

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ОМОНОВА УМИДА ТУЛКИНОВНА**

**ЎЗБЕКИСТОН ҲУДУДЛАРИДА ЗЎРАЙИБ БОРУВЧИ  
ДЮШЕН/БЕККЕР МУШАК ДИСТРОФИЯЛАРИНИНГ КЛИНИК,  
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ ВА УЛАРНИ  
ТАШХИСЛАШДА ЯНГИЧА ЁНДАШУВЛАР**

**14.00.13-Неврология**

**Тиббиёт фанлари бўйича докторлик (DSc) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

**Contents of the doctoral (DSc) dissertation abstract**

**Омонова Умида Тулкиновна**

Ўзбекистон худудларида зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер  
мушак дистрофияларининг клиник, молекуляр-генетик аспекти ва  
уларни ташхислашда янги ёндашувлар..... 3

**Омонова Умида Тулкиновна**

Клинические, молекулярно-генетические аспекты прогрессирующих  
мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера в регионах Узбекистана и  
новые подходы к их диагностике..... 33

**Omonova Umida Tulkinovna**

Clinical, molecular-genetic aspects of progressive Duchenne/Becker  
muscular dystrophies in the regions of Uzbekistan and new  
approaches to their diagnosis..... 61

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 65

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ОМОНОВА УМИДА ТУЛКИНОВНА**

**ЎЗБЕКИСТОН ҲУДУДЛАРИДА ЗЎРАЙИБ БОРУВЧИ  
ДЮШЕН/БЕККЕР МУШАК ДИСТРОФИЯЛАРИНИНГ КЛИНИК,  
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ ВА УЛАРНИ  
ТАШХИСЛАШДА ЯНГИЧА ЁНДАШУВЛАР**

**14.00.13-Неврология**

**Тиббиёт фанлари бўйича докторлик (DSc) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.DSc/Tib159 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.tipme.uz](http://www.tipme.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Маджидова Якутхон Набиевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Гафуров Бахтияр Гафурович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Киличев Ибадулла Абдуллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Турдикулова Шахлохон Уткуровна**  
биология фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Федерал Давлат бюджет муассасасига қарашли  
И.П. Бехтеров номидаги Одам мияси илмий  
тадқиқот институти (Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 й. соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51- уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

Докторлик (DSc) диссертацияси билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институти Ахборот - ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51- уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44.

Диссертация автореферати 2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Х.А.Акилов**

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

**Н.Н.Убайдуллаева**

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

**Б.Г. Гафуров**

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

## КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Зўрайиб борувчи Дюшен ва Беккер мушак дистрофиялари (ЗБД/БМД) – болалар асаб мушак тизимининг кенг тарқалган ирсий касалликларидан ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) экспертлари маълумотларига кўра<sup>1</sup>, ЗБДМДнинг учраш сони тирик туғилган ўғил болалар орасида 1:3500 ва ЗББМД 1:20000 ни ташкил этади. Ўзбекистонда замонавий тиббий генетик хизматни ривожланиши ва туғма ирсий касалликларни эрта ташхислаш ва профилактикаси соҳасидаги кўрсатилаётган хизматлар сифатини ортиши билан боғлиқ ҳолда, болалар орасида асаб-мушак тизими ирсий касалликларини тиббий-генетик маслаҳатлари бўйича ўз ечимини кутаётган қатор вазифалар мавжуд. Ўзбекистонда болалар орасида ногиронлик даражасини пасайтириш мақсадида ушбу касаллик билан туғилишни олдини олиш ва касалликни эрта ташхислаш учун ягона даволаш тизимини яратиш долзарб масала ҳисобланади.

Жаҳонда зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофияларини клиник, молекуляр-генетик аспектлари ва уларни ташхислашда янгича ёндашувларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, жумладан, скрининг марказларида беморларни ҳудудлар бўйича Дюшен/Беккер мушак дистрофиясини учраш сони, клиник-неврологик ва нейропсихологик тавсифини асослашдан иборат. Ҳудудлар учун хос бўлган дистрофин ген мутация спектри, касалликни клиник шакли ва молекуляр-генетик нуқсон орасидаги корреляцион таҳлил, беморларни она томонидан қариндошларида мутант ген ташувчилик сони, профилактик усулларни ва тиббий-генетик маслаҳат ўтказишни оптимал тизимини ишлаб чиқиш, ҳудудларда Дюшен/Беккернинг зўрайиб борувчи мушак дистрофияси ривожланиш хавфи юқори оилалар тўғрисидаги маълумотларни электрон шаклини, Дюшен/Беккер мушак дистрофиялари билан хастланган болаларни даволашни терапевтик тизимини оптималлаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикасини 2017–2021 йилларда бешта устувор йўналишлар бўйича ривожлантиришнинг Ҳаракатлар стратегиясида тўлақонли ҳаёт фаолиятини таъминлаш мақсадида болаларга тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатиш тизимини ривожлантириш ва такомиллаштириш бўйича қатор вазифалар белгиланган<sup>2</sup>. Шунга мувофиқ, болаларда зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофияларининг клиник ва молекуляр-генетик хусусиятларини ўрганиш ва тиббий-генетик ёрдамни оптималлаштириш тадқиқот учун долзарб йўналишлардан бири саналади. Бугунги кунда асаб тизимининг аксарият ирсий касалликларини патогенетик даволаш усулларининг чекланганлигини ҳисобга олган ҳолда ушбу

---

<sup>1</sup> World Health Statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. – World Health Organization (WHO) Reports, Geneva, Switzerland.-2016/-121p.www.who.int

<sup>2</sup> 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси.

касалликлар билан курашишнинг энг самарали усули тиббий-генетик маслаҳатлар ва ЗБД/БМД билан болаларнинг туғилишига мойиллик мавжуд бўлган оилаларда бундай болаларнинг такроран туғилишини олдини олиш ҳисобланади. Турли ҳудудларда ЗБД/БМД ни ўрганиш амалий неврологик ва тиббий-генетик хизмат учун алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2014 йил 1 августдаги ПҚ-2221-сон «Ўзбекистонда оналар, болалар ва ўсмирлар соғлиғини муҳофаза қилиш бўйича 2014-2018 йилларга мўлжалланган Давлат дастури» Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи**<sup>3</sup>. Зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофияларни клиник, молекуляр-генетик аспектлари ва уларни ташхислашда янгича ёндашувларга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, University of Colorado, University of Illinois at Chicago, University of Alabama at Birmingham (АҚШ), University of Tabriz (Эрон), University of Melbourne (Австралия), University of Kent (Англия), University of Barcelona (Испания), University of Milan (Италия), University of Newcastle (Англия), University of San Paulo (Бразилия), University of Santa Catarina (Бразилия), University of Tokyo (Япония), Dalhousie of University (Канада), Россия тиббиёт фанлари академиясининг неврология илмий маркази, акад. И.П. Павлов номидаги Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси), Федерал Давлат бюджет муассасасига қарашли И.П. Бехтеров номидаги Одам мияси илмий тадқиқот институти (Россия Федерацияси) ҳамда Тошкент педиатрия тиббиёт институти (Ўзбекистон) томонидан олиб борилмоқда.

Зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофияларни клиник, молекуляр-генетик аспектлари ва уларни ташхислашга қаратилган профилактик тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: Дюшен мушаклар

---

<sup>3</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: <http://oxford.university-guides.com>, [www.washington.edu](http://www.washington.edu), <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru); [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru); [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

дистрофиясини даволашда дистрофин оксилнинг етишмаслигини олдини олишга қаратилган механизмларнинг хусусиятлари исботланган (University of Illinois at Chicago АҚШ); Беккер дистрофияси билан хасталанган беморларда мушак фаоллиги ва дегенерация билан кечиш жараёнлари асосланган (University of Tabriz, Эрон); мушаклар дистрофияси, мушакларнинг атрофиясида генларнинг мутациялари ва мушак оксилларнинг етишмаслиги натижасида келиб чиқиши исботланган (University of Melbourne, Австралия); асаб-мушак касалликларида паллиатив ёрдам тизимининг ижобий кўрсаткичлари исботланган (University of Kent, Англия); ҳайвонларда ва клиник тадқиқотларда мушаклар дистрофиясининг генетик модификаторининг аҳамияти асосланган (University of Alabama at Birmingham, АҚШ); Дюшен мушакларнинг дистрофиясида фиброз ва жигар тўқималарининг аралашishi натижасида В тромбоцитларнинг ўсиш омили асосланган (University of Barcelona, Испания); Дюшен/Беккер касалликларидаги организмнинг қатор мушакларининг дистрофияси ва ногиронликнинг ривожланишига олиб келиши исботланган (University of Colorado (АҚШ); мушак дистрофиясининг клиник ва патоморфологик аспектлари асосланган (University of Milan, Италия); Дюшен ва Беккер кенг тарқалган мушак дистрофияларни молекуляр генетик ва клиник аспектларининг ечими исботланган (Тошкент педиатрия тиббиёт институти (Ўзбекистон)).

Дунёда зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофияларни клиник, молекуляр-генетик аспекти ва уларни ташхислашда янгича ёндашишларни такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: асаб-руҳий тизим ва ирсий касалликларига атроф-муҳит омилларининг таъсирини тиббий генетик хусусиятларини асослаш; турли экологик минтақаларда ирсий касалликларнинг келиб чиқиши, дистрофин генида мутациялар ва уларни келиб чиқиш механизмларни аниқлаш; ирсий касалликларнинг ҳаракат ва интеллектуал фаолиятларга таъсирини асослаш; болаларда зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофияси билан касалланишни олдини олиш, касаллик ривожланишининг эрта босқичларида даволаш самарадорлигини оширишни такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Кўп сонли асаб тизимининг ирсий касалликлари (АТИК)ни тиббий–ижтимоий аҳамияти шундаки, улар кенг тарқалганлиги, оғир кечиши, ногиронликни юқори даражада эканлиги, ҳаёт давомийлигини қисқартириши, фақат жуда оз турдаги касалликлари учун самарали даволаш усулини ишлаб чиқилганлиги ҳисобланади. Турли популяцияларга хос бўлган молекуляр-генетик ўзига хосликни аниқлашга бағишланган бир қатор илмий тадқиқотлар ўтказилган (Шимолий Америка, Европа, Осиё, улар қаторида Россия, Қозоғистон, Тожикистон), ўрганиладиган популяцияга боғлиқ ҳолда клиник-генетик корреляция ўтказилган (Рахмонов Р.А., 2004; Дадали Е.Л., 2015; Поляков А.В., Щагина О.А., 2016; Birnkrant DJ et al., 2018).

Ҳозирги кунда кўплаб асаб тизимига доир ирсий касалликларни даволашни патогенетик усуллари мавжуд эмаслиги, мазкур касалликлар билан курашишда тиббий генетик маслаҳат энг самарали чора ҳисобланиши, бу ҳолат айниқса хавфли оилаларда мазкур патологияли болаларни қайта туғилишини олдини олиш учун муҳим аҳамиятга эгаллиги исботланган (Шаркова И.В. ва бошқ., 2015; Фельдман Е. ва бошқ., 2016; Politano L., Nigro G., 2012). Ҳозирда тиббий генетик маслаҳатни ташкил этиш ирсий патология ҳисобланган зўрайиб борувчи мушак дистрофиясини тарқалишида юқори аниқликдаги пренатал, пренатал ва дифференциал диагностик текширишлар ўтказиш ва аниқ ташхис қўйиш имконини беради (Горбунова В.Н. ва бошқ., 2009; Иллариошкин С.Н. ва бошқ., 2010).

Генетик-эпидемиологик тадқиқот жараёнида олинган маълумотлар махсус ҳудудий регистрларни яратиш учун база бўлиб хизмат қилади. Ирсий патологиялар регистри хавф гуруҳга кирган оилаларни мунтазам диспансеризация қилиш имконини бериб, шунингдек алоҳида ҳудудларда тиббий генетик маслаҳатлар ташкил этиш ҳажмини режалаштиради (Барышникова Н.В., 2002; Амелина С.С., 2006; Козулина Е.А., 2006; Кириллов А.Г., 2008; Хидиятова И.М., 2008; Максимова Н.Р., 2009; Catherine L. Bladen., 2013; David Sagado., 2015;). ЗБД/БМДси асаб мушак патологиясининг оғир ва жуда кўп учрайдиган шаклидир. ЗБД/БМДнинг клиник кўриниши дистрофин генидаги мутациялар билан боғлиқлиги, ҳозирги кунда дистрофин генида 1000 га яқин мутациялар аниқланганлиги баён қилинган (Alessandra Ferlini., 2012; Barzagar M., 2015).

Жаҳон миқёсида ЗБД/БМДни патогенези, уни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш муаммоси тадқиқ этилаётганига қарамай, бугунги кунда янада чуқур ўрганишни тақозо этадиган кўплаб ҳал қилинмаган масалалар ва муаммолар мавжуд. Ўзбекистонда ЗБД/БМДни клиник-неврологик ва молекуляр-генетик ўзига хослигини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар ўтказилмаганлиги, ушбу муаммони ўрганишга асос бўлиб хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режаси АДСС 15.26.7. «Ўзбекистон Республикаси ҳудудлари учун хос бўлган Дюшен/Беккер мушак дистрофияларини клиник-молекуляр-генетик корреляцияси таҳлили асосида комплекс ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқиш» (2014-2017) амалий грант лойиҳасига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқот мақсади:** Ўзбекистонда зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофияларининг клиник-неврологик хусусиятлари ва молекуляр-генетик аспектларини баҳолаш ҳамда ЗБД/БМДни эрта ташхислаш ва олдини олиш учун тиббий-генетик маслаҳат стратегиясини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

она ва бола скрининг марказига беморларни мурожаати бўйича Ўзбекистон ҳудудларида ЗБД/БМДни учраш сонини ўрганиш, бунда қариндошлар ўртасидаги никоҳни қиёсий аспектларини ҳисобга олиш;

Ўзбекистонда ЗБД/БМДли болаларни клиник-неврологик ва параклиник тавсифини аниқлаш;

ЗБД/БМДли беморларда интеллектуал ривожланиш даражасини аниқлаш;

дистрофин генининг Ўзбекистонга хос мутациялари спектрини ўрганиш, беморларнинг она томонидан қариндошларида мутант ген ташувчанлик сонини аниқлаш;

касалликнинг клиник шакли ва молекуляр-генетик нуқсони ўртасида корреляцион таҳлил ўтказиш;

Ўзбекистонда ЗБД/БМДда профилактик усулларни ва тиббий-генетик маслаҳат ўтказишнинг оптимал тизимини ишлаб чиқиш ва амалиётга тадбиқ этиш;

Дюшенн/Беккернинг зўрайиб борувчи мушак дистрофияси ривожланишини юқори хавфи бўлган оилалари тўғрисидаги маълумотларнинг Ўзбекистон Республикаси бўйича электрон базасини яратиш;

Дюшенн/Беккернинг зўрайиб борувчи мушак дистрофияси билан оғриган беморларни даволашнинг терапевтик схемасини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Ўзбекистон ҳудудларидан Республика «Она ва бола скрининги» маркази тиббий генетик маслаҳати бўлимига мурожаат қилган ЗБД/БМД ли эркак жинсидаги 310 нафар беморлар асос қилиб олинган. Ретроспектив текшириш гуруҳига 2006-2010 йилларда мурожаат қилган 75 нафар бола киритилган. Проспектив текширишларда эса 2011-2017 йиллар давомида мурожаат қилган 235 нафар беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** клиник-анамнестик ва лаборатор инструментал маълумотлар, 160 нафар ДНК намунаси, улардан 99 нафар ЗБД/БМД беморларининг ДНК намуналари ва 61 та намуна беморларнинг онаси томон қариндошлардан олинган намуналар ташкил қилган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун ишда клиник-неврологик, генеалогик, биокимёвий, инструментал, Равен матричасини тест синамаси, беморлар ва уларнинг қариндошларида молекуляр генетик таҳлили ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

зўрайиб борувчи Дюшенн/Беккер мушак дистрофияли беморларда клиник, биокимёвий, параклиник ва молекуляр-генетик ўзгаришлар асосида ташхислашнинг комплекс ёндашув тизими асосланган;

мамлакатимиз ҳудудлари учун дистрофин гени мутацияси ва касалликнинг гетерозигота ташувчанлиги исботланган;

ҳудудларимиз учун дистрофин генининг дистал ва давомли мутациялари хослиги ҳамда Дюшенн/Беккер мушак дистрофиясининг клиник-генетик корреляцион боғлиқлиги исботланган;

Ўзбекистонда Дюшен/Беккер мушак дистрофиясини олдини олиш тизими, тиббий-генетик маслаҳат ва пренатал ташхисотининг самарали механизми ишлаб чиқилган;

Дюшен/Беккер мушак дистрофияси билан оғриган бемор болаларда ҳаракат фаолияти ва ақлий қобилиятни яхшилаш мақсадида даволаш комплекси таркибида левокарнитин, кортексин ва мемантин гидрохлорид самарадорлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

дистрофин гени мутацияларини ўрганиш мамлакатимиз беморлари танловида ЗБД/БМДда бевосита ДНК-ташхислаш усулини оптималлаштириш имконини берган;

иш натижасида олинган маълумотлар хавф гуруҳи бор оилаларда ЗБД/БМДни пренатал ДНК-ташхисоти ва дифференциал, пресимптоматик усулларни қўллаш имконини берган;

Ўзбекистонда ЗБД/БМД билан оғриган беморларни клиник-неврологик, интеллектуал ва молекуляр-генетик ўзига хослигини аниқланди, бу ташхис алгоритминини ишлаб чиқиш ва адекват терапия ўтказиш мақсадида амалга оширилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган илмий тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-неврологик, генеалогик, биокимёвий, инструментал, Равен матричасини тести, зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофияларни клиник, молекуляр-генетик аспекти ва уларни ташхислашда янгича ёндашишларнинг ўзига хослигини ўрганиш, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ЗБД/БМДсини клиник-неврологик ўзига хослигини ўрганиш, шунингдек, беморларда дистрофин генини молекуляр-генетик текширувини ўтказишдан иборат, бу ўз навбатида ЗБД/БМДни ташхислаш алгоритми, олдини олиш ва дифференциал ташхисотини оптималлаштириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ЗБД/БМДли беморларда клиник-генетик корреляцияни ўрганишдан иборат, бу эса ўз навбатида беморларни даволаш тактикасини яхшилаш имконини беради. ЗБД/БМД ли болаларда ҳаракат ва ақлий қобилият фаолиятларини ўрганиш маълумотлари асосида бизлар томонимиздан терапевтик аралашув схемаси оптималлаштирилди. Мушак кучи, ҳаракат фаолиятини яхшилаш мақсадида анъанавий даволаш комплексига левокарнитин дори воситаси, ақлий қобилиятни яхшилаш учун эса кортексин ва мемантин гидрохлорид қўшилиши касалликнинг даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши:** Зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофияларининг клиник, молекуляр-генетик

аспектлари ва уларни ташхислашда янгича ёндашувлар бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Дюшен/Беккер зўрайиб борувчи мушак дистрофияларини ташхислаш алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 01 ноябрдаги 8н-м/165-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофияларини ташхислаш тартиби тизимини ишлаб чиқиш имконини берган;

«Дюшен/Беккер хасталигида болаларда зўрайиб борувчи мушаклар дистрофиясининг ривожланиш даражасини ультрасонография усулида ташхислаш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 06 апрелдаги 8н-р/75-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома Дюшен/Беккер хасталигида болаларда зўрайиб борувчи мушаклар дистрофияси ривожланишини ультрасонография усулида эрта ташхислаш ҳамда қиёсий тасхислаш имконини берган;

«Дюшен/Беккер хасталигида болалардаги зўрайиб борувчи мушаклар дистрофиясида ҳаракат ва интеллектуал фаолиятни метаболик коррекциялаш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 06 апрелдаги 8н-р/76-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома Дюшен/Беккер хасталигида болаларда зўрайиб борувчи мушаклар дистрофиясидаги ҳаракат ва интеллектуал фаолиятни метаболик коррекциялаш имконини берган;

Дюшен/Беккернинг зўрайиб борувчи мушаклар дистрофиясининг молекуляр-генетик аспектлари ва клиник-неврологик ўзига хослигини ўрганиш, касалликни олдини олиш ва даволаш натижаларини яхшилаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика «Она ва бола скрининги» маркази, Қашқадарё, Самарқанд, Наманган вилоятлари «Она ва бола скрининги» марказлари, Тошкент вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Қашқадарё вилоят кўп тармоқли болалар шифохонаси клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 06 апрелдаги 8н-д/75-сон маълумотномаси).

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 10 та илмий анжуманларда, жумладан 5 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 42 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 17 та мақола, жумладан 13 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган, 3 та ЭҲМ дастурига гувоҳнома олинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, 5 та боб, хулосалар, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 200 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асослаб берилган, тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофиясини ташхислаш ва клиник полиморфизм муаммоларини ўрганишга янгича ёндашув»** деб номланган биринчи бобида адабиётлар таҳлили келтирилган. Адабиёт материаллари таҳлилда илмий-амалий маълумотлар, касалликнинг этиологияси, патогенези ва ЗБД/БМДни клиник кўринишлари ҳамда клиник тадқиқотлар натижалари келтирилган ЗБД/БМДни инструментал ташхис усуллари, афзаллик ва камчиликлар шунингдек, касалликни олдини олиш ва даволашга янгича ёндашув маълумотлари баён этилган.

Диссертациянинг **«Турли ҳудудларда зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофияларини молекуляр-генетик аспектларини ташхислаш материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг асосий материаллари ва усуллари келтирилган. Дюшен/Беккернинг зўрайиб борувчи мушак дистрофиясини псевдогипертрофик шакллари эркак жинсида бўлган 310 нафар беморда олиб борилган проспектив ва ретроспектив кузатувларга асослангандир. Ретроспектив тадқиқот гуруҳига Республика «Она ва бола скрининги» тиббий генетик маслаҳати бўлимига 2006-2010 йиллар оралиғида мурожат қилган 75 нафар бола киритилди. Проспектив тадқиқотга эса 2011 йилдан 2017 йилгача бўлган даврда мурожат қилган 235 нафар беморлар киритилди.

Республика ҳудудлари бўйича ушбу касаллик юзасидан мурожатларнинг юқори фоизлари Қашқадарё (10,6%), Сурхондарё (10,3%), Фарғона (9,7%) ва Хоразм вилоятларидан (7,7%) кузатилди.

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида ЗБДМД 288 беморда (93%), ЗББМД эса 22 нафар беморда (7%) ташхисланди  $P < 0,05$ . Анамнестик маълумотлар таҳлил қилинганда 34 ҳолатда қариндошлар ўртасида никоҳ кузатилиб, бу 11% ҳолатни ташкил этди. Ҳудудларда қариндошлар ўртасидаги никоҳни тарқалганлик даражасига боғлиқ равишда бизлар томонимиздан шу нарса аниқландики, мазкур ҳолатни учраш даражаси бўйича энг юқори фоиз Тошкент, Қашқадарё, Хоразм ва Сурхондарё вилоятларида қайд этилди. Қашқадарё вилоятидаги беморларнинг 23,5% айнан қариндошлар ўртасидаги никоҳга тўғри келади.

