

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ**  
**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**  
**ТЕРМИЗ ФИЛИАЛИ**

**Билолов Э.Н., Нарзикулова К.И., Очилдиев М.Б.**

**ПИГМЕНТЛИ РЕТИНИТНИНГ КЛИНИК-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**  
**ВА ТИББИЙ- ПРОФИЛАКТИК ЁРДАМНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**  
**(монография)**

Термиз – 2025

Тузувчилар:

**Билолов Э.Н.** Тошкент давлат тиббиёт уневерситети Офтальмология кафедраси мудир, профессор, т.ф.д.

**Нарзикулова К.И.** Тошкент давлат тиббиёт уневерситети Офтальмология кафедраси доценти, т.ф.д.

**Очилдиев М.Б.** Тошкент давлат тиббиёт уневерситети Термиз филиали Оториноларингология, Офтальмология, Онкология ва тиббий радиология кафедраси ассистенти, тиббиёт фанлари фалсафа доктори (PhD).

Такризчилар:

**Одилова Р.Г** Абу али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Офтальмология кафедраси мудир, доценти, т.ф.д.

**Муҳаммадиев Р.О.** Тошкент давлат тиббиёт уневерситети Термиз филиали Оториноларингология, Офтальмология, Онкология ва тиббий радиология кафедраси профессори, т.ф.д.

Тўр парда наслий касалликлари эрта аниқлаш ва профилактикасини олиб бориш ҳозирги кундаги тиббиётнинг асосий муаммоларидан бири бўлиб келмоқда. Тўр парданинг наслий касалликлари ўнлаб турли хил касалликларни ўз ичига олган бўлиб, ушбу касалликлар 190 дан ортиқ генлардаги мутациялар сабабли юзага келади. Пигментли ретинит шундай патологик ҳолатларнинг тахминан ярмини ташкил қилади. Касалликлар негзида ген мутациялари туришини инобатга олган ҳолда, касалликни келтириб чиқарувчи мутациларни молекуляр генетик усулда аниқлаш, бунда генни секвинерлаш усулини ўтказиш ёрдамида касаллик потогенезини тушуниш мумкин.

Бугунги кунга келиб пигментли ретинитга оид парадигманинг ошиши ва илмий тадқиқот усуллари ривожланиши сабабли сезиларли ўзгаришлар рўй бермоқда. Шу жумладан фоторецепторлар дистрофиясига олиб келадиган қўплаб мутациялар ҳақида тўлиқ маълумотга эга бўлмаганимиз сабабли, энг кенг тарқалган тўр парданинг наслий касалликларига олиб келувчи мутациялардан қатъий назар, уларни тезкор ташхислаш учун янги усуллар ҳамда беморларни даволаш мумкин бўлган муқобил ген терапиясини ишлаб чиқиш зарурати мавжуд. Шу сабабли метаболик, яллиғланиш ва моддалар алмашинув йўллари таъсир кўрсатувчи нейропротектор моддалар ёки оксилларни секрецияланишига олиб келувчи, кўрув йўллари периферик қисмида сақланиб қолган ўтказувчи йўллари фаоллаштирувчи терапевтик усулларни ишлаб чиқилиши долзарблигича қолмоқда.

Илмий тадқиқотлар йўналишини белгилаб берувчи яна бир ўрганилмаган жиҳатлардан бири бу, ПР генлари томонидан кодланган оксилларнинг функционал ролини тўр парда структураси ва функциясига таъсирини аниқлаш бўлиб, хануз очиқлигича қолмоқда.

Ушбу монография пигментли ретинит касаллигининг генетик аспектини ўрганиш ёрдамида, касалликнинг эрта босқичларида аниқлаш ва профилактик чора тadbирларни янада оптималлаштиришга бағишланган.

Монография тиббиёт олийгоҳларнинг талабалари, магистр ва клиник ординатура талабалари, ҳамда офтальмологлар учун тавсия этилади.

Монография баённома № \_\_\_\_\_ 2025-йил даги Тошкент давлат тиббиёт университети Термиз филиали илмий кенгашида тасдиқланган.

