

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИНИНГ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАРИНИ БЕРУВЧИ DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ОЧИЛДИЕВ МУҲИДДИН БАҲОДИР ЎҒЛИ

**ИРСИЙ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИЯ АЙРИМ ТУРЛАРИНИНГ
КЛИНИК-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА УЛАРДА ТИББИЙ-
ПРОФИЛАКТИК ЁРДАМНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.08 – Офталмология

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Очилдиев Мухиддин Баходир ўғли

Ирсий офтальмопатология айрим турларининг клиник-генетик

хусусиятлари ва уларда тиббий-профилактик ёрдамни

оптималлаштириш..... 3

Очилдиев Мухиддин Баходир угли

Клинико-генетические особенности некоторых типов

наследственной офтальмопатии и оптимизация медико-

профилактической помощи..... 23

Ochildiyev Mukhiddin Bakhodir ugli

Clinical and genetic features of some types of hereditary

ophthalmopathy and optimization of medical and

preventive care 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 47

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИНИНГ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАРИНИ БЕРУВЧИ DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ОЧИЛДИЕВ МУҲИДДИН БАҲОДИР ЎҒЛИ

**ИРСИЙ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИЯ АЙРИМ ТУРЛАРИНИНГ
КЛИНИК-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА УЛАРДА ТИББИЙ-
ПРОФИЛАКТИК ЁРДАМНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.08 – Офталмология

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2022.2.PhD/Tib2720 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.eyecenter.uz), «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) ва Ўзбекистон Миллий ахборот агентлиги веб-саҳифаларида (www.uza.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Нарзикулова Кумри Исламовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Туйчибаева Дилобар Мираталиевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Малышев Алексей Владиславович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Абу Али ибни Сино номидаги Тожикистон давлат тиббиёт институти (Тожикистон Республикаси).

Диссертация ҳимояси Самарқанд Давлат тиббиёт университети ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 рақамли Илмий Кенгашнинг 2025 йил « ____ » _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 140100, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18-уй. Тел.: (+99866) 233-08-41; факс: (+99866) 233-71-75; e-mail: sammu@sammu.uz)

Диссертация билан Самарқанд Давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№. _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18-уй. Тел.: (+99866) 233-08-41; факс: (+99866) 233-71-75;

Диссертация автореферати 2025 йил « ____ » _____ да тарқатилди.

(2025 йил « ____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Ж.А. Ризаев

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

Г.У. Самиева

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

М.Т.Насретдинова

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

КИРИШ (фалсафа доктори диссертацияси (PhD) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра ҳозирги вақтда бутун дунё бўйлаб кўр ва заиф кўрадиганлар сонининг камайиб боришига қарамасдан кўз касалликларининг умумий сонининг 30% улушини ирсий патологиялар ташкил этади. Қатор олимлар томонидан олинган натижалар асосида «...кўп ҳолларда кўрлик ва заиф кўриш туғма ва ирсий патологиянинг натижаси бўлиб, 19-50 ёшлар ўртасидаги беморларнинг 55% да касаллик болалик даврида аниқланади...»¹. Бундай ирсий касалликларни ўз вақтида аниқлаш ва уларга етарлича даво чораларини олдиндан режалаштириш офтальмологиянинг долзарб вазифаси бўлиб ҳисобланади.

Жаҳон миқёсида кўплаб наслий касалликлар бўлишига қарамай, ирсий офтальмопатология билан касалланган беморларда кўриш функцияси пастлиги уларни яшаш тарзига, ҳаёт сифатига ва ижтимоий ўрнини топиш каби муҳим ҳаётий омилларга жиддий таъсир кўрсатмоқда. Иқтисодий ривожланган мамлакатларда оғир юқумли ва бошқа экзоген кўз касалликларининг сони камайиши ва молекуляр генетиканинг жадал ривожланиши натижасида илгари маълум бўлган ирсий ва ирсий бўлмаган патологияларнинг ривожланиши учун масъул бўлган янги генлар кашф қилиниши туфайли бу улуш ортиб бормоқда. Бу борада профилактика ва тиббий-генетик маслаҳат бемор болалар туғилишининг олдини олишга қаратилган усуллардан бири сифатида алоҳида ўрин тутаяди.

Мамлакатимизда ирсий офтальмопатологияларни клиник ва молекуляр генетик ўрганишда эришилган ютуқларга қарамай, баъзи ирсий кўз касалликларининг дастлабки енгил шакллари янада оғирроқ шаклларига ўтиши сабаблари тўғрисида ҳулосага келиш қийинлигича қолмоқда. Шунга қарамай жаҳон андозалари талабларига тўлиқ жавоб берувчи қатор профилактик тадбирларни амалга ошириш «...исботловчи тиббиётга асосланган, халқаро стандартлар билан уйғунлаштирилган миллий клиник стандартларни ишлаб чиқиш, диагностика ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий этиш орқали тиббий ёрдам сифати, самарадорлиги ва қулайлигини ошириш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш, касалликларнинг олдини олиш, тиббий ёрдам кўрсатиш босқичларининг мақбул кетма-кетлиги ва изчиллигини ишлаб чиқиш ҳамда жорий этиш...»² каби вазифалари белгиланган.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга

¹ Liu W, Liu S, Li P, Yao K. Retinitis Pigmentosa: Progress in Molecular Pathology and Biotherapeutic Strategies. Int J Mol Sci. 2022 Apr 28;23(9):4883. doi: 10.3390/ijms23094883. PMID: 35563274; PMCID: PMC9101511.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сон «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги Қарорлари ва мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ирсий ва туғма кўз касалликларини олдини олиш, ташхислаш ва даволаш муаммоси тиббий ва ижтимоий муносабатларда ҳам долзарб бўлиб келган ва шундай бўлиб қолмоқда. Кўриш органининг генетик жиҳатдан аниқланган патологияси, ҳатто ўз вақтида аниқланган ва етарли даражада даволанган бўлса ҳам кўриш қобилиятининг пасайиши ҳамда эрта кўрликка олиб келади ва натижада беморларнинг ижтимоий мослашувида қийинчиликлар пайдо бўлади (Arno G., Hull S. 2017).

Ирсий ретинал дистрофияларнинг ривожланишини белгиловчи генларнинг кашф этилиши касалликларнинг патогенезини тушунишни кенгайтиришга ва ўз навбатида олдини олиш ва даволаш, шу жумладан, ген терапияси ва баъзи фармакотерапевтик даволаш усуллар учун имкониятлар очди (Кребс, 2010). Сўнгги ўн йилликда кўзнинг нейросенсор ва нейроўтказувчан аппаратларининг морфофункционал хусусиятларини микдорий ва сифат жиҳатидан баҳолашни таъминлайдиган янги технологиялар ишлаб чиқилди ва офтальмологик амалиётга жорий этилди. Компьютер периметриясининг замонавий техникасини комплекс қўллаш, электроретинографиянинг турли хил модификациялари функционал тадқиқот усуллариининг имкониятларини оширади (Золникова И.В., 2015). Спектрал оптик когерент томография (ОКТ)нинг амалиётга яқинда киритилиши юқори аниқлик даражасига эга бўлган кўз тўр пардасининг қатламларини батафсил ўрганиш, фоторецепторларнинг дастлабки дезорганизациясидан тортиб то тўлиқ бўлган шикастланиш даражасини ҳамда макула соҳасида бу қатламнинг йўқолиши ва асосий пигмент эпителийсининг атрофиясини аниқлаш имконини беради (Аветисов С.Э., 2007; Теста Ф., 2017).

Шунга қарамай айрим наслий турдаги кўз касалликларининг генетик аспектини ўрганиш бўйича олиб борилаётган илмий изланишлар етарлича

эмаслиги, ушбу мавзунинг долзарблигини англатади. Сабаби тўр парданинг наслий дегенерациялари гетероген касалликлар катта гуруҳининг яққол ажралиб турувчи турига мансуб бўлиб, бугунги кунда давосиз кўрликка олиб келади.

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

Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг 011.800-230-сонли илмий-тадқиқот ишлари режасига асосан “Айрим турдаги кўз касалликларининг ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш ҳамда янги дори воситаларини ишлаб чиқиш ва офтальмологик амалиётга тадбиқ қилиш” (2019-2023 йй.) мавзусида олиб борилди.

Тадқиқотнинг мақсади: ирсий офтальмопатологияларнинг баъзи турларида, касалликнинг тарқалиши ва клиник - генетик хусусиятларини ўрганиш орқали диагностика ва тиббий-профилактика ёрдами даражасини оширишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Сурхондарё вилоятида кўз касалликларининг умумий тузилишида айрим ирсий офтальмопатологияларнинг тарқалишини ўрганиш;

ирсий офтальмопатологияларда кўрув аъзосининг клиник - функционал кўрсаткичларини пигментли ретинит билан касалланган беморларда касаллик босқичига қараб баҳолаш;

генеалогик ва молекуляр - генетик тадқиқот усуллари ёрдамида пигментли ретинит касаллиги бўлган беморларнинг ABCA4 генидаги генетик кўрсаткичларини ўрганиш;

худуд аҳолисига тиббий-генетик ва тиббий-профилактик ёрдамини оптималлаштириш мақсадида пигментли ретинит билан касалланган беморларни эрта ташхислаш ва мониторингини олиб бориш мақсадида электрон маълумотлар базасини яратиш ва касалликни башоратлаш тамойилларини ишлаб чиқиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Термиз филиалида 2022 йилдан 2024 йилгача бўлган даврда пигментли ретинит билан стационар ва амбулатор назоратида турган 120 нафар бемор (240 та кўз) олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ирсий офтальмопатология айрим турларидан пигментли ретинит билан касалланган беморларнинг клиник ва функционал кўрсаткичлари махсус офтальмологик текширувлар, қонда ядро тутувчи шаклли элементларнинг генларини секвенерлаш усулида текшириш натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда ирсий кўз касалликларини комплекс баҳолашда офтальмологик, генетик, инструментал ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ўтказилган скрининг текшируви натижаларига асосан, яқин қариндошлар ўртасидаги никоҳлар туфайли юзага келадиган энг кўп учрайдиган ирсий офталмопатологиялар аниқланиб, улар орасида пигментли ретинит етакчи ўринни эгаллаши исботланган;

ирсий офталмопатологияларнинг генеалогик тадқиқотлар натижалари асосида яқин қариндошлар орасидаги никоҳ туфайли юзага келган клиник полиморфизмини ўрганиш орқали энг кенг тарқалган ирсий офталмопатологиялар: пигментли ретинит, Штаргардт касаллиги, Ушер синдроми ва таёкча ва колбачалар дистрофияси эканлиги ва улар орасида пигментли ретинит етакчи ўринни эгаллаши аниқланган;

пигментли ретинит мисолида молекуляр генетик тадқиқотларни қўллаш орқали ABCA4 генидаги мутациялар тарқалганлик даражаси: 28-интрондаги IVS28 299C>T 77,27%, IVS28-del334G ва IVS28-337A>G сплайсинг мутациялар 81.82% беморда кузатилиши аниқланган;

олиб борилган илмий тадқиқотлар натижалари асосида ирсий офталмопатологияли беморларнинг маълумотлар базаси яратилиб, кўриш аъзосидаги клиник - функционал ўзгаришлар ва генетик тадқиқот усуллари ҳисобга олган ҳолда пигментли ретинитни аниқлаш, унинг кечиши ва ривожланишини башоратлаш тамойиллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ирсий офталмопатологияси бўлган беморларга маслаҳат бериш ва керакли тиббий-профилактик ишларини олиб бориш мақсадида, Сурхондарё вилояти аҳолиси ўртасида кўрув аъзоларининг ирсий касалликларига мойиллиги бўлган оилаларни ўз вақтида аниқлаш, аниқланган беморларда касалликнинг намоён бўлиши вақти, эрта клиник белгилари, субклиник шакллари ва кечиши бўйича маълумотлар клиник амалиётга тадбиқ этилган;

пигментли ретинит ташҳисни тасдиқлаш мақсадида беморларда молекуляр-генетик усулини қўллаш орқали ABCA4 генидаги мутацияларнинг тарқалишини аниқлаш усули тадбиқ этилган;

ирсий офталмопатология билан оғриган беморларни аниқлаш, мониторинг қилиш ва республика даволаш-профилактика муассасалари фаолияти самарадорлигини ошириш мақсадида ушбу беморларнинг маълумотлар базаси тадбиқ этилган ва пигментли ретинитни ташҳислаш, кечиши ва ривожланиши бўйича башоратлаш тамойиллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги етарли тадқиқот материали, тадқиқот усуллари асослаш, назарий ва амалий даражадаги тадқиқотлар ўтказиш, олинган натижаларни сифат ва миқдорий баҳолаш, олинган тадқиқот параметрларининг статистик ишончлилиги, ирсий офталмопатологияларни эрта ташҳислаш ва олдини олиш бўйича ишлаб чиқилган усулларни кенг жорий этиш, шунингдек, олинган натижаларни

ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, пигментли ретинитнинг диагностикаси ва кечишининг клиник - функционал хусусиятларини ўрганиш асосида, беморларни аниқлаш, мониторинг қилиш ва касалликнинг оғир кечишини олдини олиш имконини берувчи маълумотлар базаси яратилган ва прогнозлаш тамойиллари ишлаб чиқилган ҳамда амалиётга жорий этилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, республика офтальмологиясининг истиқболли йўналиши ҳисобланган замонавий умумий ва махсус офтальмологик, шунингдек генетик усуллар ёрдамида пигментли ретинитнинг турли босқичларида кўрув аъзоларидаги ўзгаришларни ўрганиш, диагностика даражасини ошириш, касалликнинг ривожланиш вақтини қисқартириш, иқтисодий харажатларни камайтириш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.

