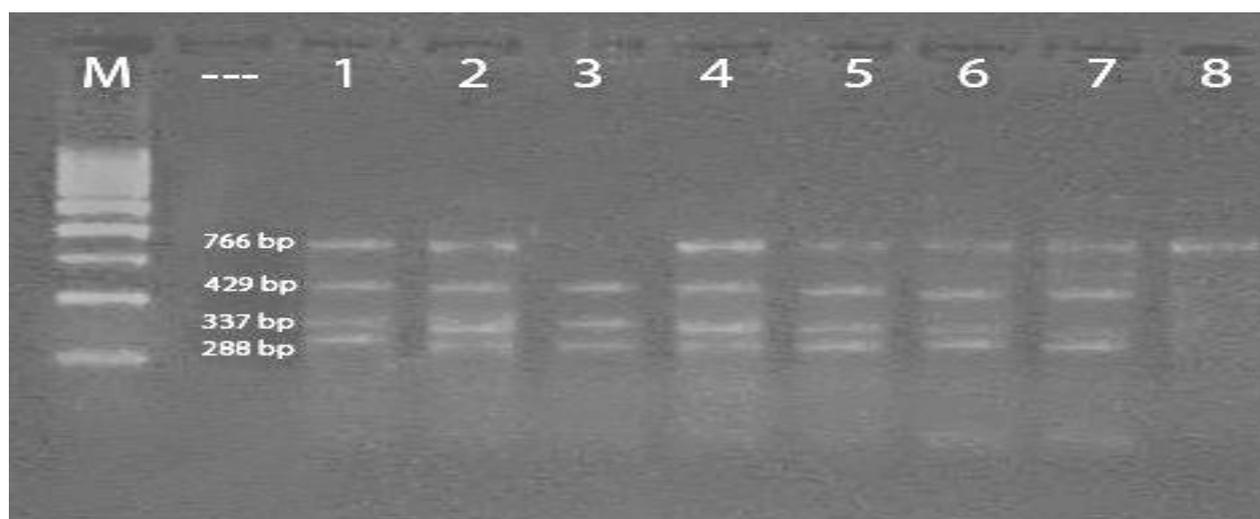
Генотиплар	Назорат гуруҳи (n=80)		ПК (n=140)		ВП (n=60)		1-критерий	2-критерий
	Генотиплар учраш частотаси							
	n	%	n	%	n	%		
GSTT1 (0/0)	20	25	78	55,7	19	31,7	$\chi^2=18,0$ P=0,001 OR=3,8	$\chi^2=0,46$ P=0,5 OR=0,7
GSTT1 (+)	60	75	62	44,3	41	68,3		
GSTM1 (0/0)	34	42,5	87	62,1	26	43,3	$\chi^2=7,1$ P=0,008 OR=2,2	$\chi^2=0,0005$ P=1,0 OR=0,96
GSTM1 (+)	46	57,5	53	37,9	34	56,7		
GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)	8	10	50	35,7	9	15	$\chi^2=16,0$ P=0,001 OR=5,0	$\chi^2=0,4$ P=0,5 OR=0,6
GSTT1(0/0)/GSTM1(+/+)	12	15	28	20	10	16,7	$\chi^2=0,5$ P=0,46 OR=0,7	$\chi^2=5,5$ P=0,02 OR=0,35
GSTT1(+/+)/GSTM1(0/0)	26	32,5	37	26,4	17	28,3	$\chi^2=0,64$ P=0,4 OR=0,7	$\chi^2=0,1$ P=0,7 OR=0,8
GSTT1(+/+)/GSTM1(+/+)	34	42,5	25	17,9	24	40	$\chi^2=14,5$ P=0,001 OR=0,3	$\chi^2=0,01$ P=0,9 OR=0,9

Изоҳ: 1–критерий-назорат гуруҳи ва ПК гуруҳи орасидаги фарқ; 2–критерий- назорат гуруҳи ва ВП гуруҳи орасидаги фарқ, семиз шрифт билан ишончли фарқ кўрсатилган.

ПКнинг клиник белгиларининг GSTT1 ва GSTM1 полиморф вариантлари билан боғлиқлигини таҳлил қилганда, беморлар 2 гуруҳга ажратилди: 1 гуруҳ – GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0) генотиплари комбинациясига учраган (n=50); 2 гуруҳ – бу генларда мутацияга учрамаган беморлар (n=25). Бунда касалликнинг нисбатан эртароқ ёшда бошланиши (P<0,001), ёйиқ-аралаш турининг устуворлик қилиши (P<0,01) GSTT1 и GSTM1 генларида

мутация бўлмаган беморларга қараганда ушбу генларнинг “нолга тенг” генотиплари комбинациясида кўпроқ учраши кузатилди. Касаллик кечишида ривожланишнинг паст суръати GSTT1 ва GSTM1 генларида мутация бўлмаган беморлар гуруҳида устуворлик қилди ($p < 0,03$), жадал суръати эса GSTT1 ва GSTM1 генларида мутация бўлганларда кузатилди (32% ва 12%), бироқ кўрсаткичлар статистик аҳамиятли даражага бормади.

Мутант аллеллар бўйича Nat2 гени C282T мутациясини қидириш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида паркинсонизми бўлган беморлар гуруҳида 15% ҳолатда учради, назорат гуруҳида эса 6,25% ($P < 0,05$) (3 расм).



М – молекуляр маркер; -- – реакция назорати; 1–8 – беморларни кузатиш намуналари; 1, 2, 4-7 – генотип wt/m; 3 – генотип wt/ wt; 8 – генотип m /m.

3-расм. 13 бемор ДНК намуналари асосида ПК беморларда Nat2 гени бўйича таҳлил натижалари

Имкониятлар нисбати (OR) кўрсаткичини ўрганиш натижасида $OR > 1$, яъни Nat2 генининг C282T мутациясида $OR = 2,8$ (95% ДИ 1,01 дан 8,7гача) ва Nat2 генининг C282T мутацияси бўлган кишиларда паркинсонизм ривожланиш хавфи 2,8 марта юқори эканлиги аниқланди.

Паркинсонизмнинг клиник формаларига қараб C282T полиморфизми турли генотипларининг учраш частотасини тадқиқ этиш ПК бўлган беморларда m/m генотипининг учрашида назорат гуруҳига қараганда сезиларли фарқлар борлигини кўрсатади (мос равишда 17,98% ва 6,25%). ҚТП бўлган беморлар гуруҳида Nat2 гени C282T полиморфизмининг турли генотипларининг учраш частотаси назорат гуруҳига қараганда статистик сезиларли фарқларни кўрсатмади (4 жадвал).

**Паркинсонизмнинг клиник формаларига қараб Nat2 гени
полиморфизмларининг тақсимланиши**

Генотип	Назорат (n=80)		ПК га чалинган беморлар (n=140)		ВП га чалинган беморлар (n=60)		P ₁	P ₂	P ₃
	n	%	n	%	n	%			
wt/wt	45	56,25	45	32,1	33	55	0,001	0,1	0,005
wt/m	30	37,5	70	50	22	36,7	0,09	0,1	0,1
m/m	5	6,25	25	17,9	5	8,3	0,02	0,9	0,13

Изоҳ: wt – ёввойи типдаги аллел, m – мутант типдаги аллел, P₁ – назорат гуруҳи ва ПК бўлган беморлар гуруҳи ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги, P₂ – назорат гуруҳи билан ВП бўлган беморлар гуруҳи ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги, P₃ – ПК ва ВП бўлган беморлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги, қалин шрифтда ишончли кўрсаткичлар берилган.

ПКнинг акинетик-ригид шакли ва касаллик ривожланишнинг жадал суръатлари m/m генотиби билан боғлиқ: монанд 60 ва 48%да қайд этилди.

Диссертациянинг «Паркинсон касаллиги ривожланишида хавф омилларни учраш частотаси» деб номланган бешинчи бобида ПК ривожланиш хавфининг экологик ва касбий омилларига боғлиқлигини ўрганиш натижалари келтирилган. Қишлоқ аҳолисида ПКнинг ёйиқ формалари кўпроқ учрайди; касаллик дебюти эртароқ бўлади ва оғирроқ кечади. Касбга муносабат текширилганда: асосий гуруҳда қишлоқ хўжалик ходимлари кўпчиликини ташкил этди (65,3%), кимё саноати ходимлари нисбатан камроқ (16%); энг кам ўқитувчилар (5,3%), маъмурий ходимлар (4%), тиббиёт ходимлари (4%). Назорат гуруҳида қишлоқ хўжалиги ходимлари 46%, кимё саноати ходимлари 6%, ўқитувчилар 10%, маъмурий ходимлар 18%, тиббиёт ходимлари 12% ни ташкил этди. Асосий гуруҳдаги 78% бемор иш жараёнида пестицидлар ва инсектицидлар билан алоқада бўлган. Назорат гуруҳида токсик моддалар билан алоқа фақат 32% беморларда қайд этилган.

Сўров бўйича асосий гуруҳда беморлар ўтмишда очик хавзалардаги сувдан (68%), назорат гуруҳида эса кўпроқ водопровод сувидан (62%) фойдаланган.

Шунинг натижасида ПК чалинишида токсик моддалар (P=0,005), очик сув хавзалари сувидан фойдаланиш (P=0,001) ҳамда кимё саноатида ишлаш (P=0,04) энг муҳим хавф омиллари ҳисобланди.

Зарарли омиллар таъсири касалликнинг клиник манзарасини ҳам ўзгартириб юборган. Анкеталар таҳлили бўйича, қишлоқ аҳолисига мансуб беморларнинг ўртача ёши 53,08±9,14, шаҳарликларники 58,5±10,7; шаҳарликларга қараганда қишлоқ аҳолиси орасида касаллик эртароқ бошланишига мойиллик кузатилди (мос равишда 48,8±9,9 ва 53,6±9,9 ёш).

Касалликнинг оғирлик даражаси ҳам яшаш жойига боғлиқ: шаҳар аҳолисида энгилроқ кечиб, касалликнинг I (46,1%), II (50%) босқичлари устуворлик қилса, қишлоқда II (50%), III (25,5%) ва IV (3,1%) босқичи бўлган беморлар кўпчиликини ташкил этиши аниқланди. Бу қишлоқ аҳолисининг тиббиёт ходимларига кечроқ муурожаат қилиши билан эмас, балки салбий омиллар таъсири натижасида касаллик нисбатан оғирроқ кечиши билан боғлиқдир. Бу беморларни иккала гуруҳида касаллик давомийлиги деярли бир хил эканлиги билан тасдиқланади (мос равишда $6,35 \pm 3,0$ ва $6,4 \pm 3,4$).

ПК клиник шакллариининг частотаси таҳлил қилинганда, қишлоқ аҳолисида ёйиқ-аралаш тури (55,1%), шаҳарликларда эса кўпроқ акинетик-ригид тури учради (44,2%). Бу ҳам ПКининг қишлоқ аҳолиси орасида нисбатан оғирроқ кечишидан далолат беради.

Касбга қараб ПК бошланиши таҳлили кимё саноати ходимларида ($47,8 \pm 8,4$ ёшда) ҳамда қишлоқ хўжалиги ходимларида ($50,2 \pm 7,8$ ёшда) эртароқ бошланишини кўрсатди, яъни касалликнинг эртароқ бошланишига ноқулай экологик-табiiй шароитлар катта таъсир кўрсатишини яна бир бор исботлаб берди.

Генотип ва ташқи муҳит ўзаро таъсирини таҳлил қилганда GSTT1 ва GSTM1 генларининг нолга тенг генотиплари уйғунлашган ва пестицидлар таъсирига учраган беморлар гуруҳида мазкур мутацияга учрамаганларга нисбатан касаллик белгилари эртароқ намоён бўлиши кузатилди.

Диссертациянинг «Паркинсон касаллиги ва васкуляр паркинсонизмнинг эрта ва кеч босқичларидаги кўринишларини даволаш тамойиллари» деб номланган олтинчи боби ПК ва ВП нинг эрта ва кеч кўринишларини коррекция қилиш усулларига бағишланган. Суткасига ўртача 475 ± 75 мг (суткада 125 мг дан 3-4 маҳал) леводопа дори воситалари (наком, тидомет-форте; I гуруҳ, $n=39$) ва суткасига 300 ± 50 мг миқдорида амантадин сульфат (II гуруҳ, $n=50$) билан ўтказилган терапиянинг қиёсий таҳлили келтирилган, касаллик бошланишининг илк даврларида иккаласи ҳам юқори даражада самарадор хусусиятга эгалиги аниқланди. Амантадин сульфатни олган беморларнинг 20 (40%) нафарида юқори ижобий натижа, 24 (48%) да ўртача ижобий натижа кузатилди; дофаминергик терапия олган беморларда эса мос равишда 18 (46%) ва 20 (51,3%) нафарида ижобий натижа олинди. Шу тариқа, I-гуруҳда ҳаракатланишдаги фаоллик 26%га (UPDRS -III шкаласи бўйича баллар $32,8 \pm 5,7$ дан $24,3 \pm 5,9$ гача пасайди) ва қиёслаш гуруҳида эса 25% га ($33,9 \pm 6,3$ дан $24,6 \pm 8,3$ балгача) яхшиланди. Даволашдан сўнг иккала гуруҳ беморларида ҳам касаллик босқичларининг пасайиши (Хен ва Яр бўйича) мос равишда $1,8 \pm 0,44$ дан $1,2 \pm 0,37$ ва $1,79 \pm 0,8$ дан $1,1 \pm 0,6$ гача. Иккала гуруҳ беморларда тадқиқотнинг бошланиш даврида кундалик фаоллик имкониятлари ҳам анча паст эканлиги кузатилди (Шваб ва Ингланд шкаласи бўйича мос равишда $67,9 \pm 12,1$ ва $68,5 \pm 11,1$ баллар). Даволаш ўтказилгандан сўнг улар кундалик фаолликнинг яхшиланишини қайд этдилар ($75,1 \pm 13,5$ ва $78,3 \pm 16,5$ баллар).