Илмий котиб:

доцент, т.ф.н. (PhD) Искандарова Д.Э

# МУНДАРИЖА

|                                                                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ.....</b>                                                                                      | <b>5</b>  |
| <b>КИРИШ .....</b>                                                                                                    | <b>6</b>  |
| <b>I БОБ. ТЎР ПАРДА НАСЛИЙ КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ ГЕНЕТИК АСПЕКТИ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ .....</b>                               | <b>9</b>  |
| § 1.1. Тўр парда наслий касалликларига оид илмий тадқиқотлар долзарблиги                                              | 9         |
| § 1.2. Юртимизда тўр пардадаги касалликларни ўрганиш бўйича олиб борилган генетик илмий изланишлар кўлами.....        | 11        |
| § 1.3. Тўр парда наслий касалликларининг генетик гетерогенлик тавсифи .....                                           | 13        |
| § 1.4. Пигментли ретинитнинг генетик вариантлари ва патофизиологик жараёнлари ўртасидаги боғлиқлик .....              | 16        |
| § 1.5. Пигментли ретинит клиник белгиларининг генетик асослари: генотип ва фенотип ўртасидаги боғлиқлик таҳлили ..... | 19        |
| § 1.6. Пигментли ретинитни ташхислашда генетик маркерларнинг тутган ўрни                                              | 21        |
| § 1.7. Илмий тадқиқот учун ABCA4 генини танлаб олинганлигининг илмий асослари                                         | 24        |
| <b>I БОБ ХУЛОСАСИ .....</b>                                                                                           | <b>26</b> |
| <b>II БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛИ ВА МЕТОДЛАРИ.....</b>                                                                   | <b>28</b> |
| § 2.1. Беморларнинг клиник тавсифи.....                                                                               | 28        |
| § 2.2. Текширув усуллари .....                                                                                        | 32        |
| § 2.2.1. Умумий офтальмологик текширув усуллари тавсифи .....                                                         | 32        |
| § 2.2.1.1. Кўрув майдонини аниқлаш усули тавсифи .....                                                                | 33        |
| § 2.2.1.2.Оптик когерент томография усули тавсифи.....                                                                | 34        |
| § 2.2.2. Махсус офтальмологик текширув усуллари тавсифи .....                                                         | 36        |
| § 2.2.2.1.Электроретинограмма усули тавсифи.....                                                                      | 37        |

|                                                                                                        |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| § 2.3. Генетик тадқиқот .....                                                                          | 38         |
| § 2.3.1. Синтетик олигонуклеотид праймерларнинг танланиши ва синтези<br>жараёни                        | 39         |
| § 2.4. Статистик тадқиқот усуллари .....                                                               | 44         |
| <b>III БОБ. УМУМОФТАЛМОЛОГИК ВА МАХСУС ТЕКШИРУВЛАР<br/>НАТИЖАЛАРИ.....</b>                             | <b>46</b>  |
| § 3.1. Умумофталмологик текширув натижалари таҳлили .....                                              | 46         |
| § 3.1.1. Кўрув майдони текшируви натижалари таҳлили .....                                              | 51         |
| § 3.2. Махсус офталмологик текширув натижалари таҳлили .....                                           | 60         |
| § 3.2.1. Электроретинография текшируви кўрсаткичлари тавсифи .....                                     | 60         |
| § 3.2.2. Оптик когерент томография текшируви кўрсаткичлари тафсири .....                               | 65         |
| <b>IV БОБ. ГЕНЕТИК ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ.....</b>                                                        | <b>74</b>  |
| § 4.1. Генеалогик маълумотлар таҳлили .....                                                            | 74         |
| § 4.2. Генетик тадқиқотларнинг умумий таҳлили .....                                                    | 76         |
| § 4.2.1. Мутация категорияларига оид маълумотларнинг таҳлили .....                                     | 82         |
| § 4.2.2. Мутацияларни учраш частотаси ва локализацияси таҳлили .....                                   | 86         |
| § 4.3. Беморлар ўртасида потенциал қариндошлик эҳтимоли таҳлили .....                                  | 92         |
| § 4.4. Пригментли ретинитда тиббий-профилактик ёрдамни оптималлаштириш<br>самарадорлигини баҳолаш..... | 95         |
| <b>ХОТИМА.....</b>                                                                                     | <b>99</b>  |
| <b>ХУЛОСА</b> Error! Bookmark not defined.                                                             |            |
| <b>АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР .....</b> Error! Bookmark not defined.                                             |            |
| <b>Фойдаланилган адабиётлар рўйхати .....</b>                                                          | <b>108</b> |

## ҚИСҚАРТМАЛАР РҰЙХАТИ

|              |                                                                   |
|--------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>ГК</b>    | – генетик касаллик                                                |
| <b>ГТ</b>    | - генетик тестлар                                                 |
| <b>ДП</b>    | - дистрофик патологиялар                                          |
| <b>МГП</b>   | - молекуляр генетик профил                                        |
| <b>МКНД</b>  | - мумсимон кўрув нерви диски                                      |
| <b>МС</b>    | - мақсадли секвенирлаш                                            |
| <b>ОМН</b>   | - Одамда Менделеев наслийлиги (Mendelian Inheritance in Man, MIM) |
| <b>ОПС</b>   | - оммавий параллел секвенирлаш                                    |
| <b>ПР</b>    | - пигментли ретинит                                               |
| <b>СТ</b>    | - суяк таначалари                                                 |
| <b>ТД</b>    | - таёқчасимон дистрофия                                           |
| <b>ТПНДК</b> | - тўр парданинг наслий дегенератив касаллиги                      |
| <b>ТПНК</b>  | - Тўр парданинг наслий касалликлари                               |
| <b>ТЭС</b>   | - тўлиқ экзомли секвенирлаш                                       |
| <b>ФК</b>    | - фенотипик картирланиш                                           |
| <b>ФС</b>    | - фенотипик серия                                                 |
| <b>ЦГМФ</b>  | - циклик гуанозинмонофосфат                                       |