Ирсий офтальмопатология айрим турларида тиббий - профилактик ёрдамни оптималлаштириш бўйича олинган натижалар асосида (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 26.11.2024 йилдаги 09/01-сон Хулосаси):

биринчи илмий янгилик: ўтказилган скрининг текшируви натижаларига асосан, яқин қариндошлар ўртасидаги никоҳлар туфайли юзага келадиган энг кўп учрайдиган ирсий офтальмопатологиялар аниқланиб, улар орасида пигментли ретинит етакчи ўринни эгаллаши исботланган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: ҳудуддаги эпидемиологик вазиятни тушуниш учун муҳим аҳамиятга эга ва аҳоли саломатлигини муҳофаза қилишнинг мақсадли чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва амалга ошириш зарурлигини асослайди, улар орасида қариндошлар ўртасидаги никоҳлар хавфи тўғрисида оммавий ахборот воситаларида ёритиб бориш, ирсий офтальмопатологияларни эрта аниқлаш учун мавжуд тиббий - генетик маслаҳат ва скрининг дастурларини ташкил этиш касалликни эрта аниқлашга имкон беради. Ушбу маълумотлар «Пигментли ретинитли беморларни тўр пардасининг структуравий ўзгаришларини баҳолашда ОКТдан фойдаланиш» (ТТА Термиз филиали мувофиқлаштирувчи-эксперт Кенгаши томонидан тасдиқланган, 02.07.2024 йилдаги 80/24-сонли буйруғи) деб номланган методик тавсиялар таркибига киритилган. Илмий янгиликнинг жорий этилиши: олинган натижалар Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан, Республика клиник офтальмология шифохонаси (12.06.2024 йилдаги 31-П-сонли буйруғи) ва Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий маркази

Сирдарё филиали (2024 йил 16 июлдаги 01-1-18/1-сон буйруғи) фаолиятига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: хавф омилларини, шу жумладан яқин қариндошлар орасидаги никоҳларни аниқлаш ва профилактика чораларини белгилаш ирсий касалликлар билан боғлиқ бўлган кўриш қобилятининг бузилиш даражасини пасайтиради ва ирсий офтальмопатологияларни эрта ташхислаш касалликнинг ривожланишини ва юзага келиши мумкин бўлган асоратларни олдини олишга олиб келади, бу эса кўрув вазифаларининг барқарорлигини сақлашга ва беморларнинг кўриш сифатини яхшилаш имконини беради. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: эрта аниқланган ирсий офтальмопатологияси бўлган беморларга, касалликни ривожланишини олдини олиш мақсадида, йилига камида икки мартаба стационар даволаниш тавсия этилди. Ҳар бир бемор стационар даволаниш натижасида тўққиз стационар кун давомида кунига ўртача 128 минг сўм сарфлаган бўлса, бир курс даволаш учун 1152000 сўм, икки марта даволаниш учун 2304000 сўм сарфлаган. Стационар даволаниш қимматбаҳо, аммо қўшимча харажатларни оқлайди, чунки у касалликнинг ривожланишини олдини олади ва кўрув аъзоларининг клиник - функционал кўрсаткичларини барқарорлаштиришга ёрдам берди. Хулоса: тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, ирсий офтальмопатологияларни ўз вақтида аниқлаш аҳоли саломатлиги ва ҳаёт сифатини яхшилаш ва ногиронликни камайтириш имконини беради.

иккинчи илмий янгилик: ирсий офтальмопатологияларнинг генеалогик тадқиқотлар натижалари асосида яқин қариндошлар орасидаги никоҳ туфайли юзага келган клиник полиморфизмини ўрганиш орқали энг кенг тарқалган ирсий офталмопатологиялар: пигментли ретинит, Штаргардт касаллиги, Ушер синдроми ва таёқча ва колбачалар дистрофияси эканлиги ва улар орасида пигментли ретинит етакчи ўринни эгаллаши аниқланган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: генеалогик тадқиқотлар оилаларда турли хил офтальмопатологияларни бир неча авлодлар давомида кузатиш имконини беради, бу нафақат энг кенг тарқалган касалликларни, балки популяцияда мавжуд бўлган ирсий кўз касалликларининг бутун спектрини, шу жумладан кам учрайдиган шакллари аниқлаш имконини беради. Ушбу натижалар «Пигментли ретинитнинг диагностикаси, башоратлаш ва генетик таҳлили» номли услубий тавсияларга киритилган (ТТА Термиз филиали мувофиқлаштирувчи-эксперт Кенгаши томонидан тасдиқланган, 02.07.2024 йилдаги 80/24-сонли буйруғи). Илмий янгиликнинг жорий этилиши: олинган натижалар Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан, Республика клиник офтальмология шифохонаси (12.06.2024 йилдаги 31-П-сонли буйруғи) ва Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий маркази

Сирдарё филиали (2024 йил 16 июлдаги 01-1-18/1-сон буйруғи) фаолиятига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: генеалогик тадқиқотлар оилаларда турли хил офтальмопатологияларни бир неча авлодлар давомида кузатиш имконини беради, бу нафақат энг кенг тарқалган касалликларни, балки популяцияда мавжуд бўлган ирсий кўз касалликларининг бутун спектрини, шу жумладан кам учрайдиган шакллари аниқлаш имконини беради. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: генеалогик-шажара тахлили асосида 62.5% беморларда касаллик аутосома-ресессив типда ирсийланиши, 22.5% беморларда эса пигментли ретинит спорадик ҳолатда кузатилиши, касалликнинг аутосома-ресессив ирсийланиши асосий механизм эканлигини кўрсатади ва яқин қариндошлар ўртасида тузилган оилаларда ушбу тахлилни ўтказиш, касаллик эрта босқичларда аниқлаш самарадорлигини оширади. Агар ирсий офтальмопатологиялар эрта аниқланмаса, кўрувни йўқотиш натижасида ногиронлик юзага келади, бунда бир нафар бемор учун давлат томонидан йиллик ижтимоий нафақа харажатлари ўртача 11млн. 40000 сум ташкил этади. Стационар даволаш эса йиллик 2,3 миллион сўмни ташкил этиб, узоқ муддатда ҳар бир бемор учун давлат харажатларини камида 5-6 баробар камайтиради. Хулоса: ушбу услубий тавсия оила шажарасини генетик скрининг ва тахлил қилиш, шунингдек, яқин қариндошлар ўртасидаги никоҳлар хавфи ҳақида аҳолининг хабардорлигини ошириш, ирсий касалликлар ривожланишининг олдини олиш бўйича профилактика чоратadbирларини кучайтириш зарурлигини кўрсатади.

учинчи илмий янгилик: пигментли ретинит мисолида молекуляр генетик тадқиқотларни қўллаш орқали ABCA4 генидаги мутациялар тарқалганлик даражаси: 28-интрондаги IVS28 299C>T 77,27%, IVS28-del334G ва IVS28-337A>G сплайсинг мутациялар 81.82% беморда кузатилиши аниқланган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: мутациялар тарқалганлик даражасини аниқлаш ирсий офтальмопатологияларнинг, шу жумладан пигментли ретинитнинг генетик сабабларини чуқурроқ тушуниш имконини берди ва ушбу тадқиқот натижалари асосида мутациялар даражасини ҳисобга олган ҳолда касалликни ташхислаш ва профилактика қилиш самарадорлиги оширди. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: олинган натижалар Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан, Республика клиник офтальмология шифохонаси (12.06.2024 йилдаги 31-П-сонли буйруғи) ва Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий маркази Сирдарё филиали (2024 йил 16 июлдаги 01-1-18/1-сон буйруғи) фаолиятига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: генетик тадқиқот натижалари ирсий офтальмопатологиялар билан касалланиш хавфи юқори бўлган беморлар ва уларнинг оила аъзоларида ўз вақтида диагностика ўтказиш ва ушбу

касалликларни эрта босқичда аниқлаш ва ривожланишини олдини олиш имкониятини берди. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: молекуляр-генетик диагностикаси ёрдамида АВСА4 генидаги мутацияларни аниқлаш касалликни эрта босқичларида ташхислаш мақсадида фойдаланиш қўшимча харажатларни оқлайди. Ушбу беморларга бир йил давомида камида икки маротаба стационар даволаниш тавсия этилганлигини ва кунига ўртача 128 минг сўмни ташкил этишини инобатга олган ҳолда, ҳар бир бемор стационар даволаниш натижасида тўққиз кун учун 1152000 сўм, икки марта даволаниш учун эса 2304000 сўм сарфлайди. Касалликни эрта аниқлашда молекуляр-генетик диагностика усулини қўллаш ушбу харажатларни тежалишига олиб келади. Хулоса: ушбу тадқиқот натижалари пигментли ретинит ва бошқа ирсий офтальмопатологияларнинг диагностикаси, мониторинги ва профилактикасини яхшилашга ва мутациялар тарқалиш даражасини аниқлаш асосида замонавий генетик технологияларни соғлиқни сақлаш тизими амалиётига татбиқ этиш имконини яратди.

тўртинчи илмий янгилик: олиб борилган илмий тадқиқотлар натижалари асосида ирсий офтальмопатологияли беморларнинг маълумотлар базаси яратилиб, кўриш аъзосидаги клиник - функционал ўзгаришлар ва генетик тадқиқот усуллари хисобга олган ҳолда пигментли ретинитни аниқлаш, унинг кечиши ва ривожланишини башоратлаш тамойиллари ишлаб чиқилган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: яратилган маълумотлар базаси ва ишлаб чиқилган башоратлаш тамойиллари ёрдамида хавф гуруҳларини аниқлаш, пигментли ретинитининг давомийлиги ва ривожланишини систематик равишда кузатиш, ҳамда зарурий тиббий-генетик ва тиббий-профилактик тадбирларни амалга ошириш, касалликнинг ривожланишини секинлаштиришга имкони берди. Ушбу маълумотлар «Пигментли ретинитли беморларни тўр пардасининг структуравий ўзгаришларини баҳолашда ОКТдан фойдаланиш» (ТТА Термиз филиали мувофиқлаштирувчи-эксперт Кенгаши томонидан тасдиқланган, 02.07.2024 йилдаги 80/24-сонли буйруғи) деб номланган методик тавсиялар таркибига киритилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: олинган натижалар Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан, Республика клиник офтальмология шифохонаси (12.06.2024 йилдаги 31-П-сонли буйруғи) ва Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий маркази Сирдарё филиали (2024 йил 16 июлдаги 01-1-18/1-сон буйруғи) фаолиятига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: яратилган маълумотлар базаси ва пигментли ретинитини башоратлаш ёрдамида шифокорларга ҳар бир бемор ҳақида тўлиқ ва систематик маълумотларга эга бўлиш имконини бериши, аниқ ташхислаш жараёнини, беморларни бошқаришнинг оптимал тактикисини танлаш ва

касалликнинг ривожланишини секинлаштириш ҳамда кўриш функцияларини сақлаб қолишга имкон берди. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: электрон маълумотлар базаси ва ишлаб чиқилган башоратлаш тамойилларини қўллаш орқали, касалликнинг 1- ва 2-босқичларидан 3- ва 4- босқичларига ўтишини 1,2 мартага камайишига олиб келди, бу эса беморларни ташхислаш ва тиббий-профилактик ёрдамни олиб бориш самарадорлигини ошишига имкон берди. Хулоса: Пигментли ретинит билан касалланган беморларнинг маълумотлар базасини яратиш, клиник-функционал ва генетик кўрсаткичларнинг комплекс таҳлили асосида пигментли ретинитни башоратлашни ишлаб чиқиш, касалликни эрта аниқлаш, мониторингини олиб бориш ва аҳоли орасида тиббий-генетик ва тиббий-профилактик ёрдам сифатини оширишга имкон беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий анжуманларда жумладан, 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Ирсий кўз касалликларининг адабиётлар шарҳи»** деб номланган биринчи бобида ирсий офталмопатологияларни эрта ташхислашнинг замонавий концепцияси бўйича долзарб маълумотлар баён этилган, уларнинг этиологиясини, диагностика, даволаш ва профилактиканинг замонавий усуллари аниқлашга қаратилган тадқиқотларга бағишланган адабий манбаларнинг таҳлили акс эттирилган. Бу йўналишдаги асосий, тўлиқ ҳал этилмаган масалаларга алоҳида тўхталиб ўтилган. Боб охирида таҳлил қилинган материал умумлаштирилиб, хулоса берилган.

Диссертациянинг **«Ирсий кўз касалликларини ташхислашда материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва қўлланилган услублар баён этилган.

Илмий иш Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Термиз филиали ва Тошкент тиббиёт академияси молекуляр генетика ва цитогенетика лаборатория бўлими билан ҳамкорликда 2022-2024 йиллар давомида икки босқичда бажарилди. Тадқиқотнинг I босқичи ретроспектив усулда Республика кўз микрохирургия илмий-амалий тиббий маркази Термиз филиалида 2022-2024 йиллар давомида тўр парда наслий касалликлари ташҳиси билан мурожаат қилган ва стационар ҳолатда даволанаётган, ТМЭК рўйхатидаги 273 нафар бемор (546 та кўз) ўртасида саралаш ишлари олиб борилилди. Тадқиқотнинг II босқич проспектив усулда ушбу беморларни стандарт ва махсус офтальмологик текширувлар, генеалогик анамнез орқали илмий тадқиқотга киритилган 273 нафар бемордан барча клиник параметрларига кўра деярли идентик бўлган 120 нафари (240 та кўз) жалб этилди. Касалликнинг оғирлик даражасига, клиник ва функционал кўринишларига, шунингдек ўтказилган ташхислаш усуллари кўра беморлар, бир хил тузилишга эга бўлган уч гуруҳга бўлинишди.

Асосий гуруҳни пигментли ретинит касаллиги аниқланган 120 нафар бемор касаллик босқичларига қараб 3 та гуруҳчага ажратилди, шулардан:

1-асосий гуруҳчага 2-босқич (илк клиник белгилар) - кўриш ўткирлиги 0,4-0,5, кўриш майдони марказдан 20-40 даражагача торайган, ЭРГ

амплитудаси кескин пасайган, гемералопияси бор 30 нафар бемор (60 та кўз);

2-асосий гуруҳчага 3-босқич (манифестация) – кўриш ўткирлиги 0,1-0,3, кўриш майдони 10-20 даражага янада торайган, ЭРГ кўрсаткичлари паст, рангли кўриш бузилган, кўрув нерви атрофияси мавжуд 52 нафар бемор (104 та кўз);

3-асосий гуруҳчага 4-босқич (кўрув функцияларини кескин пасайиши) – кўриш ўткирлиги 0,1дан паст, кўриш майдони 10 даражадан кам, ЭРГ аниқланмайди, рангли кўриш бузилган, кўрув нерви атрофияси, хориокапилляр қатлам атрофияси мавжуд 38 нафар беморлар (76 та кўз) асосий гуруҳлар сифатида ажратиб олинди.

Текширув натижаларини ўзаро таққослаш мақсадида **назорат гуруҳи** сифатида асосий гуруҳдаги беморлар билан жинси ва ёши аналогик бўлган 20 нафар (40 та кўз) амалий соғломлар тадқиқотга жалб этилди.