Барча беморлар клиник анамнестик, генеалогик таҳлил, қоннинг биохимиявий таҳлили (КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ фаоллик даражаси), электромиография, эхокардиографик текширувлар, Равен матричасини

қўллаган холда (интеллект тести), мушак тўқимасининг ультра товушли таъхиси ва ЗБД/БМД беморлари ва уларнинг қариндошларини молекуляр генетик таъхили ўтказилди. Ушбу ишнинг молекуляр генетик қисми Ўзбекистон Республикаси ССВ ҚҚ ва ГИТИнинг молекуляр тиббиёт ва ҳужайравий технологиялар бўлимида бажарилди. Молекуляр генетик текширув бевосита ва билвосита ДНК-таъхислаш усули ёрдамида амалга оширилди.

Бевосита ДНК-таъхислаш усули ЗБД/БМД таъхисли беморларда ва ЗБД/БМДга юқори хавф бўлган оилаларда ўғил жинсли фарзандга ҳомиладор аёлларда дистрофин генини 20 та хусусий делециясини детекция қилиш йўли билан олиб борилди.

Билвосита ДНК таъхислаш эса ген ичи юқори полиморф маркерларни текшириш йўли билан ўтказилди, бунда қариндошлик пробанди орасида мутант ген ташувчи ген интронларидан 45 (STR-45), 49(STR-49), ва 50(STR-50) генлар ўрганилди.

Диссертациянинг **«Зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофиясининг клиник ва параклиник тавсифи»** деб номланган учинчи бобида анамнестик, неврологик, инструментал (ЭКГ, ЭхоКГ, ЭМГ, оёқ мушакларини УТГ) текширув маълумотлари келтирилган. ЗБД/БМД ли беморлар шажараси таъхил қилинганда (284 оила), шу нарса аниқландики, 75,3% (214 оила) ҳолатда касаллик оилавий кузатилди ва 24,7% (70 оила) de novo мутациясининг кузатилиши адабиёт маълумотлари билан тасдиқланади. Шунингдек, беморлар орасида сибс-эгизаклар (бир тухумли) – 4 оилада қайд этилди: 2та оилада ўтказилган ДНК-диагностика натижасида бир оила сибсларининг дистрофин генида бир хил мутациялар содир бўлганлиги аниқланди.

Акушерлик анамнези таъхилида аниқландики, 32,4% ҳолатда ҳомиладорлик анемия фониде кечган, 10,8%да токсикоз, 10,8% оналар эса ҳомиладорлик вақтида ЎРВИни ўтказганлар. Ҳомиладорлик вақтида сурункали касалликларнинг зўрайиши, бемор болалар оналарининг 2,7%да қайд қилинган. ЗБД/БМДли болаларни туғилиши вақтида уларнинг оналарининг ёши ўртача  $26,0 \pm 0,85$  ёшни ташкил этган.

Шу нарса эътиборлики, кўпгина ҳолатларда болалар 2чи ва 3чи ҳомиладорликдан ( $2,2 \pm 0,19$ ) ёки 2-3 туғруқдан ( $2,15 \pm 0,17$ ) туғилганлиги қайд этилган.

Болаларда психомотор кўникмалар шаклланишининг таъхили 48,6% бола бошини кеч тута бошлаганлигини, 51,3% бола 9 ойдан кейин ўтиришни бошлаганлигини кўрсатди. Психомотор ривожланиш 35,1% ҳолатда ЗБД/БМД кўринишлари намоён бўлгунига қадар ёшга тегишли меъёрларга мос келмади.

Текшириш жараёнида 310 нафар бемор иккита нозологик гуруҳга ажратилди: 1 гуруҳни – ЗБДМД билан оғриган 288 (93%) бемор, иккинчи гуруҳни эса ЗББМД билан оғриган 22 бемор (7%) ташкил қилди.

Шунингдек, ЗБД/БМД намоён бўлиш хавфи юқори бўлган гуруҳдаги болалар ҳам текширилди.

Биринчи гуруҳда ЗБДМД касаллик қайд этилган оилаларда туғилган 11 нафар боланинг (3,8%) ҳеч қандай клиник кўринишларсиз қон таркибида КФК микдорининг ортиши аниқланган.

Иккинчи гуруҳда ЗББМД қайд этилган оилаларда туғилган 1 нафар бола хавф гуруҳига кириши аниқланди, бу 5% ни ташкил этди.

Касаллик илк аломатларининг пайдо бўлиш ёши ЗБДМД билан оғриган болаларда ҳаракат бузилиши кўринишида ўртача  $3,5 \pm 1,1$  ёшда, айрим ҳоллардагина  $4,5 \pm 1,2$  ёшда намоён бўлган. ЗБДМД ташхиси аксарият беморларда (94,3%) 5-6,5 ёшда қўйилган, ва фақатгина 11 ҳолатда (3,8%) ташхис биокимёвий ва молекуляр-генетик диагностика усулларидадан фойдаланган ҳолда преклиник босқичда 2 ёшда қўйилган.

Миопатик жараён оғирлигига кўра ЗБДМД билан оғриган беморлар V кичик гуруҳларга ажратилди: I кичик гуруҳ – клиникагача бўлган босқич (2 ёшгача) – 11 бола (3,9%); II кичик гуруҳ – касалликнинг бошланғич кўринишлари босқичидаги (болалар сакраши ва югуриши мумкин) беморлар ёши 3-5 ёшни ташкил қилди – 60 ҳолат (20,8%); III кичик гуруҳ – компенсация босқичидаги (сакрай олмайди ва югура олмайди, юра олади ва мустақил ердан тура олади) болаларнинг ёши 6-7 ёшни ташкил этди – 96 ҳолат (33,3%); IV кичик гуруҳ – субкомпенсация босқичидаги (юра олади, аммо ердан ўзи мустақил тура олмайди) болаларнинг ёши 8-10 ёш – 93 бемор (32,3%); V кичик гуруҳ – декомпенсация босқичидаги (юра олмайди, мустақил ердан тура олмайди, мустақил ўтира олмайди) болаларнинг ёши 11-19 ёшни ташкил қилди – 28 бемор (9,7%).

ЗБДМДнинг клиник намоён бўлишини тавсифлашда беморнинг ёши билан касаллик босқичи ўртасида тўғридан тўғри боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. Ҳаракат бузилишларининг намоён бўлиши ўртача  $3,5 \pm 1,1$  ёшга тўғри келиши қайд этилди. 249 нафар ўғил болада (86,4%) оёқ-қўлларнинг проксимал бўлимларида псевдогипертрофия аниқланган, «қанотсимон курак» симптоми 244 (84,7%) болада қайд этилган, 224 (77,7%) бемор миопатик жараённинг ҳаттоки бошланғич босқичларидаёқ Говерснинг ёрдамчи усулларидадан фойдаланишган.

ЗББМД билан оғриган 22 нафар болада касалликнинг клиник манзараси 68,1% ҳолатда (15 бола) чаноқ-сон мушаклари гипотрофияси ва заифлиги, болдир мушаги псевдогипертрофияси, бел гиперлордозси, югуриш ва ердан кўтарилишдаги қийинчиликлар («миопат усуллари») каби белгиларнинг бошланғич намоён бўлиш босқичлари билан характерланди. 6 нафар беморда касалликнинг кеч босқичи қайд этилди, бунда юқорида санаб ўтилган белгиларга елка камари мушагининг заифлиги ва гипертрофияси, юриш пайтидаги қийинчилик кўшилди.

ЗБДМД билан оғриган болаларда касалликнинг клиник кечиши ЗББМД билан оғриган болаларга қараганда фарқли жиҳатларга эга бўлди, бу тоифадаги болаларда кўпроқ жисмоний ривожланишда ортада қолиш (деярли 7 марта кўп;  $P < 0,01$ ), скелет деформацияси (деярли 3 баравар кўп;  $P < 0,01$ ) қайд этилди. Ҳаракатланишнинг бузилиши ЗБДМД билан оғриган 77,7% болада кузатилди, бу ЗББМДдагига қараганда деярли 3 баравар кўп (21,1%

га нисбатан;  $P < 0,01$ ), мустақил тура олмаслик ЗББМД билан оғриган болаларга нисбатан 3 барабар кўп қайд этилди (10,5% га нисбатан 31,1%;  $P < 0,05$ ). 96,8% болада ЗБДМДда умуртқа, кўкрак қафаси лордоз ва сколиози кўринишидаги скелет деформациялари ва товон деформациялари қайд этилди, ушбу кўрсаткич ЗБДМД да 3,1 барабар ортиқ бўлди.

Болдир-кафт бўғимларида контрактуранинг мавжудлиги ЗБДМД билан оғирган 84% болада қайд этилган бўлса, ЗББМДсида контрактуранинг кузатилиш сони 15,8%ни ( $P < 0,01$ ) ташкил қилди. Шунингдек, ЗБДМД билан оғриган болаларда қўлларнинг проксимал мушаклари гипотрофияси ва заифлиги қайд этилди (21,1% га нисбатан 62,7%;  $P < 0,05$ ).

ЗБДМД даги клиник манзаранинг ЗББМДдан фарқли хусусияти болдир, дельтасимон ва думба мушаклари псевдогипертрофияси мавжудлиги бўлди (100%, 21,1% ва 47,4% нисбатан 97,5%, 7,3% ва 26,3% га мос равишда;  $P < 0,05$ ).

Мушак кучини текшириш беморнинг жорий клиник статусини баҳолаш ва кейинги прогноз учун, шунингдек ЗБДМДли беморларда физиотерапевтик ва медикаментоз коррекция самарадорлигини мониторинглаш учун ҳам муҳим аҳамиятга эга. ЗБДМД билан оғриган болаларда мушак кучининг умумий йиғиндиси сезиларли паст бўлди ва ўртача  $3,4 \pm 0,2$  бални, ЗББМД да эса  $4,5 \pm 0,3$  бални ( $P < 0,05$ ) ташкил қилди. ЗБДМД билан оғриган болаларда Скотт шкаласи бўйича ҳаракат фаоллиги кўрсаткичининг умумий бали  $32,8 \pm 0,3$  бални, ЗББМД билан оғриган болаларда эса умумий балл 1,2 барабар юқори бўлди ва  $38,5 \pm 0,2$  бални ташкил қилди ( $P < 0,05$ ).

ЗБДМД ва ЗББМД билан оғриган болаларда биокимёвий кўрсаткичларнинг асосли дисбаланси аниқланган, аммо ЗББМД да ушбу дисбаланс кам ифодаланди ва ЗБДМД даги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли фарқланди (1-жадвал).

#### 1-жадвал

#### ЗБДМД ва ЗББМД билан оғриган беморларда зардоб ферментлари фаоллигининг қиёсий кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	ЗБДМД	ЗББМД
КФК, u/l	$8325,2 \pm 337,0$	$4208,9 \pm 1267,1^*$
ЛДГ, u/l	$1913,5 \pm 49,8$	$1445,2 \pm 205,9^*$
АсТ, мЕ/л	$210,8 \pm 9,9$	$165,8 \pm 32,7^*$
АлТ, мЕ/л	$298,2 \pm 22,5$	$228,9 \pm 33,3^*$

Изох: \* - гуруҳлар орасидаги маълумотлар ишочли ( $P < 0,05$ )

234 нафар боланинг ЭКГ кўрсаткичларида ўзгаришлар аниқланди, шундан 216 нафар бола ЗБДМД ва 18 нафар болада ЗББМД ташхисланган. ЭКГдаги патологик ўзгаришлардан синус аритмияси 73,5% болада қайд

қилиниб, улардан 76% ЗБДМД ва 41% ЗББМД. Беморларнинг 56,2% да Гисс тутами чап оёқчасининг нотўлиқ блокадаси (ГТЧОНБ) кўринишидаги ўтказувчанликнинг бузилиши аниқланган, бунда ушбу ўзгаришлар ЗББМД да фақат 31,8% болада кузатилган.

ЗБДМД билан оғриган болаларда қоринчалар эрта реполяризацияланиш жараёнининг бузилишлари 205 беморда, тўртта уланишда ўзгаришлар (V2, V3, III, AVF уланишларда Т манфий тишча) қайд этилган. Бундан ташқари 59 болада (20,4%) PQ интервалининг қисқарганлиги ва 58 беморда (20,1%) QT интервалининг узайганлиги аниқланган, бу юракнинг нафақат ўтказувчанлик тизимида ўзгаришлар мавжудлигидан, балки миокарднинг қисқариш функциясида ҳам ўзгариш мавжудлигидан далолат беради. 38 беморнинг (10%) ЭКГсида чап қоринча гипертрофияси белгилари аниқланган, шундан 12,5% беморда ЗБДМД да ва 9% беморда - ЗББМДда. Касаллик ривожланишининг бу босқичида аниқланган чап қоринча гипертрофияси скелет мушаклари псевдогипертрофиялари билан бирга кечадиган миокарднинг компенсатор механизмлари натижаси ҳисобланади.

Шундай қилиб, юқорида қайд этилган ЭКГ ўзгаришлари юракнинг ўтказувчанлик тизимидаги ўзгаришлардан, псевдогипертрофия ва миокарднинг қисқариш функциясининг пасайиши ҳамда эндокард фиброзининг ривожланишидан далолат беради.

Беморларда ЭхоКГ текшируви ўтказилганда 67 болада миокардда кардиомиопатик ўзгаришлар белгилари қайд этилди, бу белгилар ЗБДМДдагига нисбатан ЗББМДда секинроқ зўрайиб борди. ЗБДМД билан оғриган беморларда 25% ҳолатда юракнинг чап қоринча бўшлиғида қўшимча хордалар аниқланди, бу хордалар ЗББМД билан оғриган беморларда кузатилмади.

Мушаклар денервация даражаси ва жароҳатланиш характери аниқлаш учун беморларда игнали ЭМГ ўтказилди. ЗБД/БМД билан оғриган барча беморларда ЭМГда ўзгаришлар қайд этилди (2-жадвал), бу жароҳатланишнинг бирламчи-мушак характери тасдиқлайди. Ҳаракат бирликлари потенциалининг (ҲБП) тавсифи ҲБП давомийлигининг камайиши, потенциаллар полифазалигини ортиши, ҲБП амплитудасининг пасайиши, фибриляция потенциаллари кўринишидаги спонтан (яширин) фаоллик мавжудлигини кўрсатади. ЗБДМДда ЗББМДдан фарқли равишда кўп миқдорда фибриляцияларнинг паст амплитудали потенциаллари аниқланди, бу потенциаллар функционал қобилятга эга бўлмаган мушак толаларининг денервацияси натижасида юзага келган. Мушак толаларининг нобуд бўлиши натижасида мусбат ўткир учли тўлқинлар пайдо бўлган. Гипертрофияга учраган мушакларда фибриляциялар гуруҳи кўринишидаги псевдомиопатик разрядлар юзага келди.

ЗББМД да кичик спонтан фаоллик ва фибриляциялар потенциалларининг устунлиги қайд этилди. Ижобий ўткир учли тўлқинлар камдан кам аниқланди.

**Текширилган болаларда электромиографик текширув натижалари  
(n=103)**

ЭМГ кўрсаткичлари	ЗБДМД n=82		ЗББМД n=21	
	Абс.	%	Абс.	%
ХБП давомийлигини 25% гача камайиши	-		17	80
ХБП давомийлигини 25-50% гача камайиши	82	100	4	20
Фибриляция потенциаллари	+++		++	
Мусбат ўткир учли тўлқинлар	+++		+	
Потенциалларнинг полифазлиги 25% гача	47	57,3	7	33,3
Потенциалларнинг полифазлиги 25-50%	35	42,6	14	66,6
ХБП амплитудасининг пасайиши 50% гача	11	13,4	9	42,8
ХБП амплитудасининг пасайиши 50% дан кўп	71	86,5	12	57,14
Юқори амплитудали ХБП	8	9,7	14	66,6

Ультрасонография усули ёрдами ЗБД/БМД билан оғриган 47 бемор оёқ мушаклари текширилди. Текширилган беморлар гуруҳида миопатияга хос бўлган ўзгаришлар 8 ёшдан 13 ёшгача бўлган 23 беморда (49%) аниқланди, бу ўзгаришлар болдир, соннинг икки бошли мушаги ва семимембраноз мушакларда яққолроқ ифодаланди, бу уларнинг ҳажмини ортиши, диффуз майда донатор эхогенликнинг ортиши ва суяк тўқиманинг кортикал қавати ва эпимизиумни визуализациялашнинг имкони бўлмасликда намоён бўлди (1-расм). Патологик жараёнга камбаласимон ва семитендиноз мушакларнинг тортилиши кузатилди. Текширилган беморларда ахилл пайларида ҳам ўзгаришлар мавжудлиги қайд этилди. Бу пайлар контурининг ноаниқлиги, эхогенликнинг диффуз характерида ортиши, кўндаланг кесишиш майдонининг камайиши қайд этилди. 11 нафар (23%) ёши 5 ёшдан 7 ёшгача бўлган беморларда соннинг икки бошли мушаги, семимембраноз ва семитендиноз мушаклардаги ўзгаришлар специфик характерга эга бўлмади (2-расм).

Уларнинг проекциясида перимизиянинг қалинлашуви ва эхогенлигининг ортиши, мушак тўқимада ўртача эхогенликнинг майда ўчоқлари кўзга ташланди. Болдир мушаклари ҳажмининг ортиши, мушак тўқима эхогенлигининг диффуз характерда ортиши қайд этилди. Мушак архитектураси кузатилмади. Камбаласимон мушаклар, ахилл пайларининг структураси ва эхогенлиги ўзгармади.

12 ёшдан 15 ёшгача бўлган беморларда (28%) ўзгаришлар текширилган мушакларнинг барча гуруҳларида уларнинг эхогенлигини нотекис ортиши фонида ўзгаришлар қайд этилди. Мушак тўқима эпимизияси ва перимизияси эхогенлигининг ортиши ва қалинлашуви фонида унинг архитектураси кузатилмади.



**1-расм. 8 ёшдан 13 ёшгача Дюшенн мушак дистрофияси билан оғриган беморда икки бошли мушакнинг ультратовуш тасвири.**



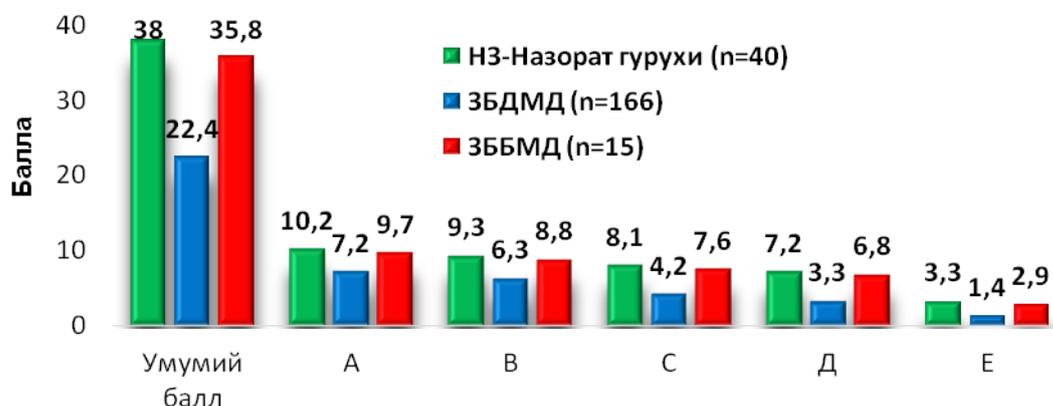
**2-расм. 5 ёшдан 7 ёшгача Дюшенн мушак дистрофияси билан оғриган беморда икки бошли мушакнинг ультратовуш тасвири.**

Ўтказилган таҳлил структуравий бузилишлар ифодаланиши ва беморнинг ёши ўртасида коррелятив боғлиқликларнинг ўртача даражасини аниқлаб берди ( $R=0,32$ ;  $p<0,05$ ). Касаллик оғирлигини клиник баҳолаш билан мушак тўқимадаги патологик ўзгаришларнинг ифодаланиши ўртасида мутаносиблик қайд этилди ( $R=-0,55$ ;  $p<0,67$ ). Коррелятив таҳлил ўтказишда мушаклардаги структуравий ўзгаришларнинг ифодаланиши, касаллик давомийлиги ва мушак кучи ўртасида кучли ўзаро боғлиқлик мавжудлиги аниқланди (мос равишда  $R=0,62$ ;  $p<0,01$ ;  $R=0,73$ ;  $p<0,01$ ). Ушбу далил мушак тўқимада ўзгаришлар мавжудлигини билвосита тавсифловчи муайян мезон бўлиб хизмат қилиши мумкин. Диффуз табиатли гомоген, майда донатор ўзгаришлар хос бўлди. Мушак тўқиманинг диффуз характердаги эхогенлигини ортиши қайд этилди.

Шундай қилиб, ЗБД/БМДда диффуз, майда донатор гиперэхогенлик хос бўлган, мушак тўқима архитектоникаси йўқоладиган, суяк тўқиманинг кортикал қавати ва мушак фасциялари ўртасида фарқланиш бўлмайдиган мушак дистрофиялари ультратовуш текширувларида, ҳаттоки касалликнинг эрта босқичларида ҳам яхши аниқланади.

Диссертациянинг «**Зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофияси билан оғриган болаларнинг интеллектуал ривожланиши**» деб номланган тўртинчи бобида бобида ЗБДМД билан оғриган 166 нафар бола ва ЗББМД қайд этилган 15 болада интеллектуал ривожланишни баҳолаш учун Равен матричасини (интеллект тести) қўллаб экспериментал-психологик тестлар ўтказилди. Назорат гуруҳини худди шу ёшдаги неврологик патологияларисиз соғлом болалар ташкил этди. Топшириқлар тури бўйича ўртача баҳолаш кўрсаткичлари ЗБДМД билан оғриган болаларда ЗББМД қайд этилган болаларга нисбатан анча паст бўлди,

ЗББМДда кўрсаткичлар назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли фаркланмади, олинган натижалар 3-расмда кўрсатилган. Диаграммадан кўришиб турганидек, ЗБДМД билан оғриган болаларда С, D, E серияларда ўртача баҳолаш кўрсаткичлари назорат гуруҳи кўрсаткичларидан сезиларли фаркланди (мос равишда  $8,1 \pm 0,68$ ,  $7,2 \pm 0,58$ ,  $3,3 \pm 0,78$ га нисбатан  $4,2 \pm 0,14$ ,  $3,3 \pm 2,3$ ,  $1,4 \pm 1,1$ ;  $P < 0,05$ ).