## КИРИШ

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

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

Мамлакатимизда ирсий офтальмопатологияларни клиник ва молекуляр генетик ўрганишда эришилган ютуқларга қарамай, баъзи ирсий кўз касалликларининг дастлабки енгил шакллари янада оғирроқ шаклларига ўтиши сабаблари тўғрисида ҳулосага келиш қийинлигича қолмоқда. Шунга қарамай жаҳон андозалари талабларига тўлиқ жавоб берувчи қатор профилактик тадбирларни амалга ошириш «...исботловчи тиббиётга асосланган, халқаро стандартлар билан уйғунлаштирилган миллий клиник стандартларни ишлаб чиқиш, диагностика ва даволашнинг юқори технологик

усулларини жорий этиш орқали тиббий ёрдам сифати, самарадорлиги ва қулайлигини ошириш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш, касалликларнинг олдини олиш, тиббий ёрдам кўрсатиш босқичларининг мақбул кетма-кетлиги ва изчиллигини ишлаб чиқиш ҳамда жорий этиш...» каби вазифалари белгиланган.

«Одамда Менделев наслийлиги» (Mendelian Inheritance in Man, MIM) — ҳалқаро тиббий база сифатида генетик компонентли барча маълум касалликларда аниқланган генлар банки саналиб, наслий касалликларни ривожланиши, наслдан – наслга ўтишини ўрганади. Генетик касалликлар учун ягона индекс яратилган бўлиб, режалаштирилган илмий изланишлар учун библиография ва геном таҳлили каби вазифаларни бажаради. Пигментли ретинитнинг (ПР) ушбу базадаги цитогенетик ўрни 4p16.3 локациясида бўлиб, фенотипик МИМ рақами 613801, фенотипик картирланиши калити 3, гендаги локуси PDE6B, фенотипик серияси - PS268000 ўз ичига 100 га яқин локацияларни камраб олган, клиник манзараси хилма-хилликка эга, ногиронликка олиб келувчи ижтимоий хавфли касалликдир [56; 474-482-б].

ПР келтириб чиқаришга жавобгар генларнинг турли функциялари мавжуд бўлиб, айримлари фототрансдукцияга, хужайра ичидаги оксиллар транспортировкаси, киприксимон хужайралар таянч тизими, фагоцитоз, хужайраларнинг ўзаро таъсири, структуравий оксиллар ҳамда синаптик ўзаро таъсир этишда иштирок этувчи оксиллар синтези, витамин А метаболизмига, сигнал узатиш, шунингдек мРНК интронлари сплайсинги омиллари, рН регулятори ва хали ўрганилмаган, функцияси номаълум айрим оксиллар кодланишида иштирок этишининг турли йўллари ўз ичига олади [27; 103–119-б].

Сабабчи генларнинг бу каби турлича функцияларга эгалигининг бош омили сифатида, этник ва минтақавий ўзгаришларнинг генетик ландшафтга таъсир кўрсатиши билан боғлашади [50; 1549-56-б].

ПРли беморларни генетик ташхислаш унинг генетик гетерогенлиги туфайли қийин ва кўп вақт талаб этади. Генетик тестларни ўтказиш борасида эришилган сўнгги ютуқлар, касалликни келтириб чиқарувчи генларни тежамкор

ва тезкор тарзда самарали аниқлаш имконини беради. Кейинги авлодни мақсадли секвенирлаши (КАМС) ҳамда тўлиқ экзомли секвенирлаш (ТЭС) каби оммавий параллел секвенирлаш (ОПС) усуллари генетик таҳлил учун яхши имкониятларни тақдим этади. Ҳалқаро офтальмологик амалиётда РП билан касалланган беморларнинг молекуляр генетик профилларини баҳолаш учун КАМС ва ТЭС усуллари кенг қўлланилмоқда [66].