Беморларнинг ўртача ёши $42,3 \pm 8,5$ ёшни ташкил этди. Жинсига кўра касалликларда аёллар ва эркеклар нисбати турлича бўлди. Пигментли ретинитда 62 нафарни аёл (51,6%) ва 58 нафарини эркеклар (48,4%) ташкил этди. Барча беморларга қуйида келтирилган стандарт умумофтальмологик, махсус офтальмологик, тиббий генетик ва статистик текширувлар ўтказилди.

Махсус генетик таҳлил учун 2022-2024-йиллар давомида тўр парда наслий касаллиги пигментли ретинитни 2-босқичи билан оғриган 22 нафар беморларнинг периферик қонидаги ядро тутувчи қон хужайраларидан олинган 22 та ДНК намунаси Тошкент тиббиёт академиясининг молекуляр генетика ва цитогенетик тадқиқотлар лабораториясида материал сифатида фойдаланилди. Генетик тадқиқотда беморларнинг ўртача ёш кўрсаткичи $26,1 \pm 7,4$ ни ташкил этди.

Диссертациянинг «**Умумофтальмологик ва махсус текширувлар натижалари**» деб номланган учинчи бобида комплекс офтальмологик текширув натижалари билан биргаликда касалликнинг статистик кўрсаткичлари баҳоланган. Ирсий офтальмопатологиялар ичида пигментли ретинит билан умумий касалланиш даражаси 100 000 аҳолига нисбатан 300 тадан 700 тагача учраши кузатилган (2022-2024-йил). Республикамизнинг бошқа вилоятларидан фарқли равишда Сурхондарё вилояти аҳолиси орасида қариндош-уруғлар ўртасидаги никоҳлар кўп бўлганлиги, улар орасида ирсий офтальмопатологияга эга бўлган асосий гуруҳни пигментли ретинит билан оғриган беморлар ташкил этганлиги сабабли беморларнинг ушбу гуруҳида тадқиқотлар ўтказилди (1-жадвал).

Пигментли ретинит билан касалланганларнинг энг кўп сони Жарқўркон ва Музробод туманлари аҳолиси ўртасида қайд этилди, бу эса ушбу ҳудудлардаги имбридингнинг энг юқори даражаси билан боғлиқлиги аниқланди.

1-жадвал

Тўр парданинг наслий абиотрофик касалликлари турига кўра беморларни тақсимланиши (2022-2024 йй.)

Туман ва шаҳарлар кесимида		Жами	Пигментли ретинит		Штатгардт касаллиги		Ушер синдроми		Таёқча ва колбачалар дистрофияси	
			аёл	эрк.	аёл	эрк.	аёл	эрк.	аёл	эрк.
1	Термиз шаҳар	20	3	4	-	2	1	2	3	2
2	Ангор тумани	8	2	1	2	1	0	1	0	1
3	Бандихон тумани	5	1	1	1	0	0	0	1	1
4	Бойсун тумани	15	3	3	3	3	0	1	1	1
5	Денов тумани	21	2	5	3	2	0	1	2	6
6	Жарқўрғон тумани	30	5	7	3	5	1	2	2	5
7	Қизирик тумани	24	4	5	4	4	1	2	3	1
8	Қумқўрғон тумани	25	5	6	5	3	0	0	3	3
9	Музробод тумани	28	2	1	1	0	0	0	2	2
10	Олтинсой тумани	11	3	4	1	1	0	1	1	0
11	Сариосиё тумани	21	3	10	5	6	0	2	2	3
12	Термиз тумани	14	6	3	2	1	0	1	1	0
13	Узун тумани	20	4	3	4	4	1	1	0	3
14	Шеробод тумани	18	5	4	5	3	1	0	0	0
15	Шўрчи тумани	13	4	1	2	1	0	1	3	1
Жами сони (Σ)		273	62	58	44	36	5	15	24	29
			120 (43,9%)		80 (29,4%)		20 (7,3%)		53 (19,4)	

2-жадвалда амалий соғлом ва пигментли ретинитнинг турли босқичларидаги беморларнинг кўриш ўткирлигига оид маълумотлар келтирилган бўлиб, таҳлил натижалари касаллик ривожланиши билан кўришнинг пасайишини баҳолаш ва гуруҳлар ўртасидаги статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни аниқлаш имконини беради.

2 – жадвал

Гуруҳлар ўртасида кўриш ўткирлиги кўрсаткичлари

Гуруҳлар		Беморлар сони	Кўриш ўткирлиги (M±δ)	
			OD	OS
Назорат гуруҳи (Амалий соғломлар)		20 нафар бемор (40 та кўз)	0,87±0,12	0,83±0,14
Пигментли Ретинит	1-асосий гуруҳча (Илк клиник белгилар босқичи)	30 нафар бемор (60 та кўз)	0,69±0,09	0,70±0,07
	2-асосий гуруҳча (Манифестация босқичи)	52 нафар бемор (104 та кўз)	0,53±0,14*	0,51±0,10*
	3-асосий гуруҳча (Кўрув функцияларининг пасайиши босқичи)	38 нафар бемор (76 та кўз)	0,21±0,08*""	0,18±0,05*""

Изоҳ: * - амалий соғлом одамлардаги кўрсаткичлар билан солиштирганда фарқлар статистик аҳамиятга эга ($p < 0,05$); " - биринчи клиник белгилари бўлган беморларнинг кўрсаткичлари билан солиштирганда статистик аҳамиятга эга ($p < 0,05$); ° - манифестация босқичидаги беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан статистик аҳамиятга эга ($p < 0,05$).

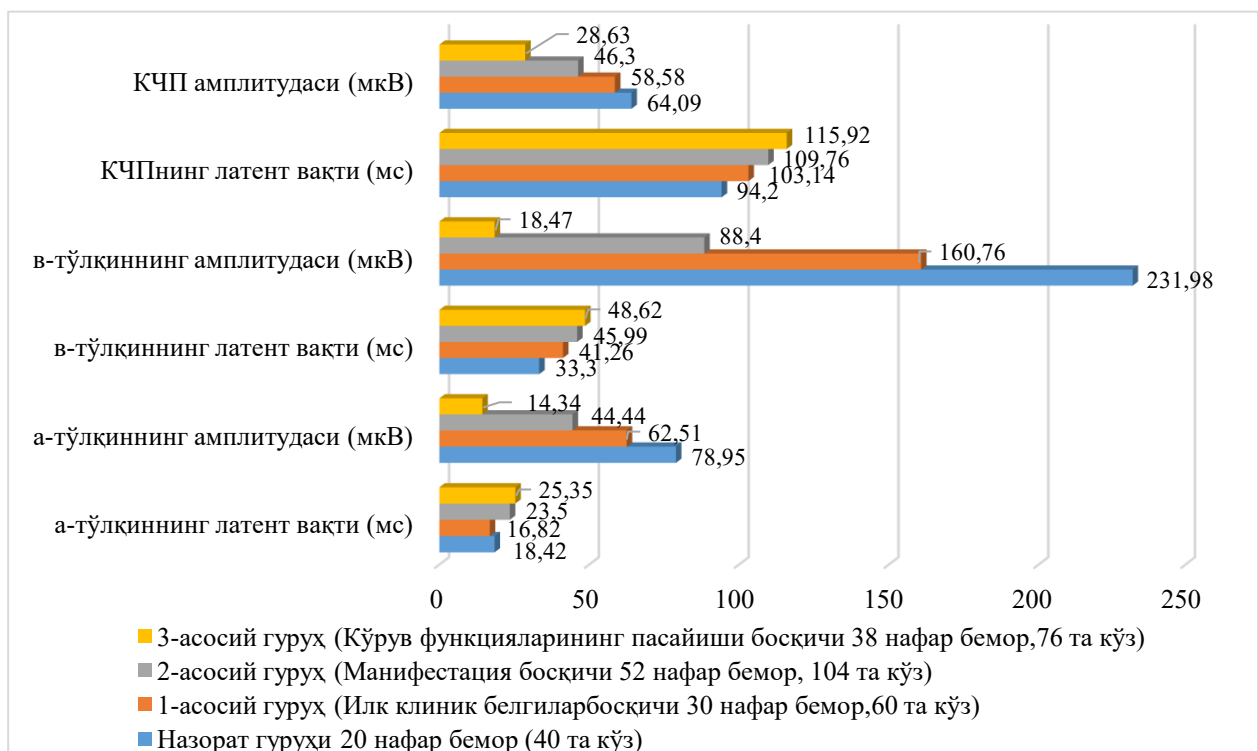
Пигментли ретинитнинг биринчи клиник белгилари мавжуд беморлар (30 бемор, 60 кўз) натижалари OD да $0,69 \pm 0,09$ ва OS да эса $0,70 \pm 0,07$ га

тенглиги аниқланди. Бу гуруҳда кўриш ўткирлиги назорат гуруҳига нисбатан OD да 20,7% га ва OS да 15,7% га пастлиги аниқланди. Ушбу фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли ($p < 0,05$) бўлиб, 1-асосий гуруҳчасида ҳам кўриш қобилиятининг пасайишини кўрсатади.

2-асосий гуруҳчадаги беморларда (52 бемор, 104 та кўз) OD да $0,53 \pm 0,14$ ва OS да $0,51 \pm 0,10$ кўрсаткичларига эга бўлди. Назорат гуруҳидаги беморлар билан солиштирганда, бу гуруҳда кўриш ўткирлиги OD да 39,1% ва OS да 38,6% га пасайди. 1-асосий гуруҳча беморлари билан солиштирганда, Кў пасайиши OD да 23,2% ва OS да 27,1% ни ташкил этди. Ушбу фарқлар статистик жиҳатдан ҳам аҳамиятли ($p < 0,05$) натижаларни қайд этди.

3-асосий гуруҳча беморларда (38 бемор, 76 кўз) кўрув функцияларининг энг паст кўрсаткичлар қайд этилган бўлиб, бунда кўриш ўткирлиги OD да $0,21 \pm 0,08$ ва OS да $0,18 \pm 0,05$ ни ташкил этди. Назорат гуруҳи билан солиштирганда, OD да пасайиш 75,9% ва OS да 78,3% га тенг бўлди.

Тадқиқот давомида ўтказилган электроретинография (ЭРГ) натижалари диаграммада ифодаланган (1-расм).



1-расм. Гуруҳлараро электроретинограмма кўрсаткичлари

Назорат гуруҳида в-тўлқини латент вақти $33,3 \pm 2,71$ мсни ташкил этди. Касаллик босқичи ўсиши билан вақт 20-30%га ошиши кузатилади. Бу ҳолат ўз навбатида синаптик узатишнинг кучайиб бораётган бузилишини кўрсатади. Пигментли ретинитнинг дастлабки клиник белгилари босқичида в-тўлқини латент вақти ошди ва ўртача $41,26 \pm 0,84$ мсни ташкил этди. Бу вақтнинг ошиши кўриш тизимидаги функционал ўзгаришларнинг бошланишига, нейронлар орасидаги сигнал узатиш жараёни бора-бора пасайишига ишора қилади.

Манифестация босқичида в-тўлқини латент вақти 1,38 мартага ошди ва ўртача $45,99 \pm 2,61$ мсни ташкил этганлиги сабабли, бу босқичда сигналларни

узатишда кечикишлар жиддий тус олиб, кўриш тизимидаги сезиларли бузилишлар билан намоён бўлди.

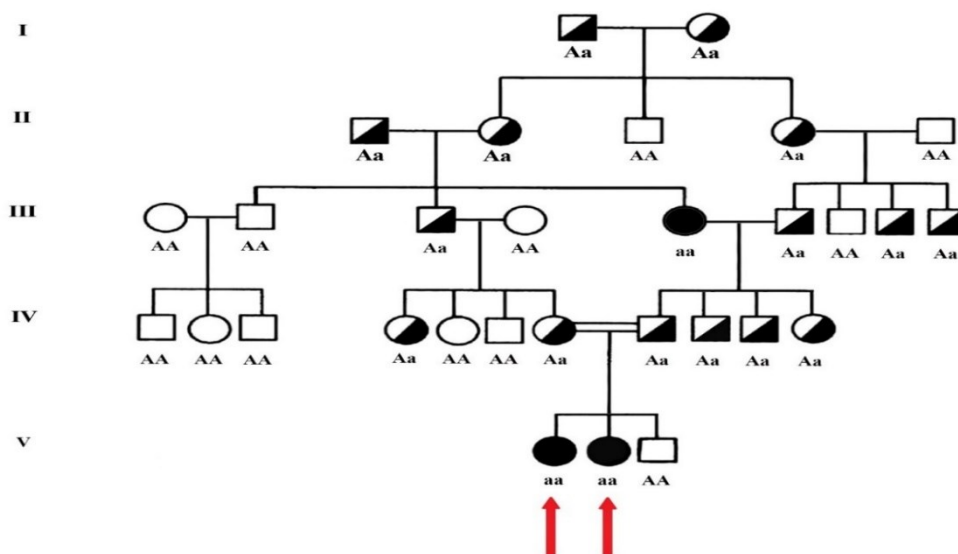
Кўриш тизими функцияларининг кескин пасайиши босқичида b-тўлқини латент вақти энг юқори даражага етди ва 1,46 мартага (46%) ошди. Нейронлар ўртасидаги алоқалар сусайгани сабабли импульс узатилишида сезиларли даражада узилишлар борлиги қайд этилди. b-тўлқини амплитудаси иккинчи даражали нейронлар фаолиятининг интенсивлигини кўрсатар экан, назорат гуруҳида у $231,98 \pm 9,98$ мкВни ташкил этди. Соғлом ҳолатда амплитуданинг юқори бўлиши кўриш тизимидаги маълумотлар тез ва аниқ узатилаётганидан дарак беради.

Илк клиник белгилари босқичида пасайиш 30,7%ни ($160,76 \pm 9,33$ мкВ), манифестация босқичида 45%ни ($88,45 \pm 12,56$ мкВ) ташкил этган бўлса, кўриш тизими функцияларининг кескин пасайиши босқичида эса амплитуда нормага нисбатан энг паст даражага тушди ва ўртача $18,47 \pm 5,87$ мкВни ташкил этиб, пасайиш индекси 92% ни кўрсатди.

Диссертациянинг «Генетик тадқиқот натижалари» деб номланган тўртинчи бобида молекуляр - генетик тадқиқотлари натижалари ва касалликнинг тиббий-профилактикасига ёндашувлар келтирилган.