Иккала гуруҳ (1- $n=21$; 2- $n=19$) даги 40 нафар беморни узоқ вақт (3 ва ундан ортиқ йил) кузатилганда, иккинчи гуруҳда (олдин амантадин сульфат

терапияси ўтказилган) леводопа препаратларини кечроқ белгиланганиши дори дискинезияси ва мотор флуктуацияларнинг пайдо бўлишини кечиктирди ва ривожланиш шиддатини сезиларли равишда секинлаштирди.

Дофаминергик терапияда дори дискинезиялари энг кўп учрайдиган (40%) асоратлар бўлиб, ҳаёт сифати ва кундалик фаоллигининг сезиларли равишда пасайишига олиб келади ва ПКда депрессия, безовталиқ холатларининг ривожланишига сабаб бўлади.

Мазкур асоратларни пайдо бўлиш сабаблари, муддатлари ва ривожланиш шартларини янада чуқурроқ таҳлил қилиш учун каттароқ кўламда тадқиқот олиб борилиб, унга дофаминергик терапия олган барча беморлар жалб этилди (ПК- $n=102$; ВП- $n=38$). Улар орасидан леводопа терапия асоратлари (мотор ва номотор флуктуация ва дискинезиялари) бўлган ПК ($n=50$), ВП ($n=20$), касаллиги 5 йилдан 10 ($7,5\pm 1,9$) йилгача давом этган беморларни саралаб, паркинсонизмнинг сўнгги босқичларида флуктуация ва дискинезиялар клиник кўринишларининг спектри, уларнинг намоён бўлиш вақти, терапияни белгилаш муддати, доза ва давомийлигига боғлиқлиги, уларни коррекциялаш имкониятларини аниқладик.

Мотор, номотор флуктуация ва дискинезиялари бўлмаган паркинсонизмга чалинган 40 нафар бемор (18 та эркак ва 22 та аёл) назорат гуруҳини ташкил этди; уларнинг ўртача ёши $66,7\pm 5,3$, касалликнинг давомийлиги 5 йилдан 12 ($9,8\pm 2,1$) йилгача.

Мотор флуктуация ва дискинезиялар орасида қуйидагилар кузатилди:

1. орал гиперкинезлар 30 (42,9%) нафар беморда;
2. эрта тонг акинезияси 15 (21%) нафар беморда;
3. доза пикидаги дискинезиялар 29 (41,4%) нафар беморда;
4. икки фазали дискинезиялар 36 (51,4%) нафар беморда;
5. off-давр дистонияси 17 (24%) нафар беморда;
6. Башоратлаб бўлмайдиган дискинезиялар («on-off»-дискинезиялар) 18 (25,7%) нафар беморда.

Номотор флуктуациялар каторида: вегетатив (90%), психо-эмоционал (80%) ва сенсор (37%) бузилишлар кузатилди.

Вегетатив флуктуациялар кўп ҳолларда икки фазали дискинезиялар ва off-давр дистонияси фонида ривожланувчи гипергидроз (74,3%); никтурия ва тез-тез сийишга эҳтиёжлилиқ кўринишдаги сийиш бузилишлари (77,1%), ортостатик гипотензия (25,7%) кўринишда кузатилди;

Психо-эмоционал бузилишлар – уйқу бузилишлари (кундузги уйқучанлик ва тунги диссомниялар) 50%, хавотирлик ёки кайфият тушкунлиги 57%, кўрув галлюцинациялари 5,7% ҳолларда кузатилди;

Сенсор бузилишлар белда ва оёқда, камроқ ҳолларда қўлдаги оғриқлар (28,6%) билан ифодаланди ва улар кўп ҳолларда ўчиш дистонияси фонида кузатилди.

Флуктуациялар ва дискинезияларга учраган беморларда назоратдагиларга нисбатан касаллик эртароқ кузатилди (мос равишда $51,2\pm 6,5$ ва $59,6\pm 9,5$ ёш); леводотерапия асосий гуруҳда узоқроқ давом этган (мос равишда $7,8\pm 0,9$ ва $5,2\pm 1,2$ йил; $P<0,05$), оғирлик даражаси назорат

гуруҳида нисбатан енгилроқ бўлган, аммо ишончли фарқи йўқ. Ҳаёт сифати, кундалик фаоллик кўрсаткичлари каби мезонлар асосий гуруҳ беморларда анча паст. Бу эса флукутациялар ва дискинезияларнинг беморлар мослашувига анча салбий таъсир этишини кўрсатади.

HADS шкаласи таҳлили бўйича безовталиқ ва депрессия флукутациялар ва дискинезиялар бўлган аксарият беморларда юқори даражадалиги, клиник намоён бўлиш кўрсаткичлари баландроқ эканлиги аниқланди; назорат гуруҳида эса безовталиқ ва депрессия аломатлари юқори клиник даражада кузатилмади.

Леводопа ўртача суткалик дозаси бўйича қиёсий таҳлил қилинса, асосий гуруҳда беморлар мазкур препаратларни 750 ± 125 мг миқдорда сутка мобайнида қабул қилган; назорат гуруҳда эса сезиларли равишда паст дозада (450 ± 125 мг, $P < 0,05$).

Мотор бузилишлар кўшалок кузатилганда (бир марталик дозанинг таъсир вақти тугаши ҳамда доза авжи дискинезияси бирга рўй берганда) ҳаракатланишдаги бузилишлар анча кучли ва ҳаёт сифати анча пасайиб кетиши қайд этилди. UPDRS шкаласи бўйича бу беморларда кундалик фаолликнинг кескин бузилиши ва сезиларли равишдаги ҳаракатланиш дефицити кузатилди (II ва III қисмлар мос равишда $32,4 \pm 2,3$ ва $49,2 \pm 9,2$ баллар). Дискинезия ривожланиш частотаси леводопани анча катта суткалик миқдорда қабул қилганда ишончли даражада каттароқ бўлади. Асосий гуруҳдаги 65% беморда дискинезиялар ва турли мотор флукутацияларнинг комбинациялари аниқланди.

NMSS-PD шкаласи бўйича номотор симптомларни баҳолаш шуни кўрсатдики, уларнинг даражаси мотор флукутациялари даражаси билан тўғри корреляцион алоқага эга ва асосий гуруҳда бу алоқа $r = 0,76$ ($p < 0,05$) кўрсаткичга тенг. Назорат гуруҳида номотор симптомлар енгил даражага эга, ва уларнинг даражаси 11–18 балл диапазонида вариация қилади. Асосий гуруҳда номотор аломатлар 14 (20%) нафар беморда енгил, 21 (30%) нафар беморда ўртача; 27 (38,6%) нафар беморда оғир ва 8 (11,4%) нафар беморда жуда оғир даражага эга.

Мотор ва номотор флукутациялар ва дискинезияларни коррекция қилиш асосий принциплари қуйидагича:

1. Дофаминергик терапияни такоммилаштириш: препаратни қабул қилиш тартибини ўзгартириш – оч қоринга, кундалик миқдорини камайтириб, қабул қилиш мартабасини кўпайтириш.
2. Меъда ҳаракатини яхшилайдиган препаратлар, масалан, домперидон (допрокин)ни қўллаш;
3. Овқатланиш тартибини ўзгартириш: оқсил табиатли овқатни фақат куннинг иккинчи ярмида қўллаш.

Аммо кўп ҳолатларда бу тадбирлар етарли бўлмади ва унда дофаминли дори воситалар таъсирини коррекция қиладиганлар, биринчи навбатда, амантадин сульфат (ПК-Мерц) қўлланилди.

Мотор ва номотор флукутациялар ва дискинезияларнинг турли кўринишларига чалинган 50 нафар беморга бир суткада 300 ± 75 мг амантадин

сульфат тайинланди. Даволаш схемасига амантадин сульфат кўшиш флукуация ва дискинезияларни сезиларли равишда камайтирди, унинг таъсирида UPDRS шкаласининг IV қисми кўрсаткичлари 23% га камайди (мос равишда $7,8\pm 3,1$ ва $5,8\pm 1,5$), ҳаракат фаоллиги яхшиланди (UPDRS шкаласини III қисми кўрсаткичлари 28,8% камайди) ва кундалик фаоллик 20,4% ошди (5 жадвал).

5-жадвал.

ПКга чалинган беморларнинг амантадин сульфат терапияси фонида леводопаиндуциялаган дискинезияларни ифодаланиш даражаси

Шкалалар	Даволанишгача	Даволаниш пайтида
UPDRS шкаласи, III қисм	$49,6\pm 9,1$	$38,5\pm 7,8^{**}$
UPDRS шкаласи, IV қисм	$7,8\pm 3,1$	$5,8\pm 1,5^*$
AIMS шкаласи	$17,5\pm 4,6$	$13,9\pm 3,2^*$
ESRS шкаласи	$80,5\pm 10,3$	$60,6\pm 1,2^*$
Шваб ва Ингланд шкаласи	$60,8\pm 7,8$	$73,2\pm 7,5^*$
PDQ-39 шкаласи	$122,6\pm 18,9$	$111,4\pm 12,2$
NMSS-PD шкаласи	$61,7\pm 3,9$	$47,7\pm 3,9^*$

Изоҳ: * – $p < 0,005$,

** – $p < 0,001$

Ҳаракат фаоллиги ошиши ҳаёт сифатининг ортиши билан ижобий корреляция кўрсатди (PDQ-39 шкаласи бўйича 122,6 балл даволашдан олдин, 111,4 балл даволашдан кейин). Флукуация ва дискинезиялар кун мобайнида намоён бўлиши ҳам камайди.

Шундай қилиб, ПКнинг бошланғич даврида беморларни амантадин сульфат (ПК-Мерц) билан даволаш мақсадга мувофиқ: бу сезиларли даражада ҳаракат фаоллигини оширади, мотор флукуациялар ва дискинезиялар ривожланишини кечиктиради. Мотор ва номотор флукуация ва дискинезиялар даражаси дофаминергик дори воситасининг кундалик дозаси, даволаш давомийлиги билан боғлиқ. Мотор ва номотор флукуация ва дискинезиялар ҳаёт сифатига ва беморларнинг кундалик фаолиятига салбий таъсир этади. Амантадин сульфат қўлланилиши флукуация ва дискинезияларнинг даражасини ва давомийлигини қисқартиради ва натижада кундалик фаолликни ва ҳаёт сифатини сезиларли даражада оширади.

ХУЛОСА

«Паркинсон касаллиги ва паркинсонизм синдроми клиник полиморфизмининг молекуляр-генетик асослари» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. PARK1 генидаги Ala53Thr, PARK2 генидаги T240M мутациялари

Ўзбек миллатига мансуб инсонларда Паркинсон касаллиги ва васкуляр паркинсонизм билан боғлиқ эмас.

2. LRRK2 генидаги G2019S мутация частотаси паркинсонизмга чалинган беморлар орасида 5,5% ни , улардан ВП гуруҳида 1,6% ва ПКга чалинган беморлар гуруҳида 7,1% ни ташкил этади. Спорадик шаклдаги ПКга чалинган беморлар гуруҳида 5,7%, касалликнинг аутосом-доминант ҳолатларида 17,6% қайд этилди. LRRK2 генидаги G2019S мутацияси касалликнинг аралаш тури ва леводопатерапиянинг юқори самарадорлиги билан боғлиқдир.

3. Паркинсонизмга чалинган беморларда GSTM1 генида 0/0 генотипи ва GSTT1 генида 0/0 генотипи, шунингдек, улар комбинациясининг юқори частотаси кузатилди. GSTT1 ва GSTM1 генотипларининг ПК ва ВПда ва назорат гуруҳда тарқалишининг таҳлили шуни кўрсатадики, иккала геннинг 0/0 полиморфизмлари фақат ПКга чалинган беморлар гуруҳидагина назорат гуруҳидан сезиларли фарқ қилади ва ПК нинг эрта бошланиши, жадал ривожланиб бориши ва ёйиқ-аралаш шакли устувор бўлиши билан характерланади.