# **I БОБ. ТЎР ПАРДА НАСЛИЙ КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ ГЕНЕТИК АСПЕКТИ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ**

## **§ 1.1. Тўр парда наслий касалликларига оид илмий тадқиқотлар долзарблиги**

Тўр парданинг наслий касалликлари (ТПНК) ўз ичига гетероген ҳолатларни қамраб олган, нейроэпителий қаватининг қайтмас дегенерацияси туфайли кўрув функцияларининг прогрессив камайиб бориши кузатиловчи касалликлар гурухидан таркиб топган. Бунда 300 га яқин генлардаги турли мутациялар сабабли Осиё давлатлари популяциясида 1:1000 частотада ТПНК учрайди [102, 53].

Тўр парданинг наслий касалликлари билан дунё бўйича 2000000 га яқин инсон касалланган бўлиб, учраш частотаси баъзи адабиётларда ҳар 2000-3000 одамга 1 нафар бемор тўғри келиши қайд этилган ижтимоий хавфли касалликлар сирасига киради[1–15-б.].

Пигментли ретинит (ПР) – ТПНК орасида энг кенг тарқалган патология сифатида дунё бўйича ҳар 4000 тадан 1 нафар одамда бу ҳолат аниқланиб, 1,5 миллиондан ортиқ одамлар бу касалликдан азият чекади [63]. ПР ривожланишига жавобгар 80 дан ортиқ генлар идентификацияланган [87; 7369-75-б.]. Учраш нисбати географик жойлашувларга кўра ҳар  $6500 \pm 2500$  аҳолига 1 та бемор тўғри келиши қайд этилган. ПР бошқа наслий тўр парда касалликларидан фарқли ўлароқ илк ҳаётлик давридан манифестацияланмасдан аксинча кечроқ намоён бўлиши, генетик жиҳатдан турли мутацияларга эга эканлиги билан хавфлидир ва ўзига хос ретинал дистрофиялар континиумини ташкил этувчи гетероген касалликдир [107; 157-186-б.]. Шу сабабли наслий тўр парда касалликлари таснифини мураккаблашишига ҳамда кўпгина бахс мунозараларга замин яратмоқда.

Касалликларнинг ҳалқаро таснифида Н35.5 рақамига бириктирилган ПР – тўр парданинг наслий дегенератив касаллиги саналиб, биринчи навбатда таёқча, сўнгра колбочкаларни зарарланишига олиб келувчи дистрофик патологиялар сирасига киради. Ушбу турдаги касаллик беморларда ёшлик пайтиданок

никталопия билан бошланиб, кўрув майдонининг кун давомида кузатилувчи ўзгариб туриши билан характерланади ва прогрессив тарзда кечиши перифериядан марказга, яъни макула соҳасига қараб йўналган бўлади. Коррекцияланган марказий кўриш ўткирлиги одатда макула зарарлангунигача ёки макуляр кистоз шиш, фоторецепторлар атрофияси ҳолатигача узок вақт сақланиб туриши қайд этилади.

«Одамда Менделев наслийлиги» (Mendelian Inheritance in Man, MIM) — ҳалқаро тиббий база сифатида генетик компонентли барча маълум касалликларда аниқланган генлар банки саналиб, наслий касалликларни ривожланиши, наслдан – наслга ўтишини ўрганади. Генетик касалликлар учун ягона индекс яратилган бўлиб, режалаштирилган илмий изланишлар учун библиография ва геном таҳлили каби вазифаларни бажаради. Пигментли ретинитнинг (ПР) ушбу базадаги цитогенетик ўрни 4p16.3 локациясида бўлиб, фенотипик МИМ рақами 613801, фенотипик картирланиши калити 3, гендаги локуси PDE6B, фенотипик серияси - PS268000 ўз ичига 100 га яқин локацияларни қамраб олган, клиник манзараси хилма-хилликка эга, ногиронликка олиб келувчи ижтимоий хавфли касалликдир [56; 474-482-б].

ПР келтириб чиқаришга жавобгар генларнинг турли функциялари мавжуд бўлиб, айримлари фототрансдукцияга, ҳужайра ичидаги оқсиллар транспортировкаси, киприксимон ҳужайралар таянч тизими, фагоцитоз, ҳужайраларнинг ўзаро таъсири, структуравий оқсиллар ҳамда синаптик ўзаро таъсир этишда иштирок этувчи оқсиллар синтези, витамин А метаболизмига, сигнал узатиш, шунингдек мРНК интронлари сплайсинги омиллари, рН регулятори ва хали ўрганилмаган, функцияси номаълум айрим оқсиллар кодланишида иштирок этишининг турли йўллари ўз ичига олади [27; 103–119-б].

Сабабчи генларнинг бу каби турлича функцияларга эгалигининг бош омили сифатида, этник ва минтақавий ўзгаришларнинг генетик ландшафтга таъсир кўрсатиши билан боғлашади [50; 1549-56-б].