Пигментли ретинит ташхиси қўйилган, 120 нафар пробанд учун генеалогик (шажара дарахти) карта тузилиб, таҳлил этилди. Пробандлар авлодини сўраб суриштириш давомида 85% беморларимиз 4-авлодигача, 15% эса 5-авлодигача маълумотларга эга эканликлари аниқланди.

Пеннет катаги ёрдамида пигментли ретинит касаллиги аутосома-рецессив типда ирсийланиши, унинг белгиларини юзага чиқиши учун 2 та рецессив аллел генлар гомозигота (aa) кўринишида беморда мавжуд бўлишини инобатга оладиган бўлсак, генеалогик анамнез йиғиш жараёнида кўпгина беморларимизнинг ота-оналари яқин қариндош эканлиги аниқланди (2-расм).



2-расм. 2-асосий гуруҳни 12-ва13-беморлари опа-сингилларнинг 5 та авлодга оид генеалогик харитаси.

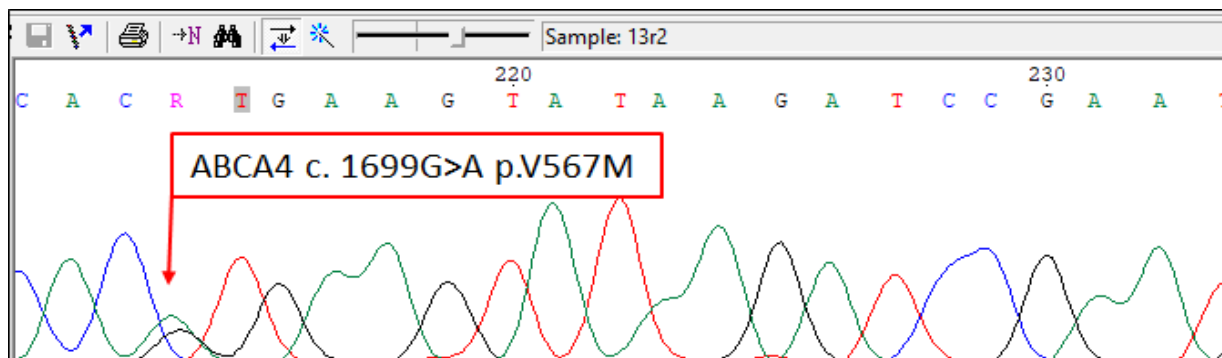
Изоҳ: Қизил стрелка билан беморлар кўрсатилган/ Оқ рангли тўртбурчак – соғлом эркак, оқ рангли юмалоқ – соғлом аёл, ярми қора рангли тўртбурчак – доминант аллел ген ташувчи эркак, ярми қора рангли юмалоқ - доминант аллел ген ташувчи аёл, тўлиқ қора рангли шакл – касаллик белгилари тўлиқ намоён бўлган бемор.

Сўровномада 45% беморнинг (54 нафар) ота-онаси бир-бирига холаваччалиги, 15% (18 нафари) амакиваччалиги, 30% (36 нафари) беморнинг отаси тоғасининг, 10% (12 нафар) вазиятда аммасининг қизига уйланганлиги маълум бўлди. Бу ҳолатларда уларнинг ота-оналарида мутацияга учраган генлар гетерозигота (Aa) кўринишида бўлганлиги ва уларда касаллик намоён бўлмасдан, ташувчи эканликлари маълум бўлади.

Молекуляр-генетик таҳлил натижаларига кўра, 22 нафар беморда 5 хил категориядаги жами 77 та мутация кузатилди. Шулардан 34 тасида сплайсинг, 21 та полиморфизм, 18 та делеция, 2 та синонимик, 2 та миссенс мутациялар топилди. с.1699G>A (p.V567M) ва с.4283C>T (p.T1428M) миссенс мутациялар 12-13 ва 29-экзонларда мос равишда 1 нафардан беморларда (4,55%) кузатилган бўлса, с.1929G>A (p.V643V) ҳамда 4203C>A (p.P1401P) синонимли мутациялар ҳам юқоридаги каби 4,55% ҳолатларда 13-ва 28-экзонларда қайд этилди. 12-интрондаги 1761-55G (IVS13-55G>A) сплайсинг мутация 17 нафар беморда аниқланиб, жами беморларнинг 77,27% ни ташкил этди. Ушбу мутация кўп учровчи ва касаллик патогенези учун юқори хавф туғдирувчи ўзгаришлар қаторига мансуб.

28-интрондаги IVS28 299C>T 77,27% (17 нафар), IVS28-del334G ва IVS28-337A>G сплайсинг мутациялар 81,82% (18 нафар) беморда кузатилди.

ABCA4 генининг мутацияланган соҳалари 3-расмда ифодаланган.

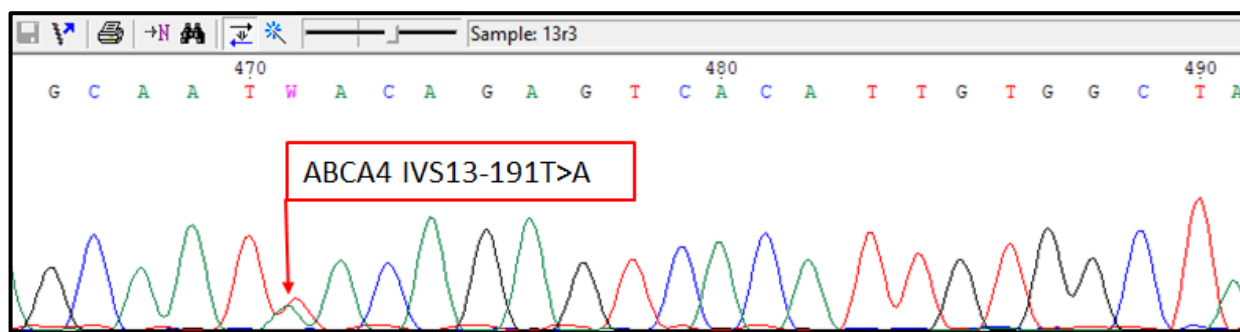


3-расм. 2-асосий гуруҳни 2-бемордаги ABCA4 генининг мутацияланган соҳаларининг сиквенсли хроматограммаси.

Изоҳ: Қизил стрелка нуклеотиднинг ўзгарган пикини англатиб, мутация жойлашган позицияни билдиради.

Хроматограммада кўтарилган ҳар бир пик (чўққи) турли хил нуклеотидларни билдириб, ундаги тўрт хил ранг аденин (A), цитозин (C), гуанин (G) ва тимин (T) аминокислоталарини билдиради. Ушбу расмда ДНКдаги мутация с.1699G>A деб белгиланган бўлиб, 1699-позицияда гуанинни (G) аденинга (A) ўзгарганлигини, оксил мисолида олиб қараладиган бўлса p.V567M оксилининг 567 – позициясида валин (V) аминокислотасини метионин (M) алмашинувиغا олиб келганлигини кўришимиз мумкин.

4-расмдаги хроматограмма таҳлилига кўра, ABCA4 генидаги мутация IVS13-191T>A сифатида ифодаланиб, 13 – интрон ва 191 -интрон охиридаги жуфт асослардаги тимин (T) аденинга (A) алмашиб қолганлиги аниқланган.

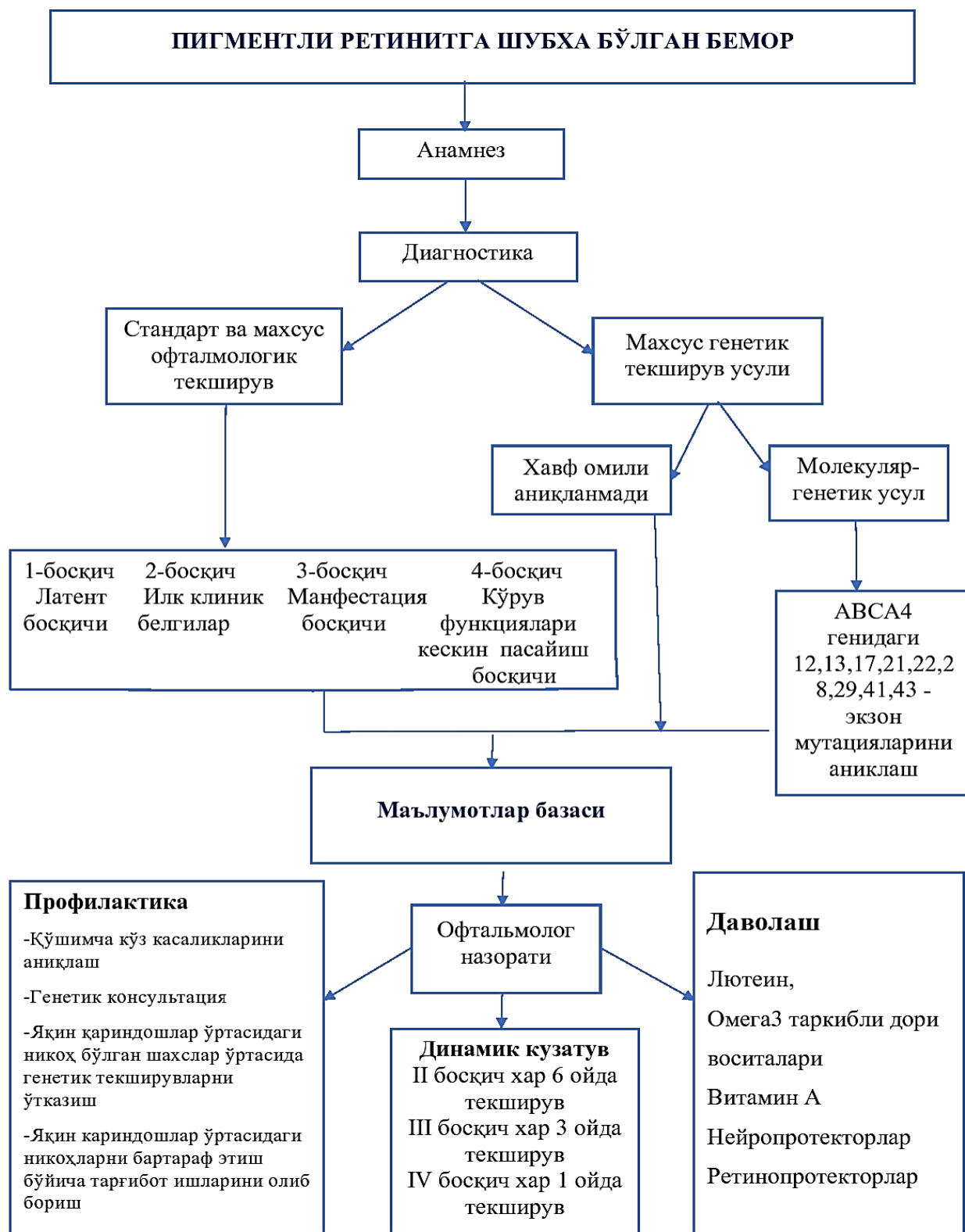


4 – *расм. 2-асосий гуруҳни 3-бемордаги ABCA4 генининг 1761-191T (IVS13-191T) мутацияланган соҳаларининг сиквенсли хроматограммалари*

Пигментли ретинитни эрта аниқлаш, мониторинг қилиш ва тиббий-профилактик ёрдам кўрсатиш бўйича башоратлаш (5-расм) ўз ичига тавсия этилган маълумотлар базаси ва генетик шажара усулини олган бўлиб, 120 та беморларда бирламчи ташхислаш натижалари олингандан сўнг қўлланилди.

Пигментли ретинит билан касалланган беморлардаги аниқланган белгиларни динамик кузатув олиб борилганда, сферик периметрияда меридианлар умумий қийматлар йиғиндиси дастлаб 1 - асосий гуруҳда $336 \pm 31,46$ ни ташкил этган бўлса, 3- асосий гуруҳда бу кўрсаткич $90,26 \pm 21,34$ га тенг бўлиб, гуруҳлар ўртасидаги фарқ 4 баробарни ташкил этди. 6 ойдан сунг ушбу ўртасидаги фарқ 2,8 мартани ташкил этди. Ушбу фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли ($p < 0.05$) бўлиб, касалликнинг кейинги босқичларига ўтишини барқарорлашганлиги аниқланди. Тўр парда ёруғликка сезувчанлиги (Дб) 1-асосий гуруҳда $19,53 \pm 2,31$ га тенг бўлган бўлса, 3 - асосий гуруҳда $7,6 \pm 3,13$ га ташкил этиб, гуруҳлар ўртасидаги фарқ 2,5 баробарга тенглиги аниқланди. Ушбу гуруҳлар ўртасидаги фарқ кўрсаткичи 6 ойлик динамикада 1,3 мартани ташкил қилди ($p < 0.05$). ЭРГ текширувида бетта тўлқинлар амплитудаси (мкВ) 1- асосий гуруҳда $160,76 \pm 9,33$ га тенг бўлиб, 3- асосий гуруҳда ушбу кўрсаткич $18,47 \pm 5,87$ ни ташкил этди. Ушбу гуруҳлар ўртасидаги фарқ кўрсаткичи 8,8 мартани ташкил этди. 6 ойлик кузатувдан сўнг бу кўрсаткич 7,6 мартани ташкил этиши, касалликни кейинги босқичларга ўтишини турғунлашганлигидан далолат беради ($p < 0.05$).

Шундай қилиб, пигментли ретинитни эрта аниқлаш, мониторинг қилиш ва тиббий-профилактик ёрдам кўрсатиш бўйича башоратлашни қўллаш, касалликнинг бир босқичдан кейинги босқичга ўтишини, ҳамда кўрув аъзоларининг функционал белгиларини ривожланиш даражасини 1,2 мартага камайишига, касаллик белгиларини барқарорлашувига ва оғир асоратлар юзага келиш хавфини камайтиришига олиб келади.



5-расм. Пигментли ретинитни баишоратлаш.

ХУЛОСАЛАР

«Ирсий офталмопатология айрим турларининг клиник-генетик хусусиятлари ва уларда тиббий-профилактик ёрдамни оптималлаштириш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Сурхондарё вилоятида ирсий офталмопатологияли беморларда ген мутациялари кучайиши худудларда полиморфизмни кескинлиги билан ифодаланиб, энг кўпини пигментли ретинит 43,9%, Штатгардт касаллиги 29,4%, таёкча ва колбочалар дистрофияси 19,4%, Ушер синдроми 7,3% да учраши кузатилди. Касаллик қариндошлар ўртасидаги никоҳларнинг кўплиги сабаб Жаркўргон ва Музрабод туманларида юқорилиги аниқланди.