**3-расм. Равен тести натижалари бўйича 9 ёшдан катта болаларда ЗБДМДнинг клиник шаклига боғлиқ равишда IQ даражаси ( $p < 0,05$ ).**

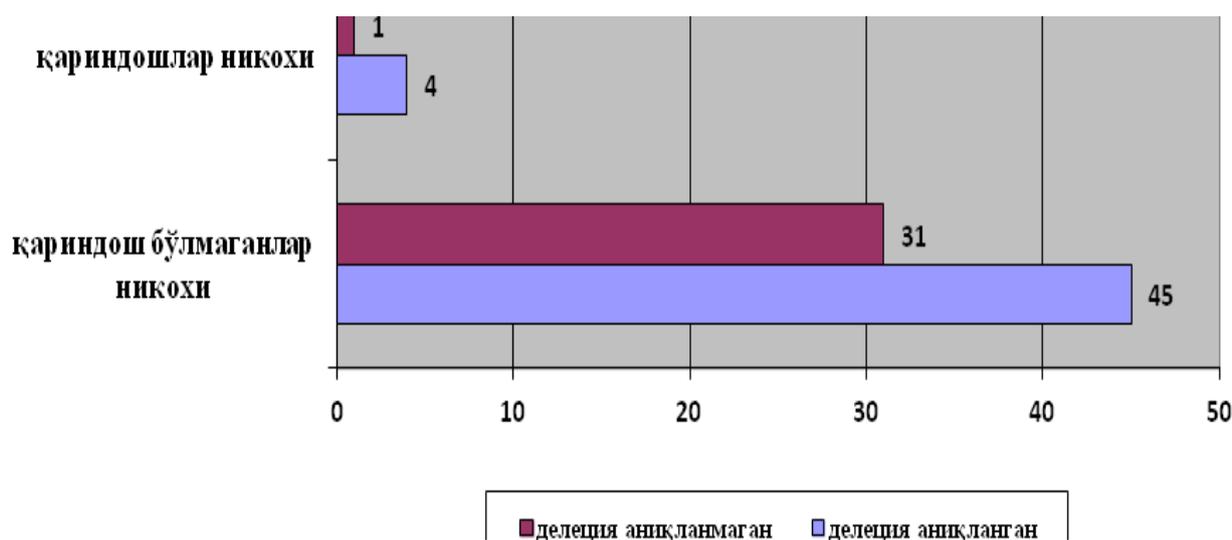
Ўтказилган тадқиқот натижасида ЗБДМД билан оғриган болаларда юқори ва ўртачадан юқори интеллект даражаси қайд этилмайди, ЗББМД билан оғриган болаларда эса 31,6%да қайд этилди. Ўртача даража 52,6% болада кузатилди ( $P < 0,01$ ), ўртачадан паст кўрсаткичлар ЗББМД билан оғриган 15,8% болада қайд этилди ( $P < 0,01$ ). Равен тестини қўллаш жараёнида олинган натижалар бўйича новербал интеллектнинг паст даражада эканлигидан хулоса қилиш мумкин, бу енгил даражадаги ақли заифликга тўғри келади ва у ЗБДМД билан оғриган болаларнинг 6,6% ида кузатилди, ЗББМД билан оғриган болаларда интеллектнинг бу даражаси қайд этилмади. Турли даражадаги ақлий норасолик (интеллектуал етишмовчиликнинг бошланишидан ақли заифликгача) ЗБДМД билан оғриган 71 (43%) беморда ривожланган. Тадқиқот натижалари ЗБМД билан оғриган болаларда ақлий ривожланиш ва интеллектуал етишмовчиликни медикаментоз ва педагогик коррекциялаш мақсадида интеллектуал ривожланиш даражаларини аниқлаш учун тестлар ўтказиш зарурлиги ҳақидаги адабиётларда келтирилган маълумотларни тасдиқлайди.

Диссертациянинг «Молекуляр-генетик текширувлар кўрсаткичлари ва уларнинг зўрайиб борувчи Дюшенн/Беккер мушак дистрофияларининг клиник кечишига таъсири» деб номланган бешинчи бобида мультиплекс ПЗР-диагностика, билвосита ДНК-диагностика, дистрофин генини секвенирлаш усуллари баҳо берилган, шунингдек ЗБД/БМД билан болалар туғилиши хавфи юқори бўлган оилаларда ўтказилган пренатал молекуляр-генетик диагностика натижалари келтирилган.

Бевосита ДНК-диагностика 86 оиладан ЗБД/БМД билан туғилган 99 болада, Дюшенн ЗБМД билан оғриган 92 (92,9%) беморда, Беккер ЗБМД билан оғриган 7 (7,1%) беморда ўтказилди. Таҳлил дистрофин генининг 20

эксонлари бўйича ўтказилди – промотор соҳа, 3, 4, 6, 8, 13, 17, 19, 32, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 60 эксонлар.

Молекуляр диагностика натижалари бўйича 32 оиладан (37,2%) 35 беморда (35,4%) делециялар аниқланмади, 54 оиладан (62,8%) 64 беморда (64,6%) дистрофин генининг турли узунликдаги бир экзондан тўққиз экзонгача узунликдаги делециялари аниқланди: 70,4% оилаларда чўзилган делециялар (44 бемор) аниқланди, бир экзон делецияси 29,6% оилаларда (20 бемор) кузатилди. Асосий делецион спектр дистрофин генининг дистал қисмида – 3'-учида (40-60 эксонлар делециялари) жойлашганлиги аниқланди, бу 78,1% ни (42 оила, 50 бемор) ташкил этди. Генеалогик сўров натижалари бўйича 5 та оила ота-оналари яқин қариндош эканлиги аниқланди, бу текширилган оилаларнинг умумий сонининг 6,2% ни ташкил этди, делециялар яқин қариндошлар ўртасидаги 4та никоҳда (80%) аниқланди. Мос равишда бегоналар ўртасидаги никоҳлар 93,8% ни (76 оила) ташкил қилди, делециялар 59,2% ҳолатда (45 оила) аниқланди (4-расм). Қариндошлар ўртасида тузилган никоҳли 4 та оилада аниқланган дистрофин гени мутациялари бир экзоннинг 3'-учи ( 48, 50 ва 53 эксонлар делециялари) дистал соҳасидаги делециялар билан характерланди, бунда 3 та оилада Дюшенн мушак дистрофияси ушбу авлодда биринчи марта аниқланди.



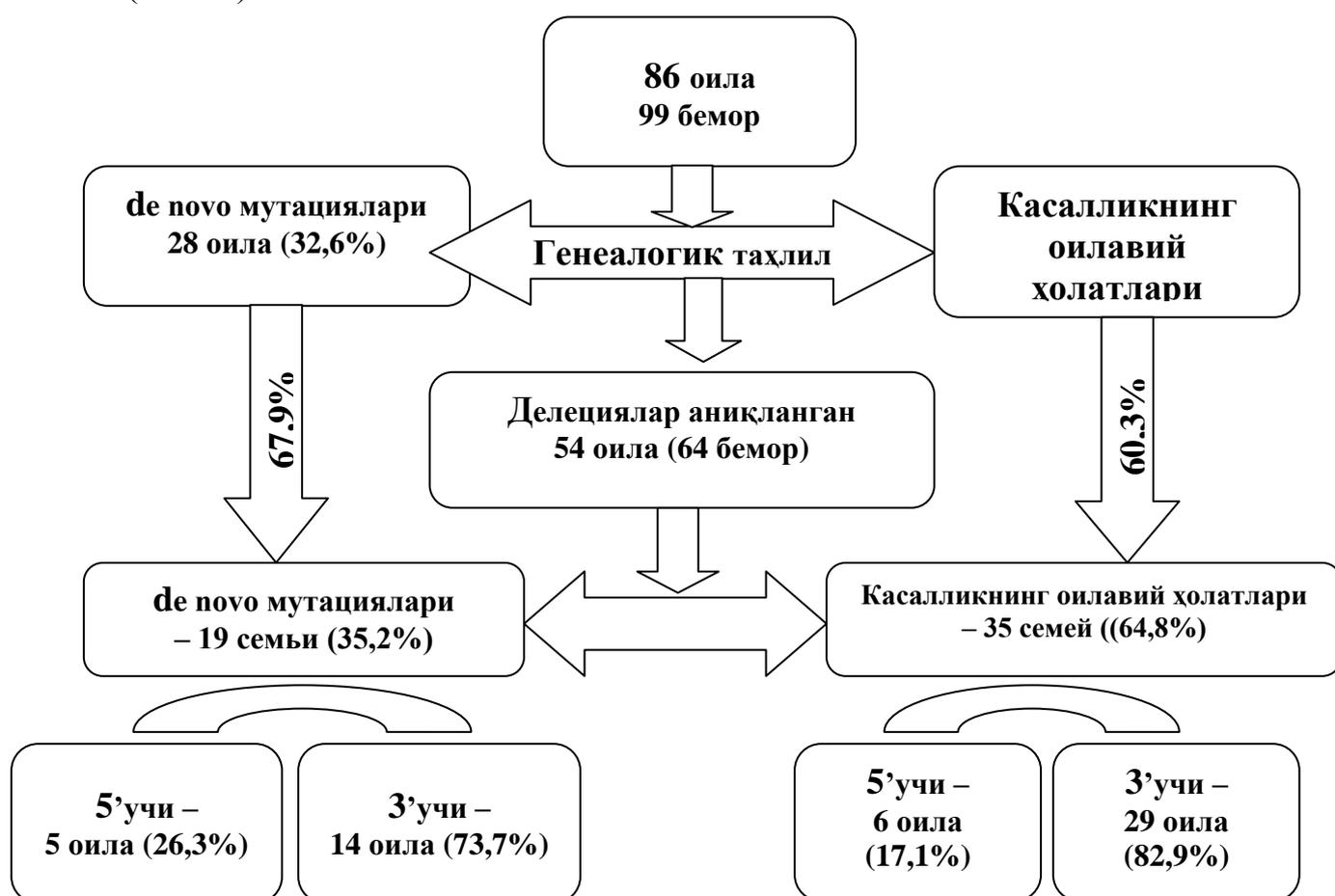
4-расм. ЗБД/БМД қайд этилган оилаларда қариндошлик асосидаги никоҳлар сони

de novo мутациялари тадқиқотларимизда дистрофин генининг «қайноқ нуқталари бўйлаб» оилада ушбу касаллик билан касалланиш ҳолатлари аниқланишига нисбатан деярли 2 баравар кам кузатилди ( 67,4%га нисбатан 32,6%). Тасодикий (спорадик) ҳолатлар ва оилавий шаклларда аксарият ҳолатларда дистрофин генининг – 3'-учи (40-60 эксонлар) дистал қисмида делециялар кўпроқ кузатилди, деярли 3,6 марта кўп дистрофин генининг 5'-учи (3-19 эксонлар) проксимал делециялари кузатилиш частоталарига нисбатан (5-расм).

Делециялар таҳлилида асосан дистрофин генининг дистал қисми делециялари аниқланди, бу оилаларда аниқланган барча мутацияларнинг

79,6% ни ташкил этди: 50-экзон – 24 ҳолатда, 51-экзон – 22 ҳолатда, 52-экзон – 16 ҳолатда, 48- экзон – 17 ҳолатда, 53- экзон – 11 ҳолатда; 32- экзон – 1; 42-экзон – 1; промотор соҳа ва 60-экзон делециялари аниқланмади. Проксимал мутацияларда кўпроқ 19- экзон ( 7 ҳолатда), 6- (7 ҳолатда), 4- (в 6 ҳолатда) ва 17-, 13-, 8- экзонлар тенг миқдорда (мос равишда 5 ҳолатда) аниқланди.

ЗБМДнинг клиник шаклига кўра бевосита ПЗР натижалари таққосланганда ЗБДМД билан оғриган 92 боладан 32 нафарида (34,8%), ЗББМД билан оғриган 7 боладан 3 нафарида (42,9%) делециялар аниқланмади. 86 оиладан 94,2% ҳолатда (81 оила) ЗБДМД, 5,8% ҳолатда (5 оила) ЗББМД аниқланди. ЗБДМД қайд этилган 29 оилада делеция аниқланмади, бу 35,8% ни ташкил этди, ЗББМД қайд этилган 5 оиладан – 60% (3 оила).



**5-расм. de novo мутациялари ва оилавий касаллик ҳолатларининг дистрофин генининг «қайноқ нуқталари бўйлаб» нисбати**

ЗБД/БМД билан оғриган беморларда асосий делеция спектри дистрофин генининг дистал қисмида жойлашганлиги аниқланди, бу 71,8%ни (46 бемор; 41 оила) проксимал қисмда – 21,8% ни (14 бемор; 11 оила) ташкил қилди.

de novo мутацияларини аниқлаш ҳам ЗБД/БМДнинг клиник шаклларига кўра фарқланди, ЗБДМД да оилавий ҳолатлар 32,6% беморда (30 нафар бемор) қайд этилган бўлса, ЗББМДда эса бу ҳолатлар 2,6 баравар кўпроқ кузатилди ва 85,7% (6 бемор) ташкил этди. ЗБДМД билан оғриган беморлар

оилаларида de novo мутацияларининг кузатилиш сони ЗББМД билан таққосланганда деярли 3 баробар устунлик қайд этилди.

Клиник симптомлар ва дистрофин гени делецияларининг жойлашуви ўртасида боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. Проксимал делецияларда ҳаракат бузилишларининг, хусусан тизза ва болдир-кафт бўғинлари контрактураларининг эрта қўшилиши каби бузилишларнинг ифодаланиши билан намоён бўлиш муддатлари ўртасида тўғридан тўғри боғлиқлик мавжудлиги қайд этилди. Клиник намоён бўлишнинг мутацияларининг келиб чиқиши (de novo ва оилавий ҳолатлар) ва делециялар давомлилигига боғлиқ равишда ўртасида боғлиқлик аниқланмади.

Дистрофин генининг 45-(STR-45), 49-(STR – 49), 50- (STR-50) инстронларида жойлашган ген ичи юқори полиморф маркерларни қўллаган ҳолда билвосита ДНК-диагностика ЗБД/БМД га мойиллик бўлган 21 оиладан 61 аёл қариндошларда ўтказилди. 21 оиладан 33,3% да (7 оила) бевосита ДНК-ташхисот ўтказилганда дистрофин генида делециялар аниқланмади, 14,3% да (3 оила) - 5'-учида делециялар қайд этилди, 52,4% да (11 оила) – делециялар 3-учида аниқланди. DMD гени экзонлари делецияларининг STR-45, STR-49 ва STR-50 локуслари билан бирикишини таҳлил қилинди; жами делецияларсиз хромосомалар ва STR гемизигота делецияси қайд этилган беморларнинг 43 хромосомаси текширилди. STR-45 бўйича аёлларнинг гетерозиготалик даражасининг яққол тенденцияси аниқланди. X хромосомалар делецияларининг кузатилмаган аёлларга нисбатан X хромосомалар делециялар мавжуд аёлларда STR-45 X хромосомалардаги гетерозиготалик даражаси делециялар мавжуд бўлганда 23,1%ни ташкил этди, делециялар мавжудлигида 41,9 ташкил қилди ( $\chi^2=2,5$ ;  $P=0,1$ ;  $OR=2,4$ ; 95% CI 0,8028- 7,175). Делецияли ва делециясиз X хромосомаларда STR-49 локус бўйича гетерозиготалик индексидаги фарқ сезиларли бўлди, ва 34,9% ҳамда 11,5%ни ташкил этди, мос равишда ( $\chi^2=4,6$ ;  $P=0,03$ ;  $OR=4,1$ ; 95% CI 1,058- 15,9). Гетерозиготаларнинг DMD гени мавжуд экзонларининг STR-49 локус бўйича бирикиши 4,1 баравар юқори бўлди, бу делециялар мавжуд бўлмаган ушбу локус гетерозиготаларига нисбатан сезиларли юқори бўлди. X хромосомаларда делециялар мавжуд ва мавжуд бўлмаган STR-50 полиморф локусининг частотаси мос равишда ( $\chi^2=0,6$ ;  $P=0,4$ ;  $OR=1,7$ ; 95% CI 0,464-5,987) ташкил этди. Бунда таққосланаётган гуруҳларда X хромосомалар частотасидаги фарқ асосли бўлмади (3-жадвал).

### 3-жадвал

#### Беморлар гуруҳларида DMD гени экзонлари делециялари ва STR тақсимланиш сони

STR бўйича жами информатив натижалар	STR 45	STR 49	STR 50	Жами
Делецияларсиз X хромосомалар	6 (23,1%)	3 (11,5%)	4 (15,4%)	26 хром
Делецияли X хромосомалар	18 (41,9%)	15 (34,9%)	10 (23,2%)	43 хром

Жадвалдан кўриниб турибдики, проксимал мутациялиларга нисбатан дистал мутацияли хромосомаларда гетерозигота ҳолати даражаси ортиши тенденцияси мавжудлиги аниқланди ( $\chi^2=1,8$ ;  $p=0,2$ ). Текширилган 12 нафар проксимал мутация ташувчи аёлдан 7 тасида (58,3%) STR 45 бўйича гетерозиготали ва 5 тасида (41,2%) гомозиготали генотип аниқланди. Мультиаллел STR-45 STR-49 ва STR-50 локусларнинг гетерозиготалилиги проксимал ва дистал делецияли дистрофин гени қайд этилган аёллар гуруҳларида мос равишда 22,7% ва 77,3% ни ташкил қилди. Дистрофин гени STR-45 динуклеотид (CA)<sub>28</sub> такрорланишининг гетерозиготалилиги, яъни информативлик даражасини аниқлаш учун 44 та соғлом қариндош бўлмаган Х-хромосомалар текширилди. Ушбу маркер гетерозиготалилигининг кузатилиш сони – 59,1% ни (0,59, 26/44) ташкил қилди (4-жадвал).

#### 4-жадвал

#### STR-45(CA)<sub>28</sub> генетик маркернинг РХВ бўйича генотиплар тақсимланишининг кутиладиган ва кузатиладиган текширишлар сони

Генотиплар	Генотиплар сони		$\chi^2$	P
	Кузатиладиган $N_{obs}$	Кутиладиган $N_{exp}$		
-/-	0,41	0,5	0,34	0,049
-/+	0,59	0,42	1,6	
+/+	0,00	0,09	1,92	
Жами	1,0	1,0	3,9	

STR-45 полиморфизми гетерозигота генотиби учун гетерозиготаларнинг ( $N_{obs}$ ) кузатиладиган сонини Харди-Вайнберг қонуни бўйича ҳисоблаб чиқариладиган сони кутиладиган  $N_{exp}$  сонига нисбатан сезиларли юқори бўлиши аниқланди (0,42% нисбатан 0,59% мос равишда,  $\chi^2=3,9$ ;  $p=0,049$ ). F фактик гетерозиготаликнинг назарий гетерозиготаликдан оғиш коэффициенти +0.4 ни ташкил қилди.

Шундай қилиб, STR-45 (CA)<sub>28</sub> учун D кўрсаткич ижобий бўлди ва >0 да жойлашди.  $N_{obs}$  қиймати 0,6 кўрсаткичга яқин бўлди, бу ЗБД/БМД бўйича юқори хавф оилаларида гетерозигота ташувчанликни ва пренатал ДНК-диагностикани аниқлаш учун ушбу микросателлит полиморфизмнинг юқори даражадаги информативлигидан далолат беради.

Микросателлит полиморф такрорланишлар (CA)<sub>24</sub> ва (AC)<sub>16</sub> дистрофин генининг мос равишда 49 ва 50 интронларида жойлашган. Бу полиморфизмлар, Мендел қонунлари бўйича ирсийланадиган муайян миқдордаги - CA такрорланишларга эга (24 ва 16 мос равишда). STR-49 (CA)<sub>24</sub> полиморфизми STR-50 (AC)<sub>16</sub> га бирикиш бўйича кучли номутаносибликда бўлиши аниқланди, демак микросателлит полиморфизм STR-45 (CA)<sub>28</sub> билан ҳам худди шу ҳолат кузатилади, бу ушбу маркерларни фойдалилигини кўрсатади, ваҳоланки бу маркерлардан ҳар қайсиси информатив ҳисобланади.

Бу полиморфизмларнинг гетерозиготалик даражасини аниқлашда 44 та қариндош бўлмаган Х- хромосома текширилди. Иккала ҳолатда ҳам гетерозиготаларнинг ҳисоб-китоб қилинган фактик частотаси 45,5% (0,45; 10/22) ни ташкил қилди. Олинган натижалар асосида назарий гетерозиготалик, яъни мультиаллел тизимлар информативлиги даражасини аниқлаш бўйича ўтказилган ҳисоб-китоб бизнинг танловимизда, Харди-Вайнберг тенгламаси бўйича - 0,35 тага тўғри келди. Кўришиб турибдики, иккала полиморфизмлар учун гетерозиготаларнинг назарий миқдори статистик жиҳатдан далилий натижаларга нисбатан сезилмайдиган даражада пасайган (0,35 ва 0,45, мос равишда,  $\chi^2=1,9$ ;  $p=0,2$ ). Далилий гетерозиготаликнинг назарий гетерозиготаликдан нисбий оғиши ижобий бўлди ва  $D=+0,3$ ни ташкил қилди.

STR-49(CA)<sub>24</sub> ва STR-50 (AC)<sub>16</sub> мультиаллел локуслар гетерозиготалигининг нисбатан юқори эмаслигига қарамасдан, бу маркерлар юқори хавф оилаларида Дюшен/Беккер миопатияларини пренатал ДНК-ташхисотини ўтказиш ва ташувчанликни аниқлашда қулай ҳисобланади. Ушбу локусларнинг жами назарий гетерозиготалигининг ҳисобланган индекси 0,71 ни ташкил этди. Бу текширилган танланмадаги аёлларнинг 71%и билвосита ДНК-диагностика учун учта полиморф маркерлардан биттаси бўйича маълумотга эгаллигини англатади. Аммо учта мультиаллел полиморф маркерлар биргаликда текширилганда, аёллар ўртасида гетерозигота ташувчанлигини аниқлаш самарадорлиги 83,3%ни ташкил қилди, бунда гетерозиготаларнинг умумий қутилаётган ва қузатилаётган сонлари ўртасида фарқ статистик жиҳатдан сезиларли бўлмади.

Шундай қилиб, STR-45, STR-49 ва STR-50 полиморф локуслари гетерозигота ҳолати ва турли делецион мутациялар ташувчанлиги ўртасида ижобий коррелятив алоқа мавжудлиги аниқланди. STR-45 (CA)<sub>28</sub> нинг гетерозигота генотипи Ўзбекистонда ЗБД/БМД билан оғриган беморларнинг аёл қариндошларида шикастланган дистрофин гени гетерозигота ташувчанлигини аниқлашда юқори маълумотлилигига эга.

Бевосита ва билвосита ДНК-ташхисоти натижалари бўйича тез-тез қузатиладиган делециялар мавжуд бўлмаганда мутацияларни қидириш дистрофин генини секвенирлаш усулида амалга оширилиши мумкин.

Тадқиқот жараёнида дистрофин генини секвенирлаш ЗБД/БМД билан оғриган 2 беморда ўтказилди. ЗБД/БМД клиник симптомлари ва биокимёвий четга оғишлар мавжудлиги, шунингдек ЭМГ текширувлар натижалари бўйича бирламчи-мушак шикастланишлари мавжудлиги секвенирлашни ўтказилишига кўрсатма бўлди.