4. Nat2 гени полиморфизмининг мутант аллели бўйича гомозиготалик, умуман олганда, ПК билан, шунингдек, унинг акинетик-ригид шакллари ва тезлашган суръатлари билан боғланади. ВП касаллигига чалинган беморлар гуруҳида Nat2 гени С282Т полиморфизмининг турли генотиплари учраши назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан деярли фарқ қилмайди.

5. Паркинсон касаллиги, хусусан, унинг тарқоқ (ёйиқ) шакллари, жадал ривожланиши шаҳарликларга нисбатан қишлоқ аҳолисида кўпроқ кузатилади.

6. Паркинсон касаллиги ривожланишида пестицидлар билан контакт, очиқ ҳавзалардан сув истемол қилиш, кимёвий саноатда ишлаш юқори даражада хавф туғдирувчи омил бўлади.

7. Қишлоқ хўжалиги ишчилари, кимё саноати ходимлари, қишлоқ аҳолиси ПК ривожланишининг юқори хавф гуруҳига кириб, мақсадли клиник-диагностик, превентив муолажалар ўтказиш объекти ҳисобланиши профилактика самарадорлигини ошириш имконини беради, касаллик башорати ва унинг кечишини яхшилайдди.

8. Бизнинг ҳудудда ПК ва ВП нинг этиопатогенези, кечиши, касаллик дебюти, клиник кўринишлари, вегетатив, психо-эмоционал ва когнитив бузилишлар даражаси бир-биридан кескин фарқ қилади. Паркинсон касаллиги ўрта ёшда дебюти, бир томонлама бошланиши устунлиги, ўрта темпда ривожланиши, аралаш шакли ҳамда вегетатив, аффеktiv бузилишлар жадал суръатларда ортиб бориши билан характерланади. Васкуляр паркинсонизм кекса ёшда дебюти, симметрик бошланиши, жадал суръатда ривожланиши, акинетик-ригид шакли, постурал нотурғунлик ва когнитив бузилишлар эрта ривожланиши билан фарқланади.

9. ПК бўлган беморларни даволаш схемасида касалликнинг эрта босқичларида амантадин сульфатни қўллаш ҳаракатланиш фаоллигини анча

яхшилайди, мотор ва номотор флукуация ва дискинезиялар пайдо бўлиш муддатини кечиктиради, кейинги босқичларда қўллаш эса уларнинг аломатларини камайтиради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

РАИМОВА МАЛИКА МУХАМЕДЖАНОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОГО
ПОЛИМОРФИЗМА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И СИНДРОМА
ПАРКИНСОНИЗМА**

14.00.13 – Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2017

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.1.DSc/Tib81.

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tipme.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный консультант: **Халимова Ханифа Мухсиновна,**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Новикова Лилия Бареевна,**
доктор медицинских наук, профессор

Гафуров Бахтияр Гафурович,
доктор медицинских наук, профессор

Садикова Гулчехра Кабуловна,
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Самаркандский государственный
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2017 г. в «_____» часов на заседании научного совета DSc.27.06.2017.Tib.31.01 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 №_____). Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел/факс: (99871) 268-17-44.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2017 г.
(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, к.м.н., доцент

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

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Болезнь Паркинсона и вторичный паркинсонизм являются актуальнейшей проблемой неврологии, и на сегодняшний день входят в число четырех наиболее частых нейродегенеративных заболеваний у пожилых людей. Этой патологии подвержены в среднем от 120 до 180 человек на 100 000 населения во всем мире. Среди всех форм синдрома паркинсонизма болезнь Паркинсона (БП) и сосудистый паркинсонизм (СП) являются самыми распространенными формами, их удельный вес от всех случаев паркинсонизма составляет соответственно 75-80% и 2,1-7%. Социальное значение проблемы паркинсонизма определяется повышением частоты встречаемости и ростом заболеваемости, прогрессирующим течением, недостаточной эффективностью терапии. Вследствие этого регистрируется значительное снижение качества жизни и высокая инвалидизация больных. «Вероятность манифестации раннего паркинсонизма в такой ситуации особенно возрастает у лиц-носителей неблагоприятных аллельных вариантов «предрасполагающих» генов»¹. Отмечается высокая вариабельность частоты встречаемости полиморфизмов генов-кандидатов в развитии БП у представителей разных популяций.

За годы независимости в нашей стране были приняты масштабные целевые меры по улучшению качества медицинских услуг, оказываемых населению, внедрены и получены положительные результаты при применении современных моделей эффективного лечения заболеваний. Своевременное выявление неврологических заболеваний и осуществление лечебных мероприятий среди населения среднего и пожилого возраста способствовало улучшению качества диагностики; оптимизации принципов патогенетического лечения и профилактики развития тяжелых осложнений. Сегодня в целях снижения показателей заболеваемости и повышения продолжительности жизни населения в республике необходимо «дальнейшее развитие и совершенствование системы медико-социальной помощи пенсионерам, инвалидам, одиноким престарелым и другим уязвимым категориям населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности»².

На мировом уровне, важное значение имеет проведение научных исследований по определению роли молекулярно-генетических и средовых факторов в развитии различных форм и течения паркинсонизма; определению молекулярно-генетических основ болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма в различных этнических группах, в целях разработки мер профилактики их развития и лечения; оптимизации

¹ Иллариошкин С.Н. Паркинсонизм с ранним началом// Атмосфера. Нервные болезни. – Москва, 2006 – №3.–с. 14-20.

² Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах.

профилактики развития и терапии моторных и немоторных флуктуаций и дискинезий при данной патологии.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных Постановлением Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011г. за № ПП-1652; «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 г. за № ПП-3071, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики V «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Изучению особенностей этиопатогенеза, дифференциально-диагностических критериев, молекулярно-генетических аспектов и лечения болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма посвящены многочисленные научные исследования ведущих научно-исследовательских центров, таких как National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Epidemiology Branch, National Institutes of Health (США), King's College Hospital (Великобритания), Carlos III Institute of Health (Испания), Oslo University Hospital and University of Oslo (Норвегия), CSS-Mendel Institute, San Giovanni Rotondo (Италия), Chinese Academy of Medical Sciences (Китай), Научный центр неврологии при Российской академии медицинских наук, Центр экстрапирамидных заболеваний, Институт Молекулярной генетики (Россия), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

Получен ряд научных результатов по изучению молекулярно-генетических особенностей, ранней диагностике, лечению и профилактике болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма, в том числе: в исследовании, проведенном в рамках EUROPAR and the IPDMDS non-Motor PD Study Group (2014) доказана ассоциация в 57,7% случаев утренних периодов выключения с немоторной симптоматикой на всех стадиях заболевания (King's College Hospital, Великобритания); исследованы клинические признаки и эффективность L-допа-терапии, а также двигательные осложнения БП в 42 университетских клиниках Китая у 901 пациента с БП, установлена низкая распространенность двигательных осложнений (Chinese Academy of Medical Sciences, Китай); доказано, что наследуемые мутации в генах паркинсонизма выявляются более чем в 10% всех случаев спорадической БП среди лиц славянской национальности, в том числе гетерозиготные экзонные перестройки гена PRKN – у 6,5%

³ Обзор международных научных исследований по теме диссертации. www.pdf.org, www.epda.eu.com, www.karger.com, www.pub.med.com, www.thelancet.com, www.movementdisorders.org, www.healthcommunities.com, www.neurology-asia.org, www.bcmj.org, <https://academic.oup.com>, www.neurology.ru

больных, мажорные мутации в генах LRRK2 и GBA – суммарно у 5% больных. Показан более ранний возраст манифестации БП у носителей мутаций в гене PRKN, а также более тяжелое течение заболевания при носительстве комбинации различных мутаций (Научный центр неврологии при Российской академии медицинских наук, Россия).

В настоящее время в мире проводятся научные исследования по ранней диагностике и лечению болезни Паркинсона, по следующим основным направлениям: созданию доклинической диагностики путем определения немоторных, молекулярно-генетических и биохимических маркеров доклинической стадии болезни Паркинсона; формированию групп повышенного риска, а также мер профилактики развития и лечения моторных и немоторных флуктуаций и дискинезий.

Степень изученности проблемы. В последние годы проводится ряд научных исследований по определению различных аспектов паркинсонизма и это широко освещается в зарубежной литературе (Chunlei Li et al., 2014; Zhao Jing et al., 2015; Deng H.Wet et al., 2015, Chen Y. et al., 2017, Fahn S., 2017). Накоплено значительное число данных о вовлеченности различных полиморфных генов в формирование предрасположенности к БП (Багыева Г.Х., 2009; Шадрина М.И., 2011; Иллариошкин С.Н. и соавт., 2014; Langston R.G et al., 2014). В исследованиях Шадринной М.И. доказано, что делеции и дубликации экзонов гена PARK2 вносят существенный вклад в развитие спорадической формы болезни Паркинсона в российской популяции. Доказано, что у людей, имеющих делеции и дубликации в данном гене, риск развития заболевания повышен в 8,53 раза. В исследовании Иллариошкина С.Н. определена высокая частота встречаемости двух мажорных мутаций в гене GBA (N370S и L444P) - 4,3% в группе больных с БП и 0,5% в группе контроля, и это соответствовало частоте встречаемости этих мутаций в других популяциях. Секвенирование всех 11 экзонов GBA гена на 192 образцах ДНК пациентов с БП позволило выявить дополнительно еще шесть мутаций. Клинико-генетические сопоставления показали, что разные мутации GBA имеют свои фенотипические особенности.

Среди исследователей дальнего зарубежья о возможной связи между «нулевыми аллелями» генов GSTT1 и GSTM1 и предрасположенностью к развитию нейродегенеративных заболеваний существуют противоречивые данные, в исследовании Nicholl D.J. и соавторов, направленном на изучение возможной связи пяти генов кандидатов с БП, связь не была обнаружена. Однако масштабное исследование Stroombergen M.C. и соавт., проведенное в Великобритании, выявило ряд закономерностей: повышенный риск развития БП связан с генотипом 0/0 гена GSTT1; БП ассоциирована с гомозиготностью по делеционному аллелю гена GSTM1 и наблюдалась только у мужчин. Farrer M.J. и соавт. в своих работах указывают на необходимость проведения дальнейших работ по выявлению связи полиморфизмов GSTM1, GSTT1 и развитием болезни Паркинсона.

В нашей республике научные исследования по проблеме паркинсонизма проводили Петелин Л.С., Атаджанов М.А., Кумарина Г.Л.,

Охунова Д.Г., Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж. В исследованиях Петелина Л.С., Атаджанова М.А. изучены родословные пациентов с БП в 3-4 поколениях. Анализ этих родословных указывает на доминантный тип наследования БП с низкой пенетрантностью, что проявляется различной выраженностью заболевания в разных поколениях и так называемыми пропусками поколений.

Опираясь на результаты проведенного анализа научной литературы и исследований, можно сделать заключение о назревшей необходимости проведения масштабных исследований в нашей республике, посвященных изучению молекулярно-генетических изменений, лежащих в основе патогенеза развития болезни Паркинсона, флуктуаций и дискинезий, значительно осложняющих течение заболевания. Это в свою очередь указывает на необходимость продолжения исследований по данной проблеме.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического института (номер Гос регистрации: 03-227,2212.14), а также научно-исследовательского фундаментального проекта молодых ученых ФЕСС-005 «Изучение роли генетического полиморфизма в развитии паркинсонизма в узбекской популяции» (2008-2010 гг.) и прикладного проекта ИТСС-31.16 «Разработка критериев прогнозирования развития паркинсонизма у представителей узбекской популяции, оптимизация диагностики и терапии» (2009-2011 гг.).

Целью исследования является определение клинических и дифференциально-диагностических особенностей болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма у лиц узбекской национальности, а также роли генетического полиморфизма в развитии их различных клинических вариантов.

Задачи исследования:

определить роль мутации Ala53Thr в гене PARK1, мутации T240M гена PARK2, мутации G2019S в гене LRRK2 в формировании предрасположенности к спорадической и наследственной БП и СП у лиц узбекской национальности;

выявить ассоциации БП и СП с полиморфными вариантами генов II-фазы детоксикации: делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы GSTT1, GSTM1, мутации C282T гена Nat2;

изучить особенности клиники, течения БП и СП в зависимости от выявленных полиморфизмов генов PARK1, PARK2, LRRK2, GSTT1, GSTM1, Nat2;

оценить роль экологических и профессиональных факторов в развитии БП;

провести анализ ассоциаций исследуемых полиморфизмов генов, а также их сочетаний с качественными факторами риска развития заболевания;

оценить комплексную клинико-неврологическую и молекулярно-генетическую характеристику пациентов узбекской национальности с болезнью Паркинсона и сосудистого паркинсонизма;

определить спектр клинических проявлений поздних моторных и немоторных флуктуаций и дискинезий, их зависимость от применяемой дофаминэргической терапии.

Объект исследования составили 153 пацента с БП, 69 пациентов с СП, 80 пациентов с хронической ишемией мозга без признаков паркинсонизма.