2. Пигментли ретинит касаллиги босқичлари ривожланиб бориши билан клиник – функционал кўрсаткичларининг кескин пасайиши: кўрув майдони 81,2% га торайиши, парамакуляр фоторецепторлар қавати қалинлигини 85,13%га камайиши, скотомалар сони 2,2 баробар ортиши ва фовеолар аваскуляр зонасининг майдони нормага нисбатан 24,1%га кенгайиши, ганглионар нерв толалар қаватининг атрофияси сабабли нейроретинал белбоғ ҳажмининг ўртача 0,20 mm³га камайганлиги аниқланди ($P<0.05$).

3. Тадқиқот натижасида пигментли ретинит билан касалланган беморларда ABCA4 генининг 12 ва 28-интронларида аниқланган мутациялар юқори частотада кузатилган. Жумладан, IVS13-55G>A ва IVS28 299C>T мутациялари беморларнинг 77,27% (17 нафар) да аниқланган бўлса, 28-интронда IVS28-del334G ва IVS28-337A>G сплайсинг мутациялари 81,82% (18 нафар) беморларда аниқланган. Ушбу мутациялар оксил синтези жараёнини бузиб, тўр парданинг дегенерациясига олиб келиши исботланди ($P<0.05$).

4. Пигментли ретинит касаллигида прогрессив кўришнинг пасайишини инобатга олиб, яратилган электрон маълумотлар базаси ва ишлаб чиқилган башоратлашни қўллаш орқали 6 ойлик кузатув натижасида кўрув аъзолари функционал кўрсаткичларининг пасайиши барқарорлашганлиги аниқланди: статик периметрия кўрсаткичлари ўртача 4 мартадан 2,8 мартагача, тўр парда ёруғликка сезувчанлиги ўртача 2,5 дан 1,3 гача, бетта тўлқинлар амплитудаси ўртача 8,8 дан 7,6 гача камайиши аниқланди ($p<0.05$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 ПРИ
САМАРКАНДСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ
УНИВЕРСИТЕТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ОЧИЛДИЕВ МУХИДДИН БАХОДИР УГЛИ

**КЛИНИКО – ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОПТИМИЗАЦИЯ
МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ НЕКОТОРЫХ
ВИДАХ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИИ**

14.00.08 – Офтальмология

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

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан под №B2022.2.PhD/Tib2720

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) на сайте Ученого совета (www.eyecenter.uz), на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz) и на веб-страницах Национального информационного агентства Узбекистана (www.uza.uz) ставится.

Научный руководитель:

Нарзикулова Кумри Исламовна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Туйчибаева Дилобар Мираталиевна
доктор медицинских наук, доцент

Малышев Алексей Владиславович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сина (Таджикская Республика)

Защита диссертации состоится на заседании Ученого совета за номером DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 при Самаркандском государственном медицинском университете «___» _____ в _____. Адрес: 140100, Республика Узбекистан, город Самарканд, улица Амира Темура, 18. Тел.: (+99866) 233-08-41; факс: (+99866) 233-71-75; электронная почта: Sammu@sammu.uz

С диссертацией можно ознакомиться в Центре информационных ресурсов Самаркандского государственного медицинского университета (зарегистрирован под номером _____). Адрес: 140100, Республика Узбекистан, город Самарканд, улица Амира Темура, 18. Тел.: (+99866) 233-08-41; факс: (+99866) 233-71-75;

Автореферат диссертации распространен «___» _____ 2025 года.

(Регистрационный акт № _____ от «___» _____ 2025 г.)

Ж.А. Ризаев

Заместитель председателя научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.У. Самиева

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

М.Т.Насретдинова

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), несмотря на снижение числа слепых и слабовидящих людей в мире, 30% всех офтальмологических заболеваний составляют наследственные патологии. На основе результатов ряда исследований отмечается, что «... в большинстве случаев слепота и слабовидение являются следствием врожденных и наследственных патологий, при этом у 55% пациентов в возрасте от 19 до 50 лет заболевание выявляется в детском возрасте...»¹. Своевременное выявление таких наследственных заболеваний и планирование адекватных мер лечения являются актуальной задачей офтальмологии.

В мировом масштабе несмотря на то, что существует множество наследственных заболеваний, снижение функции зрения у пациентов с наследственной офтальмопатологией оказывает серьезное влияние на их образ жизни, качество жизни и такие важные жизненные факторы, как поиск социального места. В экономически развитых странах, благодаря снижению числа тяжелых инфекционных и других экзогенных офтальмологических заболеваний, а также стремительному развитию молекулярной генетики, увеличивается доля наследственных патологий. Это связано с открытием новых генов, ответственных за развитие ранее известных наследственных и ненаследственных патологий. В данном контексте профилактика и медико-генетическое консультирование занимают особое место как методы, направленные на предотвращение рождения больных детей.

В нашей стране на сегодняшний день несмотря на достижения в клиническом и молекулярно-генетическом изучении наследственных офтальмопатологий, остается сложным сделать однозначные выводы о причинах перехода начальных легких форм некоторых наследственных заболеваний глаз в более тяжелые. Вместе с тем, выполнение ряда профилактических мероприятий, полностью соответствующих международным стандартам, определяет такие задачи, как «...разработка национальных клинических стандартов, основанных на доказательной медицине и гармонизированных с международными стандартами, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения для повышения качества, эффективности и доступности медицинской помощи, поддержка здорового образа жизни, профилактика заболеваний, разработка и внедрение оптимальной последовательности и непрерывности этапов оказания медицинской помощи...»².

¹ Liu W, Liu S, Li P, Yao K. Retinitis Pigmentosa: Progress in Molecular Pathology and Biotherapeutical Strategies. Int J Mol Sci. 2022 Apr 28;23(9):4883. doi: 10.3390/ijms23094883. PMID: 35563274; PMCID: PMC9101511.

² Указ Президента Республики Узбекистан №ПФ-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует решению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы»; от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»; от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы»; от 25 апреля 2022 года № ПП-216 «О мерах по усилению защиты материнства и детства в 2022–2026 годах». Кроме того, исследование в рамках данной диссертации вносит определенный вклад в реализацию задач, предусмотренных данными и другими нормативно-правовыми актами, регулирующими деятельность в данной области.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с VI приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан — «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Проблема профилактики, диагностики и лечения наследственных и врожденных заболеваний глаз остается актуальной в медицинском и социальном аспектах. Генетически обусловленные патологии органа зрения, даже при своевременной диагностике и адекватном лечении, могут приводить к снижению зрительных функций, ранней слепоте, а также создавать сложности в социальной адаптации пациентов (Arno G., Hull S. 2017).

Открытие генов, определяющих развитие наследственных ретинальных дистрофий, расширило понимание патогенеза данных заболеваний, а также открыло возможности для их профилактики и лечения, включая генную терапию и фармакотерапевтические методы (Кребс, 2010).

Несмотря на достижения в клиническом и молекулярно-генетическом изучении наследственных офтальмопатологий, остаются нерешенными вопросы, связанные с причинами перехода начальных легких форм некоторых наследственных заболеваний глаз в более тяжелые. Кроме того, одной из важнейших задач является необходимость полного клинического обследования пациентов и точной диагностики для оценки влияния мутаций на развитие данных патологий. Это требует новых подходов к систематизации и интерпретации морфологических и функциональных признаков. Комплексное применение современных методов, таких как компьютерная периметрия, различные модификации электроретинографии, расширяет возможности функциональных исследований (Золникова И.В., 2015). Введение спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) позволило с высокой степенью точности изучать слои сетчатки, определять

степень повреждений, начиная с ранней дезорганизации фоторецепторов до их полной деструкции, а также выявлять атрофию основного пигментного эпителия в области макулы (Аветисов С.Э., 2007; Теста Ф., 2017).

Несмотря на достигнутые успехи, недостаточное внимание к генетическим аспектам некоторых видов наследственных заболеваний глаз подчеркивает актуальность данной темы. Это связано с тем, что наследственные дегенерации сетчатки относятся к большой группе гетерогенных заболеваний, которые, будучи неизлечимыми, приводят к слепоте.

Связь темы диссертации с научными планами вуза, в котором выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии «Совершенствование методов диагностики, лечения некоторых заболеваний глаз, разработка и применение новых лекарственных средств в офтальмологической практике» №011.800-230, 2019-2023 гг.

Целью исследования является повышение уровня диагностики и медико-профилактической помощи при некоторых видах наследственной офтальмопатологии, путем изучения аспектов распространённости и клинико-генетических особенностей заболевания.

Задачи исследования:

изучить распространение некоторых наследственных офтальмопатологий в структуре глазных заболеваний в Сурхандарьинской области;

оценить клинико - функциональные показатели органа пациентов пигментным ретинитом в зависимости от стадии заболевания;

изучить генетические параметры гена ABCA4 у больных пигментным ретинитом с использованием генеалогических и молекулярно-генетических методов исследования;

создать электронную базу данных и разработать принципы прогнозирования заболевания с целью ранней диагностики и наблюдения пациентов с пигментным ретинитом для оптимизации медико-генетической и медико-профилактической помощи населению региона.

Объектом исследования явились 120 пациентов (240 глаз) с пигментным ретинитом, находившихся на стационарном и амбулаторном наблюдении в Термезском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза в период с 2022 по 2024 годы.

Предметом исследования явились клинические и функциональные показатели пациентов пигментным ретинитом, данные специальных офтальмологических методов исследования, а также результаты секвенирования генов ядродержащих элементов крови.

Методы исследования. Для комплексной оценки наследственных заболеваний глаз применялись офтальмологические, генетические, инструментальные и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

по результатам скринингового исследования выявлены наиболее распространенные наследственные офтальмопатологии, возникающие вследствие близкородственных браков, среди которых ведущей является пигментный ретинит;

на основе генеалогических исследований путем изучения клинического полиморфизма вследствие близкородственных браков, выявлены наиболее часто встречающиеся наследственные офтальмопатологии, такие как: пигментный ретинит, болезнь Штаргардта, синдром Ушера и палочко - колбочковая дистрофия, среди которых лидирующее место занимает пигментный ретинит;

на примере пигментного ретинита с использованием молекулярно-генетических исследований определена частота распространения мутаций в гене ABCA4: мутации сплайсинга IVS28 299C>T в интроне 28 наблюдались у 77,27%, мутации сплайсинга IVS28-del334G и IVS28-337A>G — у 81,82% пациентов;

на основе результатов научных исследований создана база данных пациентов с наследственными офтальмопатологиями и разработаны принципы прогнозирования пигментного ретинита, его течения и прогрессирования с учетом клинико – функциональных изменений органа зрения и генетических методов исследования.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

внедрены в клиническую практику сведения о своевременном выявлении семей с генетической предрасположенностью к наследственным патологиям органа зрения среди населения Сурхандарьинской области, времени проявления заболевания, ранних клинических признаках, субклинических формах и его течении, с целью консультирования пациентов и проведения соответствующей медико-профилактической работы;

внедрен метод определения распространённости мутаций в гене ABCA4 путем проведения молекулярно-генетического исследования у пациентов пигментным ретинитом, для подтверждения диагноза;

внедрены база данных пациентов с наследственными офтальмопатологиями и прогнозирование пигментного ретинита, его течения и прогрессирования, для выявления заболевания, мониторинга и повышения эффективности деятельности лечебно-профилактических учреждений республики;

Достоверность результатов исследования обоснована достаточным количеством исследуемого материала, обоснованием проводимых методов исследования, проведением исследования на теоретическом и практическом

уровнях, проведением качественной и количественной оценки полученных результатов, статистической достоверностью полученных показателей исследования, широким внедрением разработанных методов ранней диагностики и профилактики наследственных офтальмопатологий, а также сравнением полученных результатов с данными международных и отечественных исследований, подтверждением выводов и результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования состоит в том, что на основании изучения клинико-функциональных особенностей диагностики и течения пигментного ретинита создана база данных и разработаны принципы прогнозирования, позволяющие своевременно диагностировать, вести мониторинг пациентов и предупредить развитие тяжелого течения заболевания.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что изучены изменения органа зрения на различных стадиях пигментного ретинита на основе общих и специальных офтальмологических, а также генетических методов исследования, которые являются перспективным направлением в офтальмологии республики, позволяющие повысить уровень диагностики, уменьшить сроки прогрессирования заболевания, сократить экономические затраты и улучшить качество жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования

На основании полученных результатов оптимизация медико-профилактической помощи при некоторых видах наследственной офтальмопатологии (Заключение № 09/01 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 26.11.2024 г.):

первая научная новизна: по результатам скринингового исследования выявлены наиболее распространенные наследственные офтальмопатологии, возникающие вследствие близкородственных браков, среди которых ведущей является пигментный ретинит. Значимость научной новизны: имеет существенное значение для понимания эпидемиологической ситуации в регионе и обосновывает необходимость разработки и внедрения целевых мер общественного здравоохранения, к которым относятся сведения в средствах массовой информации о рисках близкородственных браков, организация доступного медико-генетического консультирования и скрининговых программ для раннего выявления наследственных офтальмопатологий. Данные результаты включены в методические рекомендации «Применение ОКТ в оценке структурных изменений сетчатки у пациентов с пигментным ретинитом» (утверждено координационно-экспертным советом Термезского филиала ТМА, приказ № 80/24 от 02.07.2024 г.). Внедрение научной новизны: полученные результаты внедрены в практику здравоохранения Республики Узбекистан, в частности, в деятельность Республиканской клинической

офтальмологической больницы (Приказ № 31-П от 12.06.2024 г.) и Сырдарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра микрохирургии глаза (Приказ № 01-1-18/1 от 16.07.2024 г.). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: выявление факторов риска, таких как близкородственные браки, и принятие профилактических мер снижает уровень инвалидности по зрению, связанной с наследственными заболеваниями, ранняя диагностика наследственных офтальмопатологий позволяет предупредить прогрессирование заболевания и возможные осложнения, что способствует сохранению стабильности зрительных функций и улучшению качества зрения пациентов. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: при раннем выявлении пациентов с наследственными офтальмопатологиями, с целью предупреждения прогрессирования заболевания, было рекомендовано стационарное лечение не менее 2 раз в год. Каждый пациент в результате лечения в стационаре в среднем расходовал по 128 000 в день в течение девяти койко-дней, что составило 1 152 000 сум за один курс лечения и 2 304 000 тыс. сум при двухразовом лечении. Стационарное лечение является дорогостоящим, но оправдывает дополнительные затраты, поскольку предупреждает прогрессирование заболевания и способствуют стабилизации клинко-функциональных показателей органа зрения. Заключение: Результаты исследования показывают, что своевременное выявление наследственных офтальмопатологий позволяет улучшить здоровье, качество жизни и снизить инвалидность среди населения.