Дистрофин генини секвенирлаш натижасида биринчи ҳолатда илгари баён этилган мутация- дистрофин генида гемизигота ҳолатида 3-7 экзонлар дубликацияси аниқланган, бу мутация ЗБМД касаллигининг клиник шаклига хос бўлган «санаш рамкасини» силжишига олиб келади. Иккинчи ҳолатда дистрофин генининг гемизигота ҳолатдаги илгари баён этилмаган ва

донорлар участкаларида сплайсинг сайтларини алмашилишига олиб келадиган C.4518+2T>A мутацияси аниқланган.

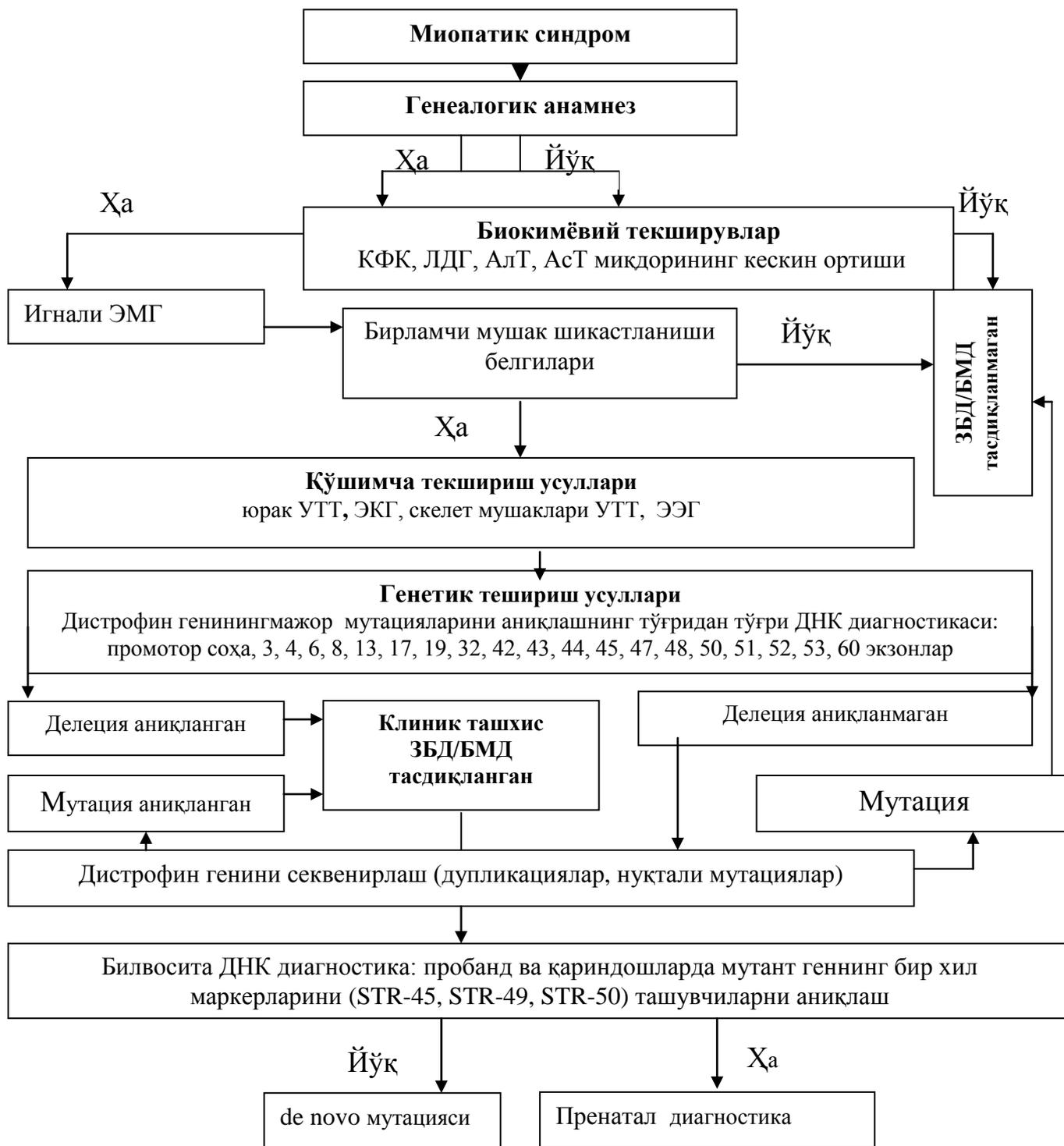
Шундай қилиб, дистрофин генини секвенирлаш касаллигининг клиник-лаборатор белгилари ва бевосита ҳамда билвосита ДНК-диагностикасининг ҳаммабоп усулларида фойдаланиш жараёнида олинган салбий натижалар ЗБД/БМДни тасдиқловчи диагностик усул ҳисобланади. Республика «Она ва бола скрининги» марказида ушбу касаллик бўйича юқори хавф бўлган оилаларда эркак жинсли ҳомилаларга ҳомиладор бўлган 7 нафар аёлда ЗБД/БМД нинг пренатал инвазив диагностикаси ўтказилди. Шундан 2 ҳолатда ҳомила биоматериали кейинги ДНК текшируви учун амниоцентез усулида олинди ва 5 ҳолатда кордоцентез ўтказилди.

ДНК-диагностика натижалари бўйича 3 та ҳолатда (42,8%) ҳомилада дистрофин генида бола туғилгандан кейин касаллик клиник реализацияси юқори хавфга эга делециялар аниқланган, бу оилаларга тиббий-генетик кўрсатмалар бўйича ҳомиладорликни тўхтатиш тавсия этилган. Қолган оилаларда ҳомилада дистрофин гени мутациялари аниқланмади, ҳомиладорлик давом эттирилди ва кейинчалик дистрофин генида мутациялар мавжуд эмаслигини тасдиқлаш мақсадида болаларда постнатал текширувлар ўтказилди.

Шундай қилиб, ЗБД/БМД бўйича юқори хавф гуруҳига кировчи оилаларда перинатал диагностика ўтказилиши бу касаллик билан болаларнинг туғилишини олдини олиш ва ушбу касаллик бўйича болалар ўртасида ногиронликни камайтириш имконини беради. Ўзбекистон аҳолиси ўртасида ЗБД/БМД билан оғриган беморларнинг клиник-молекуляр-генетик хусусиятларининг таҳлил натижалари асосида ушбу касалликни эрта босқичларда ташхислаш имконини берувчи Д/БМДни ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди (6-расм).

Болаларда Дюшен ЗБМДни ташхислаш алгоритмининг қўллаш самарадорлиги мезонларига мувофиқ асосий гуруҳда ташхислаш муддатларининг 2,8 баравар қисқариши кузатилди ( $P < 0,05$ ), асосий гуруҳда ташхислаш учун кетган кунларнинг ўртача сони  $10,6 \pm 0,39$  кунни ташкил қилган бўлса, таққослаш гуруҳида ташхислаш муддати ўртача  $29,3 \pm 0,88$  кунни ташкил этди. Мазкур ташхислаш алгоритми Республика «Она ва бола скрининги» маркази, Қашқадарё ва Самарқанд вилоят скрининг марказлари фаолиятига татбиқ этилди.

«Ўзбекистонда зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофиялари билан оғриган беморларни рўйхатдан ўтказиш бўйича маълумотлар электрон базаси» номли маълумотлар компьютер базаси MS ACCESS муҳитида яратилди. Ушбу электрон база Ўзбекистон Республикасида ЗБД/БМД билан оғриган беморлар ҳақида маълумотлар киритиш, сақлаш, мониторинг натижаларини баҳолаш ва регистр фаолиятини қўллаб-қувватлашга мўлжалланган. ЗБД/БМД билан оғриган беморларни рўйхатдан ўтказиш бўйича маълумотлар базасини татбиқ этилиши қатор афзалликларга ва қўллаш самарадорлигига эга.



**6-расм. Зўрайиб борувчи Дюшен ва Беккер мушак дистрофияларини ташхислаш алгоритми**

Диссертациянинг «Дюшен/Беккер зўрайиб борувчи мушак дистрофиялари билан оғриган болаларда ҳаракат ва интеллектуал бузилишлар коррекцияси» деб номланган олтинчи бобида ЗБД/БМД билан оғриган 231 болада ҳаракат ва интеллектуал бузилишларни коррекциялашнинг таклиф этилган усуллари самарадорлиги келтирилган.

Барча ҳолатларда ЗБД/БМД бўйича текширилган болаларда ҳаракат бузилишлари қайд этилди. Тадқиқотларимизда комплекс даво таркибига

левокарнитин препарати киритилди. Миопатик жараён кечишининг 2-5 босқичларида карнитин хлоридининг 10% ли эритмасини парентерал қўллаш мақсадга мувофиқ, бу препарат метаболик, нейротрофик, кардиотрофик ва антиоксидант таъсирга эга, 10 кун мобайнида қўллаб кейинчалик амбулатор шароитда 20 кун мобайнида (қабул курси 30 кун мобайнида) перорал қабул қилишга ўтиш ва 2 ой танаффус қилиш (йилига 4 курс) тавсия этилади.

Ақлий ривожланишдан орқада қолган болаларга метаболик ва нейропротектор мақсадида кортексин (5мг/5ёш) ва мемантин гидрохлориди тайинланди, ушбу препарат дозаси ҳар куни эрталаб овқатдан кейин бир ой мобайнида 500мкг/кг/сут ҳисобда ва дозани титрлаш (титрлаш қадами 2,5 мкг/сут, 1 ҳафтадан сўнг) билан бирга тайинланди.

ЗБД/БМДли 231 нафар болада комплекс медикаментоз даволаш усулининг самарадорлиги баҳоланди, бунда тасодифий танлаш усули билан беморлар иккита даволаш гуруҳига ажратилди: асосий гуруҳни 135 нафар бола ташкил этиб, (1 гуруҳ), уларга оптималлаштирилган комплекс терапия буюрилди (карнитин препаратини кортексин ва мемантин гидрохлорид билан бирга), 96 нафар бола таққослаш гуруҳини ташкил этди (2 гуруҳ), уларга анъанавий даволаш курси тайинланди (ЎЗР ССВнинг 2009 йилдаги иловасига мос ҳолда).

Гуруҳлар кичик гуруҳларга бўлинди:

1А гуруҳга- ЗБДМДли 50 нафар бола киритилди, бу болаларда у ёки бу даражадаги ақли заифлик қайд этилган (даволаш комплексига левокарнитин, кортексин ва мемантин гидрохлорид киритилган);

1Б гуруҳ- ақлий қобиляти ўзгаришсиз бўлган ЗБД/БМД ли 85 нафар бола (даволаш комплекси таркибига левокарнитин дори воситаси киритилган.).

2Б гуруҳ- ақлий заифликнинг у ёки бу даражаси қайд этилган ЗБДМД ли 21 нафар бола ташкил этди (анъанавий даволаш).

2Б гуруҳ- ақлий қобилятида бузилишлар бўлмаган ЗБД/БМДли 75 нафар бола киритилди (анъанавий даволаш).

Ҳаракат бузилишларини даволаш самарадорлиги 2 та гуруҳда баҳоланди: таққослаш гуруҳидаги беморларга антихолинэстераза препаратлари, В гуруҳи витаминлари, физиотерапия, ДЖТни ўз ичига олган анъанавий терапия тайинланди. Асосий гуруҳ беморларига анъанавий терапия фонида левокарнитин препарати тайинланди. Препарат дозаси беморларнинг ёшига қараб танланди.

Миопатик жараён оғирлигига кўра беморлар куйидагича тақсимланди: касалликнинг бошланғич кўринишларининг II босқичи (болалар сакрай олади ва югура олади) – 49 ҳолат (30,6%); III –компенсация босқичи (сакрай олмайди ва югуролмайди, юра олади ва мустақил ердан тура олади) – 44 ҳолат (27,5%); IV –субкомпенсация босқичи ( юра олади, аммо ердан ўзи мустақил тура олмайди) – 40 бемор (25%), V –декомпенсация босқичи (юра олмайди, мустақил ердан тура олмайди, мустақил ўтира олмайди) – 27 бемор (16,9%).

Ўтказилган даво натижасида иккала гуруҳда ҳам клиник кўрик натижалари бўйича ижобий динамика қайд этилди: миопатик жараённинг барча босқичларида мушак кучининг ортиши, II ва III босқичларда юриш фаолиятининг яхшиланиши. Левокарнитин тайинланган болалар гуруҳида мушак кучининг ортиши ўртача 1,01 баллни ( $3,2 \pm 0,07$ ) ташкил этди. Таққослаш гуруҳида ҳам ижобий динамика қайд этилди, ammo бошланғич маълумотлардан сезиларли фарқланмади.

MRS шкаласи бўйича мушак кучи кўрсаткичларининг ижобий динамикасини ифодаланиши асосий гуруҳ беморларида қайд этилди. MRS шкаласи бўйича мушак кучи кўрсаткичларининг ижобий динамикасини яққол ифодаланиши асосий гуруҳдаги миопатик жараённинг II босқичи қайд этилган болаларда кузатилди, бунда кўрсаткичлар  $3,8 \pm 0,06$  баллга нисбатан  $4,1 \pm 0,05$  баллни ташкил этди ( $P < 0,05$ ). Миопатик жараённинг қолган барча босқичларида асосий гуруҳ беморларида сезиларли фарқланмайдиган ижобий динамика тенденцияси қайд этилди. Таққослаш гуруҳида MRS шкаласи бўйича мушак кучи кўрсаткичлари динамикаси миопатик жараённинг қолган барча босқичларида унчалик сезиларли ўзгаришларга эга бўлмади.

ЗБДМД билан оғриган болаларда Скотт шкаласи бўйича ҳаракат фаоллиги кўрсаткичларининг умумий бали текширув динамикасида асосий гуруҳда даволангунга қадар  $30,4 \pm 0,2$  бални, даволанишдан кейин  $37,9 \pm 0,2$  бални ташкил қилди ( $P < 0,05$ ), бу эса 7,9 балл юқори. Таққослаш гуруҳида Скотт шкаласи бўйича ҳаракат фаоллиги кўрсаткичлари ортиш тенденциясига эга бўлди, ammo сезиларли натижалар олинмади ( $34,1 \pm 0,3$  баллга нисбатан  $31,2 \pm 0,2$  балл).

ЗБД/БМД билан оғриган болаларнинг 2 йил мобайнидаги катамнестик маълумотларини ўрганишда аниқландики, асосий гуруҳ беморлари 2-3 йилгача мустақил ҳаракатланиш қобилиятини сақлаб қолади, контрактуралар кечроқ шаклланади.

Асосий гуруҳ беморларида даволаш комплексига кортексин ва мемантин гидрохлоридни киритилиши, улардаги ақлий қобилиятни ишончли динамик яхшиланиши қайд қилиниб, ақлий қобилият коэффициенти 3,9 дан 6,8 баллгача ошди. Таққослаш гуруҳида ушбу кўрсаткичлар ижобий тенденцияга эга бўлди, бироқ даволашгача бўлган кўрсаткичлардан деярли фарқ қилмади (5-жадвал).

5-жадвалдан кўриниб турибдики, даволаш комплексига кортексин ва мемантин гидрохлоридни қўллаш ақлий қобилият функциясини стимуллади ва ЗБДМД ли болалар ақлий иш қобилиятини ошириш ҳамда сақлаб қолиш учун тавсия этилади.

Молекуляр генетик текшириш натижаларига кўра гуруҳлар 3 та кичик гуруҳга бўлинди: 1 кичик гуруҳ-31 нафар бемор (62%) - дистал делецияли; 2 кичик гуруҳ-7 нафар бемор (14%) – проксимал делецияли; 3 кичик гуруҳ-12 нафар бемор (24%)- делециялар аниқланмаган.

## 5 - жадвал

### Тест натижалари бўйича ақлий қобилият даражасининг градацияси ЗБДМД билан оғриган болаларда даволаш динамикасидаги Равен прогрессив матрицаси

	Ўртадан паст , 81-90 балл		Паст даража, 71-80 балл		Ақли заифликнинг енгил даражаси, 51-70 балл	
	Даволаш- гача	Даволаш- дан сўнг	Даволаш- гача	Даволаш- дан сўнг	Даволаш- гача	Даволаш- дан сўнг
Асосий гуруҳ	83,5±0,1	87,4±0,1*	72,4±0,2	79,2±0,2*	59,8±0,3	60,8±0,2
Таққослаш гуруҳи	83,9±0,1	84,1±0,1	73,5±0,1	74,1±0,2	60,1±0,2	60,3±0,3

Изоҳ: \* - даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги (P<0,05).

Ҳар 3 кичик даволаш гуруҳидаги беморлар учун даволаш комплексига кортексин ва мемантин гидрохлоридни киритилиши натижасида уларда ақлий қобилиятни яхшиланишининг ишончли динамикаси қайд қилинди, бироқ биринчи кичик гуруҳда (13 бемор (42%) – анамнезида АТПЗ, 3 (9,7%) - тутқаноқлар, 11(35,4%)-ПМРТ) ушбу кўрсаткичлар ижобий тенденцияга эга бўлди, аммо даволашгача бўлган кўрсаткичлардан деярли фарқ қилмади (6-жадвал).

## 6 жадвал

### Тест натижалари бўйича ақлий қобилият даражасининг градацияси ЗБДМД билан оғриган болаларда даволаш динамикасидаги Равен прогрессив матрицаси

	Ўртадан паст, 81-90 балл		Паст даража, 71-80 балл		Ақли заифликнинг ўрта даражаси , 51-70 балл	
	Даволаш- гача	Даволаш- дан сўнг	Даволаш- гача	Даволаш- дан сўнг	Даволаш- гача	Даволаш- дан сўнг
Биринчи гуруҳ N=31	83,9±0,1	84,1±0,1	73,5±0,1	74,1±0,2	60,1±0,2	60,3±0,3
Иккинчи гуруҳ N=7	84,9±0,1	86,1±0,1	76,7±0,1	79,4±0,2	0	0
Учинчи гуруҳ N=12	83,5±0,1	87,4±0,1*	72,4±0,2	79,2±0,2*	0	0

Изоҳ: \* - даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги (P<0,05).

Ўтказилган тадқиқотлар ЗБДМД билан оғриган болаларда интеллектуал танқисликни коррекциялаш учун кортексин ва мемантин гидрохлоридини

қўллашда энг яхши терапевтик самара дистрофин генининг мутация типига бевосита боғлиқлигини кўрсатди: проксимал делецияли ва делеция аниқланмаган гуруҳларда интеллектуал ривожланиш даражасидаги ижобий динамика дистал делецияли гуруҳларга нисбатан яққол ифодаланди, бу ўз навбатида дистал делецияли гуруҳда 40-53 экзонларда аподистрофинлар синтези бузилиши билан бевосита боғлиқ бўлди.

Шундай қилиб, комплекс давода кортексин ва мемантин гидрохлоридининг қўлланилиши интеллектуал функцияларни рағбатлантиради ва ЗБДМД билан оғриган болаларнинг интеллектуал қобилиятини сақлаш ва ошириш учун тавсия этилиши мумкин.

Шундай қилиб, мазкур тадқиқот натижаларининг амалга оширилиши нафақат илмий-амалий, балки тиббий-ижтимоий аҳамиятга ҳам эга. Бу маълумотлар эрта прекlinik, самарали дифференциал ташхислаш, шунингдек, Д/БЗБМД болаларни туғилишини олдини олиш, ЗБД/БМД бўйича юқори хавф гуруҳига кирувчи оилаларда замонавий молекуляр генетик усулларни қўллаш имконини беради.

## ХУЛОСА

«Ўзбекистон ҳудудларда зўрайиб борувчи Дюшен/Беккер мушак дистрофияларни клиник, молекуляр-генетик аспекти ва уларни ташхислашда янгича ёндашувлар» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди.

1. Беморларнинг Республика «Она ва бола скрининги» марказига мурожаатлари бўйича ЗБД/БМДнинг кузатилиш сони республика ҳудудлари кесимида қуйидагича тақсимланди, мурожаатларнинг энг юқори фоизи Тошкент вилояти (17,1%), Тошкент шаҳри (14,2%), Қашқаларё (10,6%), Сурхандарё (10,3%), Фарғона (9,7%) ва Хоразм (7,7%) вилоятларида кузатилди. Генеалогик сўров натижалари бўйича 11% оилада қариндошлар ўртасида никоҳ қайд этилган.

2. ЗБД/БМДли болаларнинг қон зардобида креатинфосфокиназа фаоллик даражаси ва касалликнинг намоён бўлиш ёшидаги, клиник кўринишларининг зўрайишида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланди, бу фарқларнинг ифодаланиши касалликнинг аллел шаклларига боғлиқ бўлди. Батафсил неврологик текширувлар ўтказилганда миопатик симптомакомплекс ва оёқлар проксимал мушакларининг жалб этилиши ва/ёки кардиомиопатия белгилари ЗБДМД билан оғриган 25,5% болада аниқланди, ЗББМДсида бу кўрсаткич 8,9%га кам.

3. Электромиография натижалари ҳаракат бирликлари потенциалидаги ўзига хос ўзгаришларни ва спонтан фаолликнинг ифодаланишини аниқлаб берди, бу белгилар жараён характери ва жадаллик даражасини аниқлаш, ҳамда ЗБД/БМД нинг шаклига боғлиқ равишда миопатик жараён оғирлигини баҳолаш ва касаллик кечишини башоратлаш имконини беради.

4. Сонография мушак тўқималардаги ўзгаришларни баҳолаш, патологик жараёнга жалб қилинган мушаклар гуруҳини ва улардаги зарарланиш зоналарини аниқлаш имконини берди. ЗБД/БМД беморларида УТТ ўтказилганда, уларда мушакларнинг юқори экзогенлиги, меъёрдаги мушак тўқимасини бириктирувчи ва ёғ тўқимаси билан алмашиш ҳисобига майда донали қайта тузилмаларни юзага келиши ва бу касалликни давомийлигига боғлиқ бўлиши кузатилди.

5. Равен тести қўлланилиши натижасида тадқиқотдан олинган маълумотлар бўйича ЗБДМД ли болаларда биринчи ўринда новербал интеллектнинг пасайиш даражаси, кўриш анализи ва синтезининг пасайиши, интеллектуал толиқиш, ихтиёрий назоратнинг паст даражалиги, диққатни жамлашдаги қийинчиликлар ва умумий инфантиллик қайд этилган бўлса, ЗБМД ли болаларда интеллект ёш меъёрларига мос келди.

6. Молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, Ўзбекистон аҳолиси танланмаси ўртасида ЗБД/БМД нинг оилавий шакллари *de novo* мутацияларига, шунингдек дистрофин генининг 3'-учидаги делецияларига нисбатан устунлик қилишини кўрсатди. STR-45, STR-49 ва STR-50 полиморф локусларнинг гетерозигота ҳолати ва турли делеция мутацияларини ташувчанлик ўртасида ижобий коррелятив боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. Билвосита ДНК диагностика натижаларига кўра STR-45(CA)<sub>28</sub> гетерозиготали генотип ЗБД/БМД билан оғриган беморларнинг қариндошлари ўртасида зарарланган дистрофин генини гетерозигота ташувчиларни аниқлашда юқори маълумотлиликка эга ҳисобланади.