Предмет исследования венозная кровь для поведения генотипирования генов PARK1, PARK2, LRRK2, GSTT1, GSTM1, Nat2 и данные анкетирования больных с БП и СП и контрольной группы по шкалам UPDRS, Hoehn&Yahr, MMSE, PDQ-39, HADS, AIMS, ESRS, NMSS-PD.

Методы исследования. Исследования диссертации проведены с использованием клинико-неврологических, нейропсихологических, нейровизуализационных, молекулярно-генетических (выделение геномной ДНК с генотипированием на полиморфизм генов) и статистических методов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлено, что мутация Ala53Thr в гене PARK1 и мутация T240M в гене PARK2 не являются факторами риска развития болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма у лиц узбекской национальности;

впервые доказана высокая диагностическая значимость гетерозиготного носительства мутации G2019S в гене LRRK2 при БП у лиц узбекской национальности и высокая ассоциативная связь мутации G2019S в гене LRRK2 со смешанной формой заболевания, с высокой эффективностью дофаминэргической терапии;

впервые доказана высокая частота генотипа 0/0 гена GSTM1 и генотипа 0/0 гена GSTT1 и их комбинаций у пациентов с БП узбекской национальности, а также достоверно более ранний дебют заболевания, преобладание смешанной формы и быстрый темп прогрессирования заболевания в группе больных с «нулевыми» генотипами по сравнению с больными БП без мутаций в этих генах;

впервые доказана прогностическая значимость определения у лиц узбекской национальности с БП мутации C282T гена Nat2 и её роль в развитии акинетико-ригидной формы заболевания и быстрых темпов прогрессирования;

доказано, что неблагоприятные факторы среды представляют собой факторы риска раннего дебюта, развития быстрых темпов прогрессирования и развернутых форм БП;

доказана диагностическая значимость проведения комплексной клинико-неврологической и молекулярно-генетической дифференциально-

диагностической оценки болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма у лиц узбекской национальности;

определены клинические признаки и взаимозависимость моторных и немоторных флуктуаций на поздних стадиях болезни Паркинсона.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказано важное значение оценки как моторной, так и немоторной симптоматики в ранней дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма;

доказана необходимость проведения скрининга мутации G2019S гена LRRK2, полиморфизмов генов GSTT1 и GSTM1, полиморфизма C282T гена Nat2, что позволяет проводить молекулярно-генетическую диагностику предрасположенности к развитию БП у лиц узбекской национальности;

разработан дифференцированный подход к диагностике и лечению паркинсонизма с учетом формы и стадии заболевания

Достоверность результатов исследования подтверждается примененными в исследованиях современными, достаточно апробированными взаимодополняющими клиническими, инструментальными, молекулярно-генетическими, санитарно-гигиеническими и статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов теоретических и практических исследований, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что определение изученных в исследовании мутаций при болезни Паркинсона позволяет прогнозировать развитие определённых форм и течение заболевания, улучшить эффективность терапии, повысить качество жизни пациентов, а также оценить риск развития заболевания у родственников пациента. Определение мутации G2019S гена LRRK2 позволяет прогнозировать высокую эффективность дофаминэргической терапии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработанные рекомендации способствуют оптимизации дифференциальной диагностики БП и СП, выбору лечебными учреждениями адекватных мер терапии, а также возможностью использования результатов работы в образовательной и научной деятельности.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по изучению молекулярно-генетических основ клинического полиморфизма болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма:

разработаны, оформлены и утверждены в виде методических рекомендаций «Молекулярно-генетические аспекты болезни Паркинсона» (справка Министерства здравоохранения № 8Н/106 от 3 июня 2010 года и № 8Д-3/75 от 13 сентября 2016 года). Данные методические рекомендации позволяют определить молекулярно-генетические основы болезни

Паркинсона и в будущем оценивать риск развития заболевания у представителей узбекской национальности и проводить соответствующие меры профилактики развития заболевания;

Предложенные меры комплексной диагностики и лечения БП разработаны, оформлены и утверждены в виде методических рекомендаций «Критерии диагностики и оптимизация терапии различных форм паркинсонизма» (справка Министерства здравоохранения № 8Н/31 от 18 марта 2010 года и № 8Д-3/75 от 13 сентября 2016 года). Данные методические рекомендации позволяют проводить раннюю дифференцированную диагностику болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма, дифференцированные лечебные мероприятия и тем самым предотвратить тяжёлую инвалидизацию;

Научные результаты, полученные по профилактике развития моторных дискинезий и флуктуаций и оптимизации лечебных мероприятий, оформлены и утверждены в виде методических рекомендаций «Подходы к лечению поздних стадий болезни Паркинсона» (справка Министерства здравоохранения № 8Н/24 от 31 января 2012 года и № 8Д-3/75 от 13 сентября 2016 года). Данные методические рекомендации позволяют проводить профилактику развития моторных дискинезий и флуктуаций на поздних стадиях заболевания и повысить эффективность терапии.

Полученные научные результаты диссертационной работы по изучению молекулярно-генетических основ клинического полиморфизма болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в лечебно-консультативную практику неврологических отделений 1-клиники Ташкентской медицинской академии, 1 неврологического отделения 5 городской клинической больницы г. Ташкента, а также в учебный процесс Ташкентского государственного стоматологического института (заключение Министерства здравоохранения за 8Д-3/75 от 13 сентября 2016 года). Внедрение результатов диссертационной работы по ранней диагностике болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма позволяет предотвратить развитие тяжелых стадий заболевания, улучшает качество жизни пациентов, повышает возможность самообслуживания, уменьшает потребность в стационарном лечении на 8,6% и снижает экономические расходы на 11% по сравнению с группой сравнения.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 9 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 40 научных работ, из них 12 научных статей, в том числе 10 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 179 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, обозначены объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и научно-практическая значимость результатов, приведены сведения о внедрении в практику результатов исследования, об апробации и опубликованности результатов работы, структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное представление о болезни Паркинсона и синдроме паркинсонизма, их клиническом и молекулярно-генетическом полиморфизме»** представлен анализ современного состояния вопроса, описаны наиболее важные патогенетические звенья развития паркинсонизма, определен круг вопросов, требующих детального изучения, обоснована актуальность работы и необходимость разработки выбранной темы.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика обследованных больных и примененные методы исследования»** описаны объект, материал и методы исследования, а также примененные методы статистической обработки полученных результатов.

Для решения поставленных задач в период с 2007 по 2014 г. было проведено клиническое обследование на базе отделений неврологии, реабилитационного неврологического центра и поликлиники Республиканской клинической больницы №1 Минздрава РУз, отделений неврологии, кардиологии, кардиореанимации, общей терапии III-клиники ТМА 222 пациентов с паркинсонизмом. Больные распределены по 3 группам:

153 пациента (1-я группа) – больные болезнью Паркинсона;

69 пациентов (2-я группа) – больные, страдающие сосудистым паркинсонизмом;

80 пациентов (3-я группа) – больные с хронической ишемией мозга без признаков паркинсонизма.

Среди больных БП (n=144), СП (n=63) и ХИМ (n=80) – пациенты узбекской национальности по обоим родительским линиям из семей, проживавших на территории Республики Узбекистан три и более поколений.

Для решения поставленных задач был использован комплекс клинико-неврологического, анамнестического, молекулярно-генетического и санитарно-гигиенического исследований.

Клинико-неврологическое исследование включало: изучение соматического и неврологического статусов, лабораторные общеклинические и биохимические исследования, при необходимости КТ или МРТ головного мозга.

Неврологическая диагностика паркинсонизма проведена с использованием клинических диагностических критериев банка мозга Общества БП Великобритании (A.J.Hughes et al., 1992).

Оценка тяжести неврологического дефицита осуществлена при помощи UPDRS (FahnS., EltonR., 1987), стадия заболевания установлена по шкале Хен и Яра (M. Hoehn, M. Yahr, в модификации Lindval.et all. , 1989).

Проведен молекулярно-генетический скрининг: мутаций Ala53Thr гена PARK1, T240M гена PARK2, G2019S гена LRRK2, делеционный полиморфизм генов GSTT1, GSTM1, мутация C282T гена Nat2. Материалом для ДНК служила венозная кровь из локтевой вены объемом 1 мл. Выделение ДНК из цельной крови осуществлено набором реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО “Лаборатория ИзоГен”, Москва, Россия), по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200. ПЦР-анализ проведен при помощи набора реагентов для ПЦР амплификации ДНК GenePak™ PCR Core (ООО “Лаборатория ИзоГен”, Москва, Россия).

Санитарно-гигиенические исследования проведены с помощью специально разработанной и утвержденной анкеты-опроса-интервьюирования.

Статистический анализ полученных результатов проводился методами вариационной статистики. Для анализа данных с непараметрическим распределением использовался метод коэффициент корреляции Спирмана. Достоверность различий средних значений оценивалась на основе критерия Стьюдента при 95 %-ном доверительном интервале ($p < 0,05$).

В третьей главе диссертации **«Результаты клинико-неврологического обследования больных паркинсонизмом по материалам собственных исследований»** представлена клиническая характеристика обследованных больных. В сопоставительном аспекте изучены неврологические симптомы и их хронология при БП и СП.

В таблице 1 отображены демографические показатели с БП и СП. В обеих группах преобладают мужчины, однако, связь между полом и заболеванием отсутствует ($p = 0,81$). Средний возраст пациентов достоверно старше в группе больных с СП, по сравнению с группой с БП. Средний возраст дебюта заболевания также был старше в группе пациентов с СП, с преобладанием в данной группе лиц пожилого возраста (53,6%), тогда как в группе с БП преобладали лица среднего возраста (50,3%). Клинико-anamnestический анализ показал частое и раннее развитие БП с тремора покоя (65,3%), реже со скованности в руке (19,6%) и замедленности движений (13,1%).

Таблица 1

Демографические показатели больных с БП и СП

Пол, возраст	БП (n=153)	СП (n=69)	Всего (n=222)
Мужчины	83(54,25%)	42 (60,9%)	125(56,3%)
Женщины	70 (45,75%)	27 (39,1%)	97(43,7%)
Средний возраст	57,5±11,5	66,98±9,57*	60,5±11,7
Средний возраст дебюта заболевания	52,9±11,4	63,13±9,37*	56,1±11,7
Среди них: n (%)			
Подростковый (11–25 л.)	4 (2,6%)	0 (0%)	4(1,8%)
Молодой (25–44 л.)	27 (17,65%)	2 (2,9%)*	29(13,1%)
Средний (44–60 л.)	77 (50,3%)	23 (33,3%)*	100(45%)
Пожилой (60–75 л.)	44 (28,75%)	37 (53,6%)*	81(36,5%)
Старческий (75–90 л.)	1 (0,7%)	7 (10,2%)*	8(3,6%)

Примечание: * – достоверные различия ($P<0,05$) между показателями в сравниваемых группах с БП и СП

При СП наблюдается скованность преимущественно ног (43,5%) и замедленность движений (34,8%), значительно реже первым симптомом является дрожь (11,9%). Для больных с БП в большинстве случаев характерно одностороннее начало заболевания (94,1%), чаще с верхних конечностей (90,2%). Первые симптомы СП часто симметричны с двух сторон (65,2%) и в большинстве случаев наблюдаются в нижних конечностях (79,7%).

Психотравма как провоцирующий фактор развития БП и СП была выявлена в 78,4% и 37,7% случаях соответственно. СП развился после перенесенного инсульта в 11 случаях, в остальных случаях на фоне хронической ишемии мозга.

В группе с СП превалировал быстрый темп прогрессирования симптомов паркинсонизма– 53,6% пациентов, тогда как при БП в более чем половине случаев наблюдался умеренный темп прогрессирования (57,5%).

При распределении пациентов по формам заболевания отмечается преобладание при БП смешанной формы (41,2%), при СП – акинетико-ригидной (47,8%). У больных с СП наблюдается более тяжелое течение заболевания: у них превалируют II и III стадии заболевания – 43,5% и 39,1% соответственно. По-видимому, при сосудистом паркинсонизме имеют место более быстрые темпы дегенерации нигростриарных путей, чем при болезни Паркинсона, так как анализ продолжительности заболевания на момент осмотра был даже несколько короче в данной группе, чем при болезни Паркинсона ($3,6\pm 2,6$ и $4,7\pm 4,08$ лет соответственно).

Показатели дневной активности (по шкале UPDRS II-часть и по шкале Шваба и Ингланда) показали более выраженное снижение её у больных с сосудистым паркинсонизмом по сравнению с пациентами с БП ($22,5 \pm 5,3$, $52,4 \pm 8,6$ баллов и $18,2 \pm 3,8$, $64,8 \pm 11,6$ баллов соответственно), что сопровождалось выявлением и более глубокого неврологического дефицита у пациентов с СП по сравнению с БП по III-части шкалы UPDRS ($51,5 \pm 6,2$ и $39,1 \pm 8,3$ баллов соответственно)

Если сравнительная характеристика частоты встречаемости основных моторных проявлений (ригидность, гипокинезия) практически одинакова в обеих группах, то частота тремора покоя достаточно высокая в группе больных с БП и составляет 91,5%. При СП тремор покоя отмечен в 17,4% случаев ($p < 0,001$). Характерные для паркинсонизма симптомы нарушения обоняния, гипомимия превалируют в группе с БП: 88,2% и 78,4% соответственно (при СП 28,9% и 30,4% соответственно).