ПРли беморларни генетик ташхислаш унинг генетик гетерогенлиги туфайли қийин ва кўп вақт талаб этади. Генетик тестларни ўтказиш борасида

эришилган сўнгги ютуқлар, касалликни келтириб чиқарувчи генларни тежамкор ва тезкор тарзда самарали аниқлаш имконини беради. Кейинги авлодни мақсадли секвенирлаши (КАМС) ҳамда тўлиқ экзомли секвенирлаш (ТЭС) каби оммавий параллел секвенирлаш (ОПС) усуллари генетик таҳлил учун яхши имкониятларни тақдим этади. Ҳалқаро офтальмологик амалиётда РП билан касалланган беморларнинг молекуляр генетик профилларини баҳолаш учун КАМС ва ТЭС усуллари кенг қўлланилмоқда [66].

## **§ 1.2. Юртимизда тўр пардадаги касалликларни ўрганиш бўйича олиб борилган генетик илмий изланишлар қўлами**

Кўзга оид патологияларнинг генетик асосларини излашга йўналтирилган илмий изланишлар юртимиз олимлари томонидан кенг миқёсда олиб борилмоқда. Жумладан, бирламчи очик бурчакли глаукомада CYP1B1 генининг RS1056836 полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари частотасини аниқлаш (Юсупов А.Ф., Каримова М.Х., Закирходжаева М.А., 2022 й.) [23]; диабетик ретинопатияли беморларда VEGF-A генининг C634G полиморфизмини ҳамда ушбу геннинг аллеллари ва генотипларининг частотаси тақсимотини ўзбек популяциясида ўрганилиши (Юсупов А.Ф., Каримова М.Х., Абдуллаева С.И., 2019 й.) [12; 65-68-б.]; VEGF-A генининг C634g полиморфизмининг эрта туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланишидаги прогностик аҳамияти (Каримова М.Х., Ташханова Д.И., 2022 й.) [5]; миопия ривожланиши хавфида VDR генининг A/G полиморфизмини аниқлаш (Каримова М.Х., Икромов А.Ф., Бобоев К.Т., Икромов О.А., 2019 й.) [11; 74-77-б.]; диабетик ретинопатияли беморларда VEGF-A генида C634G полиморфизмини ўрганиш [22; 65-68-б.]; диабетик ретинопатияда TNF- $\alpha$  генининг rs1800629 полиморфизмининг аллел частоталари ва генотипларини таҳлил қилиниши (Каримова М.Х., Абдуллаева С.И., Каюмов А.А., 2018 й.) [9; 471-474-б.]; диабетик ретинопатияда IL-1 $\beta$  генининг C3959T полиморфизмининг генотипларини аниқлаш (Каримова М.Х., Аширматова Х.С., Савранова Т.Н., Абдуллаева С.И., 2017 й.) [10; 79-81-б.] борасида кенг қўламли тадқиқот ишлари олиб борилмоқда.

Турли мамлакатлар муаллифларининг ўхшаш ишлари натижаларининг қиёсий таҳлили ўтказилган бўлиб, пигментли ретинитнинг тарқалганлиги дунёда

1:4000 дан 1:10000 гача учраши аниқланган. Республикамизда эса ретроспектив статистик таҳлил натижалари бўйича 2021-2023-йилларда касалликнинг тарқалиши 1:3500 дан 1:5000 гача учраши аниқланган. Республикамиз бўйича ирсий кўз касалликлари тарқалиши бўйича статистик маълумотлар 2023-йил ҳисобидан аниқланганлар сони қуйидаги жадвалда келтирилган.(1.1-жадвал)

#### 1.1-жадвал

#### Наслий кўз касалликларининг вилоятлар кесимида учраши (2023 йил учун)

| №  | Вилоятлар кесимида | Туғма катаракта | Туғма глаукома | Тўр парда абиотрофияси | Микрофтальм |
|----|--------------------|-----------------|----------------|------------------------|-------------|
| 1  | ҚҚР                | 61              | 12             | 14                     | 2           |
| 2  | Андижон вилояти    | 46              | 71             | 32                     | 0           |
| 3  | Бухоро вилояти     | 5               | 5              | 18                     | 5           |
| 4  | Жиззах вилояти     | 4               | 11             | 12                     | 1           |
| 5  | Навоий вилояти     | 10              | 4              | 8                      | 2           |
| 6  | Самарқанд вилояти  | 10              | 51             | 27                     | 42          |
| 7  | Сирдарё вилояти    | 9               | 12             | 12                     | 0           |
| 8  | Сурхондарё вилояти | 14              | 7              | 15                     | 11          |
| 9  | Қашқадарё вилояти  | 11              | 22             | 14                     | 6           |
| 10 | Фарғона вилояти    | 22              | 28             | 21                     | 5           |
| 11 | Хоразм вилояти     | 3               | 4              | 4                      | 0           |
| 12 | Наманган вилояти   | 13              | 8              | 6                      | 3           |
| 13 | Тошкент шаҳри      | 13              | 5              | 4                      | 1           |
| 14 | Тошкент вилояти    | 81              | 201            | 45                     | 46          |

Шунга қарамай айрим наслий турдаги кўз касалликларининг генетик аспектини ўрганиш бўйича олиб борилаётган илмий изланишлар етарлича эмаслиги, ушбу мавзунинг долзарблигини англатади. Сабаби тўр парданинг

наслий дегенерациялари гетероген касалликларнинг катта гуруҳининг яққол ажралиб турувчи турига мансуб бўлиб, бугунги кунда давосиз кўрликка олиб келади [47; 208–223-б.].