вторая научная новизна: на основе генеалогических исследований путем изучения клинического полиморфизма вследствие близкородственных браков, выявлены наиболее часто встречающиеся наследственные офтальмопатологии, такие как: пигментный ретинит, болезнь Штаргардта, синдром Ушера и палочко - колбочковая дистрофия, среди которых лидирующее место занимает пигментный ретинит. Значимость научной новизны: генеалогические исследования позволяют проследить наследование различных офтальмопатологий в пределах семей на протяжении нескольких поколений, что дает возможность идентифицировать не только наиболее частые заболевания, но и выявить весь спектр наследственных глазных болезней, присутствующих в популяции, включая более редкие формы. Данные результаты включены в методические рекомендации "Диагностика, прогнозирование и генетическое тестирование пигментного ретинита» (утверждено координационно-экспертным советом Термезского филиала ТМА, приказ № 80/24 от 02.07.2024 г.). Внедрение научной новизны: полученные результаты внедрены в практику здравоохранения Республики Узбекистан, в частности, в деятельность Республиканской клинической офтальмологической больницы (Приказ № 31-П от 12.06.2024 г.) и

Сырдарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра микрохирургии глаза (Приказ № 01-1-18/1 от 16.07.2024 г.). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: генеалогический анализ позволяет идентифицировать семьи с высоким риском наследственных офтальмопатологий, что дает возможность направить усилия медико-генетических консультантов непосредственно к этим семьям и помогает им принимать более информированные решения о планировании семьи и скрининге. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: на основании генеалогического исследования у 62,5% пациентов выявлен аутосомно-рецессивный тип наследования, у 22,5% — спорадический пигментный ретинит, а также выявлено, что основным механизмом наследования заболевания является аутосомно-рецессивный тип наследования и проведение данного метода диагностики в семьях, состоящих в близкородственном браке, повышает эффективность выявляемости заболевания на ранних стадиях. При несвоевременном диагностировании наследственных офтальмопатологий, наступает инвалидность вследствие потери зрения, при которой ежегодные расходы государства на социальные выплаты одному пациенту составляют в среднем 11 млн. 40 000 сумов. Стационарное лечение составляет 2,3 млн. сумов в год и в перспективе это сокращает государственные расходы на каждого пациента не менее чем в 5-6 раз. Заключение: полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что необходимо проводить генетический скрининг и анализ генеалогического древа, а также повышать осведомленность населения о рисках браков между близкими родственниками и усиливать профилактические меры с целью предупреждения развития наследственных заболеваний.

третья научная новизна: на примере пигментного ретинита с использованием молекулярно-генетических исследований определена частота распространения мутаций в гене ABCA4: мутации сплайсинга IVS28 299C>T в интроне 28 наблюдались у 77,27%, мутации сплайсинга IVS28-del334G и IVS28-337A>G — у 81,82% пациентов. Значимость научной новизны: определение распространенности мутаций позволило глубже понять генетические причины наследственных офтальмопатологий, таких как пигментный ретинит и на основании результатов данного исследования повысить эффективность диагностики и профилактики заболевания с учетом степени мутаций. Данные результаты включены в методические рекомендации «Диагностика, прогнозирование и генетическое тестирование пигментного ретинита» (утверждено координационно-экспертным советом Термезского филиала ТМА, приказ № 80/24 от 02.07.2024 г.). Внедрение научной новизны: полученные результаты внедрены в практику здравоохранения Республики Узбекистан, в частности, в деятельность Республиканской клинической

офтальмологической больницы (Приказ № 31-П от 12.06.2024 г.) и Сырдарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра микрохирургии глаза (Приказ № 01-1-18/1 от 16.07.2024 г.). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: генетические исследования позволили своевременно диагностировать пациентов с высоким риском наследственных офтальмопатологий и членов их семей, что способствовало раннему выявлению пигментного ретинита и предупреждению его прогрессирования. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: выявление мутаций в гене ABCA4 с помощью молекулярно-генетической диагностики с целью своевременного выявления заболевания на ранних стадиях оправдывает дополнительные затраты. Учитывая, что этим больным рекомендовано проходить стационарное лечение не реже двух раз в год, а средняя стоимость составляет 128 тыс. сумов в день, за девять дней стационарного лечения каждый пациент потратит 1 152 000 сумов, а за два курса лечения – 2 304 000 сумов. Использование молекулярно-генетических методов исследования с целью раннего выявления заболевания приведет к экономии этих затрат. Заключение: результаты исследования позволили улучшить диагностику, мониторинг и профилактику пигментного ретинита и других наследственных офтальмопатологий, определение степени распространения мутаций стало основой для внедрения современных генетических технологий в здравоохранение.

четвертая научная новизна: на основе результатов научных исследований создана база данных пациентов с наследственными офтальмопатологиями и разработаны принципы прогнозирования пигментного ретинита, его течения и прогрессирования с учетом клинико – функциональных изменений органа зрения и генетических методов исследования. Значимость научной новизны: созданная база данных и разработанные принципы прогнозирования позволили выделять группы риска, диагностировать, систематически отслеживать течение и прогрессирование заболевания, и проводить необходимые медико – генетические и медико-профилактические мероприятия, что привело к замедлению прогрессирования пигментного ретинита. Данные результаты включены в методические рекомендации "Применение ОКТ в оценке структурных изменений сетчатки у пациентов с пигментным ретинитом» (утверждено координационно-экспертным советом Термезского филиала ТМА, приказ № 80/24 от 02.07.2024 г.). Внедрение научной новизны: полученные результаты внедрены в практику здравоохранения Республики Узбекистан, в частности, в деятельность Республиканской клинической офтальмологической больницы (Приказ № 31-П от 12.06.2024 г.) и Сырдарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра микрохирургии глаза (Приказ № 01-1-18/1 от

16.07.2024 г.). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: созданная база данных и разработанные принципы прогнозирования пигментного ретинита позволяют врачам получать более полную и систематизированную информацию о каждом пациенте с пигментным ретинитом, что способствует более точной диагностике, выбору оптимальной тактики ведения пациента, направленных на замедление прогрессирования заболевания и сохранение зрительных функций: использование электронной базы данных и разработанных принципов прогнозирования позволило в 1,2 раза сократить прогрессирование заболевания с 1 и 2 стадий в 3 и 4 стадии, что позволило повысить эффективность диагностики пациентов и оказания медико-профилактической помощи. Заключение: создание базы данных пациентов и разработка принципов прогнозирования пигментного ретинита, основанных на комплексном анализе клинико-функциональных и генетических показателей служит подходом к раннему выявлению заболевания, мониторингу и улучшению качества медико-генетической и медико-профилактической помощи среди населения.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 научно-практических конференциях, включая 2 международных и 1 республиканскую научно-практическую конференцию.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из которых 4 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, включая 3 статьи в республиканских журналах, 1 статья в зарубежном журнале.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Общий объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие работы важным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность результатов, раскрывается их научная и практическая значимость, внедрение результатов исследования в практическую деятельность, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Наследственные заболевания глаз. Обзор литературы»** описывается актуальная информация о современной концепции ранней диагностики наследственных офтальмопатологий, отражен анализ литературных источников, посвященных исследованиям, направленным на выявление их этиологии, современных методов диагностики, лечения и профилактики. Выделены основные, до конца нерешенные, вопросы в данном направлении. В конце главы подводится итог по проанализированному материалу и дается заключение.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы диагностики наследственных заболеваний глаз»** дана общая характеристика обследованных пациентов и использованных методов исследования.

Диссертационная работа выполнена в двух этапах совместно с Термезским филиалом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза и лабораторным отделом молекулярной генетики и цитогенетики Ташкентской медицинской академии в 2022-2024 годах. На I этапе ретроспективного исследования в Термезском филиале Республиканского научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза в течение 2022-2024 годов по данным врачебно-трудовой экспертизы (ВТЭК) было обследовано 273 пациента (546 глаз), у которых диагностированы генетические заболевания сетчатки. На II этапе проспективного исследования на основании проведенных стандартных и специальных офтальмологических методов обследования, а также генеалогического анамнеза были отобраны практически идентичные по всем клиническим показателям 120 пациентов (240 глаз) из вышеуказанных 273. По тяжести заболевания, клинико-функциональным проявлениям, а также методам диагностики больные были разделены на три однородные группы.

Основную группу составили 120 пациентов с диагнозом пигментный ретинит, которые были разделены на три однородные подгруппы:

1-ая основная подгруппа - со 2-ой стадией (первые клинические признаки) - 30 пациентов с гемералопией (60 глаз), остротой зрения 0,4-

0,5, и сужением поля зрения до 20-40 градусов от точки фиксации и сниженной амплитудой ЭРГ;

2-ая основная подгруппа - 3-ей стадией (манифестации) – 52 пациента (104 глаза) с остротой зрения 0,1-0,3, сужением поля зрения более чем до 10-20 градусов от точки фиксации и низкими показателями ЭРГ, нарушением цветового зрения, атрофией зрительного нерва;

3 – я основная подгруппа - с 4-ой стадией (резкое снижение зрительных функций) - 38 пациентов (76 глаз), с остротой зрения менее 0,1, сужением поля зрения менее 10 градусов, без определения ЭРГ показателей, нарушением цветового зрения, атрофией зрительного нерва и хориокапиллярного слоя.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (40 глаз), идентичные по полу и возрасту с пациентами основной группы.

Средний возраст пациентов составил $42,3 \pm 8,5$ года. Соотношение заболеваемости среди женщин и мужчин было различным. Пигментный ретинит наблюдался у 62 женщин (51,6%) и у 58 мужчин (48,4%). Всем пациентам проводились стандартные и специальные офтальмологические, генетические и статические методы исследования.

Для специального генетического анализа в качестве материала в лаборатории молекулярной генетики и цитогенетики Ташкентской медицинской академии в течение 2022-2024 годов были использованы 22 образца ДНК пациентов с пигментным ретинитом 2-стадии заболевания, полученные из ядросодержащих клеток периферической крови 22 пациентов с пигментным ретинитом. Средний возраст пациентов среди данной группы пациентов составил $26,1 \pm 7,4$ года.

В третьей главе диссертации **«Результаты офтальмологических и специальных методов исследования»** приведены сравнительные результаты проведенных исследований в изучаемых группах. Среди наследственных офтальмопатологий общая заболеваемость пигментным ретинитом составила от 300 до 700 случаев на 100 000 населения (2022–2024 гг.). В связи с высокой распространённостью близкородственных браков среди населения Сурхандарьинской области по сравнению с другими регионами республики, что обусловило повышенную частоту наследственной офтальмопатологии, преимущественно пигментного ретинита, данная категория пациентов была выбрана в качестве основной группы для проведения исследования. (табл 1).

Наибольшее количество пациентов с пигментным ретинитом зафиксировано среди жителей Джаркурканского и Музрабадского районов, что обусловлено максимальным уровнем инбридинга в данных регионах.

Таблица 1

**Распространенность наследственных абiotрофий сетчатки в
Сурхандарьинской области (2022-2024 гг.)**

В разрезе районов и города		Общ.	Пигментный ретинит		Болезнь Штаргарта		Синдром Ушера		Палочко - колбочковая дистрофия	
			жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.
1	Город Термез	20	3	4	-	2	1	2	3	2
2	Ангорский район	8	2	1	2	1	0	1	0	1
3	Бандиханский район	5	1	1	1	0	0	0	1	1
4	Байсунский район	15	3	3	3	3	0	1	1	1
5	Деновский район	21	2	5	3	2	0	1	2	6
6	Джаркурганский рай	30	5	7	3	5	1	2	2	5
7	Кызирикский район	24	4	5	4	4	1	2	3	1
8	Кумкурганский рай.	25	5	6	5	3	0	0	3	3
9	Музробадский район	28	2	1	1	0	0	0	2	2
10	Алтинсойский район	11	3	4	1	1	0	1	1	0
11	Сариосийский район	21	3	10	5	6	0	2	2	3
12	Термезский район	14	6	3	2	1	0	1	1	0
13	Узунский район	20	4	3	4	4	1	1	0	3
14	Шерабадский район	18	5	4	5	3	1	0	0	0
15	Шорчинский район	13	4	1	2	1	0	1	3	1
Всего		273	62	58	44	36	5	15	24	29
			120 (43,9%)		80 (29,4%)		20 (7,3%)		53 (19,4%)	

Результаты анализа в таблице 2, позволяют оценить снижение зрения по мере прогрессирования заболевания и выявить статистически значимые различия между группами (табл.2).

Таблица 2

Оценка остроты зрения в исследуемых группах

Группы		Количество пациентов	Острота зрения (M±δ)	
			OD	OS
Контрольная группа (Практически здоровые)		20 пациентов (40 глаз)	0,87±0,12	0,83±0,14
Пигментный ретинит	1-ая основная подгруппа (стадия первых клинических симптомов)	30 пациентов (60 глаз)	0,69±0,09	0,70±0,07
	2-ая основная подгруппа (стадия манифестации)	52 пациента (104 глаза)	0,53±0,14*	0,51±0,10*
	3-я основная подгруппа (стадия резкого снижения зрительных функций)	38 пациентов (76 глаз)	0,21±0,08*""	0,18±0,05*""

Примечание: * - различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы; " - статистически значимо по сравнению с показателями пациентов с первыми клиническими симптомами ($p < 0,05$); ° - статистически значимо по сравнению с показателями пациентов в стадии манифестации ($p < 0,05$).