Постуральные нарушения при БП развивались в 45,7% случаев, при СП значительно чаще – 84%. Следует отметить, что именно постуральная неустойчивость и связанные с ней падения относятся к наиболее инвалидизирующим симптомам паркинсонизма. Они существенно ухудшают качество жизни пациентов и утяжеляют прогноз заболевания.

Такие характерные для мелкоочагового сосудистого поражения головного мозга синдромы как псевдобульбарный, мозжечковый; пирамидная симптоматика были характерны для сосудистого паркинсонизма. Среди них наиболее часто встречались псевдобульбарный синдром (в 72,5%), асимметрия глубоких рефлексов (69,6%).

При оценке немоторных проявлений установлено, что вегетативные нарушения наблюдаются в 2,5 раза чаще у больных с БП, чем с СП (85% и 30% соответственно). При БП наиболее часто отмечаются общий гипергидроз (78,4%), нарушения мочеиспускания (71,9%), запоры (52,3%), слюнотечение (45,7%). При СП общий гипергидроз установлен в 5,8%, нарушения мочеиспускания в 20,3%, запоры в 10,1%, слюнотечение в 8,7% случаях, что соответственно значительно меньше, чем при БП. Однако, выраженность и частота встречаемости ортостатической гипотензии более высокая при СП по сравнению с БП (26,1% и 12,4%). Следует полагать, что отмеченная разница связана с исходной дисфункцией сердечно-сосудистой системы при СП.

Среди аффективных расстройств при БП депрессивный синдром является одним из наиболее частых: в той или иной степени выраженности он отмечается у 58,8% пациентов. При СП его частота почти в два раза реже – 30,4%. Анализ тревожно-депрессивных проявлений при помощи шкалы HADS показывает статистически более высокий уровень депрессии при БП, чем при СП ($p < 0,001$). При БП в 1,7 раза чаще регистрируется субклинически выраженная депрессия (24,8%) и в 2,1 раза – клинически выраженная депрессия (34%), по сравнению с пациентами с СП (14,5% и 15,9% соответственно; $P < 0,001$). Лиц без депрессии при БП в 1,7 раза меньше, чем при СП. Степень выраженности и частота встречаемости

тревоги в сравниваемых группах не достигает статистически достоверных различий ($P < 0,2$)

Нарушения когнитивных функций у обследованных больных развиваются в обеих группах почти одинаково – при БП и СП 84,9% и 86,9% соответственно. Однако ее степень выше при СП, чем БП: по шкале MMSE $20,1 \pm 0,5\%$ и $22,9 \pm 0,7\%$ ($P < 0,05$) соответственно, что свидетельствует о более выраженных нарушениях интеллектуально-мнестических функций.

В четвертой главе «**Результаты молекулярно-генетического исследования**» диссертации приводятся результаты и анализ генетической предрасположенности к развитию паркинсонизма. Анализ Ala53Thr мутации гена PARK1 у обследуемых позволяет установить мутацию лишь у одного больного с СП с акинетико–ригидной формой и ранними когнитивными нарушениями; во всех остальных случаях мутация гена PARK1 отсутствует. Следовательно, для Узбекистана, как и для большинства других популяций мира, первичные синуклеинопатии не типичны.

При анализе мутации T240M гена PARK2 наблюдается отсутствие данной мутации у всех пациентов как с БП, так и СП, а также в контрольной группе. Отсутствие данной мутации в нашей выборке либо связано с отсутствием связи развития паркинсонизма у лиц узбекской национальности с данной мутацией, либо с относительно небольшой выборкой ювенильных форм паркинсонизма в нашей выборке, что диктует необходимость дальнейших работ по поиску этой мутации у пациентов с ювенильной формой паркинсонизма.

Выявлены случаи гетерозиготного носительства мутации G2019S гена LRRK2. Суммарная ее частота составляет 5,5% ($n=11$); лишь у одного из них установлен СП (1,4%), у остальных 10 – БП (7,1%). Частота данной мутации 5,7% среди больных со спорадической формой БП и 17,6% среди наследственных форм заболевания. В контрольной группе мутация G2019S в гене LRRK2 не выявлена.

При сопоставлении полученных нами результатов и данных мировой статистики по частоте встречаемости мутации G2019S гена LRRK2 при БП (Lancet Neurol., 2008) среди 24 популяций мира выявлено, что частота встречаемости мутации G2019S гена LRRK2 при болезни Паркинсона у лиц узбекской национальности (5,7% среди спорадических и 17,6% среди наследственных форм БП) приближены к частоте мутации среди португальцев (4% и 14% соответственно), намного ниже чем среди арабов Северной Африки (39% и 36%), евреев-Ашкенази (10% и 28%), однако, намного выше, чем у европейской популяции.

При сравнительном анализе клинических данных и течения БП у носителей мутации G2019S в гене LRRK2 и без мутации показал преобладание мужчин в группе с мутацией ($p=0,04$), смешанной формы заболевания (60% и 31,5% соответственно). У больных без мутации преобладают больные с акинетико–ригидной формой заболевания (табл. 2).

Таблица 2

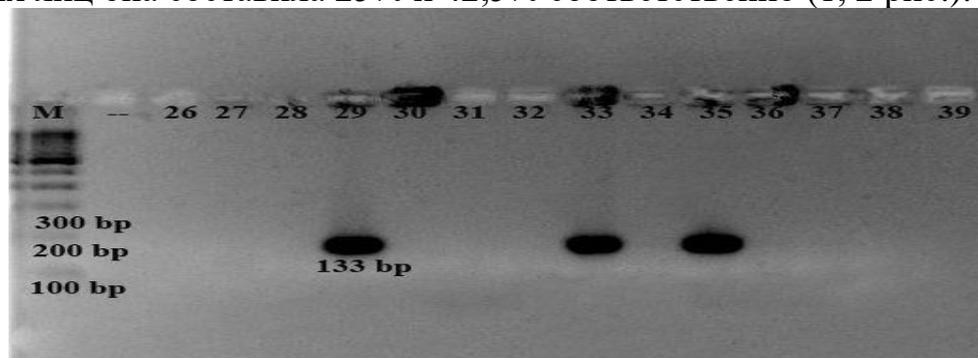
Частота клинических признаков у больных БП с мутацией G2019S и без неё

Клинические признаки	Больные с мутацией G2019S (n=10)	Больные без мутации G2019S (n=130)
Мужчины/женщины	7/3 (70%/30%)	67/63 (51,5%/48,5%)*
Средний возраст дебюта	52,2±11,2 (от 32 до 80)	53,1±13,1 (от 12 до 74)
Форма заболевания:		
дрожательная	3 (30%)	40 (30,8%)
акинетико-ригидная	1 (10%)	49 (37,7%)*
смешанная	6 (60%)	41 (31,5%)*
Стадии заболевания:		
I	2 (20%)	43 (33,1%)
II	5 (50%)	69 (53,1%)
III	3 (30%)	17 (13%)
IV	0	1 (0,8%)
Эффективность леводопатерпии:	n=8	n=70
высокая	6 (82,5%)	28 (40%)*
умеренная	2 (17,5%)	25 (35,7%)
отсутствие эффекта	0 (0%)	17 (24,3%)*
Ранние побочные эффекты леводопатерпии	3 (37,5%)	12 (17,1%)*

Примечание: * – достоверные различия ($P < 0,05$) между показателями в сравниваемых группах.

Оценка эффективности леводопатерпии в первой (с мутацией) и второй (без мутации) группах пациентов показала более высокую ее эффективность в первой группе (n=8; 82,5%), чем во второй (n=70; 40%). Во второй группе в 24,3% случаев эффект от леводопатерпии отсутствует, тогда как у больных с мутацией G2019S этого не отмечается. Однако, в группе больных с мутацией в 3 случаях (37,5%) наблюдается развитие ранних побочных эффектов от леводопатерпии.

В группе больных паркинсонизмом частота встречаемости 0/0 полиморфизма гена GSTT1 составила 52%; а гена GSTM1 – 60%. В группе здоровых лиц она составила 25% и 42,5% соответственно (1, 2 рис.).



M – молекулярный маркер, -- – контроль реакции, 26-39 – исследуемые образцы больных; 26, 27, 28, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 38, 39 – генотип GSTM1 (0/0); 29, 33, 35 – генотип GSTM1(+).

Рис. 1. Результаты анализа по гену GSTM1 у больных БП на образцах ДНК 14 больных

Анализ распределения комбинированных генотипов GSTT1/GSTM1 показал статистически значимые различия между основной и контрольной группами: генотипы GSTT1(+)/GSTM1(+)/GSTM1(+/+) преобладают в группе контроля, а GSTT1(0/0)/GSTM1/(0/0) – в основной. Выявленное преобладание комбинации генотипа GSTT1(0/0)/GSTM1/(0/0) в группе больных указывает на аддитивный эффект сочетания двух мутаций на развитие данной патологии.



М – молекулярный маркер, -- -- контроль реакции; 6–18– исследуемые образцы больных; 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 18 – генотип GSTT1 (0/0); 9, 13, 15, 17 – генотип GSTT1 (+).

Рис. 2. Результаты анализа по гену GSTT1 у больных БП на образцах ДНК 15 больных.

Анализ распределения генотипов GSTT1 и GSTM1 в зависимости от нозологической формы паркинсонизма (БП и СП) показал, что частота 0/0 полиморфизмов обоих генов была достоверно различима при сравнении с группой контроля только при БП; при СП их частота увеличена статистически недостоверно. Комбинация генотипов GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0) также достоверно чаще выявлена в группе больных с БП (табл.3).

Таблица 3

Распределение генотипов GSTT1 и GSTM1 в зависимости от нозологической формы паркинсонизма

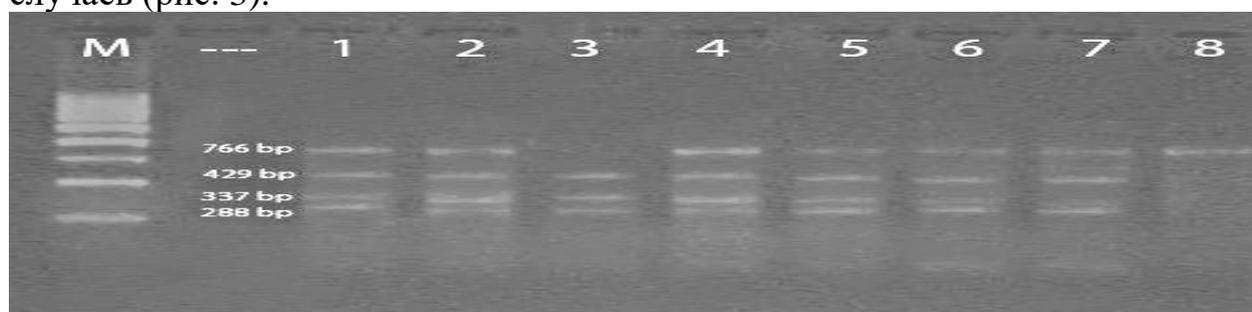
Показатель	Контроль (n=80)		БП (n=140)		СП (n=60)		Критерии 1	Критерии 2
	n	%	n	%	n	%		
Частоты генотипов								
GSTT1 (0/0)	20	25	78	55,7	19	31,7	$\chi^2=18,0$ $P=0,001$ $OR=3,8$	$\chi^2=0,46$ $P=0,5$ $OR=0,7$
GSTT1 (+)	60	75	62	44,3	41	68,3		
GSTM1 (0/0)	34	42,5	87	62,1	26	43,3	$\chi^2=7,1$ $P=0,008$ $OR=2,2$	$\chi^2=0,0005$ $P=1,0$ $OR=0,96$
GSTM1 (+)	46	57,5	53	37,9	34	56,7		

Показатель	Контроль (n=80)		БП (n=140)		СП (n=60)		Критерии 1	Критерии 2
	n	%	n	%	n	%		
Частоты генотипов								
GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)	8	10	50	35,7	9	15	$\chi^2=16,0$ P=0,001 OR=5,0	$\chi^2=0,4$ P=0,5 OR=0,6
GSTT1(0/0)/GSTM1(+/+)	12	15	28	20	10	16,7	$\chi^2=0,5$ P=0,46 OR=0,7	$\chi^2=5,5$ P=0,02 OR=0,35
GSTT1(+/+)/GSTM1(0/0)	26	32,5	37	26,4	17	28,3	$\chi^2=0,64$ P=0,4 OR=0,7	$\chi^2=0,1$ P=0,7 OR=0,8
GSTT1(+/+)/GSTM1(+/+)	34	42,5	25	17,9	24	40	$\chi^2=14,5$ P=0,001 OR=0,3	$\chi^2=0,01$ P=0,9 OR=0,9

Примечание: критерии 1 – различия между контролем и БП, критерии 2 – между контролем и СП, полужирным шрифтом указаны достоверные различия.