Генотиплаш ва кўзнинг орқа кутбини визуализациялаш техникасидаги ютуқлар ушбу касалликлар ва уларнинг клиник манзарасининг намоён бўлиши ҳақидаги тушунчаларни янада кенгайтирди. Бу каби ишларни ўтказилишига сабаб сифатида эса фоторецептор функциясини йўқотилиши вақти ҳар бир бемор учун индивидуал бўлиб, специфик терапевтик ёндашувни кидирилишини кўрсатишимиз мумкин.

Лаборатория ишларидан клиник амалиётга ўтишга қаратилган илмий тадқиқот ишлари, касаллик механизмлари, генларни етказиб бериш векторларини таҳлил, генларни таҳрирлаш тизимлари, фоторецепторлар функцияси йўқола бориши асносида компенсация механизмларининг ишга тушиши борасида олиб борилаётган изланишлар муҳим аҳамият касб этиб бормоқда.

### **§ 1.3. Тўр парда наслий касалликларининг генетик гетерогенлик тавсифи**

ПР учун гетерогенлик хос бўлиб, буларга генетик гетерогенлик - кўплаб турли генлар бир хил касаллик фенотипини келтириб чиқариши; аллел гетерогенлик - ҳар бир генда касалликларни келтириб чиқарадиган жуда кўп турли хил мутациялар бўлиши; фенотипик гетерогенлик - бир гендаги турли мутациялар турли касалликларни келтириб чиқариши; клиник гетерогенлик - турли шахсларда ва ҳатто бир оила аъзоларида бир хил мутация турли клиник кўринишларга олиб келиши мумкин [40; 1–16-б]. Ушбу омиллар тўғри ташхис қўйиш учун кўпгина чалкашликларни келтириб чиқаради. Бундан ташқари мутациялар маълумотлари базаларида 3100 та касаллик келтириб чиқарувчи мутациялар қайд этилганлиги аллел ҳамда мутацион гетерогенликнинг нақадар турли туманлигини кўрсатади. Масалан родопсин мутацияларининг аксарияти ПРнинг ҳам аутосомал рецессив ва рецессив, шунингдек RPE65 мутациялари ҳам рецессив ҳам рецессив турларини келтириб чиқаради. Ашер синдромида

мутациялар рецессив характерда бўлиб, карликни ҳамда ПРни келтириб чиқаради. Бироқ CLRN1, USH2A генларидаги дефект сабабли рецессив ПРни юзага келтиради. PRPF31 мутацияси беморнинг бошқа оила аъзоларида учрамаслиги мумкин, амма PRPH2 (RDS) генидаги мутация туфайли қариндошлар орасида макуляр, периферик ёки панретинал симптомларнинг кенг спектрдаги клиник манзарасини кузатишимиз мумкин [41;132-41-б].

ПРнинг субтипларини қиёсий таққослаш учун қўлланиладиган номенклатурада чалкашликлар талайгина бўлиб, уни тушуниш учун унинг келиб чиқишини кўриб чиқиш керак. ПРнинг дастлабки генетик тадқиқотлари ўтказиш мобайнида субтиплар, ПР билан боғлиқ локуслар топилган тартибда рақамланган. Шундай қилиб, 1-хромосомадаги ПР-1 локуси илк марта кашф этилган биринчи ПРга оид локус бўлган. Аммо ПР ассоцирланган генларнинг идентификацияси локусларга асосланган классификациядан фарқланади. Сабаби родопсин гени ПР билан боғлиқ биринчи аниқланган генлардан, бироқ ушбу гендаги мутация чақирган субтип ПР-4 локусидан жой олган.

Ўтган йиллар давомида ПРнинг субтиплари рўйхати кўплаб ўзгаришларга учраб, модификациялана бориб, ПР-1 локуси 1-хромосомадан 4-хромосомага ўзгартирилган бўлса, ПР-5, ПР-8, ПР-15, ПР-16, ПР-21 ва ПР-52 субтиплари чиқариб ташланди. Шу сабабли сўнгги вақтларда касалликнинг асосий механизмлари билан узвий боғлиқ бўлган генларнинг локацияси ўзгармаслиги сабабли, генга асосланган таснифларнинг информативлиги юқори дея урғу берилмоқда [107; 157–186-б].