Показатели остроты зрения у пациентов с первыми клиническими симптомами пигментного ретинита (30 пациентов, 60 глаз) составили: 0,69 ±

0,09 на OD и $0,70 \pm 0,07$ на OS. Острота зрения в этой группе была на 20,7% ниже на OD и на 15,7% ниже на OS по сравнению с контрольной группой. Эти различия были статистически значимы ($p < 0,05$) и свидетельствуют об ухудшении зрения даже в 1-й основной подгруппе. У пациентов во второй основной подгруппе (52 пациента, 104 глаза) средний показатель ОЗ составил $0,53 \pm 0,14$ на OD и $0,51 \pm 0,10$ на OS. По сравнению с контрольной группой острота зрения в этой группе снизилась на 39,1% на OD и на 38,6% на OS. По сравнению с пациентами 1 основной подгруппы снижение ОЗ среди пациентов 2 основной подгруппы составило 23,2% на OD и 27,1% на OS. Эти различия также были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Наименьшие значения зрительных функций зафиксированы у пациентов 3-ей основной подгруппы (38 больных, 76 глаз), где острота зрения составила $0,21 \pm 0,08$ на OD и $0,18 \pm 0,05$ на OS. По сравнению с контрольной группой снижение составило 75,9% на OD и 78,3% на OS.

Результаты электроретинографии (ЭРГ), проведенной в ходе исследования показаны на рисунке 1.

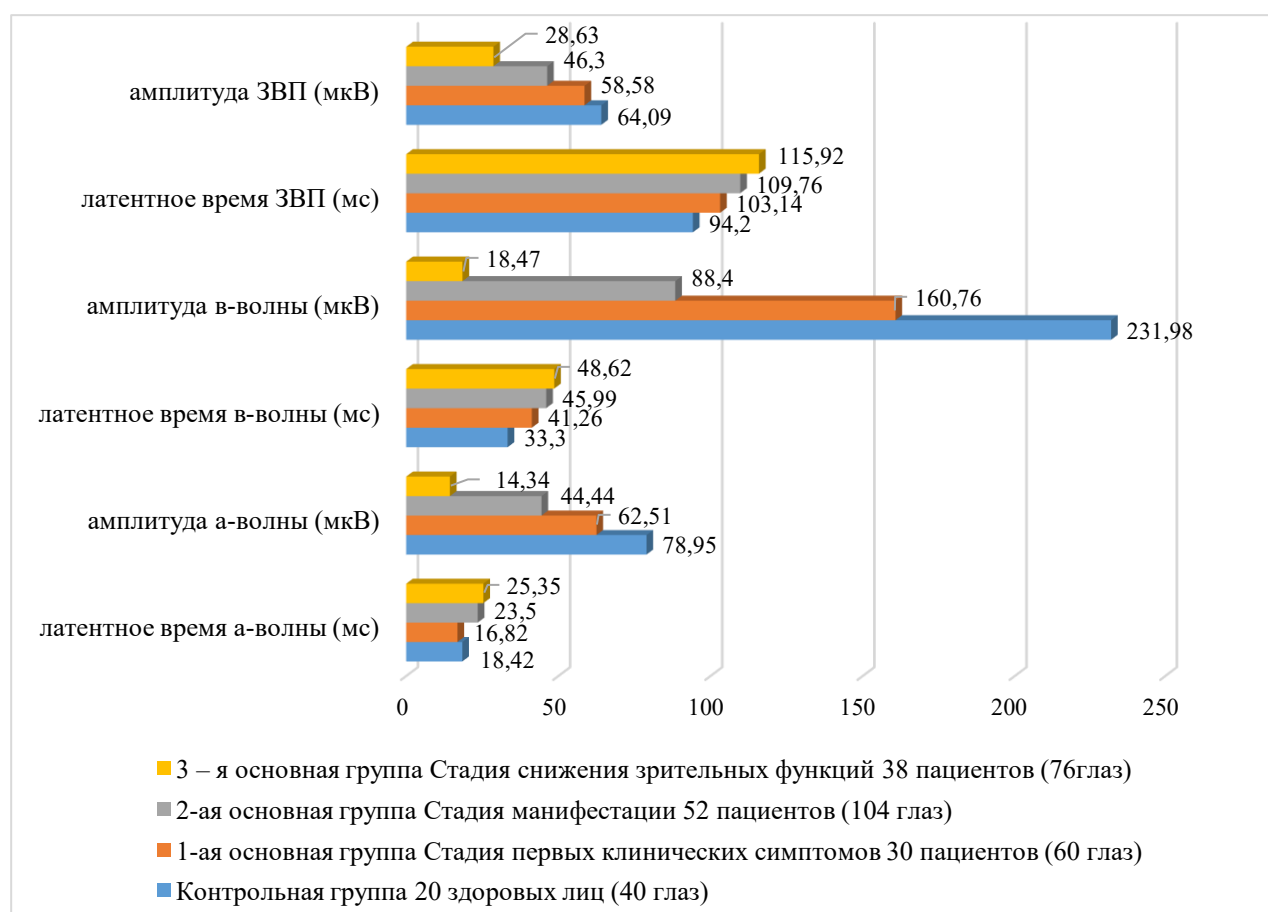


Рисунок 1. Показатели электроретинограммы в исследуемых группах

В контрольной группе латентность β -волны составила $33,3 \pm 2,71$ мс. Отмечалось увеличение времени на 20-30% по мере прогрессирования заболевания, что, в свою очередь, указывает на нарастающее нарушение синаптической передачи. В стадии начальных клинических симптомов пигментного ретинита латентный период β -волны увеличился и составил в среднем $41,26 \pm 0,84$ мс. Увеличение этого времени указывает на начало

функциональных изменений в сетчатке и постепенное замедление процесса передачи сигналов между нейронами.

В стадии манифестации латентный период β -волн увеличился в 1,38 раза и составил в среднем $45,99 \pm 2,61$ мс, задержка передачи сигналов на этом этапе была выраженной и проявлялась значительными нарушениями в сетчатке.

В стадии резкого снижения зрительных функций латентность β -волн достигла максимального уровня и увеличилась в 1,46 раза (46%). Выявлены значительные изменения в передаче импульсов из-за ослабления связей между нейронами.

В контрольной группе показатель составил $231,98 \pm 9,98$ мкВ, что свидетельствует об интенсивности активности нейронов второго порядка. Высокая амплитуда β -волны у здоровых лиц свидетельствует о том, что информация в зрительной системе передается быстро и точно.

В стадии начальных клинических симптомов снижение амплитуды составило 30,7% ($160,76 \pm 9,33$ мкВ), в стадии манифестации - 45% ($88,45 \pm 12,56$ мкВ), а в стадии снижения зрительных функций амплитуда по сравнению с нормой значительно снизилась и составила в среднем $18,47 \pm 5,87$ мкВ, индекс снижения составил 92%.

В четвертой главе диссертации **«Результаты генетических исследований»** представлены результаты молекулярно – генетических методов исследования и подходы к медико – профилактической помощи пациентам с пигментным ретинитом.

Выполнено составление и анализ генеалогической карты (генеалогического древа) для 120 пробандов, страдающих пигментным ретинитом. В процессе сбора анамнестических данных, касающихся родословной пробандов, установлено, что 85% пациентов обладают сведениями о родственниках до четвертого поколения включительно, в то время как 15% — до пятого поколения.

С учётом того, что пигментный ретинит наследуется по аутосомно-рецессивному типу, при котором у пациента выявляется гомозиготное состояние по рецессивному аллелю (aa), и с использованием решётки Пеннета для визуализации возможных генотипов, в ходе анализа генеалогического анамнеза установлено, что родители большинства обследованных пациентов состоят в близкородственных отношениях. (рисунок 2).

Генеалогическая карта показала, что 45% (54) родителей пациентов были двоюродными братьями по линии матери, 15% (18) - двоюродными братьями по линии отца, 30% (36) – дяди по материнской линии пациентов и 10% (12) пациентов женились на дочери своей тети по отцовской линии. В этих случаях известно, что мутированные гены у их родителей гетерозиготны (Aa) и эти пациенты являются носителями, без клинических проявлений заболевания.

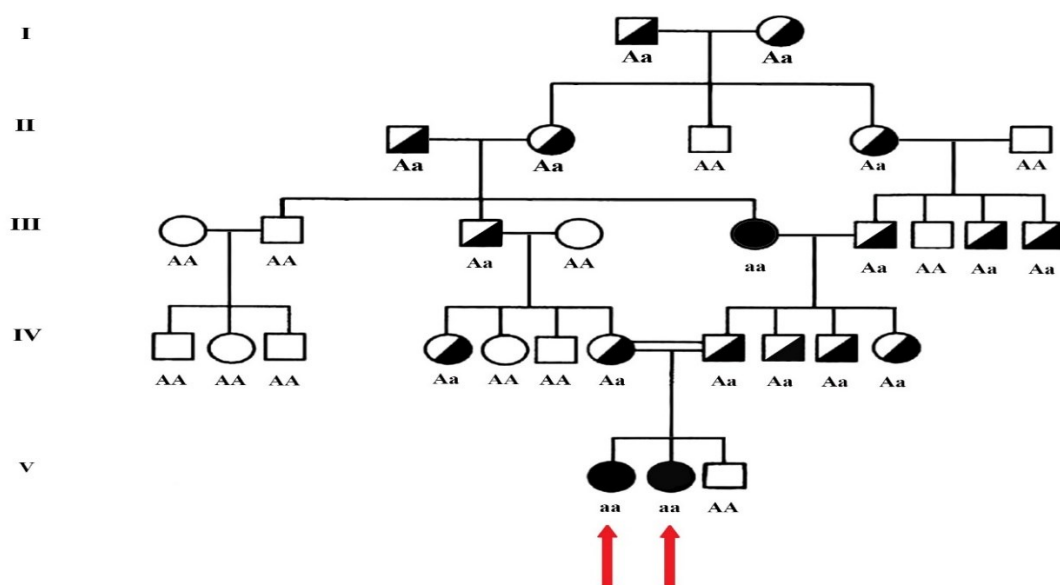


Рисунок 2. Генеалогическая карта 12 и 13 пациентов - сестер в 5 поколениях во 2-основной группе.

Примечание. Пациенты показаны красной стрелкой. Белый прямоугольник — здоровый мужчина, белый круг — здоровая женщина, половина черного прямоугольника — мужчина-носитель гена доминантного аллеля, черный полукруг — женщина-носитель гена доминантного аллеля, полностью черный круг — пациент с симптомами заболевания.

По результатам молекулярно-генетического анализа, у 22 пациентов наблюдалось 77 мутаций в 5 различных категориях. У 34 из них обнаружен сплайсинг, 21 полиморфизм, 18 делеций, 2 синонимичные и 2 миссенс-мутации. Миссенс-мутации с.1699G>A (p.V567M) и с.4283C>T (p.T1428M) наблюдались в экзонах 12-13 и 29 у 1 пациента (4,55%) соответственно, тогда как синонимичные мутации с.1929G>A (p.V643V) и 4203C>A (p.P1401P) также наблюдались в экзонах 13 и 28 в 4,55% случаев. Мутация сплайсинга 1761-55G (IVS13-55G>A) в интроне 12 была обнаружена у 17 пациентов, что составило 77,27% от всех пациентов. Эта мутация встречается часто и относится к изменениям, обуславливающим высокий риск патогенеза заболевания.

Мутации сплайсинга IVS28 299C>T в интроне 28 наблюдались у 77,27% (17 пациентов), мутации сплайсинга IVS28-del334G и IVS28-337A>G — у 81,82% (18 пациентов).

Мутированные участки гена ABCA4 представлены на рисунке 3.

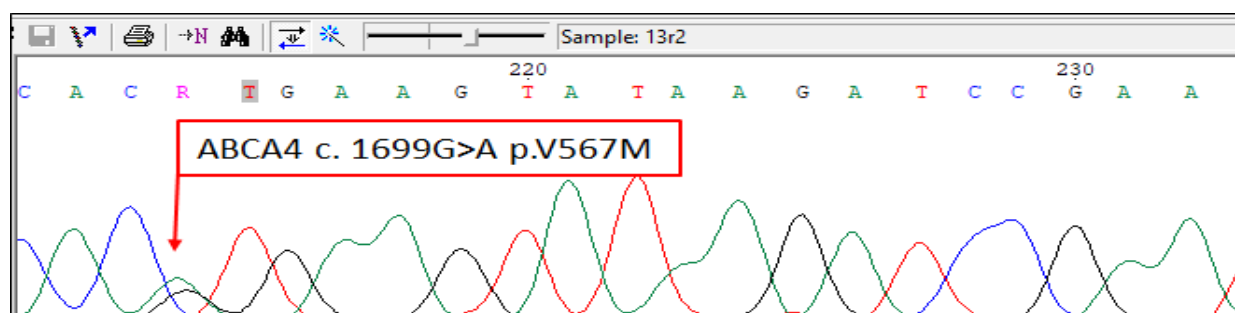


Рисунок 3. Хроматограмма секвенирования мутантных участков гена ABCA4 у пациента №2 во 2-ой основной группе.

Примечание: Красная стрелка представляет измененный пик нуклеотида и указывает положение, в котором находится мутация.

Каждый пик на хроматограмме представляет отдельный нуклеотид, а четыре разных цвета представляют аминокислоты аденин (А), цитозин (С), гуанин (G) и тимин (Т). На данном рисунке мутация в ДНК обозначена как с.1699G>А, которая меняет гуанин (G) на аденин (А) в положении 1699, а если взять в качестве примера белок, то это может привести к замене аминокислоты валин (V) на метионин (М) в позиции 567 белка р.V567М.

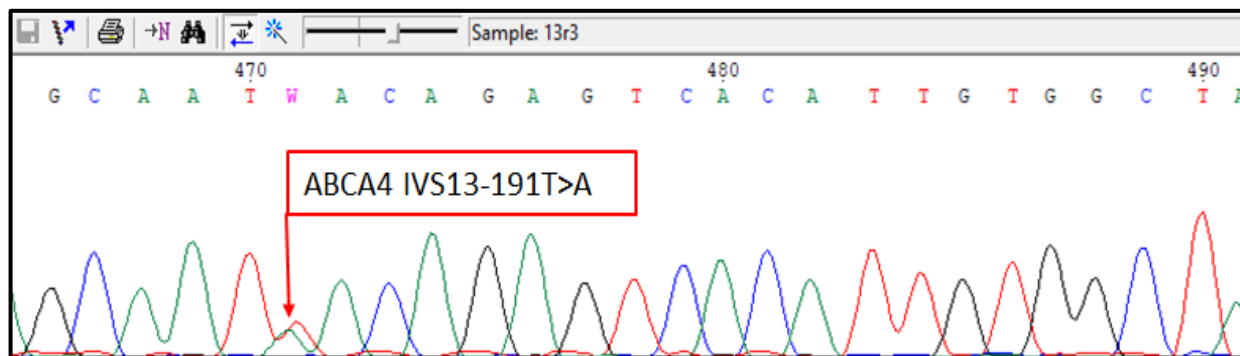


Рисунок 4 Хроматограмма секвенирования мутированных участков 1761-191T (IVS13-191T) гена ABCA4 у пациента №3 во второй основной группе.