7. Дистрофин генини секвенирлашда Х хромасомасининг гемизигота ҳолатида DMD генида янги мутация C4518+2T>A аниқланди, ва бу дистрофин генида 32 экзон нуктали мутациясини аниқлаш учун DMD генининг чегараланган соҳасини секвенирлашни заруратини кўрсатади.

8. Клиник симптомлар ва дистрофин генининг жойлашувидаги коррелятив боғлиқликлар асосида аниқландики, проксимал делецияларда касаллик белгиларининг намоён бўлиш вақти ва ҳаракат бузилишларининг ифодаланиши ўртасида бевосита боғлиқлик мавжуд бўлса, дистал делецияларда аклий норасолик мавжуд бўлиши билан боғлиқ. ЗБД/БМД ли болаларда экзонлар делециялари миқдори билан клиник симптомлари ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланмади.

9. ЗБД/БМД беморларида ташхис алгоритмини татбиқ этиш ва молекуляр генетик текширишларни ўтказиш дистрофин гени мутацияларини аниқлаш ва ушбу касаллик бўйича юқори хавф гуруҳига кирувчи оилаларда эрта пренатал ташхисни ўтказиш имконини беради, бу ўз навбатида яна бир бемор болани туғилишини олдини олади. STR-45(CA)<sub>28</sub>, STR-49(CA)<sub>24</sub> ва STR-50 (AC)<sub>16</sub> мультиаллел локусларининг гетерозиготалиги юқори хавф гуруҳидаги оилаларда Дюшен/Беккер миопатиясини пренатал ДНК-диагностикасини ўтказиш ва ташувчиларни аниқлаш маркерлари ҳисобланади.

10. ЗБД/БМД беморларини қайд этиш бўйича электрон база маълумотларини жорий этиш тизимига маълумотларни бир марта киритиш

ва ундан ундан кўп марта фойдаланиш имконини беради, ходимлар ишини такрорланишини олдини олади; фойдаланувчилар учун маълумотларни йиғилиши, қайта ишлашини ва тақдим этилишини ортиши аниқланди.

11. ЗБД/БМДли болаларда ҳаракат фаолиятлари ва ақлий қобилиятни ўрганиш асосида терапевтик аралашув схемаси оптималлаштирилди. ЗБД/БМДли болаларда интеллектуал танқисликни коррекциялаш учун кортексин ва мемантин гидрохлориди қўлланилгандаги энг яхши терапевтик самара бевосита дистрофин генининг мутация типига боғлиқ.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ОМОНОВА УМИДА ТУЛКИНОВНА**

**КЛИНИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ПРОГРЕССИРУЮЩИХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ  
ДЮШЕННА/БЕККЕРА В РЕГИОНАХ УЗБЕКИСТАНА И НОВЫЕ  
ПОДХОДЫ К ИХ ДИАГНОСТИКЕ**

**14.00.13-Неврология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**докторской (DSc) диссертации по медицинским наукам**

**ТАШКЕНТ – 2018**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.2.DSc/Tib159.**

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.tipme.uz](http://www.tipme.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)).

**Научный консультант:** **Маджидова Якутхон Набиевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Гафуров Бахтияр Гафурович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Киличев Ибадулла Абдуллаевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Турдикулова Шахлохон Уткуровна**  
доктор биологических наук

**Ведущая организация:** **Федеральное государственное бюджетное учреждение институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой (Российская Федерация)**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирован за № \_\_\_\_). Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./факс: (+99871) 268-17-44.

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.

(реестр протокола рассылки №\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года).

**Х.А. Акилов**  
Председатель научного совета по присуждению  
учёных степеней, д.м.н., профессор

**Н.Н.Убайдуллаева**  
Ученый секретарь научного совета по  
присуждению учёных степеней, к.м.н., доцент

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Прогрессирующие мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера (ПМДД/Б) – наиболее распространенные наследственные заболевания нервно-мышечной системы у детей. По данным экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) частота ПМДД составляет 1:3500 и ПМДБ 1:20000 живорожденных мальчиков<sup>1</sup>. Наряду с развитием в Республике Узбекистан современной медико-генетической службы и повышением качества оказываемых услуг в области профилактики и ранней диагностики врождённых и наследственных заболеваний имеется ряд задач, ожидающих своего решения, в том числе по медико-генетическому консультированию наследственных заболеваний нервно-мышечной системы у детей. Для снижения уровня инвалидности среди детского населения актуальным является создание единого алгоритма для ранней диагностики и профилактики рождения детей с данной патологией в Республике Узбекистан.

В мире проводятся ряд научных исследований, посвященных изучению клинических, молекулярно-генетических аспектов и достижению высокой эффективности новых подходов к диагностике прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера, в частности, эти исследования направлены на изучение частоты встречаемости ПМДД/Б в регионах по обращаемости пациентов в скрининговые центры; определение клинико-неврологической и нейропсихологической характеристики больных с ПМДД/Б. Особо важное значение приобретает изучение спектра мутаций в гене дистрофина, характерных для регионов; проведение корреляционного анализа между клинической формой заболевания и молекулярно-генетическим дефектом; определение частоты носительства мутантного гена у родственниц больного по материнской линии; разработка и внедрение в практику оптимальной схемы проведения медико-генетического консультирования и методов профилактики ПМДД/Б; создание электронной базы данных семей высокого риска развития прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера; оптимизация терапевтической схемы лечения детей с ПМДД/Б.

В стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017 - 2021 годы поставлены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи детскому населению для обеспечения их полноценной жизнедеятельности<sup>2</sup>. В соответствии с этим изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера у детей и оптимизация медико-генетической помощи является одним из актуальных направлений для исследования. С учетом ограниченных на

---

<sup>1</sup> World Health Statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. – World Health Organization (WHO) Reports, Geneva, Switzerland. -2016/-121p. www.who.int

<sup>2</sup> 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси

сегодняшний день патогенетических методов лечения большинства форм наследственных болезней нервной системы наиболее эффективным методом борьбы с данными заболеваниями является медико-генетическое консультирование и профилактика повторных случаев рождения больных с ПМДД/Б в отягощенных семьях. Исследования ПМДД/Б в различных регионах приобретает особую актуальность для практической неврологической и медико-генетической служб.

Настоящая диссертационная работа направлена на решение задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017г., за № УП-4947; «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017г., за № ПП- 3071; «О государственной программе по охране здоровья матерей, детей и подростков в Республике Узбекистан на 2014-2018 годы» от 1 августа 2014 г., за № ПП-2221, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V. «Медицина и фармакология».

**Обзор международных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.** В мире проводится ряд научных исследований, посвящённых изучению клинических, молекулярно-генетических аспектов прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера и новых подходов к их диагностике ведущими медицинскими научными центрами и медицинскими высшими учебными заведениями мира, в том числе University of Colorado, University of Illinois at Chicago, University of Alabama at Birmingham (США), University of Tabriz (Иран), University of Melbourne (Австралия), University of Kent (Англия), University of Barcelona (Испания), University of Milan (Италия), University of Newcastle (Англия), University of San Paulo (Бразилия), University of Santa Catarina (Бразилия), University of Tokyo (Япония), Dalhousie of University (Канада), в Научном центре неврологии Российской академии медицинских наук, Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова (Российская Федерация), Федеральном государственном бюджетном учреждении институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой (Российская Федерация) а также Ташкентской педиатрической медицинской институте ( Узбекистан).

В целях изучения клинических, молекулярно-генетических аспектов мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера и их диагностики, достижения высокой эффективности профилактических мер проведены ряд научных

---

<sup>3</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проводился на основе: oxford.university-guides.com, www.washington.edu www.universityofcalifornia.edu,, www. publichealth.med.miami.edu, https://www.mrc.ac.uk, http://www.ssmu.ru, http://www.ksma.ru, http://www.rudn.ru, http://patient.ncagp.ru, www.neurology.ru; www.rsmu.ru; ww.tashpmi.uz и других источников.

исследований и получены следующие результаты: обоснована особенность механизмов направленных на профилактику недостаточности белка дистрофина в лечении мышечной дистрофии Дюшенна (University of Illinois at Chicago США); доказана активность и дегенерация мышц у больных с мышечной дистрофией Беккера (University of Tabriz, Иран); доказано развитие мышечной дистрофии и мышечной атрофии в результате мутаций гена, недостаточности белка дистрофина (University of Melbourne, Австралия); обоснованы положительные результаты системы паллиативной помощи при нервно-мышечных заболеваниях (University of Kent, Англия); доказано значение генетического модификатора мышечной дистрофии в клинических исследованиях и на животных (University of Alabama at Birmingham, США); обоснован фактор роста В тромбоцитов при мышечной дистрофии Дюшенна (University of Barcelona, Испания); установлена роль дистрофии ряда мышц организма в развитии инвалидности (University of Colorado (США)); обоснованы клинические и патоморфологические аспекты миотонической дистрофии (University of Milan, Италия); изложены пути решения молекулярно-генетических и клинических аспектов распространённых мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера (Ташкентский педиатрический медицинский институт (Узбекистан)).

В мире по изучению клинических, молекулярно-генетических аспектов и оптимизации новых подходов к диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера проводятся исследования по ряду приоритетных направлений, в частности, медико-генетическое обоснование влияния факторов окружающей среды на развитие нервно-психических и генетических заболеваний; возникновение наследственных заболеваний в различных экологических регионах, выявление мутаций в гене дистрофина и механизмов, приводящих к мутациям; обоснование влияния наследственных заболеваний на интеллектуальные и двигательные функции; профилактика заболевания детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями Дюшенна/Беккера, оптимизация повышения эффективности лечения на ранних этапах развития патологии.

**Степень изученности проблемы.** Медико-социальная значимость многих наследственных заболеваний нервной системы (НЗНС) обусловлена высокой распространенностью, тяжестью течения, высоким уровнем инвалидизации, существенным сокращением продолжительности жизни, фертильности; эффективное лечение разработано лишь для единичных заболеваний. Проведен ряд научных исследований, посвященных определению молекулярно-генетических особенностей, характерных для различных популяций (североамериканских, европейских, азиатских, в том числе российской, казахской, таджикской), проведены клинико-генетические корреляции в зависимости от изучаемых популяций (Рахмонов Р.А., 2004; Дадали Е.Л., 2015; Поляков А.В., Щагина О.А., 2016; Birnkrant DJ et al., 2018).

Доказано, что с учетом отсутствия на сегодняшний день патогенетических методов лечения большинства форм наследственных

болезней нервной системы наиболее эффективным методом борьбы с данными заболеваниями является медико-генетическое консультирование и профилактика повторных случаев болезни в отягощенных семьях (Шаркова И.В. и др, 2015; Фельдман Е. И др., 2016; Politano L., Nigro G., 2012). В настоящее время проведение медико-генетического консультирования позволяет проводить высокоточную пренатальную, прееклиническую и дифференциальную диагностику такой распространенной наследственной патологии как прогрессирующие мышечные дистрофии (Горбунова В.Н. и др., 2009; Иллариошкин С.Н. и др., 2010).

Информация, полученная в ходе генетико-эпидемиологических исследований, служит базой для создания специализированных региональных регистров. Регистры наследственной патологии позволяют осуществлять активную диспансеризацию отягощенных семей, а также планировать объем медико-генетического консультирования в отдельных регионах (Барышникова Н.В., 2002; Амелина С.С., 2006; Козулина Е.А., 2006; Кириллов А.Г., 2008; Хидиятова И.М., 2008; Максимова Н.Р., 2009; Catherine L. Bladen., 2013; David Sagado., 2015). ПМДД/Б — наиболее частая и тяжелая форма нервно-мышечной патологии. В настоящее время установлена зависимость клинической реализации ПМДД/Б с мутациями в гене дистрофина, и описаны около 1000 мутаций в гене дистрофина (Alessandra Ferlini., 2012; Barzagar M., 2015).

Несмотря на изученность проблемы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики ПМДД/Б в мире в настоящее время имеется ряд нерешенных аспектов этой проблемы, требующих дальнейшего изучения. В Республике Узбекистан исследования, посвященные изучению клинико-неврологических и молекулярно-генетических особенностей ПМДД/Б до настоящего времени не были проведены, что явилось обоснованием изучения данной проблемы.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы в Ташкентском педиатрическом медицинском институте - прикладного гранта АДСС 15.26.7 «Разработка алгоритма комплексной диагностики мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера на основе анализа клинико-молекулярно-генетических корреляций, характерных для регионов Республики Узбекистан» (2014-2017 гг.).

**Цель исследования:** оценить молекулярно-генетические аспекты и клинико-неврологические особенности прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера и разработать стратегии медико-генетического консультирования для ранней диагностики и профилактики ПМДД/Б в Узбекистане.

**Задачи исследования:**

изучить частоту встречаемости ПМДД/Б в регионах Республики Узбекистана по обращаемости пациентов в республиканский скрининговый центр в сравнительном аспекте с учетом родственных браков;

определить клинико-неврологические и параклинические характеристики детей с ПМДД/Б;

оценить уровень интеллектуального развития у детей с ПМДД/Б;

изучить спектр мутаций в гене дистрофина, характерных для Узбекистана, определить частоту носительства мутантного гена родственниц больного по материнской линии;

провести корреляционный анализ между клинической формой заболевания и молекулярно-генетическим дефектом;

разработать и внедрить в практику оптимальную схему проведения медико-генетического консультирования и методов профилактики ПМДД/Б в Республике Узбекистан;

создать электронную базу данных семей высокого риска развития прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера в Республике Узбекистан;

оптимизировать терапевтическую схему лечения детей ПМДД/Б.

**Объектом исследования** явились 310 пациентов мужского пола с ПМДД/Б, обратившихся в отделение медико-генетического консультирования Республиканского центра «Скрининг матери и ребёнка» из разных регионов Узбекистана. В группу ретроспективного обследования вошли 75 детей, обратившихся за период 2006-2010 гг. Проспективное исследование проведено среди 235 пациентов, обратившихся в период с 2011 по 2017 гг.

**Предмет исследования** данные клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных исследований, 160 образцов ДНК, из них 99 образцов ДНК больных ПМДД/Б и 61 образец ДНК родственниц больных по материнской линии.

**Методы исследования.** Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы: клинико-неврологический, генеалогический, биохимический, инструментальные методы исследования, тестирование с применением матрицы Равена, молекулярно-генетический анализ больных с ПМДД/Б и их родственниц, а так же статистические методы.

**Научная новизна** исследования заключается в следующем:

обоснована комплексная диагностика с использованием клинических, биохимических, параклинических и молекулярно-генетических исследований больных с ПМДД/Б;

доказаны мутации в гене дистрофина для регионов Узбекистана и установлено гетерозиготное носительство заболевания;

определена специфичность дистальных и протяженных мутаций в гене дистрофина и клинико-генетическая корреляция ПМДД/Б для регионов Узбекистана;

разработан эффективный механизм профилактики, медико-генетического консультирования и методов пренатальной диагностики ПМДД/Б в Республике Узбекистан;

доказана эффективность применения в комплексном лечении препаратов

левокарнитина, кортексина и мемантина гидрохлорида с целью улучшения двигательной функции и интеллектуальных способностей детей с ПМДД/Б.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

изучение мутаций в гене дистрофина позволило оптимизировать метод прямой ДНК-диагностики ПМДД/Б в выборке больных нашей страны;

данные, полученные в результате работы, позволили проводить пренатальную ДНК-диагностику и дифференциальные, пресимптоматические методы выявления ПМДД/Б в отягощенных семьях;

установлены клиничко-неврологические, интеллектуальные и молекулярно-генетические особенности больных с ПМДД/Б в Узбекистане с целью оптимизации алгоритма диагностики и адекватной терапии.

**Достоверность результатов исследования** обоснована применением в работе теоретического подхода и методов, методической правильностью ведения научных исследований, достаточностью количества больных, проведением современных, дополняющих друг друга, клиничко-неврологических, генеалогических, биохимических, инструментальных методов исследования, тестирования с применением матрицы Равена, изучением молекулярно-генетических аспектов прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера и специфичностью новых подходов к их диагностике, заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в изучении клиничко-неврологических особенностей ПМДД/Б, а также проведении молекулярно-генетического исследования гена дистрофина у больных, что в свою очередь позволило оптимизировать алгоритм диагностики, дифференциальной диагностики и профилактики ПМДД/Б.

Практическая значимость работы заключается в изучении клиничко-генетической корреляции, позволившей улучшить тактику ведения больных с ПМДД/Б. По данным исследования интеллектуальной и двигательной функций у детей с ПМДД/Б нами была оптимизирована схема терапевтического вмешательства. С целью улучшения мышечной силы, двигательной функции в комплекс традиционного лечения был назначен препарат левокарнитин, а для улучшения интеллектуальных способностей – кортексин, мемантина гидрохлорид.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов исследования клиничческих и молекулярно-генетических аспектов прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера и новых подходов к их диагностике были утверждены:

-методические рекомендации: «Алгоритм диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера» (справка Министерства здравоохранения №8н-м/165 от 01 ноября 2016 года). Данные методические рекомендации позволили разработать дальнейшие этапы диагностических исследований прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера;

-методические рекомендации «Использование метода ультрасонографии в оценке степени поражения мышечной ткани у детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями Дюшенна и Беккера» (справка Министерства здравоохранения №8н-р/75 от 06 апреля 2018 года). Разработанные методические рекомендации позволили провести с помощью метода ультрасонографии раннюю диагностику и сравнительную дифференцировку развития прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера у детей.

-методические рекомендации «Метаболическая коррекция двигательных и интеллектуальных нарушений у детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями Дюшенна и Беккера» (справка Министерства здравоохранения №8н-р/76 от 06 апреля 2018 года). Данные методические рекомендации позволили провести метаболическую коррекцию двигательных и интеллектуальных нарушений у детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями Дюшенна и Беккера;

Полученные научные результаты исследования молекулярно-генетических аспектов и клиничко-неврологических особенностей прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера, профилактики и улучшения их диагностики внедрены в клиническую практику, в частности в клиническую практику Республиканского центра «Скрининг матери и ребенка», Кашкадарьинского, Самаркандского, Наманганского областных центров «Скрининг матери и ребенка»; Ташкентского областного многопрофильного детского медицинского центра; Кашкадарьинской областной многопрофильной детской больницы (справка Министерства здравоохранения №8н-р/75 от 06 апреля 2018 года).

**Апробация результатов работы.** Результаты диссертационной работы обсуждены на 10 научных конференциях, в том числе на 5 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 42 научная работа, из них 17 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 13 - в республиканских и 4 – в зарубежных изданиях, получены 3 свидетельства для программ ЭВМ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, пяти глав результатов исследования, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, описаны объект и предмет исследования, показано соответствие научной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные подходы к диагностике и изучению проблемы клинического полиморфизма прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера»** дан обзор литературы. В обзоре приведены научно-практические сведения об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях ПМДД/Б, а также изложены данные генетических исследований, описаны методы инструментальной диагностики ПМДД/Б, преимущества и недостатки, а также подходы к терапии и профилактике.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования молекулярно-генетических аспектов прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера в различных регионах»** приведены основные материалы и методы исследования. Исследовательская работа основана на проспективном и ретроспективном наблюдении 310 пациентов мужского пола с псевдогипертрофическими формами прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера. В ретроспективное исследование вошли 75 детей, обращавшихся в отделение медико-генетического консультирования Республиканского центра «Скрининг матери и ребёнка» (г. Ташкент) за период 2006-2010 гг. Проспективное исследование проводилось среди 235 пациентов, обратившихся в период с 2011 по 2017 гг.

По регионам республики высокий процент обращаемости по данному заболеванию наблюдался в Кашкадарьинской (10,6%), Сурхандарьинской (10,3%), Ферганской (9,7%), Хорезмской (7,7%) областях.

В результате проведенных обследований ПМДД диагностирована у 288 пациента (93%), ПМДБ у 22 больных (7%)  $P < 0,05$ . При анализе анамнестических данных в 34 случаях брак был родственным, что составило 11%. В зависимости от распространения родственных браков по регионам нам удалось установить, что наибольший процент встречался в Ташкентской, Кашкадарьинской, Хорезмская и Сурхандарьинской областях. 23,5% больных из Кашкадарьинской области были из семей с родственными браками.

Всем больным проводился клинико-анамнестический, генеалогический анализ, биохимический анализ крови (уровень КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ), электромиографические, эхокардиографические исследования, экспериментально-психологическое тестирование с применением матрицы Равена (тест интеллекта), ультразвуковая диагностика мышечной ткани и молекулярно-генетический анализ больных с ПМДД/Б и их родственников.

Молекулярно-генетическая часть данной работы выполнена в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий НИИГ и ПК МЗ РУз.

Молекулярно-генетическое обследование проводилось методами прямой и косвенной ДНК-диагностики. Прямая ДНК-диагностика проводилась путем детекции 20 частых делеций гена дистрофина больным и беременным из отягощенных по ПМДД/Б семей, вынашивавших плод мужского пола. Косвенная ДНК-диагностика проводилась с исследованием внутригенных высокополиморфных маркеров, расположенных в 45-м (STR-45), 49-м (STR-49), 50-м (STR-50) интронах гена для определения носительства мутантного гена среди родственниц пробанда.

В третьей главе диссертации **«Клиническая и параклиническая характеристика прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера»** представлены данные анамнестического, неврологического, инструментального (ЭКГ, ЭхоКГ, ЭМГ, УЗИ мышц нижних конечностей) исследование. При анализе родословных пациентов с ПМДД/Б (284 семьи) было выявлено, что в 75,3% (214 семей) преобладают семейные случаи заболевания и в 24,7% (70 семей) мутации *de novo*, что согласовывалось с литературными данными. Среди пациентов также встречались сибсы-близнецы (однойяцевые) – 4 семьи: в 2-х семьях проведенная ДНК-диагностика выявила одинаковые мутации в гене дистрофина у сибсов из одной семьи.

При анализе акушерского анамнеза было установлено, что в 32,4% случаев беременность протекала на фоне анемии, в 10,8% - токсикоза, 10,8% матерей во время беременности перенесли ОРВИ. Обострение хронических заболеваний во время беременности зарегистрированы у 2,7% матерей больных детей. Возраст матери на момент рождения ребенка с ПМДД/Б в среднем составил  $26,0 \pm 0,85$  лет.

Было отмечено, что в большинстве случаев дети были рождены от 2 и 3 беременности ( $2,2 \pm 0,19$ ) или 2-3 родов ( $2,15 \pm 0,17$ ).

Анализ становления у детей психомоторных навыков показал, что 48,6% детей поздно начинали удерживать голову, 51,3% начинали сидеть после 9 месяцев. Психомоторное развитие в 35,1% случаев не соответствовало возрастной норме ещё до дебюта проявлений ПМДД/Б.

В ходе обследования 310 пациентов были подразделены на две нозологические группы: 1 группу составили – 288 (93%) пациент с ПМДД, вторую группу составили 22 больных (7%) с ПМДБ.

Также были обследованы дети из группы высокого риска реализации ПМДД/Б. Так в первой группе из семей, отягощенных по ПМДД, у 11 детей (3,8%) без видимых клинических проявлений отмечалось повышение уровня КФК в крови. Во 2 группе из семьи, отягощенной по ПМДБ, выявлен 1 ребенок из группы риска, что составило 5%.