Родопсин пигменти визуал фототрансдукцияни таъминлар экан, унинг генида шу вақтга қадар 100 дан ортиқ мутациялар аниқланганлиги, ўз ичига тўр парда дегенерацияларининг барча турининг 15% ни қамраб олганлигини англатади. Кузатилувчи кўпгина мутацион ҳолатлар миссенс-мутациялар сифатида, асосан рецессив шаклда ирсийланади. Яъни родопсин гени фоторецепторларнинг ташқи сегментидаги асосий оқсилни кодлашга жавобгар бўлиб, тадқиқотларга кўра ушбу гендаги мутация ҳолати ПРнинг 25%

вазиятларда аутосом-рецессив шаклларининг ривожланишига олиб келади [25; 1-23-б].

Бугунги кунда носиндромал ПР билан боғлиқ 84 та ген ҳамда бу номга номзод 7 та ген мавжуд. Улардан хар бири нейроэпителий ёки пигмент эпителийдаги фототрансдукция каскадларида, шунингдек кўрув циклида муҳим рол ўйновчи специфик оксилларни кодировкалайди ва ўз навбатида ген мутацияси бутун бошли занжир реакцияларини келтириб чиқариши, касалликка хос бўлган классик симптомларни ўзгаришига, клиник манзарасини буткул фарқ қилишига олиб келиши мумкин [107; 157–186-б].

PRPF3, PRPF4, PRPF31, PRPF8 ва SNRNP200 каби сплайсинг омилларининг пре-мРНК ларида юзага келувчи мутациялар, сплайсосомопатияларнинг провакатори сифатида ПРни юзага келтиришда триггер ролида келади. Бугунги кунгача опсин генидаги 150 дан ортиқ мутациялар тўғрисида хабар берилган бўлиб, ушбу оксилнинг интрадискал доменидаги ПР билан боғлиқ Pro23His мутацияси ҳақида илк марта 1990 - йилда мақолаларда эълон қилинган. Бу каби мутациялар бутун опсин гени бўйлаб учраб, оксилнинг дискичи, трансмембранаси ва цитоплазматик доменларида тарқалиб, ПРнинг асосий биокимёвий сабабларидан бўлган родопсин оксилининг мутациясида унинг фолдинги ҳамда молекуляр шаперони эканлиги кўпгина манбаларда қайд этилган [109; e1412-e1425-б]. Шунингдек пролинни гистидинга трансформацияловчи родопсин генидаги 23-кодондаги мутация ушбу гендаги мутацияларининг энг катта қисмини ташкил этиши, бир қатор бошқа тадқиқотларда бўлса касаллик билан боғлиқ бўлган бошқа мутациялар орасида Ile-255, Pro347Ser, Thr58Arg ҳамда Pro347Leu ларнинг кўплаб учраши аниқланган [92; 860-863-б].

Рўйхатга олинган баъзи мутациялар нопатоген бўлиб чиққан ҳолатларга қарамай, кўпгина бошқа янги топилаётган мутациялар хусусий маълумотлар базаларидагина бор бўлиб, кенг омма ихтиёрига хавола этилмаётганлиги қийинчиликларни келтириб чиқаради. Бу каби муаммолар ечимини излаш, барчасини ягона базага бириктириш ишлари хануз очиқлигича қолмоқда чунки

генетик омиллар моноген касаллик ҳисобланувчи ПР да муҳим патогенетик рол ўйнайди.

#### **§ 1.4. Пигментли ретинитнинг генетик вариантлари ва патофизиологик жараёнлари ўртасидаги боғлиқлик**

Таёқчасимон дистрофия деб ҳам аталувчи, энг кенг тарқалган ирсий тўр парда касаллиги сифтида ПР турли мутацияларга эга эканлигига қарамай, ўхшаш фенотип ва фоторецепторлар дегенерациясига олиб келувчи ривожланиш механизмларига эга бўлиб, касаллик охир оқибат тўлиқ кўрлик билан тугайди. Пигмент эпителий дискнинг ташқи сегментидаги таёқчаларни тўлиқ утилизациялай олмаслиги натижасида оралиқ махсулотларни хаддан ортик кумуляцияланишига олиб келади [48; 208–223-б].