По данным анализа хроматограммы на рисунке 4 мутация в гене ABCA4 выражалась как IVS13-191T>А, и было установлено, что тимин (Т) заменен на аденин (А) на конце интрона 13 и интрона 191.

Прогнозирование по раннему выявлению, мониторингу и оказанию медико-профилактической помощи при пигментном ретините (рисунок 5), включающие рекомендованную базу данных и метод генеалогического древа были использованы после диагностирования заболевания у 120 пациентов. Динамическое наблюдение за изменениями функциональных показателей органа зрения у пациентов пигментным ретинитом выявило, что средний показатель статической периметрии до начала исследований составил в 1-й основной группе $336 \pm 31,46$, в 3-й основной группе - $90,26 \pm 21,34$, что было в 4 раза меньше, чем в 1-й основной группе. Через 6 месяцев эта разница составила 2,8 раз. Полученные различия были статистически значимыми ($p < 0,05$), что свидетельствовало о замедлении прогрессирования и перехода заболевания в более тяжелые стадии. Средние значения светочувствительности сетчатки (в Дб) существенно различались между 1-й ($19,53 \pm 2,31$) и 3-й ($7,6 \pm 3,13$) основными группами, где разница достигала 2,5 раз. Амплитуда бета-волн (мкВ) при ЭРГ-обследовании составила в 1-й основной группе $160,76 \pm 9,33$, в 3-й основной группе $18,47 \pm 5,87$. Разница между этими группами составила 8,8 раз. Через 6 месяцев наблюдения данный показатель составил 7,6 раз, что свидетельствует о стабилизации заболевания ($p < 0,05$).

Таким образом, использование прогнозирования по раннему выявлению, мониторингу и оказанию медико-профилактической помощи при пигментном ретините приводит к замедлению снижения зрительных функций и прогрессирования заболевания в 1,2 раза, стабилизации клинических симптомов и уменьшению риска развития тяжелых осложнений.



Рисунок 5. Прогнозирование пигментного ретинита.

ВЫВОДЫ

В результате исследования, выполненного по диссертации доктора философии (PhD) на тему **«Клинико – генетические особенности и оптимизация медико-профилактической помощи при некоторых видах наследственной офтальмопатологии»** представлены следующие выводы:

1. Выявлено, что наиболее часто встречающимися наследственными офтальмопатологиями в Сурхандарьинской области являются: пигментный ретинит (43,9%), болезнь Штаргардта (29,4%), палочко-колбочковая дистрофия (19,4%), синдром Ушера (7,3%), что связано с ростом генных мутаций и выраженностью полиморфизма в регионе. Высокий уровень заболеваемости зафиксирован в Джаркурганском и Музрабадском районах, что связано с большим количеством близкородственных браков в регионах.

2. Установлено, что по мере развития стадий пигментного ретинита отмечается значительное снижение клинико-функциональных показателей в виде: сужения поля зрения на 81,2%, уменьшения толщины парамакулярных фоторецепторов на 85,13%, увеличения количества скотом в 2,2 раза, площади фовеолярной аваскулярной зоны на 24,1% от нормы и уменьшения объема нейроретинального пояса на 0,20 мм³ за счет атрофии слоя ганглионарных нервных волокон ($P < 0,05$).

3. В результате исследования у пациентов с пигментным ретинитом с высокой частотой наблюдались мутации, выявленные в 12 и 28 интронах гена AVSA4. В частности, мутации IVS13-55G>A и IVS28 299C>T выявлены у 77,27% (17) пациентов, а сплайсинговые мутации IVS28-del334G и IVS28-337A>G в интроне 28 выявлены у 81,82% (18) пациентов. Было доказано, что эти мутации нарушают процесс синтеза белка и приводят к деградации сетчатки ($p < 0,05$).

4. Учитывая прогрессирующее снижение зрения при пигментном ретините установлено, что использование созданной электронной базы данных и разработанного прогнозирования позволило стабилизировать снижение зрительных функций к 6 месяцу наблюдения: средние показатели статической периметрии уменьшились с 4 до 2,8 раз, светочувствительности сетчатки – с 2,5 до 1,3 раза, амплитуды бета волн - с 8,8 до 7,6 раз ($p < 0,05$).

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 ON
AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

OCHILDIEV MUKHIDDIN BAKHODIR UGLI

**CLINICAL – GENETIC FEATURES AND OPTIMIZATION OF
MEDICAL - PREVENTIVE CARE IN SOME TYPES OF
HEREDITARY OPHTHALMOPATHOLOGY**

14.00.08 – Ophthalmology

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

The topic of the doctoral dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under number №B2022.2.PhD/Tib2720.

He defended his dissertation at the Tashkent Medical Academy.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) on the website of the Academic Council (www.eyecenter.uz), on the information and educational portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net) and on the web pages of the National Information Agency of Uzbekistan (www.uzna.uz) is placed.

Scientific supervisor:

Narzikulova Kumri Islamovna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents:

Tuychibaeva Dilobar Mirataliyevna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Malishev Aleksey Vladislavovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

**Avicenna Tajik State medical University
(Republic of Tajikistan).**

The defense of the dissertation will take place at the meeting of the Academic Council under number DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 at the Samarkand State Medical University «____»_____ at _____. Address: 140100, Republic of Uzbekistan, Samarkand city, Amir Temur street, 18. Tel.: (+99866) 233-08-41; fax: (+99866) 233-71-75; e-mail: Sammu@sammu.uz

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Samarkand State Medical University (registered under number _____). Address: 140100, Republic of Uzbekistan, Samarkand, Amir Temur Street, 18. Tel.: (+99866) 233-08-41; fax: (+99866) 233-71-75;

The dissertation abstract was distributed on «____» _____, 2025.

(Registration Act No. ____ dated «____» _____ 2025)

J.A. Rizaev

Chairman of the Academic Council by award academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

G.U. Samieva

Scientific secretary of the Scientific Council for the awarding of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

M.T.Nasretdinova

Chairman of the scientific seminar at Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (Abstract of a doctoral dissertation)

Relevance and necessity of the dissertation topic. According to the World Health Organization (WHO), 30% of all eye diseases are hereditary pathologies, despite the fact that the number of blind and visually impaired people is decreasing worldwide. In most cases, blindness and poor vision are the result of congenital and hereditary pathologies. In 55% of patients aged 19-50, the disease is diagnosed in childhood. Timely detection of such hereditary diseases and advance planning of adequate measures for their treatment is an urgent task of ophthalmology.

Despite the advances made in the clinical and molecular genetic study of hereditary ophthalmopathologies, it is still difficult to come to a conclusion about the causes of the transition from the initial mild forms of some hereditary eye diseases to more severe forms. In addition, for an accurate assessment of the influence of mutations on the occurrence and development of hereditary ophthalmopathologies, a complete clinical examination of patients and determination of the correct diagnosis remains an important task.

The aim of the research work: improving the level of diagnostics and medical -prophylactic care for certain types of hereditary ophthalmopathy by studying aspects of the prevalence and clinical - genetic characteristics of the disease.

The scientific novelty of the research work:

based on the results of a screening examination, the most common hereditary ophthalmopathologies resulting from consanguineous marriages were identified, among which retinitis pigmentosa occupies a leading place;

based on genealogical studies by studying clinical polymorphism within families and populations, the nosological spectrum of hereditary ophthalmopathologies was determined;

using molecular genetic studies as an example of retinitis pigmentosa, the frequency of mutations in the ABCA4 gene was determined;

based on the results of scientific research, a database of patients with hereditary ophthalmopathologies was created and principles for predicting retinitis pigmentosa, its course and progression were developed taking into account clinical - functional changes in the organ of vision and genetic research methods.

Implementation of the research results. Based on the obtained results, optimization of medical - prophylactic care for certain types of hereditary ophthalmopathy (Conclusion No. 09/01 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated November 26, 2024):

These results are included in the guidelines "Use of OCT in assessing structural changes in the retina in patients with retinitis pigmentosa" and "Diagnostics, prognosis and genetic testing of retinitis pigmentosa" (approved by the coordinating expert council of the Termez branch of the TMA, order No. 80/24 dated 02.07.2024). Implementation of scientific novelty: the obtained results have been implemented in the healthcare practice of the Republic of Uzbekistan, in particular, in the activities of the Republican Clinical Ophthalmological Hospital (Order No. 31-P dated 12.06.2024) and the Syrdarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Eye Microsurgery (Order No. 01-1-18/1 dated 16.07.2024). The

economic efficiency of scientific innovation is as follows: with early detection of patients with hereditary ophthalmopathologies, in order to prevent the progression of the disease, inpatient treatment was recommended at least 2 times a year. Each patient spent an average of 128,000 sums per day for nine hospital days as a result of inpatient treatment, which amounted to 1,152,000 sums for one course of treatment and 2,304,000 sums for two treatments. Inpatient treatment is expensive, but justifies the additional costs, as it prevents the progression of the disease and helps stabilize the clinical - functional indicators of the visual organ. Based on a genealogical study, 62.5% of patients were found to have autosomal recessive inheritance, 22.5% had sporadic retinitis pigmentosa, it was found that the main mechanism of inheritance of the disease is the autosomal recessive type and the implementation of this diagnostic method in families in consanguineous marriages increases the effectiveness of detecting the disease in the early stages. Conclusion: The results of the study show that timely detection of hereditary ophthalmopathologies can improve health, quality of life and reduce disability among the population. However, the obtained results of the study indicate that it is necessary to conduct genetic screening and analysis of the family tree, as well as to raise public awareness of the risks of marriages between close relatives and to strengthen profilactic measures to prevent the development of hereditary diseases.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 120 created page.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Bilolov E.N., Narzikulova K.I., Ochildiyev M.B. Frequency of some hereditary ophthalmopathologies in surkhandarya region // Вестник Ташкентской медицинской академии. -2023. -Vol.8. -P. 114-117. (14.00.00; №13).
2. Ochildiyev M.B., Oralov B.A., Bilalov E.N., Narzikulova K.I. Results of molecular-genetic research on ABCA4 gene mutations in patients with hereditary retinopathy in uzbekistan// Журнал «American journal of medicine and medical sciences». -2024. №14. -Стр.2707-2710. (14.00.00; №2).
3. Bilalov E.N., Narzikulova K.I., Ochildiyev M.B. Influence of genetic characteristics of certain types of hereditary ophtalmopathology on clinical symptom// Журнал «Tibbiyotda yangi kun». -2024. -№7. -Стр.436. (14.00.00; №22).
4. Bilalov E.N., Narzikulova K.I., Ochildiyev M.B., Orolov B.A. Genetic structure of hereditary eye diseases in Surkhandarya population// Журнал «Tibbiyotda Yangi Kun». -2024. -№9. -Стр.710. (14.00.00; №22).

II бўлим (II часть; II part)

5. Билалов Э.Н., Нарзикулова К.И., Очилдиев М.Б., Назирова С.Х. Сурхандарё вилоятида ирсий куз касалликларининг айрим турларининг тарқалиши// Журнал «Передовая офтальмология». - 2023. -№1. -Стр.36-41. (14.00.00; №26).
6. Bilolov E.N., Narzikulova K.I., Ochildiyev M.B. Pigmentli ritinit klinik belgilarining genetik aspekti // Toshkent tibbiyot akademiyasining 100 yilligiga bag‘ishlangan “Bosh va bo‘yin tug‘ma anomaliyalarini davolashda innovatsion yondashuvlar” mavzusidagi xalqaro ilmiy-amaliy konferensiyasini tezislari to‘plami. Toshkent, 2022. -78-80 b.
7. Ochildiyev M.B., Bilalov E.N., Narzikulova K.I. Analysis of optical coherence tomography examination results in patients with retinitis pigmentosa// Журнал” International journal of integrative and modern medicine”. -2024. -Vol. 2. -№11. -P.132-134.
8. Ochildiyev M.B., Bilalov E.N., Narzikulova K.I. Analysis of electroretinography examination results in patients with hereditary ophthalmology// Журнал” Past and future of medicine: international scientific and practical conference”. - 2024. -Vol 5. -P. 122-123.
9. Ochildiyev M.B., Bilalov E.N., Narzikulova K.I. Clinical and functional examination results in patients with pigmentary retinitis// Журнал” International conference on scientific research in natural and social sciences”. -2024. -№11 -Стр.211-213.

10. Билалов Э.Н., Нарзикулова К.И., Очилдиев М.Б. Сурхандарёда наслий офтальмопатологияли касалликларнинг эпидемиологик тарқалганлиги // Журнал "Янги Ўзбекистон: Илмий Тадқиқотлар". -2024. - №67. -Стр. 86.

11. Билалов Э.Н., Нарзикулова К.И., Очилдиев М.Б. Применение окт в оценке структурных изменений сетчатки у пациентов с пигментов ретинитом // Методические рекомендации. – Термиз, 2024. – 22 с.

12. Ochilidiyev M.B., Bilolov E.N., Narzikulova K.I., Oralov B.A., Kadirov R.X. Pigmentli retinit fotoretseptor distrofiyasi-menejmenti // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dastur. O'zbekiston Respublikasi Adliya Vazirligi № DGU22408. 13.01.2023-y.

13. Ochilidiyev M.B., Bilolov E.N., Narzikulova K.I., Oralov B.A., Kadirov R.X. Irsiy oftalmopatologiyasi bo'lishi mumkin bo'lgan ayollarning kuzatuvini olib borish algoritimi // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dastur. O'zbekiston Respublikasi Adliya Vazirligi № DGU22407. 13.01.2023-y.

14. Ochilidiyev M.B., Bilolov E.N., Narzikulova K.I., Oralov B.A. Pigment retinitli bemorlarning ko'ruv maydoni va optik kogerent tomografiya tekshiruvi natijalarining tizimlashtirilgan ma'lumotlari bazasi // O'zbekiston Respublikasi Adliya Vazirligi № BGU1080. 20.07.2023-y.

Автореферат (Биология ва тиббиёт муаммолари) журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус, инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA” 140100.

г. Самарканд, ул. Мирзо Улугбек, 3.

Подписано в печать 22.07.2025 Формат 60x84^{1/16}.

Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 3,02

Тираж: 60 экз. Заказ № 225/2025

Тел/факс: +998 94 822-22-87. e-mail: sarvarmexrojbaraka@gmail.com