Возраст проявления первых симптомов заболевания в виде двигательных нарушений у детей с ПМДД составил в среднем  $3,5 \pm 1,1$  года, лишь в единичных наблюдениях –  $4,5 \pm 1,2$  года. Диагноз ПМДД у большинства больных (94,3%) был поставлен в возрасте 5-6,5 лет, и только в

11 случаях (3,8%) диагноз был поставлен в возрасте 2 лет на преклинической стадии с использованием методов биохимической и молекулярно-генетической диагностики.

В зависимости от тяжести миопатического процесса пациенты с ПМДД разделены на V подгрупп: I подгруппа – доклиническая стадия (возраст до 2 лет) – 11 детей (3,9%); II подгруппа – стадия начальных проявлений заболевания (могут прыгать и бегать), возраст которых составил 3-5 лет – 60 случаев (20,8%); III подгруппа – стадия компенсации (не могут прыгать и бегать, могут ходить и самостоятельно встать с пола), возраст которых составил 6-7 лет – 96 наблюдений (33,3%); IV подгруппа – стадия субкомпенсации (могут ходить, не могут самостоятельно встать с пола), возраст которых составил 8-10 лет – 93 больных (32,3%); V – подгруппа стадия декомпенсации (не ходят, не могут самостоятельно встать с пола, не могут самостоятельно сидеть), возраст которых составил 11-19 лет – 28 больных (9,7%).

Характеризуя клинические проявления ПМДД, определена прямая корреляция между возрастом пациента и стадией заболевания. Установлено, что манифестация двигательных нарушений приходилась на средний возраст в  $3,5 \pm 1,1$  года. У 249 мальчиков (86,4%) выявлены псевдогипертрофии в проксимальных отделах конечностей, симптом «крыловидных лопаток» отмечен у 244 (84,7%) пациентов, вспомогательные приемы Говерса использовали 224 (77,7%) пациента даже на начальных стадиях миопатического процесса.

У 21 обследованных детей с ПМДБ клиническая картина в 71,4% случаев (15 детей) характеризовалась начальными стадиями проявления в виде слабости и гипотрофией мышц тазового пояса и бедер, псевдогипертрофией икроножных мышц, поясничным гиперлордозом, затруднениями при беге и подъеме с пола («приемы миопата»). У 6 пациентов отмечалась поздняя стадия заболевания, где к имеющимся проявлениям присоединялись слабость и гипотрофия плечевого пояса, затруднение при ходьбе.

У детей с ПМДД клиническая картина имела отличительные особенности от детей с ПМДБ, так у них достоверно чаще встречалось отставание в физическом развитии (почти в 7 раз;  $P < 0,01$ ), деформация скелета (почти в 3 раза чаще;  $P < 0,01$ ). Нарушение передвижения отмечалось у 77,7% детей с ПМДД, что почти в 3 раза чаще чем при ПМДБ (против 21,1%;  $P < 0,01$ ); почти в 3 раза чаще по сравнению с детьми с ПМДБ отмечалась невозможность самостоятельно вставать (31,1% против 10,5%;  $P < 0,05$ ). У 96,8% детей при ПМДД отмечалась деформация скелета в виде лордоза и сколиоза, грудной клетки и деформации стоп, этот показатель в 3,1 раза превышал значение этого показателя при ПМДБ.

Наличие контрактуры в голеностопных суставах отмечалось у 84% детей при ПМДД, тогда как у детей при ПМДБ частота встречаемости контрактуры составила 15,8% ( $P < 0,01$ ). Также значительно чаще у детей с

ПМДД отмечалась гипотрофия и слабость проксимальной мускулатуры верхних конечностей (62,7% против 21,1%;  $P<0,05$ ).

Отличительной особенностью клинической картины ПМДД от ПМДБ было наличие псевдогипертрофии икроножных, дельтовидных и ягодичных мышц (100%, 21,1% и 47,4% против 97,5%, 7,3% и 26,3% соответственно;  $P<0,05$ ).

Исследование мышечной силы необходимо для оценки текущего клинического статуса пациента и дальнейшего прогноза, а также мониторинга эффективности физиотерапевтической и медикаментозной коррекции у больных с ПМДД. У детей с ПМДД суммарный балл мышечной силы был достоверно ниже и составил в среднем  $3,4\pm 0,2$  балла, а при ПМДБ –  $4,5\pm 0,3$  балл ( $P<0,05$ ). Общий балл показателя двигательной активности по шкале Скотта у детей с ПМДД составил  $32,8\pm 0,3$  балла, а общий балл детей с ПМДБ был выше в 1,2 раза и составил  $38,5\pm 0,2$  балла ( $P<0,05$ ).

У детей с ПМДД и ПМДБ установлен достоверный дисбаланс биохимических показателей, однако при ПМДБ этот дисбаланс был менее выражен и достоверно отличался от показателей при ПМДД (табл. 1).

**Таблица 1**

**Сравнительные показатели активности сывороточных ферментов у больных с ПМДД и ПМДБ**

Показатели	ПМДД	ПМДБ
КФК, у/л	$8325,2\pm 337,0$	$4208,9\pm 1267,1^*$
ЛДГ, у/л	$1913,5\pm 49,8$	$1445,2\pm 205,9^*$
АсТ, мЕ/л	$210,8\pm 9,9$	$165,8\pm 32,7^*$
АлТ, мЕ/л	$298,2\pm 22,5$	$228,9\pm 33,3^*$

Примечание: \* - достоверность данных между группами ( $P<0,05$ )

У 234 детей выявлены изменения на ЭКГ, из них у 216 детей с ПМДД и у 18 детей с ПМДБ. Так из патологических изменений на ЭКГ синусовая аритмия отмечалась у 73,5% детей, из них у 76% с ПМДД и у 41% при ПМДБ. У 56,2% пациентов выявлены нарушения проводимости в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ), причем при ПМДБ эти изменения были зарегистрированы только у 31,8% детей.

У детей с ПМДД нарушение процессов ранней реполяризации желудочков отмечалось у 205 больных, изменения в четырех отведениях (отрицательный зубец Т в отведениях V2, V3, III, AVF). Кроме того, у 59 детей (20,4%) выявлено укорочение интервала PQ и у 58 пациентов (20,1%) удлинение интервала QT, что может свидетельствовать об изменении не только проводящей системы сердца, но и сократительной функции миокарда. У 38 детей (10%) на ЭКГ выявлены признаки гипертрофии левого желудочка, из них у 12,5% при ПМДД и у 9% - при ПМДБ. Гипертрофия левого желудочка на данном этапе развития заболевания является результатом компенсаторных механизмов миокарда, протекающих в сочетании с псевдогипертрофиями скелетных мышц.

Таким образом, перечисленные выше изменения ЭКГ свидетельствуют об изменениях проводящей системы сердца, псевдогипертрофии и снижении сократительной функции миокарда с развитием фиброза эндокарда.

При проведении ЭхоКГ у 67 пациентов были выявлены признаки кардиомиопатических изменений миокарда, которые при ПМДБ прогрессировали медленнее, чем при ПМДД. У пациентов с ПМДД в 25% были обнаружены дополнительные хорды в полости левого желудочка сердца, которые отсутствовали у больных с ПМДБ.

Для определения степени денервации и характера повреждения мышцы была проведена игольчатая ЭМГ у больных. Изменения на игольчатой ЭМГ выявлены у всех больных с ПМДД/Б (табл.2), что подтверждало первично-мышечный характер поражения. Характеристика потенциала двигательных единиц (ПДЕ) указывала на уменьшение длительности ПДЕ, увеличение полифазности потенциалов, снижение амплитуды ПДЕ, спонтанную активность в виде потенциалов фибрилляции.

**Таблица 2**

**Результаты электромиографического исследования обследованных детей (n=103)**

ЭМГ показатели	ПМДД n=82		ПМДБ n=21	
	Абс.	%	Абс.	%
Уменьшение длительности ПДЕ до 25%	-		17	80
Уменьшение длительности ПДЕ 25-50%	82	100	4	20
Потенциалы фибрилляций	+++		++	
Положительные острые волны	+++		+	
Полифазность потенциалов до 25%	47	57,3	7	33,3
Полифазность потенциалов 25-50%	35	42,6	14	66,6
Снижение амплитуды ПДЕ до 50%	11	13,4	9	42,8
Снижение амплитуды ПДЕ больше 50%	71	86,5	12	57,14
ПДЕ с повышенной амплитудой	8	9,7	14	66,6

При ПМДД в отличие от ПМДБ было определено большое количество низкоамплитудных потенциалов фибрилляций, которые возникали в результате денервации функционально неспособных мышечных волокон. Появлялись положительные острые волны в результате гибели мышечных волокон. В гипертрофированных мышцах возникали псевдомиопатические разряды в виде групп фибрилляций. При ПМДБ отмечалась малая спонтанная активность с преобладанием потенциалов фибрилляций. Положительные острые волны определялись редко.

Методом ультрасонографии мышц нижних конечностей было обследовано 47 пациентов с ПМДД/Б. В исследуемой группе пациентов изменения, характерные для миопатий, были определены у 23 (49%)

пациентов в возрасте от 8 лет до 13 лет, которые более выражены были в икроножных, двухглавых мышцах бедер и семимембранозных мышцах, что проявлялось увеличением их в объеме, диффузном мелкозернистом повышении эхогенности и невозможности визуализации эпимизиума и кортикального слоя костной ткани (рис. 1). Отмечалось включение в патологический процесс камбаловидных и семитендиозных мышц. У исследуемых больных также прослеживались изменения в ахилловых сухожилиях. Отмечалась нечеткость их контуров, диффузного характера повышение эхогенности, уменьшение площади поперечного сечения. 11 (23%) пациентов были в возрасте от 5 лет и до 7 лет. Изменения в двухглавых мышцах бедра, в семимембранозных и семитендиозных мышцах не имели специфического характера (рис. 2).



**Рис.1. Ультразвуковые изображения двухглавой мышцы у пациента с мышечной дистрофией Дюшенна в возрасте от 8 лет до 13 лет.**



**Рис.2. Ультразвуковые изображения двухглавой мышцы у пациента с мышечной дистрофией Дюшенна в возрасте от 5 лет до 7 лет.**

В их проекции визуализировались утолщение и повышение эхогенности перимизия, мелкие очаги умеренного повышения эхогенности мышечной ткани. В икроножных мышцах отмечалось увеличение их объема, диффузного характера повышение эхогенности мышечной ткани. Архитектоника ее не прослеживалась. Структура и эхогенность камбаловидных мышц, ахилловых сухожилий не были изменены.

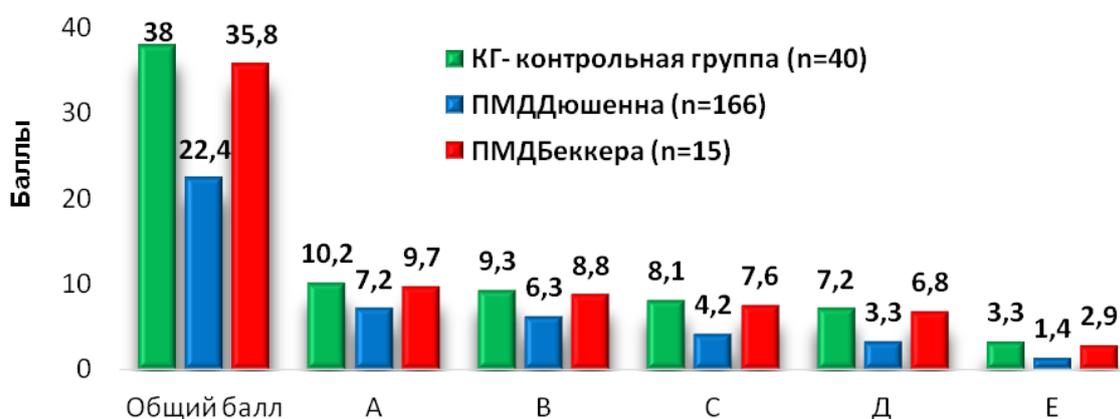
У пациентов от 12 лет до 15 лет (28%) изменения отмечались во всех группах исследуемых мышц, на фоне неравномерного повышения их эхогенности. Но прослеживалась архитектоника мышечной ткани на фоне утолщения и повышения эхогенности ее эпимизиема и перимизиема.

Проведенный анализ выявил среднюю степень корреляционных связей между выраженностью структурных нарушений и возрастом больных ( $R=0,32$ ;  $p<0,05$ ). Отмечалось соответствие между клинической оценкой тяжести заболевания и выраженностью патологических изменений в мышечной ткани ( $R=-0,55$ ;  $p<0,67$ ). При проведении корреляционного

анализа между выраженностью структурных нарушений в мышцах, длительностью заболевания и мышечной силой установлены сильные взаимосвязи (соответственно  $R=0,62$ ;  $p<0,01$ ;  $R=0,73$ ;  $p<0,01$ ). Данный факт может служить определенным критерием, опосредованно характеризующим наличие изменений в мышечной ткани. Характерны диффузного характера гомогенные, мелкозернистые изменения. Отмечается повышение эхогенности мышечной ткани, диффузного характера.

Таким образом, при ПМДД/Б мышечные дистрофии, характеризующиеся диффузной, мелкозернистой гиперэхогенностью, с потерей архитектоники мышечной ткани, с отсутствием дифференцировки между кортикальным слоем костной ткани и мышечных фасций, хорошо распознаются при ультразвуковом исследовании, даже на ранних стадиях заболеваний.

В четвертой главе «Интеллектуальное развитие детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями Дюшенна/Беккера» для оценки интеллектуального уровня 166 больным с ПМДД и 15 больным с ПМДБ выполнено экспериментально-психологическое тестирование с применением матрицы Равена (тест интеллекта). Контрольную группу составили здоровые дети без неврологической патологии аналогичного возраста. Установлено, что средние оценочные показатели по типам заданий у детей с ПМДД были значительно ниже, чем при ПМДБ, показатели ПМДБ не достоверно отличались от контрольной группы, полученные данные представлены на рисунке 3. Как видно из диаграммы в сериях С, D, E у детей с ПМДД средние оценочные показатели достоверно отличались от показателей контрольной группы ( $4,2\pm 0,14$ ,  $3,3\pm 2,3$ ,  $1,4\pm 1,1$  балла против  $8,1\pm 0,68$ ,  $7,2\pm 0,58$ ,  $3,3\pm 0,78$  балла соответственно;  $P<0,05$ ). Проведенное исследование показало, что у детей с ПМДД высокий и выше среднего уровень интеллекта не регистрируется, тогда как у детей с ПМДБ – у 31,6%.



**Рис. 3. Уровень IQ по результатам теста Равена у детей старше 9 лет в зависимости от клинической формы ПМД ( $p<0,05$ ).**

Средний уровень наблюдался у 52,6% детей ( $P<0,01$ ), тогда как показатели интеллекта ниже среднего регистрировались у 15,8% детей ( $P<0,01$ ) с ПМДБ. По данным, полученным в ходе применения теста Равена, можно судить о низком уровне невербального интеллекта, что соответствует

лёгкой степени слабоумия, которая встречалась у 6,6% детей с ПМДД, у детей с ПМДБ эта степень интеллекта не регистрировалась. Умственная отсталость различной степени (от пограничной интеллектуальной недостаточности до слабоумия) развивалась у 71 (43%) больных с ПМДД.

Данные исследования подтверждают литературные данные о необходимости проведения тестов для определения уровня интеллектуального развития с целью дальнейшей медикаментозной и педагогической коррекции умственного развития и интеллектуальной недостаточности у детей с ПМДД.

В пятой главе диссертации «Показатели молекулярно-генетических исследований и их влияние на клиническое течение прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера» дана оценка мультиплексной ПЦР-диагностики, косвенной ДНК-диагностики, секвенирования гена дистрофина, а также результаты проведения пренатальной молекулярно-генетической диагностики в семьях высокого риска по рождению детей с ПМДД/Б.

Прямая ДНК-диагностика проведена 99 пациентам с ПМД Д/Б из 86 семей, 92 (92,9%) пациентам с ПМД Дюшенна, 7 (7,1%) пациентам – с ПМД Беккера. Анализ проводился по 20 экзонам гена дистрофина - промоторная область, 3, 4, 6, 8, 13, 17, 19, 32, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 60 экзоны.

По результатам молекулярной диагностики у 35 пациентов (35,4%) из 32 семей (37,2%) делеции не обнаружены, а у 64 пациентов (64,6%) из 54 семей (62,8%) были выявлены делеции гена дистрофина различной длины – от одного до девяти экзонов: в 70,4% семьях верифицировались протяжённые делеции (44 пациента), делеции одного экзона встречались в 29,6% семьях (20 пациентов). Основной делеционный спектр располагался в дистальной части гена дистрофина – 3'-конце (делеции 40-60 экзонов), что составило 78,1% (42 семьи, 50 пациентов). По результатам генеалогического опроса выявлено 5 семей, в которых родители состояли в родственных браках, что составило около 6,2% от общего количества обследуемых семей, делеции выявлены в 4 случаях близкородственных браков (80%). Соответственно неродственные браки составили 93,8% (76 семей), делеции выявлены в 59,2% случаев (45 семей) (рис.4).

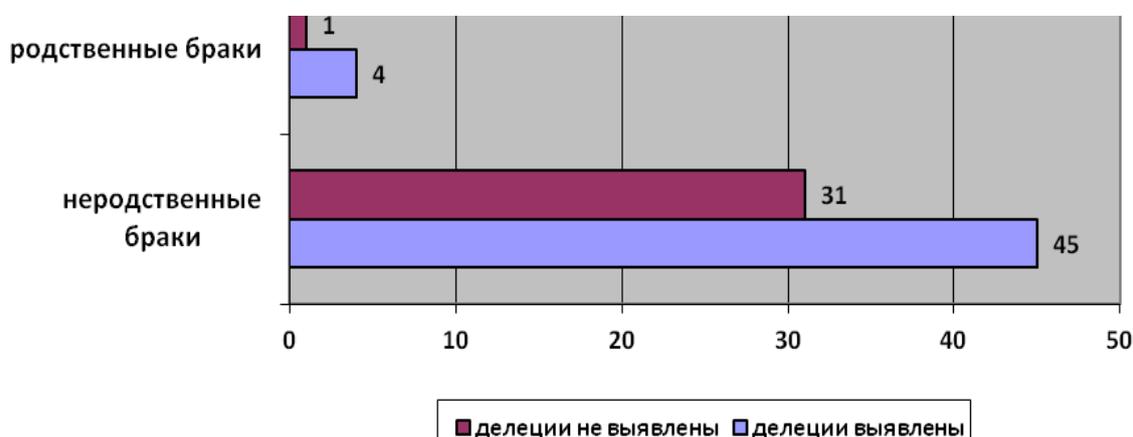


Рис. 4. Частота родственных браков в семьях с ПМД Д/Б

Мутации гена дистрофина, обнаруженные в 4 семьях с родственными браками, характеризовались делециями одного экзона в дистальном районе 3'-конца (делеции 48, 50 и 53 экзонов), причем в 3 семьях мышечная дистрофия Дюшенна определялась в данном поколении впервые. Мутаций *de novo* в наших исследованиях встречались почти в 2 раза реже по сравнению с выявляемостью семейных случаев заболевания заболеваний по «горячим точкам» гена дистрофина (32,6% против 67,4%).

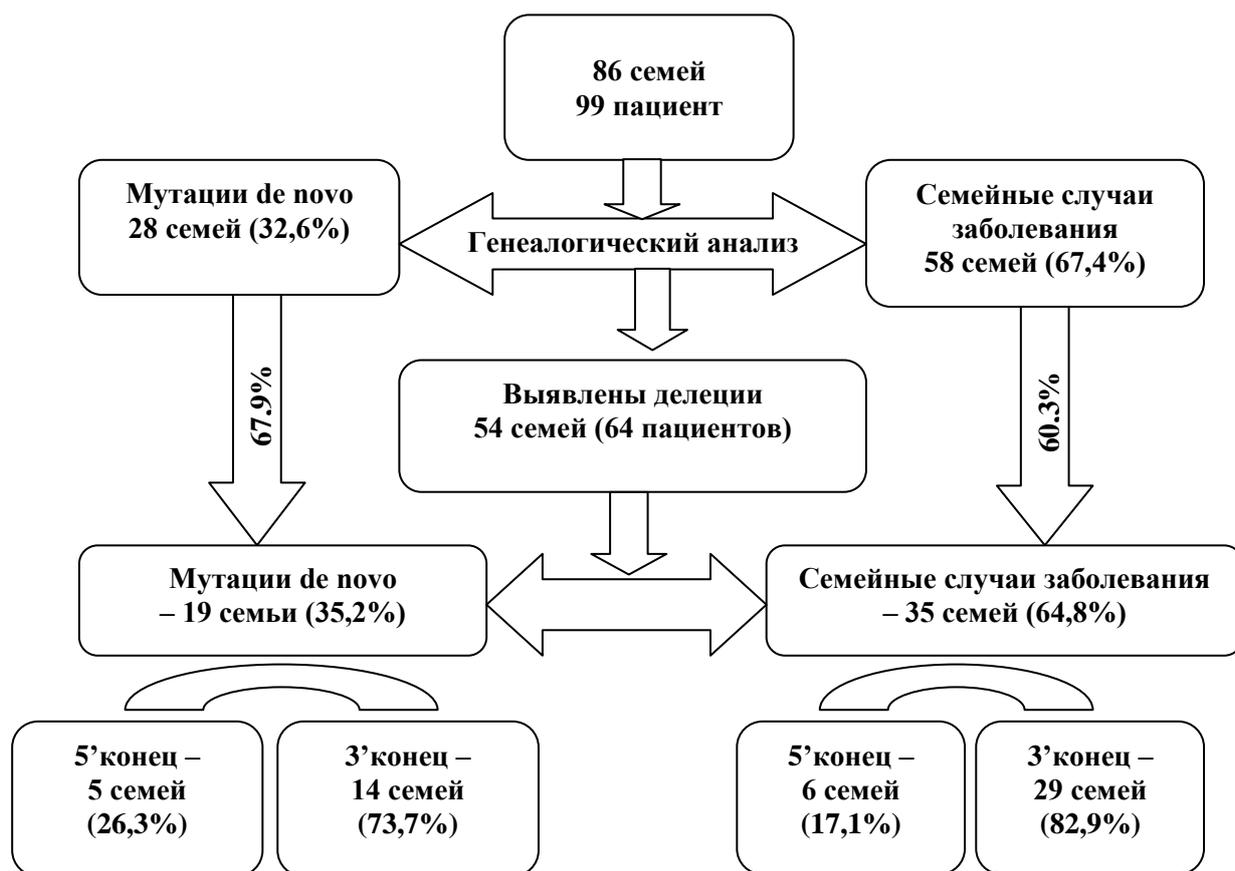
При спорадических случаях и семейных формах в большинстве случаев чаще выявлялись делеции в дистальной части гена дистрофина – 3'-конце (делеция 40-60 экзонов), почти в 3,6 раз чаще по сравнению с частотой встречаемости проксимальных делеции гена дистрофина в 5'-конце (делеции 3-19 экзонов) (рис. 5).