Для выявления ассоциации клинических признаков БП и полиморфных вариантов GSTT1 и GSTM1 обследуемые подразделены на 2 группы: 1 (n=50) – с комбинацией генотипов GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0); 2 (n=25) – без мутаций в этих генах (n=25). Установлено, что более ранний дебют заболевания ($p<0,001$), преобладание развернутой – смешанной формы ($p<0,01$) отмечается при комбинации «нулевых» генотипов генов GSTT1 и GSTM1 по сравнению с больными без мутаций в этих генах. Медленный темп прогрессирования симптомов заболевания превалировал у больных без мутаций в генах GSTT1 и GSTM1 ($p<0,03$), тогда как быстрый темп преобладал в группе с мутациями в генах GSTT1 и GSTM1 (32% против 12%), хотя и не достигал статистически значимых различий.

При исследовании мутации С282Т гена Nat2 гомозиготы по мутантным аллелям выявлены у 15% больных с паркинсонизмом, что достоверно (при $P<0,05$) больше, чем в контроле, где данная мутация отмечена в 6,25% случаев (рис. 3).



М – молекулярный маркер; -- – контроль реакции; 1-8 – исследуемые образцы больных;
1, 2, 4-7 – генотип wt/m; 3 – генотип wt/ wt; 8 – генотип m/m

Рис. 3. Результаты анализа по гену Nat 2 у больных БП на образцах ДНК 13 больных

Изучение показателя отношения шансов (OR) показало, что $OR > 1$, т.е. при мутации C282T гена Nat2 $OR = 2,8$ (95% ДИ от 1,01 до 8,7) и что шансы развития паркинсонизма у лиц с мутацией C282T гена Nat2 увеличены в 2,8 раза.

Исследование частоты встречаемости различных генотипов полиморфизма C282T гена в зависимости от клинической формы паркинсонизма выявило достоверные различия генотипа m/m у больных с БП (17,98%) по сравнению с контрольной группой (6,25%). При СП частота встречаемости различных генотипов полиморфизма C282T гена Nat2 не имела статистически значимых различий с группой контроля (табл. 4.).

Таблица 4

Распределение генотипов гена Nat2 в зависимости от клинической формы паркинсонизма

Генотип	Контроль (n=80)		Больные БП (n=140)		Больные СП (n=60)		P1	P2	P3
	n	%	n	%	n	%			
wt/wt	45	56,25	45	32,1	33	55	0,001	0,1	0,005
wt/m	30	37,5	70	50	22	36,7	0,09	0,1	0,1
m/m	5	6,25	25	17,9	5	8,3	0,02	0,9	0,13

Примечание: wt – аллель дикого типа, m – аллель мутантного типа, P1 – достоверность различий между группой контроля и больными с БП, P2 – достоверность различий между группой контроля и больными с СП, P3 – достоверность различий при сравнении БП и СП; полужирным шрифтом отмечены достоверные показатели.

При изучении генотипа m/m и различных клинических признаков БП выявлены ассоциация с акинетико-ригидной формой заболевания (60%) и быстрыми темпами прогрессирования (48%).

В пятой главе диссертации «**Частота возможных факторов риска развития болезни Паркинсона**» приведены результаты изучения средовых и профессиональных факторов риска развития БП. Выявлено, что у сельских жителей чаще встречаются более развернутые формы БП, установлен более ранний возраст дебюта и тяжелое течение болезни. В основной группе преобладают пациенты, родившиеся и проживающие в сельской местности (72%). В контрольной группе – число городских и сельских жителей почти одинаково (53 и 47% соответственно). По профессиональной принадлежности в основной группе закономерно преобладают сельскохозяйственные работники (65,3%), значительно реже работники химической промышленности (16%), педагоги (5,3%), административные (4%) и медицинские работники (4%). В контрольной группе доля сельскохозяйственных работников – 46%, работников химической промышленности – 6%, педагоги – 10%, административные – 18% и медицинские работники – 12%. У 78% больных основной группы

наблюдался контакт с пестицидами и инсектицидами. В контрольной группе лишь у 32% установлен контакт с токсическими веществами.

Опрос обследуемых позволил установить в основной группе частое потребление (68%) в прошлом питьевой воды из открытых водоемов (арыковая, родниковая вода); в контрольной группе чаще (62%) использовалась водопроводная вода.

Таким образом, наиболее значимыми факторами риска развития БП являются воздействие пестицидов ($P=0,005$), вода из открытых водоемов ($P=0,001$) и химические вещества ($P=0,04$).

Воздействие вредных факторов также модифицировало клиническую картину заболевания. Согласно результатам анкетирования, средний возраст первых признаков БП у сельских жителей $53,08 \pm 9,14$, городских жителей $58,5 \pm 10,7$ лет. Также у сельских жителей выявлена тенденция к более раннему дебюту заболевания, чем у городских: $48,8 \pm 9,9$ и $53,6 \pm 9,9$ лет соответственно.

Тяжесть заболевания зависит от места проживания: среди городских жителей преобладают I и II более легкие стадии заболевания: 46,1% и 50% соответственно. У больных – сельских жителей преобладают II и III стадии заболевания: 50% и 25,5% соответственно; в 3,1% случаев выявлены пациенты на IV стадии заболевания. Это может быть связано как с более поздней их обращаемостью за медицинской помощью, так и с воздействием неблагоприятных факторов, вызывающих более тяжелое течение заболевания у сельских жителей. Подтверждением является практически одинаковая продолжительность заболевания в обеих группах больных: $6,35 \pm 3,0$ и $6,4 \pm 3,4$ лет соответственно.

По клиническим формам БП у сельских жителей чаще (55,1%) наблюдается развернутая – смешанная; у городских – чаще (44,2%) акинетико-ригидная форма. Это также отражает более тяжелое течение заболевания у сельских жителей.

Определение среднего возраста дебюта БП в зависимости от профессии показал, что тенденция более раннего развития заболевания ($47 \pm 8,4$ лет) у работников химической промышленности; у сельскохозяйственных работников – $50,2 \pm 7,8$ лет. Полученные результаты ещё раз подтверждают большое значение влияния неблагоприятных эколого–средовых факторов в развитии БП.

При анализе взаимодействия генотипа и факторов окружающей среды установлена более ранняя манифестация симптомов заболевания у больных с сочетанием нулевых генотипов по генам GSTT1 и GSTM1 под воздействием пестицидов по сравнению с пациентами без данных мутаций.

Шестая глава диссертации «**Принципы коррекции проявлений ранних и поздних стадий болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма**» посвящена методам коррекции ранних и поздних проявлений БП и СП. При сравнительном исследовании терапии дофаминсодержащими препаратами (наком, тидомет-форте; $n=39$) в дозе 475 ± 75 мг (по 125 мг 3-4 раза в сутки) (I группа) и монотерапии амантадин

сульфатом (n=50) в дозе 300±50 мг в сутки (II группа) установлена их высокая эффективность на начальных стадиях заболевания. Амантадин сульфат значительно улучшил состояние у 20 (40%), умеренно – 24 (48%) больных; при дофаминэргической терапии – у 18 (46%) и 20 (51,3%) соответственно. Так, положительная динамика двигательной активности на 26% установлена в I гр. (баллы по шкале UPDRS-III части снизились с 32,8±5,7 до 24,3±5,9) и на 25% во II группе (с 33,9±6,3 до 24,6±8,3 баллов). После лечения выявлено достоверное уменьшение стадии болезни (по Хен и Яру) в обеих группах (с 1,8±0,44 до 1,2±0,37 и 1,79±0,8 до 1,1±0,6 соответственно). У пациентов обеих групп в начальный период исследования повседневная активность составила по шкале Шваба и Ингланда (67,9±12,1 и 68,5±11,1 баллов соответственно). После проведения лечения повседневная активность повышается и составляет 75,1±13,5 и 78,3±16,5 баллов соответственно.

Длительное (3 и более лет) наблюдение за 40 пациентами обеих групп (I гр. n=21, и 2 гр. n=19) позволило установить значительное удлинение сроков появления и прогрессирования лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций при отсроченном назначении препаратов леводопы (2 группа – начальная терапия амантадин сульфатом).

Анализ поздних осложнений дофаминэргической терапии показал, что наиболее частым осложнением были лекарственные дискинезии (40%), которые достоверно снижают качество жизни и повседневную активность пациентов с БП, приводят к развитию депрессивно-тревожных расстройств.

Для более глубокого анализа причин, времени появления и прогрессирования поздних осложнений лекарственной терапии проведено более масштабное исследование с включением всех пациентов, получавших дофаминэргическую терапию (БП n=102; СП n=38). Среди них нами выделена группа с осложнениями леводопатерапии (моторными и немоторными флуктуациями и дискинезиями) (БП n=50; СП n=20) с продолжительностью заболевания от 5 до 10 (7,5±1,9) лет. Контрольную группу составили 40 пациентов с БП (18 мужчин и 22 женщины) без моторных и немоторных флуктуаций и дискинезий; средний возраст 66,7±5,3 года, продолжительность заболевания от 5 до 12 (9,8±2,1) лет.

Среди моторных флуктуаций и дискинезий нами наблюдались:

1. оральные гиперкинезы – в 30 (42,9%) случаях;
2. акинезии раннего утра – в 15 (21%) случаев;
3. дискинезии на пике дозы – в 29 (41,4%) случаях;
4. двухфазные дискинезии – в 36 (51,4%) случаях
5. дистонии off-периода – в 17 (24%) случаях.
6. Непредсказуемые дискинезии («on-off») – в 18 (25,7%) случаях.

Среди немоторных флуктуаций нами наблюдались: вегетативные (90%), психо-эмоциональные (80%) и сенсорные (37%) нарушения.

Вегетативные флуктуации были представлены: гипергидрозом (74,3%), чаще развивающимся на фоне двухфазных дискинезий и дистонии off-периода; нарушениями мочеиспускания (77,1%) в виде частых позывов на

мочеиспускание и никтурии, ортостатической гипотензией (25,7%);

Психо-эмоциональные нарушения проявлялись в виде нарушений сна (дневная сонливость и ночные диссомнии – в 50% случаев; тревожностью или снижением настроения в 57% случаев, зрительных галлюцинаций в 4 (5,7%) случаях.

Сенсорные нарушения характеризовались болями в спине и ногах, реже в мышцах рук в 20 (28,6%) случаях, зачастую на фоне дистонии выключения.

У больных с флуктуациями и дискинезиями возраст дебюта заболевания был моложе, чем в группе контроля ($51,2 \pm 6,5$ и $59,6 \pm 9,5$ лет соответственно), длительность леводопатерапии достоверно длиннее в основной группе ($7,8 \pm 0,9$ и $5,2 \pm 1,2$ лет соответственно; $P < 0,05$). Степень тяжести несколько тяжелее при лекарственных дискинезиях, чем в контрольной группе ($P > 0,05$). Такие параметры как показатели качества жизни, повседневной активности у больных основной группы были достоверно хуже, чем у пациентов контрольной. Это указывает на значительное влияние флуктуаций и дискинезий на адаптацию пациентов.

При анализе показателей шкалы HADS у большинства пациентов с флуктуациями и дискинезиями выявлены высокие показатели тревожности и депрессии, с преобладанием клинически выраженного уровня. В контрольной группе уровни тревоги и депрессии не достигали клинически выраженного уровня. В группах сравнения при анализе средней суточной дозы препаратов леводопы выявлено, что в основной группе они принимались в средней суточной дозе 750 ± 125 мг, тогда как в контрольной достоверно меньше – 450 ± 125 мг ($P < 0,05$).

У пациентов с сочетанными двигательными нарушениями (сочетание истощения времени действия разовой дозы с дискинезиями “пика дозы”) отмечались более выраженные двигательные расстройства и снижение качества жизни. У них установлены грубые нарушения повседневной активности и значительный двигательный дефицит по шкале UPDRS (II и III части – $32,4 \pm 2,3$ и $49,2 \pm 9,2$ баллов соответственно). В основной группе БП у 65% была выявлена комбинация леводопа-индуцированных дискинезий и различных моторных флуктуаций.

Оценка немоторных симптомов по шкале NMSS-PD показала, что степень их выраженности имеет прямую корреляционную связь со степенью выраженности моторных флуктуаций в основной группе, она составила ($r = 0,76$, при $p < 0,05$), тогда как в контрольной группе степень выраженности немоторных симптомов была легкой, она варьировала в диапазоне 11-18 баллов. В основной группе выраженность немоторных симптомов у 14 (20%) больных имела легкую, у 21 (30%) больных умеренную; у 27 (38,6%) тяжелую и у 8 (11,4%) очень тяжелую степень

Основными принципами коррекции леводопаиндуцированных дискинезий были:

1. оптимизация дофаминергической терапии: изменение режима приема препарата – прием препарата на «пустой» желудок, дробление дозы леводопы с увеличением кратности ее приема и снижением разовой дозы;

2. назначали средства улучшающие моторику желудка –домперидон (допрокин);

3. изменяли режим питания – прием белковой пищи только во 2 половине дня.