При анализе делеций наиболее часто выявлялись делеции в дистальной части гена дистрофина, что составляло 79,6% от всех выявленных мутаций в семьях: 50 экзон – в 24 случаях, 51 экзон- в 22 случаях, 52 экзон – в 16 случаев, 48 экзон – в 17 случаях, 53 экзон – в 11 случаях; 32 экзон – 1; 42 экзон – 1; делеций промоторной зоны и 60 экзона не было выявлено. При проксимальных мутациях чаще встречались делеции 19 (в 7 случаях), 6 (в 7 случаях), 4 (в 6 случаях) и 17, 13, 8 в равных количествах (в 5 случаях соответственно) экзонов.

При сопоставлении данных прямой ПЦР диагностики в зависимости от клинических форм ПМД нами было установлено, что из 92 детей с ПМДД у 32 делеции (34,8%) не обнаружены, среди 7 детей с ПМДБ у 3-х детей (42,9%). Из 86 семей в 94,2% случаях (81 семья) отмечалась ПМДД, а в 5,8% (5 семей) ПМДБ. В 29 семьях с ПМДД делеция не выявлена, что составило 35,8%, а среди 5 семей с ПМДБ – 60% (3 семьи). Основной делеционный спектр у пациентов с ПМДД/Б располагался в дистальной части гена дистрофина, что составило 71,8% (46 пациентов; 41 семья), в проксимальной части – 21,8% (14 пациентов; 11 семей).

Установление мутации *de novo* также имело свою отличительную характеристику в зависимости от клинических форм ПМДД/Б, так при ПМДД семейные случаи были зарегистрированы у 32,6% пациентов (30 больных), тогда как при ПМДБ они отмечались в 2,6 раз чаще и составили 85,7% (6 больных). При сопоставлении частоты встречаемости мутации *de novo* в семьях больных ПМДД установлено почти 3-х кратная преобладание при сравнении с ПМДБ.

Выявлена корреляционная связь клинических симптомов и расположения делеций гена дистрофина. Так, при проксимальных делециях отмечалась прямая взаимосвязь со сроком манифестации и выраженностью двигательных нарушений, в частности таких как ранее присоединение контрактур коленных и голеностопных суставов. Корреляционной связи клинических проявлений в зависимости от происхождения мутации (*de novo* и семейные случаи) и протяженностью делеций установлены не были.



**Рис. 5. Соотношение мутаций de novo и семейных случаев заболеваний по «горячим точкам» гена дистрофина.**

Косвенная ДНК-диагностика с применением внутригенных высокополиморфных маркеров, расположенных в 45-м (STR-45), 49-м (STR-49), 50-м (STR-50) интронах гена, была проведена 61 родственнице из 21 семьи, отягощённой по ПМДД/Б. Из 21 семьи в 33,3% (7 семей) при проведении прямой ДНК-диагностики делеции в гене дистрофина не были выявлены, в 14,3% (3 семьи) – были выявлены делеции в 5'-конце, в 52,4% (11 семей) – были выявлены делеции в 3'-конце.

Проведен анализ сцепленности STR-45 STR-49 и STR-50 локусов с делецией экзонов гена DMD: всего исследовано 26 здоровых хромосом без делеций (13 неродственных женщин) и 43 хромосом больных с делецией гемизигота по STR. Выявлена явная тенденция к увеличению уровня гетерозиготности женщин по STR45, с наличием делеции X-хромосом по сравнению с женщинами с отсутствием делеции X-хромосом. Уровень гетерозиготности STR45 в X хромосомах с отсутствием делеции составил 23,1%, а в группе с наличием делеции 41,9% ( $\chi^2=2,5$ ;  $P=0,1$ ;  $OR=2,4$ ; 95% CI 0,8028- 7,175). Различие в индексе гетерозиготности по локусу STR49 в X хромосомах с и без делеции оказалось значимым, и составило 34,9% и 11,5%, соответственно ( $\chi^2=4,6$ ;  $P=0,03$ ;  $OR=4,1$ ; 95% CI 1,058-15,9). Уровень сцепленности гетерозигот по локусу STR49 с делецией экзонов гена DMD оказался в 4,1 раз значимо выше по сравнению с гетерозиготами данного локуса с отсутствием делеции. Частота полиморфного локуса STR50 в X

хромосомах с наличием и отсутствием делеции составила 23,2% и 15,4%, соответственно ( $\chi^2=0,6$ ;  $P=0,4$ ;  $OR=1,7$ ; 95% CI 0,464-5,987). При этом различие в частоте в сравниваемых группах X хромосом оказалось недостоверным (табл.3).

**Таблица 3**

**Частота распределения делеции экзонов гена DMD и STR в группах пациентов**

<b>Всего информативных результатов по STR</b>	<b>STR 45</b>	<b>STR 49</b>	<b>STR 50</b>	<b>Всего</b>
X хромосомы с отсутствием делеции	6 (23,1%)	3 (11,5%)	4 (15,4%)	26 хром
X хромосомы с наличием делеции	18 (41,9%)	15 (34,9%)	10 (23,2%)	43 хром

Как видно из таблицы, выявлена тенденция к увеличению уровня гетерозиготного состояния в хромосомах с наличием дистальных мутации по сравнению с проксимальными ( $\chi^2=1,8$ ;  $p=0,2$ ). Из обследованных 12 женщин носительниц проксимальной мутации у 7 (58,3%) выявлен гетерозиготный и у 5 (41,2%) гомозиготный генотип по STR 45. Гетерозиготность мультиаллельных STR-45 STR-49 и STR-50 локусов в подгруппах женщин с проксимальными и дистальными делециями гена дистрофина составила 22,7% и 77,3%, соответственно.

Для определения уровня информативности т.е., гетерозиготности динуклеотидного (CA)<sub>28</sub> повтора STR-45 гена дистрофина нами были исследованы 44 неродственных здоровых X-хромосом. Наблюдаемая частота гетерозиготности данного маркера составила – 59,1% (0,59; 26/44) (табл.4).

Для гетерозиготного генотипа полиморфизма STR-45 выявлено, что наблюдаемая частота гетерозигот ( $H_{obs}$ ) статистически значимо выше по сравнению с ожидаемым  $H_{exp}$  рассчитанной по закону Харди-Вайнберга (0,59 против 0,42%, соответственно,  $\chi^2=3,9$ ;  $p=0,049$ ). Коэффициент отклонения F фактической гетерозиготности от теоретической составил +0,4.

**Таблица 4**

**Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов по PХВ генетического маркера STR-45(CA)<sub>28</sub>**

Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	P
	Наблюдаемая $H_{obs}$	Ожидаемая $H_{exp}$		
-/-	0,41	0,5	0,34	0,049
-/+	0,59	0,42	1,6	
+/+	0,00	0,09	1,92	
Всего	1,0	1,0	3,9	

Таким образом, для STR-45 (CA)<sub>28</sub> показатель D оказался положительным, и находится >0. Значение H<sub>obs</sub> находится близко к показателю 0,6 что свидетельствует о высоком уровне информативности данного микросателлитного полиморфизма для выявления гетерозиготного носительства и пренатальной ДНК-диагностики в семьях высокого риска ПМДД/Б.

Микросателлитные полиморфизмные повторы (CA)<sub>24</sub> и (AC)<sub>16</sub> расположены соответственно в интронах 49 и 50 гена дистрофина. Эти полиморфизмы, также обладают определенным количеством-СА повторов (24 и 16 соответственно) наследующихся по законам Менделя. Было обнаружено, что полиморфизм STR-49(CA)<sub>24</sub> находится в сильном неравновесии по сцеплению с STR-50 (AC)<sub>16</sub> следовательно, и с микросателлитным полиморфизмом STR-45 (CA)<sub>28</sub>, что делает эти маркеры полезными, когда какой то из этих маркеров не окажется информативным.

В определении уровня гетерозиготности этих полиморфизмов также исследовались 44 неродственных X-хромосом. В обоих случаях рассчитанная фактическая частота гетерозигот составила 45,5% (0,45; 10/22). Проведенный на основании полученных данных подсчет уровня теоретической гетерозиготности, т.е., информативность данных мультиаллельных систем, в наших исследованных выборках, по уравнению Харди-Вайнберга составил по – 0,35. Как видно, для обоих полиморфизмов теоретическое количество гетерозигот статистически не значимо снижено по сравнению с фактическим (0,35 и 0,45, соответственно,  $\chi^2=1,9$ ;  $p=0,2$ ). Относительное отклонение фактической гетерозиготности от теоретической оказалось положительным и составило D=+0,3.

Гетерозиготность мультиаллельных локусов STR-45 (CA)<sub>28</sub>, STR-49 (CA)<sub>24</sub> и STR-50 (CA)<sub>16</sub> является маркером выявления носителей и пренатальной ДНК диагностики миопатий Дюшенна/Беккера в семьях высокого риска. Рассчитанный индекс суммарной теоретической гетерозиготности этих локусов составил 0,71. Это означает, что 71% женщин исследуемой выборки теоретически является информативным по одному из трех полиморфных маркеров для косвенной ДНК-диагностики. Однако, при совместном исследовании трех мультиаллельных полиморфных маркеров, эффективность выявления гетерозиготного носительства гена среди женщин составила 83,3% при этом, различие между суммарной ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозигот оказалось статистически незначимым.

Таким образом, выявлена положительная коррелятивная связь между носительством различных делеционных мутаций и гетерозиготным состоянием полиморфных локусов STR-45, STR-49 и STR-50. Гетерозиготный генотип STR-45 (CA)<sub>28</sub> является высоко информативным при выявлении гетерозиготных носительниц поврежденного гена дистрофина у родственниц больного ПМДД/Б в Узбекистане.

При отсутствии частых делеций по результатам прямой и косвенной ДНК-диагностики поиск мутаций может осуществляться методом секвенирования гена дистрофина.

В ходе исследования секвенирование гена дистрофина было проведено 2

больным ПМДД/Б. Показаниями для проведения секвенирования было наличие клинических симптомов и биохимических отклонений ПМДД/Б, а также первично-мышечных поражений по результатам ЭМГ исследований.

В результате секвенирования гена дистрофина в первом случае была обнаружена ранее описанная мутация - дупликация экзонов 3-7 в гене дистрофина в гемизиготном состоянии, приводящая к сдвигу «рамки считывания», что характерно для клинической формы заболевания ПМДД. Во втором случае выявлена ранее не описанная мутация С.4518+2Т>А в гене дистрофина в гемизиготном состоянии, приводящая к заменам в участках доноров сайтов сплайсинга.

Таким образом, секвенирование гена дистрофина является методом подтверждающей диагностики ПМДД/Б при наличии клинико-лабораторных признаков заболевания и отрицательных результатах, полученных в ходе использования доступных методов прямой и косвенной ДНК-диагностики.

На базе Республиканского центра «Скрининг матери и ребёнка» была проведена пренатальная инвазивная диагностика ПМДД/Б 7 беременным женщинам, вынашивавшим плод мужского пола, из семей высокого риска по данной патологии. Из них в 2 случаях биоматериал плода для дальнейшего ДНК-исследования был получен методом амниоцентеза и в 5 случаях был проведен кордоцентез.

По результатам ДНК-диагностики в 3 случаях (48,2%) у плодов были идентифицированы делеции в гене дистрофина с высоким риском клинической реализации заболевания после рождения, семьям было рекомендовано прерывание беременности по медико-генетическим показаниям. В остальных семьях у плодов мутации гена дистрофина обнаружены не были, беременность была пролонгирована и в последствии было проведено постнатальное обследование детей с целью подтверждения отсутствия мутаций в гене дистрофина.

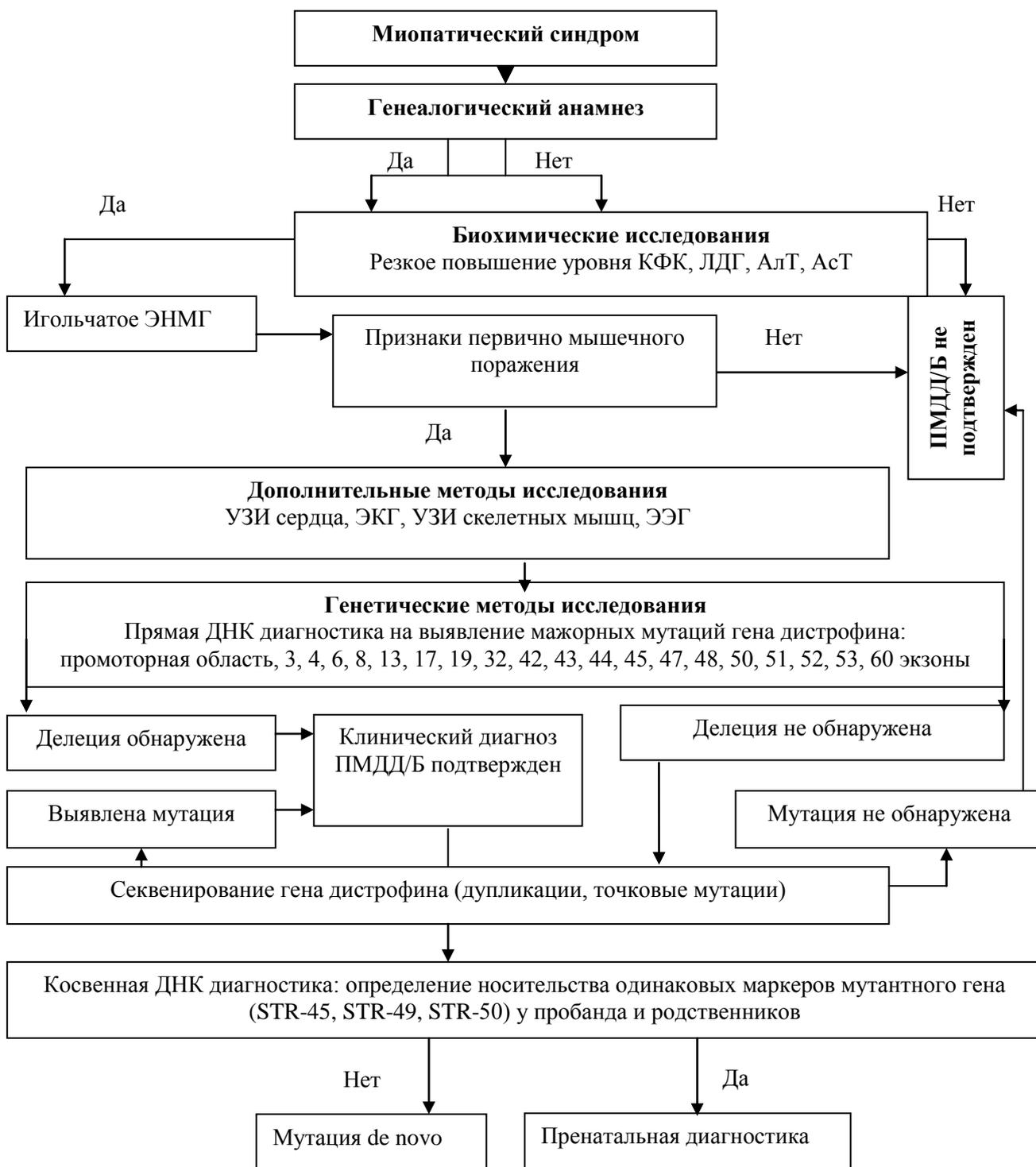
Проведение пренатальной диагностики в семьях высокого риска по ПМДД/Б позволило предупредить рождение больных детей и снизить инвалидизацию среди детей по данному заболеванию.

Данные результаты анализа клинико-молекулярно-генетических особенностей ПМДД/Б среди больных в популяции Узбекистана позволили разработать алгоритм диагностики ПМДД/Б (рис. 6), позволяющий диагностировать данное заболевание на ранних этапах.

Согласно критериям эффективности применения алгоритма диагностики ПМД Дюшенна у детей нами было установлено, что в основной группе наблюдалось достоверное укорочение сроков диагностики в 2,8 раза ( $P < 0,05$ ), так в основной группе среднее количество затраченных дней составило  $10,6 \pm 0,39$  дня, тогда как в группе сравнения сроки диагностики в среднем составили  $29,3 \pm 0,88$  дня. Данный алгоритм диагностики также был внедрён в региональные скрининг центры – Кашкадарьинской и Самаркандской области.

Компьютерная база данных «Электронная база данных по регистрации больных с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера в Узбекистане» создана в среде MS ACCESS и предназначена для ввода,

хранения, оценки результатов мониторинга и поддержки функционирования регистра больных с ПМДД/Б в Республике Узбекистан. Внедрение базы данных по регистрации больных с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера имеет ряд привилегий и эффективности применения.



**Рис. 6. Алгоритм диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна и Беккера**

В шестой главе «Коррекция двигательных и интеллектуальных нарушений у детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями Дюшенна/Беккера» приведена эффективность предложенных методов коррек-

ции двигательных и интеллектуальных нарушений у 231 детей с ПМДД/Б.

Во всех случаях у обследованных детей с ПМДД были установлены двигательные нарушения. В наших исследованиях в комплекс лечения был добавлен левокарнитин. На 2-5-й стадиях течения миопатического процесса целесообразно парентеральное применение 10% раствора карнитина хлорида, который обладает метаболическим, нейротрофическим, кардиотрофическим и антиоксидантными свойствами, в течение 10 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием в амбулаторных условиях длительностью до 20 дней (курсовой прием в течение 30 дней) с последующим перерывом 2 месяца (4 курса в год).

Детям с умственной отсталостью с метаболической и нейропротекторной целью был назначен кортексин (5мг/5лет) и мемантина гидрохлорид, дозу которого подбирали из расчета 500мкг/кг/сут, с титрованием дозы (шаг титрования 2,5 мкг/сут через 1 неделю) в течение 1 месяца постоянного приема в утренние часы после еды.

Эффективность комплексных методов медикаментозной терапии была оценена у 231 детей с ПМДД/Б, которые методом слепой выборки были подразделены на 2 лечебные группы: основную группу составили 135 ребенка (1 группа), которым назначалась оптимизированная комплексная терапия (препараты карнитина в сочетании с кортексином и мемантином гидрохлоридом), 96 ребенка составили группу сравнения (2 группа), находившихся на традиционном лечении (согласно Приложению МЗ РУЗ 2009 г).

Группы были подразделены на подгруппы: 1А группа- 50 детей с ПМДД с той или иной степенью умственной отсталости (в комплекс лечения входили препараты левокарнитин, кортексин и мемантина гидрохлорид); 1Б группа - 85 детей с ПМДД/Б без интеллектуальных нарушений (в комплекс лечения входил препарат левокарнитин); 2А – 21 детей с ПМДД с той или иной степенью умственной отсталости (традиционное лечение); 2Б – 75 детей с ПМДД/Б без интеллектуальных нарушений (традиционное лечение).

Эффективность терапии двигательных нарушений была оценена в 2-х группах: группе сравнения была назначена традиционная терапия, включавшая антихолинэстеразные препараты, витамины группы В, физиотерапию, ЛФК. Детям основной группы на фоне традиционной терапии были назначены препараты левокарнитина. Доза препарата подбиралась в зависимости от возраста больных.

С учетом тяжести миопатического процесса пациенты обеих группы были распределены следующим образом: II стадия начальных проявлений заболевания (могут прыгать и бегать) – 49 случаев (30,6%); III – стадия компенсации (не могут прыгать и бегать, могут ходить и самостоятельно встать с пола) – 44 наблюдений (27,5%); IV – стадия субкомпенсации (могут ходить, не могут самостоятельно встать с пола) – 40 больных (25%), V – стадия декомпенсации (не ходят, не могут самостоятельно встать с пола, не могут самостоятельно сидеть) – 27 больных (16,9%).

В результате проведенного лечения в обеих группах отмечена положительная динамика по данным клинического осмотра: нарастание

мышечной силы при всех стадиях миопатического процесса, а при II и III стадиях улучшение функции ходьбы. Так, в группе получавшей левокарнитин нарастание мышечной силы составило в среднем 1,01 балла ( $3,2 \pm 0,07$ ). В группе сравнения также отмечена положительная динамика, не достигавшая, однако, достоверных различий с первоначальными данными.

Выраженность положительной динамики при изучении показателей мышечной силы по шкале MRS отмечалась у детей основной группы. Так более выраженная динамика показателей мышечной силы по шкале MRS отмечалась у детей со II стадией миопатического процесса основной группы, где показатели составили  $4,1 \pm 0,05$  баллов против  $3,8 \pm 0,06$  баллов ( $P < 0,05$ ). При остальных стадиях миопатического процесса у детей основной группы отмечается тенденция положительной динамики без достоверных различий. В группе сравнения динамика показателей мышечной силы по шкале MRS претерпевала незначительные изменения при всех стадиях миопатического процесса.

Общий балл показателей двигательной активности по шкале Скотта у детей с ПМДД в динамике исследования составил в основной группе до лечения  $30,4 \pm 0,2$  балла, а после лечения -  $37,9 \pm 0,2$  балла ( $P < 0,05$ ), что на 7,9 баллов выше. В группе сравнения показатели двигательной активности по шкале Скотта после лечения имели тенденцию к повышению, однако достоверных значений не получено ( $31,2 \pm 0,2$  балла против  $34,1 \pm 0,3$  балла). При изучении катamnестических данных детей с ПМДД/Б в течение 2 лет нами было выявлено, что дети из основной группы на 2-3 года дольше сохраняют способность к самостоятельному передвижению, позднее формируются контрактуры.

У пациентов основной группы при включении кортексина и мемантина гидрохлорид в комплекс лечения установлена достоверная динамика улучшения характеристик интеллектуальных способностей, так коэффициент интеллекта возрос от 3,9 до 6,8 баллов. В группе сравнения данные показатели имели положительную тенденцию, однако особо не отличались от показателей до лечения (табл. 5).

**Таблица 5**

**Градации уровней умственных способностей по результатам теста Прогрессивные матрицы Равена у детей с ПМДД в динамике лечения**

	Ниже среднего, 81-90 балл		Низкий уровень, 71-80 балл		Легкая степень слабоумия, 51-70 балл	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа	$83,5 \pm 0,1$	$87,4 \pm 0,1^*$	$72,4 \pm 0,2$	$79,2 \pm 0,2^*$	$59,8 \pm 0,3$	$60,8 \pm 0,2$
Группа сравнения	$83,9 \pm 0,1$	$84,1 \pm 0,1$	$73,5 \pm 0,1$	$74,1 \pm 0,2$	$60,1 \pm 0,2$	$60,3 \pm 0,3$

Примечание: \* - достоверность данных по отношению к показателям до лечения ( $P < 0,05$ ).

Как видно из таблицы применение кортексина и мемантина гидрохлорид в комплексном лечении, стимулирует интеллектуальные функции и может рекомендоваться для сохранения и повышения интеллектуальной работоспособности детей с ПМДД.