Однако, в большинстве случаев данные мероприятия были недостаточными, и тогда назначались препараты, корригирующие действие препаратов леводопы, в первую очередь – амантадина сульфат (ПК-Мерц). 50 больным с различными видами флуктуаций и дискинезии был назначен амантадин сульфат в суточной дозировке 300 ± 75 мг в течение 3–х и более мес. Включение в схему лечения амантадина сульфата значительно уменьшало проявления флуктуаций и дискинезии, что выразалось в значительном снижении (на 23%) показателей IV части шкалы UPDRS ($7,8 \pm 3,1$ и $5,8 \pm 1,5$ соответственно) и сопровождалось улучшением двигательной активности (снижение показателей III части шкалы UPDRS на 28,8%), повышением повседневной активности (улучшение на 20,4%) (табл. 5).

Таблица 5.

Динамика степени выраженности леводопа-индуцированных дискинезий при БП на фоне терапии амантадин сульфатом

Шкалы	До лечения	На фоне лечения
Шкала UPDRS, часть III	$49,6 \pm 9,1$	$38,5 \pm 7,8^{**}$
Шкала UPDRS, часть IV	$7,8 \pm 3,1$	$5,8 \pm 1,5^*$
Шкала AIMS	$17,5 \pm 4,6$	$13,9 \pm 3,2^*$
шкала ESRs	$80,5 \pm 10,3$	$60,6 \pm 1,2^*$
Шкала Шваба и Ингланда	$60,8 \pm 7,8$	$73,2 \pm 7,5^*$
Шкала PDQ–39	$122,6 \pm 18,9$	$111,4 \pm 12,2$

Примечание: * – $P < 0,005$,

**– $P < 0,001$

Улучшение двигательной активности положительно коррелировало с повышением качества жизни по шкале PDQ–39 ($122,6$ до и $111,4$ после лечения). Уменьшение выраженности флуктуаций и дискинезий сопровождалось уменьшением их представленности в течение суток.

Таким образом, у больных паркинсонизмом лечение начальных стадий заболевания целесообразно начинать с амантадина сульфата (ПК–Мерц), что позволяет значительно улучшить двигательную активность, отдалает сроки появления моторных флуктуаций и дискинезий. Выраженность моторных и немоторных флуктуаций и дискинезий зависит от дозы, кратности приёма и длительности леводопной терапии, отрицательно влияет на качество жизни и повседневную активность пациентов. Применение амантадина сульфата достоверно снижает выраженность и продолжительность флуктуаций и дискинезий, тем самым повышает повседневную активность и качество жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Молекулярно-генетические основы клинического полиморфизма болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма» представлены следующие выводы:

1. Мутации Ala53Thr в гене PARK1 и T240M в гене PARK2 у лиц узбекской национальности не ассоциированы с БП и СП.

2. Частота мутации G2019S в гене LRRK2 составляет 5,5% в общей группе обследованных с паркинсонизмом: СП – 1,6% и БП – 7,1%. Среди больных со спорадической формой БП – 5,7%, аутосомно-доминантных случаев заболевания – 17,6%. Мутация G2019S в гене LRRK2 ассоциирована со смешанной формой заболевания и высокой эффективностью леводопатерапии.

3. У больных паркинсонизмом повышены частоты генотипа 0/0 гена GSTM1 и генотипа 0/0 гена GSTT1, а также их комбинаций. Распределение генотипа 0/0 гена GSTT1 и GSTM1 при БП и СП при сравнении с группой контроля достоверно различается только при БП, и для которого характерны более ранний дебют, быстрый темп прогрессирования заболевания, преобладание развернутой – смешанной формы.

4. Гомозиготность по мутантному аллелю полиморфизма C282T гена Nat2 ассоциирована с БП в целом, а также с его акинетико–ригидной формой и быстрым темпом прогрессирования. Частота встречаемости различных генотипов полиморфизма C282T гена Nat2 при сравнении СП и группы контроля не достоверна.

5. Болезнь Паркинсона и в особенности ее развернутые формы, быстрый темп прогрессирования, чаще наблюдаются и более тяжело протекают у жителей села, чем города.

6. Значимыми факторами риска развития БП являются контакт с пестицидами, употребление воды из открытых водоёмов, работа в химической промышленности.

7. Выявление группы повышенного риска развития БП – сельскохозяйственные работники, работники химической промышленности, сельские жители – и проведение в ней целенаправленных клинико-диагностических, превентивных мероприятий повышает эффективность профилактики, улучшает прогноз и исход заболевания.

8. БП и СП по этиопатогенезу, течению, дебюту заболевания, клиническим проявлениям, выраженности вегетативных, психо-эмоциональных и когнитивных нарушений в нашем регионе резко отличаются друг от друга. Установлено, что БП характеризуется дебютом заболевания в среднем возрасте, преобладанием одностороннего начала, умеренных темпов прогрессирования, смешанной формы, более частым развитием и выраженностью вегетативных, аффективных расстройств. СП отличается более поздним дебютом развития (пожилой возраст), симметричным началом, превалированием быстрых темпов

прогрессирования, акинетико-ригидной формы, ранним развитием постуральной неустойчивости, ранними когнитивными нарушениями.

9. Применение на ранних стадиях заболевания в схеме лечения БП амантадин сульфата значительно улучшает двигательную активность, отдалляет сроки появления моторных и немоторных флуктуаций и дискинезий, а назначение его на поздних стадиях БП уменьшает степень их выраженности.

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

TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

RAIMOVA MALIKA MUKHAMEDJANOVNA

**MOLECULAR AND GENETIC BASIS OF CLINICAL POLYMORPHISM
OF PARKINSON'S DISEASE AND PARKINSONISM SYNDROME**

14.00.13 – Neurology

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2017

The theme of doctoral dissertation (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2017.1.DSc/Tib81.

The doctoral dissertation has been prepared at the Tashkent state dental institute.

The Abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific council (www.tipme.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:

Khalimova Khanifa Mukhsinovna
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Novikova Liliya Bareevna
Doctor of medical sciences, professor

Gafurov Bakhtiyar Gafurovich
Doctor of medical sciences, professor

Sadikova Gulchehra Kabulovna
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Samarkand state medical institute

The defense of the dissertation will take place on «___» _____2017, at ___ at the meeting of the Scientific Council № DSc.27.06.2017.Tib.31.01 at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent, Uzbekistan. Phone/fax: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

The doctoral (DSc) dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (is registered under №____) Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent, Uzbekistan. Phone/fax: (+99871) 268-17-44.

Abstract of dissertation sent out on «___» _____2017 year.
(mailing report № _____ on «___» _____2017 year)

X.A. Akilov

Chairman of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, MD, professor

N. N. Ubaydullaeva

Secretary of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, PhD, associate-professor

B.G. Gafurov

Chairman of the Scientific Seminar of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, MD, professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The urgency and relevance of the dissertation topic. Parkinson's disease (PD) and secondary parkinsonism are most important problems of neurology and today they are among the four most common neurodegenerative diseases in the elderly. This pathology affects an average of 120 to 180 people per 100 000 population all over the world. Among all forms of parkinsonism, PD and vascular parkinsonism (VP) are the most common forms, and they make 75–80% and 2.1–7%, respectively. The social significance of the problem of parkinsonism is determined by an increase in its frequency and an increase in the morbidity, a progressive course, and insufficient effectiveness of therapy. As a consequence, a significant decrease in the quality of life and a high level of disability in patients are recorded. There is a high variability in the frequency of occurrence of polymorphisms of candidate genes in the development of PD in representatives of different populations.

The aim of the research is to determine the clinical and differential diagnostic features of PD and VP in individuals of Uzbek nationality, as well as the role of genetic polymorphisms in the development of their various clinical variants.

The tasks of the research:

to determine the role of Ala53Thr mutation in the gene PARK1, T240M mutation in the gene PARK2, G2019S mutation in the gene LRRK2 in the formation of predisposition to sporadic and hereditary PD and VP in individuals of Uzbek nationality;

to identify the associations of PD and VP with polymorphic variants of genes of II-phase detoxification: deletion polymorphism of the genes of glutathione-S-transferase GSTT1, GSTM1, mutations C282T of the Nat2 gene;

to study the features of the clinic and course of PD and VP depending on the identified polymorphisms of the genes PARK1, PARK2, LRRK2, GSTT1, GSTM1, Nat2;

to assess the role of ecological and professional factors in the development of the PD;

to analyze the associations of gene polymorphisms under study, as well as their combinations with qualitative risk factors for the development of the disease;

to evaluate the complex clinical, neurological and molecular-genetic characteristics of Uzbek patients with PD and VP;

to determine the spectrum of clinical manifestations of late motoric and non-motoric fluctuations and dyskinesias, and their dependence on dopaminergic therapy.

The object of the research were 153 patients with PD, 69 patients with VP, 80 patients with chronic cerebral ischemia without signs of parkinsonism.

The scientific novelty of the research is as follows:

For the first time, we found that mutation Ala53Thr in the PARK1 gene and mutation T240M in the PARK2 gene are not risk factors for the development of PD and VP in individuals of Uzbek nationality;

For the first time, we proved the high diagnostic significance of the heterozygous carriage of mutation G2019S in the LRRK2 gene in PD in individuals of Uzbek nationality and the high associative relationship of mutation G2019S in the LRRK2 gene with a mixed form of the disease, with high efficacy of the dopaminergic therapy;

For the first time, we proved the high frequency of genotype 0/0 of the GSTM1 gene and genotype 0/0 of the GSTT1 gene, as well as their combinations, significantly earlier debut of the disease, predominance of the mixed form and rapid rate of disease progression in the group of patients with “zero” genotypes as compared to the patients with PD without mutations in these genes;

For the first time, the prognostic significance of the determination of mutation C282T of the Nat2 gene in individuals of Uzbek nationality with PD and its role in the development of the akinetic–rigid form of the disease and the rapid rate of progression were proved;

It was proved that unfavourable environmental factors are risk factors for early debut, the development of rapid rates of progression and developed forms of PD;

Diagnostic significance of the complex clinical, neurological and molecular–genetic differential–diagnostic evaluation of PD and VP in individuals of Uzbek nationality was proved;

Clinical signs and interdependence of motoric and non–motoric fluctuations in the late stages of PD were determined.

The volume and structure of the dissertation. The dissertation is presented on 179 pages consisting of an introduction, six chapters, a conclusion, a list of references and appendixes.

In the introduction, topicality and relevance of the dissertational work are substantiated, the aim and tasks of the research are formulated, the object and the subject are characterized, the correspondence of the research with the priority areas of science and technology development of the republic is shown, the scientific novelty and theoretical and practical significance of the results are stated, information is provided on the introduction of the research results into practice, testing and publication of the research results and the structure of the dissertation.

The first chapter of the dissertation presents the analysis of the current state of the question, describes the most important pathogenetic links in the development of parkinsonism, identifies a range of issues requiring detailed study, and substantiates the topicality of the research and the need for the development of the selected theme.

The second chapter of the dissertation describes the research object, materials and methods, as well as the used methods of statistical processing of the obtained results.

The work is based on a comprehensive clinical, neurological, anamnestic, molecular-genetic and sanitation survey of 222 patients with Parkinson’s disease and vascular parkinsonism, and 80 patients with chronic cerebral ischemia without signs of parkinsonism. In molecular-genetic researches, we studied the mutations Ala53Thr of the PARK1 gene, T240M of the PARK2 gene, G2019S of the LRRK2

gene, the deletion polymorphism of the genes GSTT1, GSTM1, and the mutation C282T of the Nat2 gene.

Sanitary and hygienic researches were carried out with the help of a specially developed and approved questionnaire-survey-interview.

The third chapter of the dissertation presents the clinical characteristics of the examined patients. In a comparative aspect, neurological symptoms and their chronology in PD and VP were studied.

The fourth chapter of the dissertation presents the results and analysis of the genetic predisposition to the development of parkinsonism. The analysis of the mutation Ala53Thr of the PARK1 gene in the examinees allowed establishing a mutation in only one patient with VP with akinetic-rigid form and early cognitive disorders; in all other cases, the mutation of the PARK1 gene was absent. Therefore, for Uzbekistan, as for most other populations of the world, primary synucleinopathies are not typical.

In the analysis of the mutation T240M of the PARK2 gene, this mutation was absent in all patients with both PD and VP, as well as in the control group. The absence of this mutation in our sample was either due to the lack of connection of the development of parkinsonism in individuals of Uzbek nationality with this mutation or a relatively small sample of juvenile forms of parkinsonism in our sample, which dictates the need for further work to find this mutation in patients with a juvenile form of parkinsonism.