Группы были поделены на 3 подгруппы в зависимости от результатов молекулярно-генетических обследований: 1 подгруппа – 31 пациент (62%) – дистальные делеции; 2 подгруппа – 7 пациентов (14%) – проксимальные делеции; 3 подгруппа – 12 пациентов (24%) – делеции не выявлены. При назначении кортексина и мемантина гидрохлорид в комплекс лечения установлена достоверная динамика улучшения характеристик интеллектуальных способностей, однако в 1 подгруппе (в анамнезе у 13 (42%) – ППНС, 3 (9,7%) – судороги, 11 – ЗПМР (35,4%)) данные показатели имели положительную тенденцию, но не значительно отличались от показателей до лечения (табл. 6).

**Таблица 6**

**Градации уровней умственных способностей по результатам теста Прогрессивные матрицы Равена у детей с ПМДД в динамике лечения**

	Ниже среднего, 81-90 балл		Низкий уровень, 71-80 балл		Легкая степень слабоумия, 51-70 балл	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Первая подгруппа N=31	83,9±0,1	84,1±0,1	73,5±0,1	74,1±0,2	60,1±0,2	60,3±0,3
Вторая подгруппа N=7	84,9±0,1	86,1±0,1	76,7±0,1	79,4±0,2	0	0
Третья подгруппа N=12	83,5±0,1	87,4±0,1*	72,4±0,2	79,2±0,2*	0	0

Примечание: \* - достоверность данных по отношению к показателям до лечения (P<0,05).

Проведенные исследования показывают, что лучший терапевтический эффект при применении кортексина и мемантина гидрохлорид для коррекции интеллектуального дефицита у детей с ПМДД напрямую зависит от типа мутации гена дистрофина: при проксимальных мутациях положительная динамика изменений в уровне интеллектуального развития более выражена чем при дистальных мутациях, что связано напрямую с нарушением синтеза аподинтрофинов при делециях экзонов 40-53.

Таким образом, применение кортексина и мемантина гидрохлорид в комплексном лечении, стимулирует интеллектуальные функции и может рекомендоваться для сохранения и повышения интеллектуальной работоспособности детей с ПМДД.

При изучении катamnестических данных детей с ПМДД/Б в течение 2-х лет, нами было установлено, что дети из основной группы на 2–3 года дольше сохраняют способность к самостоятельному передвижению, позднее формируются контрактуры.

Таким образом, реализация результатов данного исследования имеет не только научно-практическое, но и медико-социальное значение, способствующее ранней преклинической, эффективной дифференциально-диагностической диагностике, а также предупреждению рождения больных с ПМДД/Б в отягощенных семьях с использованием современных молекулярно-генетических методов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Клинические, молекулярно-генетические аспекты прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера в регионах Узбекистана и новые подходы к их диагностике» представлены следующие выводы:

1. Частота встречаемости ПМДД/Б по обращаемости пациентов в Республиканский центр «Скрининг матери и ребёнка» в разрезе регионов республики распределилась следующим образом, так высокий процент обращаемости наблюдался по Ташкентской области (17,1%) и городу Ташкенту (14,2%), затем по Кашкадарьинской (10,6%), Сурхандарьинской (10,3%), Ферганской (9,7%) и Хорезмской областях (7,7%). По результатам генеалогического опроса в 11% семей зарегистрированы родственные браки.

2. Установлены статистически значимые различия в возрасте манифестации, прогрессировании клинических проявлений и уровня активности креатинфосфокиназы в плазме крови у детей с ПМДД/Б, выраженность которых зависела от аллельных форм патологии. При проведении тщательного неврологического обследования миопатический симптомокомплекс с заинтересованностью проксимальных мышц конечностей и/или признаки кардиомиопатии выявляются у 25,5% детей с ПМДД, тогда как при ПМДБ этот показатель на 8,9% ниже.

3. Результаты электромиографии выявили характерные изменения потенциала двигательных единиц и выраженность спонтанной активности, отражавших характер и степень остроты процесса, позволивший определять тяжесть миопатического процесса в зависимости от формы ПМДД/Б и прогнозировать течение заболевания.

4. Сонография позволяет дать оценку изменений в мышечной ткани, определить группы мышц, затронутых патологическим процессом и зоны поражения в них. У пациентов с ПМДД/Б при УЗИ определялось повышение эхогенности мышцы с ее мелкозернистой перестройкой из-за замены нормальных мышечных волокон соединительной и жировой тканью в зависимости от длительности заболевания.

5. По данным, полученным в ходе применения теста Равенна на первый план при исследовании выступали сниженный уровень невербального интеллекта, сниженная способность к зрительному анализу и синтезу, интеллектуальная истощаемость, низкий уровень произвольного контроля, трудности в распределении внимания и общая инфантильность у детей с ПМДД, тогда как у детей с ПМДБ интеллект соответствовал возрастной норме.

6. Результаты собственных молекулярно-генетических исследований показали, что в популяционной выборке Узбекистана преобладают семейные случаи ПМД Дюшенна/Беккера над мутацией *de novo*, а также протяженные делеции в 3'-конце гена дистрофина. Выявлена положительная коррелятивная связь между носительством различных делеционных мутаций и гетерозиготным состоянием полиморфных локусов STR-45, STR-49 и STR-50. По результатам косвенной ДНК-диагностики гетерозиготный генотип STR-45 (CA)<sub>28</sub> является высокоинформативным при выявлении гетерозиготных носительниц поврежденного гена дистрофина среди родственниц больного ПМДД/Б.

7. При секвенировании гена дистрофина выявлена новая мутация C.4518+2T>A в гене DMD хромосомы X в гемизиготном состоянии, что указывает на необходимость проведения секвенирования ограниченного участка гена DMD для определения точковой мутации 32 экзона в гене дистрофина.

8. На основании выявленных корреляционных связей между клиническими симптомами и расположением гена дистрофина доказано, что при проксимальной делеции отмечается прямая взаимосвязь со сроком манифестации и выраженностью двигательных нарушений, тогда как при дистальных делециях - с наличием умственной отсталости. Не установлена корреляционная взаимосвязь между количеством делеции экзонов и клинической симптоматикой у детей с ПМДД/Б.

9. Внедрение алгоритма диагностики и проведение молекулярно-генетических исследований у больных ПМДД/Б позволило выявить мутации гена дистрофина и проводить раннюю пренатальную диагностику в семьях высокого риска по данному заболеванию, что в свою очередь предупреждает повторное рождение больных детей. Гетерозиготность мультиаллельных локусов STR-45(CA)<sub>28</sub>, STR-49(CA)<sub>24</sub> и STR-50 (AC)<sub>16</sub>, являются маркерами выявления носителей и пренатальной ДНК-диагностики миопатии Дюшенна в семьях высокого риска.

10. Внедрение электронной базы данных по регистрации больных с ПМДД/Б даёт возможность однократного ввода информации в систему и многократности ее использования, исключает дублированную работу персонала; повышает количество и оперативность собираемой, обрабатываемой и предоставляемой пользователям информации;

11. На основании изучения интеллектуальной и двигательной функции у детей с ПМДД/Б была оптимизирована схема терапевтического вмешательства. Лучший терапевтический эффект при применении кортексина и мемантина гидрохлорид для коррекции интеллектуального дефицита у детей с ПМДД напрямую зависит от типа мутации гена дистрофина

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

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**OMONOVA UMIDA TULKINOVNA**

**CLINICAL, MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF PROGRESSIVE  
DUCHENNE/BECKER MUSCULAR DYSTROPHIES IN THE REGIONS  
OF UZBEKISTAN AND NEW APPROACHES TO THEIR DIAGNOSIS**

**14.00.13 – Neurology**

**ABSTRACT**  
**of doctoral (DSc) dissertation on medical sciences**

**TASHKENT – 2018**

**The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No B2017.2.DSc/Tib159.**

The doctoral dissertation was carried out at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the websites of the Scientific Council ([www.tipme.uz](http://www.tipme.uz)) and «ZiyoNet» information and education portal ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific consultant:** **Madjidova Yakutxon Nabievna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:** **Gafurov Baxtiyar Gafurovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Kilichev Ibadulla Abdullaevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Turdikulova Shaxlohon Utkurovna**  
Doctor of Biological Sciences

**Leading organization:** **The Federal State Budgetary Research Institute of the human brain named after N.P.Bekhtereva.**

The defense of the dissertation will be held on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018, at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council No. DSc 27.06.2017.Tib.31.01 at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: Parkent st., 51, Mirzo Ulugbek district, Tashkent, 100007. Phone/fax: (+99871) 2681744), e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz))

The doctoral (DSc) dissertation can be reviewed at the Information resource centre of the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (is registered under No. \_\_\_\_ ) (Address: Parkent st., 51, Mirzo Ulugbek district, Tashkent, 100007. Phone/fax: (+99871) 2681744).

The abstract of the dissertation is distributed on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018.

(Registry record No. \_\_\_\_\_ dated «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018).

**X.A.Akilov**  
Chairman of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, Doctor of Medical Sciences, Professor

**N.N. Ubaydullaeva**  
Scientific Secretary of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, PhD, Associate Professor

**B.G. Gafurov**  
Chairman of the Scientific Seminar at the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

**The purpose of research.** To evaluate the molecular genetic aspects and clinical-neurological features of progressive Duchenne / Becker muscular dystrophies with the development of a strategy of medical genetic counseling for early diagnosis and prevention of PMDD / B in Uzbekistan.

**The tasks of the research work:**

to study the frequency of occurrence of the PMDD / B in the regions of the Republic of Uzbekistan by referring patients to the national screening center in a comparative aspect, taking into account related marriages;

to determine the clinical-neurological and paraclinical characteristics of children with PMDD / B;

to assess the level of intellectual development in children with PMDD / B;

to study the spectrum of mutations in the gene of dystrophin, characteristic for Uzbekistan, to determine the frequency of carriage of the mutant gene of the relatives of the patient on the maternal line;

conduct a correlation analysis between the clinical form of the disease and the molecular-genetic defect;

to develop and implement an optimal scheme for conducting medical genetic counseling and methods of PMDD / B prevention in the Republic of Uzbekistan;

to create an electronic database of families of high risk of developing Duchenne / Becker's muscular dystrophy in the Republic of Uzbekistan;

optimize the therapeutic regimen for the treatment of children with PMDD/ B.

**The object of research:** The research is based on a prospective and retrospective observation of 310 male patients with PMDD / B. The retrospective examination included 75 children who applied to the Department of Medical and Genetic Counseling at the Republican Center "Mother and Child Screening" (Tashkent) for the period 2006-2010. A prospective study was conducted among 235 patients who appealed between 2011 and 2017.

**The scientific novelty of research** is that the following important results with independent significance have been obtained for the first time:

complex diagnostics using clinical, biochemical, paraclinic and molecular genetic studies of patients with PMDD / B is substantiated;

mutations in the dystrophin gene for regions of Uzbekistan have been proved and heterozygous carriage of the disease has been established;

specificity of distal and extended mutations in the dystrophin gene and clinical-genetic correlation of PMDD / B for the regions of Uzbekistan;

an effective mechanism of prevention, medical genetic counseling and methods for prenatal diagnosis of PMDD / B in the Republic of Uzbekistan;

the efficacy of the use of levocarnitine, cortexin and memantine hydrochloride preparations in the complex treatment has been proven to improve the intellectual and motor function of children with PMDD/B.

**Implementation of the research results.**

Based on the scientific results of the clinical and molecular genetic aspects of the progressive muscular dystrophies of Duchenne / Becker and new approaches to

their diagnosis, the following have been developed:

Methodical recommendations: «Algorithm for the diagnosis of progressive muscular dystrophies of Duchenne / Becker» (certificate of the Ministry of Health No. 8n-m / 161 of November 1, 2016). These methodological recommendations allowed to develop further stages of diagnostic studies of progressive muscular dystrophies of Duchenne / Becker;

Methodical recommendations «Use of the ultrasonography method in assessing the degree of muscle tissue damage in children with progressive muscular dystrophies of Duchenne and Becker» (certificate of the Ministry of Health No. 8n-p / 75 of April 6, 2018). The developed methodical recommendations made it possible to carry out early diagnostics and comparative differentiation using the method of ultrasonography for the degree of muscle tissue damage in children with progressive Duchenne / Becker muscular dystrophies.

Methodical recommendations «Metabolic correction of motor and intellectual disorders in children with progressive muscular dystrophies of Duchenne and Becker» (certificate of the Ministry of Health No. 8n-p / 76 of April 6, 2018). These methodological recommendations allowed to carry out metabolic correction of motor and intellectual disorders in children with progressive muscular dystrophies of Duchenne and Becker;

The obtained scientific results of the investigation of molecular genetic aspects and clinical-neurological features of progressive Duchenne / Becker muscular dystrophies, prevention and improvement of their diagnosis in clinical practice, in particular, in the clinical practice of the Republican Center for Screening of Mother and Child, Kashkadarya, Samarkand, Namangan regional centers «Screening of mother and child»; Tashkent regional multiprofile children's medical center; Kashkadarya regional multiprofile children's hospital (certificate of the Ministry of Health No. 8n-p / 75 of April 6, 2018).

**The structure and scope of dissertation.** The dissertation is in Russian language and consists of introduction, 5 chapters of own studies, conclusions, practical recommendations, references, supplements. The volume of thesis is 200 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Omonova U.T. Clinical-diagnostic features of Duchenne Muscular Dystrophy in Children //International Journal Biomedicine. - USA, 2013. –Vol. 3. - Issue 4. – P. 266-268. (14.00.00; )

2. Омонова У.Т., Маджидова Ё.Н. Наследственные заболевания нервной системы: проблема клинического полиморфизма и перспективы исследований у детей // Неврология. - Ташкент, 2013. - №1. - С. 35-37 (14.00.00; 4).

3. Омонова У.Т. Клинические и нейрофизиологические особенности мышечной дистрофии Дюшенна у детей // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. - Ташкент, 2013. - №4. - С.76-79 (14.00.00; 13).

4. Омонова У.Т., Маджидова Ё.Н. Использование левокарнитина в комплексной терапии прогрессирующей миодистрофии Дюшенна //Неврология. - Ташкент, 2013. - №3. - С. 14-15 (14.00.00; 4).

5. Omonova U.T. Results of medico-genetic study of patients with Duchenne/Becker progressive muscular dystrophies in Uzbekistan //European Medical, Health and Pharmaceutical Journal. – Prague, 2014. – vol. 7(2). – P. 23-25 (14.00.00; 2)

6. Омонова У.Т., Максудова Х.Н., Маджидова Ё.Н., Ражабова Ш.А. Оптимизация терапии прогрессирующей мышечной дистрофии //Неврология.-Ташкент, 2014. - №3. – С. 31-34 (14.00.00; 4).

7. Омонова У.Т., Исламова М.А., Жабборов Ф.Ш. Особенности клинического полиморфизма прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера // Педиатрия.–Ташкент, 2015. - № 3. – С. 84-86 (14.00.00; 16).

8. Омонова У.Т., Маджидова Ё.Н. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера в структуре наследственных нервно-мышечных заболеваний в Узбекистане //Неврология, Ташкент, 2016.- №3.-С.11-13.

9. Омонова У.Т., Маджидова Ё.Н., Исламова М.А., Бобоев К.Т., Ибрагимов З.З. Мутация de novo гена дистрофина при мышечной дистрофии Дюшенна в сочетании с умственной отсталостью и судорожным синдромом // Педиатрия.- Ташкент, 2016. - №2. - С116-118 (14.00.00; 16).

10. Омонова У.Т. Клинические и молекулярно генетические особенности прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера в Узбекистан // Бюллетень ассоциации врачей.- Ташкент, 2017.- №4.- С96-99 (14.00.00; 17).

11. Omonova U.T. The Frequency of dystrophin gene mutation in the families of patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy in Uzbekistan population // European Science Review. Austria, 2017. - № 7-8. P 55-56 (14.00.00; 19).

12. Омонова У.Т. Делеционный спектр мутации гена дистрофина в популяции Узбекистана// Медицинский новости.-Белоруссия, 2017. - №10.- С42-44 (14.00.00; 82).

13. Омонова У.Т. Ультразвуковое сканирование мышечной ткани в диагностике прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна// Журнал теоретической и клинической медицины.- Ташкент, 2017. - №6.-С. 62-66 (14.00.13; 4)

14. Омонова У.Т., Маджидова Ё.Н. Метаболическая коррекция двигательных нарушений у детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями Дюшенна/Беккера //Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2018. - №2.- С.60-63 (14.00.00;5).

15. Омонова У.Т. Корреляция интеллектуального развития больных с прогрессирующими мышечными дистрофиями Дюшенна с типом делеции //Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2018. - №2. С.80-83 (14.00.00; 4)

16. Омонова У.Т., Маджидова Ё.Н., Бобоев К.Т. Молекулярно-генетический анализ микросателлитных STR-45 (CA)<sub>28</sub>, STR-49(CA)<sub>24</sub>, STR-50 (AC)<sub>16</sub> повторы гена DMD у детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями Дюшенна/Беккера. //Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2018. - №2. С. 76-79 (14.00.00; 4).

17. Омонова У.Т. Интеллектуальное развитие детей при прогрессирующих мышечных дистрофиях Дюшенна/Беккера //Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2018.-№2 (100) С.91-95 (14.00.00; )

## **II бўлим (II часть; Part II)**

18. Омонова У.Т., Исламова М.А. Алгоритм диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера: Методическая рекомендация. - Ташкент, 2016 – 33 с.

19. Омонова У.Т., Маджидова Ё.Н. Метаболическая коррекция двигательных и интеллектуальных нарушений у детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями Дюшенна и Беккера: Методическая рекомендация. - Ташкент, 2018 – 21 с.

20. Омонова У.Т. Использование метода ультрасонографии в оценке степени поражения мышечной ткани у детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями Дюшенна и Беккера: методическая рекомендация. - Ташкент, 2018 – 17 с.

21. Омонова У.Т. Мышечная дистрофия Дюшенна у детей // Здравоохранение Кыргызстана. Кыргызстан, Бишкек, 2013. -№3, С. 82-84.

22. Омонова У.Т. Клинико-диагностические особенности мышечной дистрофии Дюшенна у детей // Врач-Аспирант. Воронеж, 2013, - №5.1(60), С.211-215.

23. Омонова У.Т. Характерные особенности больных с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера в Узбекистане //Vestnik of

the South-Kazakhstan state pharmaceutical academy. Казахстан, Чимкент, 2014, - №3 (68), том 4 С.190-193.

24. Omonova U.T., Madjidova Y.N. Clinical-electroneuromyographic characteristics of the patients with Duchenne/Becker progressive muscular dystrophies in Uzbekistan //National Journal of Neurology- Baku, Azerbaijan, 2015,-№1(7)- P.43-45.

25. Омонова У.Т., Исламова М.А. Особенности клинического полиморфизма прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера в Узбекистане//Сборник трудов Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы фармации и медицины» Казахстан. Шымкент, 2015

26. Омонова У.Т., Маджидова Ё.Н., Шамсиддинова М.А., Бобоев К.Т., Каримов Х.Я. Мутация *de novo* гена дистрофина при мышечной дистрофии Дюшенна (клинический случай) // Журнал «Здоровье Узбекистана» 2016, - №2 (04) с.80-83.

27. Омонова У.Т., Маджидова Ё.Н. Изучение региональных особенностей структуры наследственных заболеваний нервной системы у детей Приаралья //Материалы конференции «Актуальные вопросы неврологии» Неврология-научно-практический журнал, Ташкент, 2012, - №3-4, 188 с.

28. Омонова У.Т. Клинико-диагностические особенности мышечной дистрофии Дюшенна //»Педиатриянинг долзарб муаммолари» Республика илмий-амалий конференцияси, Тошкент, 2013, 151-152 .

29. Омонова У.Т. Наследственная нейропатия Шарко-Мари-Тута: случай из практики // Материалы конференции «Эпилепсия, пароксизмальные состояния и другие актуальные вопросы неврологии» научно-практический журнал- Неврология, Ташкент, 2013, - №2, 96 с.

30. Омонова У.Т., Маджидова Ё.Н., Шарипова М.К., Исламова М.А. Организация клинико-генетического исследования мышечной дистрофии Дюшенна в Узбекистане //Материалы V съезда неврологов Узбекистана Неврология. Ташкент, 2014, - №2, 95 с.

31. Омонова У.Т. Оценка мышечной силы пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна в Узбекистане //Материалы V съезда неврологов Узбекистана, Неврология. Ташкент, 2014, - №2, с.97

32. Омонова У.Т. Клинико-биохимические и нейрофизиологические особенности больных с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера в Узбекистане // «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины» Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2014

33. OmonovaU.T.  
EvaluationofskeletalmuscleslesionsdegreeinDuchennepressivemusculardystrophy // Материалы научно-практической конференции «Диагностика и лечение заболеваний нервной системы у взрослых и у детей в современных условиях», Неврология.Ташкент 2015 - №2, 86 с.

34. Омонова У.Т. Соматические нарушения при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна у детей // «Педиатрия сохасида ёш

олимларнинг ютуқлари» Республика илмий-амалий анжумани. Тезислар туплами. Тошкент – 2016, 39-40 б.

35. Омонова У.Т. Клиническая и диагностическая характеристика миодистрофии Дюшенна/Беккера в Узбекистане //«Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари» Республика илмий-амалий анжумани Тезислар туплами. Тошкент –2016, 38-39 б.

36. Омонова У.Т., Шамсиддинова М.А., Бобоев К.Т., Каримов Х.Я. Результаты молекулярно-генетической диагностики мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера в Узбекистане //Сборник трудов IX-всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Москва 2017, 431 с.

37. Маджидова Ё.Н., Омонова У.Т., Ибрагимов З.З., Заиров Ш.Г., Саттарова Д.Б. Соматическая патология у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна //Материалы конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний» Неврология. Ташкент, 2016, - №3, С.96 с.

38. Омонова У.Т., Ибрагимов З.З., Заиров Ш.Г., Максудова Х.Н., Саттарова Д.Б. Соматоневрологические расстройства у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией //Научная Сессия молодых ученых и студентов «Медицинские этюды» 16-17 марта 2016г. Нижний Новгород, Россия. Сборник тезисов, секция №7

39. Омонова У.Т., Маджидова Ё.Н., Бобоев К.Т., Ибрагимов З.З. Distribution of dystrophin gene deletions in Uzbekistan population //12<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent, Uzbekistan Abstracts. September 7-8, 2017,

40. Омонова У.Т., Маджидова Ё.Н. Molecular-genetic features of progressive muscular dystrophy Duchenne/Becker in Uzbekistan // Abstracts of the 3<sup>rd</sup> EAN Congress. Amsterdam-2017, 23-25 June.

41. Омонова У.Т. Дюшенн миодистрофиясининг зўрайиб боришини прогношлаш учун дастур //Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлиги 11.05.2016 № DGU 03713, DGU 2016 0191

42. Омонова У.Т. Болаларда Дюшенн ва Беккер мушаклар дистрофиясини дифференциал ташхислаш учун дастур // Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлиги 11.05.2016 № DGU 03712; DGU 2016 0190.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журнали таҳририятида таҳрирдан  
ўтказилди (\_\_\_\_\_2018 йил).

Босишга рухсат этилди: \_\_\_\_\_2018 йил  
Бичими 60x45 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 4,4. Адади: 100. Буюртма: № \_\_\_\_\_.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.