The fifth chapter of the dissertation presents the results of a study of the environmental and occupational risk factors of PD development. It was revealed that rural residents more often have more developed forms of PD, an earlier age of debut and a serious course of the disease.

In the analysis of the interaction of the genotype and environmental factors, an earlier manifestation of the disease symptoms was found in patients with a combination of zero genotypes over the GSTT1 and GSTM1 genes under the influence of pesticides compared to patients without these mutations.

The sixth chapter of the dissertation is devoted to the methods of correction of early and late manifestations of PD and VP.

Based on the conducted research on the theme of the doctoral dissertation “Molecular and genetic basis of clinical polymorphism of Parkinson’s disease and parkinsonism syndrome” the following conclusions are presented:

The mutations Ala53Thr in the PARK1 gene and T240M in the PARK2 gene in individuals of Uzbek nationality are not associated with PD and VP.

The frequency of the mutation G2019S in the LRRK2 gene is 5.5% of the total group of studied patients with parkinsonism, of which VP totals 1.6% and PD – 7.1%. Among the patients with the sporadic form of PD – 5.7%, and autosomal dominant cases of the disease – 17.6%. The mutation G2019S in the LRRK2 gene is associated with a mixed form of the disease and high efficiency of levodopatherapy.

In patients with parkinsonism, the frequencies of the genotype 0/0 of the GSTM1 gene and the genotype 0/0 of the GSTT1 gene, as well as their combinations, are increased. The distribution of the genotype 0/0 of the GSTT1

and GSTM1 genes in PD and VP when compared with the control group is significantly different only in PD, and it is characterized by an earlier debut, a fast rate of disease progression, and a predominance of the expanded-mixed form.

Homozygosity from the mutant allele of the C282T polymorphism of the Nat2 gene is associated with PD as a whole, as well as its akinetic-rigid form and rapid rate of progression. When VP and the control group are compared, the frequency of occurrence of different genotypes of the C282T polymorphism of the Nat2 gene is not reliable.

Parkinson's disease and, particularly, its expanded forms and rapid rate of progression are more common and more severe in rural residents than urban ones.

Significant risk factors for PD development are contact with pesticides, drinking water from open reservoirs, and working in the chemical industry.

Identification of a group of increased risk of PD development – agricultural workers, chemical industry workers, rural residents – and conducting targeted clinical, diagnostic and preventive measures in it increase the effectiveness of prevention, and improve the prognosis and treatment of the disease.

According to etiopathogenesis, course, debut of the disease, clinical manifestations, severity of vegetative, psycho-emotional and cognitive disorders, PD and VP differ sharply from each other in our region. It was established that PD is characterized by the debut of the disease in middle age, the predominance of a unilateral beginning, moderate rates of progression, mixed form, more frequent development and severity of vegetative and affective disorders. As for VP, it is characterized by a later debut of development (advanced age), a symmetrical onset, the prevalence of rapid rate of progression, akinetic-rigid form, early development of postural instability and early cognitive disorders.

The use of amantadine sulphate in the early stages of the disease in the treatment scheme of PD significantly improves the motor activity, delays the appearance of motoric and non-motoric fluctuations and dyskinesias, and its prescription in the late stages of PD reduces the degree of their severity.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Халимова Х.М., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж. Значение различных факторов риска в манифестации болезни Паркинсона // Неврология. – Ташкент, 2009. – №3. – С.25-28. (14.00.00; №4).

2. Раимова М.М. Молекулярно-генетический полиморфизм болезни Паркинсона // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2009. – №6. – С. 71-75. (14.00.00; №8).

3. Матмуродов Р.Ж., Халимова Х.М., Раимова М.М. Влияние Цераксона на когнитивные расстройства при болезни Паркинсона // Неврология. – Ташкент, 2009. – №4. – С.24-25. (14.00.00; №4).

4. Халимова Х.М., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж. Когнитивные нарушения при паркинсонизме // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2009. – №5. – С. 57-60. (14.00.00; №8).

5. Халимова Х.М., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж. Нейродегенеративные заболевания и оксид азота // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2010. – №6. – С. 64-68. (14.00.00; №8).

6. Раимова М.М. Молекулярно-генетические исследования при болезни Паркинсона у лиц узбекской национальности // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2011. – №1. – С. 20-23. (14.00.00; №8).

7. Халимова Х.М., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж., Жмырко Е.В., Бурнашева А.Р., Мухамедов Р.С. Молекулярно-генетические исследования полиморфизмов генов GSTM1 и GSTT1 при болезни Паркинсона у лиц узбекской национальности // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2011. – №3 – С. 32-35. (14.00.00; № 15).

8. Раимова М.М. Немоторные проявления болезни Паркинсона: вегетативная дисфункция // Неврология. – Ташкент, 2012. – №2. – С. 68-71. (14.00.00; №4).

9. Раимова М.М. Спектр проявлений и принципы коррекции поздних двигательных осложнений дофаминергической терапии при болезни Паркинсона и сосудистом паркинсонизме // Медицинские новости. – Республика Беларусь, 2016. – №4. – С. 80-82. (14.00.00; №82).

10. Raimova M.M. Genetic associations of S282T polymorphism of the gene Nat2 with parkinsonism: clinical and molecular comparisons// European Science Review. – Австрия, 2016. – №3-4. – С. 151-153. (14.00.00; №19).

11. Раимова М.М., Халиматова М.И., Абдуллаева М.Б. Характерные особенности моторной и немоторной симптоматики, клинического течения болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма // Неврология. – Ташкент, 2017. – №1 – С.8-11. (14.00.00; №4).

12. Раимова М.М., Эргашев У.Ш., Халиматова М.И., Абдуллаева М.Б. Оптимизация дифференциальной диагностики и лечения дрожательной

формы болезни Паркинсона // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017. – №2. – С. 155-162. (14.00.00; № 15).

II Бўлим (II часть; II part)

13. Халимова Х.М., Рахимбаева Г.С., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж. Критерии диагностики и оптимизация терапии различных форм паркинсонизма // Методические рекомендации. – Ташкент. – 2010. – 26 с.

14. Халимова Х.М., Мухамедов Р.С., Якубова М.М., Раимова М.М., Жмырко Е.В., Матмуродов Р.Ж. Молекулярно-генетические аспекты болезни Паркинсона // Методические рекомендации. – Ташкент. – 2010. – 20 с.

15. Халимова Х.М., Маджидова Ё.Н., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж., Фахаргалиева С.Р. Подходы к лечению поздних стадий болезни Паркинсона // Методические рекомендации. – Ташкент. – 2012. – 23 с.

16. Маджидова Ё.Н., Халимова Х.М., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж., Фахаргалиева С.Р., Жмырко Е.В. Молекулярно-генетические и некоторые биохимические аспекты болезни Паркинсона // Международный неврологический журнал. – Украина, 2011. – №1 (39). – С. 91-94.

17. Khalimova K.M., Raimova M.M., Matmurodov R.J., Rasulova K.A., Burnasheva A.R., Jmirko Y.V., Mukhamedov R.S. Polymorphism of detoxification genes and predisposition to the development of Parkinson's disease in uzbek individuals // European Medical Health Science Pharmaceutical Journal. – Чехия, 2011. – Vol.2. – С.38-43.

18. Raimova M.M. Study of the role of environmental factors in development of Parkinson's disease // Medical and Health Science Journal. – Чехия, 2012. – Vol. 11. – P.22-26.

19. Халимова Х.М., Раимова М.М. Определение роли полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков и факторов внешней среды в развитии болезни Паркинсона у лиц узбекской популяции // Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений». 22-23 сентября 2008. – Москва, 2008. – С. 368.

20. Халимова Х.М., Раимова М.М. Опыт применения ПК–Мерц в лечении болезни Паркинсона // Неврология. – Ташкент, 2008. – №3–4. – С.134.

21. Халимова Х.М., Раимова М.М. Оптимизация диагностики и терапии паркинсонизма // Неврология. – Ташкент, 2008. – №3-4. – С.136.

22. Раимова М.М. Роль факторов внешней среды и активности NO–системы в развитии паркинсонизма // Неврология. – Ташкент, 2008. – №3-4. – С.134.

23. Раимова М.М. Молекулярно-генетические исследования при паркинсонизме в узбекской популяции // Неврология. – Ташкент, 2008. – №3-4. – С.256.

24. Гадаев А., Халимова Х.М., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж. Паркинсонизм // Умумий амалиёт врачлари учун маърузалар туплами. – Тошкент, 2010. – С. 1356-1361.

25. Халимова Х.М., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж., Пулатова Ш.С. Новые возможности терапии акинетического криза при болезни Паркинсона // Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции, посвященной памяти И.Я. Раздольского, И.С. Васкина, А.В. Бондарчука. 6–10 апреля 2010. – Санкт-Петербург. – 2010. – С. 371-372.

26. Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж., Нишанова С. Патогенез болезни Паркинсона: биохимические аспекты // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Взгляд молодых ученых на актуальные проблемы науки». – 29 октября 2010. – Ташкент, 2010. – С. 60-61.

27. Khalimova Kh, Raimova M.M., Matmurodov R.J. Polymorphism LRRK2 of Parkinson's disease in a Uzbek population // European Journal of Neurology. – Geneva, 2010. – Volume 17, Supplement 3. – P. 386.

28. Халимова Х.М., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж., Жмырко Е.В. Ассоциация полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков с болезнью Паркинсона // Неврология. – Ташкент, 2010. – №4. – С. 147.

29. Раимова М.М. Исследование роли мутации G2019S гена LRRK2 в развитии болезни Паркинсона у лиц узбекской национальности // Материалы научно-практической конференции «Фан ва инновация фаолиятини ривожлантиришда ёшларнинг роли». – 22 октября 2010. – Ташкент, 2010. – С. 58-59.

30. Халимова Х.М., Мухамедов Р.С., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж., Жмырко Е.В., Пулатова Ш.С. Молекулярно-генетический анализ и факторы риска болезни Паркинсона у лиц узбекской национальности // Сборник II Национального конгресса «Болезни Паркинсона и расстройства движений» (с международным участием). – 21-23 сентября 2011. – Москва, 2011. – С. 27-32.

31. Халимова Х.М., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж. Спектр поздних осложнений леводопатерапии при болезни Паркинсона и пути их лечения // Неврология. – Ташкент, 2011. – №4. – С. 134-135.

32. Matmurodov R.J., Raimova M.M., Khalimova Kh.M. Polymorphism of the genes GSTM1, GSTT1, and environmental factors in the development of Parkinson's disease among representatives of Uzbek nationality // European Journal of Neurology. – Budapest, 2011. – Volume 18, Supplement 2. – P. 501.

33. Раимова М.М. Бурнашева А.Р., Нишанова С., Мухамедов Р.С. Изучение факторов риска болезни Паркинсона (молекулярно-генетические и санитарно-гигиенические исследования) // Материалы Республиканской научно-практической конференции молодых ученых «Мустақиллик йилларида илм-фан тараққийети: Ёш олимлар муҳим фундаментал натижалари, амалий ютуқлари ва инновациялар». – 9 апреля 2011. – Ташкент, 2011. – С. 161-162.

34. Раимова М.М. Оценка немоторных проявлений болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма // Неврология. – Ташкент, 2012. – №3-4. – С. 192.

35. Matmurodov R.J., Raimova M.M., Khalimova Kh.M. The study of polymorphism S282T gene in the development Parkinson's disease // European Journal of Neurology. – Stockholm, 2012. – Volume 19, Supplement 1. – P. 692

36. Raimova M.M., Khalimova Kh.M., Matmurodov R.J. Parkinson's disease: Sanitary-hygienic investigations in Uzbekistan // Journal of the Neurological Sciences. – New Orleans, 2013. – 333. – P. 144.

37. Raimova M.M., Khalimova Kh.M., Matmurodov R.J. Parkinson's disease: Molecular-genetic investigations in Uzbekistan // Journal of the Neurological Sciences. – New Orleans, 2013. – 333. – P. 144.

38. Халимова Х.М., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж. Сравнительный анализ эффективности терапии болезни Паркинсона // Неврология. – Ташкент, 2014. – №2. – С.100-101.

39. Раимова М.М., Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж., Абдуллаева М.Б., Халиматова М., Эргашев У. Влияние ропинирола пролонгированного действия на моторные и немоторные симптомы болезни Паркинсона // Неврология. – Ташкент, 2015. – №2. – С. 83-84.

40. Khalimova Kh.M., Raimova M.M., Matmurodov R.J., Abdullayeva M.B., Ergashev U., Halimmatova M. Comparative evaluation of non-motor displays of the Parkinson's disease and vascular parkinsonism// National Journal of Neurology. – Baku, 2015. – №2(8). – P. 106-113.

Автореферат “Til va adabiyot ta’limi” журнали тахририятида тахрирдан
ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.
(14.09.2017)

Босишга рухсат этилди: _____2017 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,9. Адади: 100. Буюртма: № 224.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.