Таёқчасимон фоторецепторлардаги циклик гуанозинмонофосфатли (цГМФ) фосфодиэстераза (ФДЭ6) инсон организмида фототрансдукцияда муҳим ўрин тутаяди. ФДЭ6 гетеротримерли фермент сифатида 4 та каталитик альфа-суббирлик (ФДЭ6А), каталитик бета-суббирлик (ФДЭ6В) ва иккита ингибиторли гамма-суббирликлардан (ФДЭ6Г) иборат бўлиб, у ҳужайра ичи цитоплазматик цГМФ даражасининг гидролизини таъминлаб, циклик нуклеотид бошқарувли каналларни ёруғлик тушган вақтда ёпилишига олиб келиб, атрофни кўришимизни таъминлашда иштирок этади [106; 125-130-б].

Бугунги кунда PDE6B генидаги биаллел мутациялар келтириб чиқарган ПРли беморларда ген терапиянинг хавфсизлиги ва самарадорлиги устида бир қатор илмий изланишлар олиб борилмоқда. Шу жумладан, фоторецепторларга ўхшаш бўлган кимёвий индуцирланган ҳужайраларни, Pde6b учун гомозигота ҳисобланувчи rd1 турдаги сичқонлар субретинал бўшлиғига трансплантацияси, қорачиқ рефлексининг ва кўрув функцияларининг қисман тикланишига олиб келган [76; 83–88-б].

Тўр пардадаги дегенератив жараёнларни 3 та босқичга ажратиш мумкин:

1) Таёқчасимон фоторецепторлар мутациялар натижасида перифериядан бошлаб марказга томон дегенерациялана бошлайди. Дегенерацияланган

таёқчаларнинг апоптозга учраш механизмлари ҳар бир мутация учун ҳали тўлиқ ўрганилмаган бўлиб, нотўғри формацияга эга оксилнинг тўпланиши ёки нотўғри кодланиши таёқчалар учун токсик таъсирга эгаллиги кўпгина тадқиқотларда исботланган [70].

Zeng H. (2014 й) ва Di Pierdomenico (2019 й) ўз ишларида микроглия ва оксидланувчи стресс ҳам юқоридаги ҳолатга сабаб бўлиши тўғрисида хабар берилган. [43]. Фоторецепторлараро боғловчи оксилдаги мутациялар апоптик ва некротик патофизиологик йўллари фаоллаштириши Sato K. (2013 й.) томонидан ўрганилган [96]. Мутациядан қатъий назар таёқчалар дегенерацияси намозшомги шапкўрликка олиб келиб, ПРнинг илк белгиси саналади ва ушбу босқичда даволаш чора таДбирлари мураккаб вазифа бўлиб ҳисобланади.

2) Касалликнинг иккинчи босқичида колбочкаларнинг ташқи сегментларининг перифериядан бошлаб марказга йўналган дегенерацияси рўй беради. Таёқчалар колбочкаларнинг биологик функцияларини тўлақонли бажара олиши учун зарур бўлган стимулятор - RdCVF трофик факторини секрециялар экан, (Rod-derived Cone Viability Factor, RdCVF), таёқчаларнинг йўқола бориши ортидан унинг етишмовчилиги колбочкаларни аста секинлик билан дегенерацияланишига олиб келади. Колбочкалар дегенерацияси механизмларининг гетерогенлиги сабабли ПРнинг янги даволаш таДбирларини кенг кўламли изланишига олиб келмоқда [100;1037-1048-б].

Колбочкалар ташқи сегментининг йўқотилиши кўрув майдонининг прогрессив торайишига ва «туннелли кўриш»га олиб келади. Бу босқичда асосий терапевтик стратегия кўзга трофик факторларни киритиш ёки оксидланувчи стрессга қарши кураш олиб борилиши билан ифодаланади [94; 499-509-б]

3) Учинчи босқичга келиб сақланиб қолган колбочкалар ёруғлик сезувчи ташқи сегментини тўлиқ йўқотади. Таёқчалар тарафидан кўрсатиладиган трофик ёрдамнинг йўқлиги фонида колбочкалар ташқи сегментини узоқ муддат метаболик сақлаб қолиш мураккаб вазифа саналиб, марказий чуқурчадагина мавжуд санокли фоторецепторлар қолади ва кўриш ўткирлигининг буткул йўқолишига олиб келади [57; 720-54-б].

4) Сўнгги босқичда колбочкалар танаси тўлиқ дегенерацияланиб, тўр пардада фақат ички нейронларгина қолади [49; 208–223-б].

Фоторецепторлар бошқа нейронал ҳужайралар каби улар бўлинмаслиги ва ўсмаслиги маълум. Бироқ улар узок йиллар давомида биологик фаол қолиши, кумуляцияланган зарарли оксиллар, липидлар, дезоксирибонуклеин кислоталари ва метаболизмнинг оралиқ маҳсулотларига қаршилик кўрсата олиши лозим. Бу каби постмитотик табиат колбочка ва таёқчаларнинг ҳужайравий ҳаётини регуляция қилиши билан биргаликда уларнинг аномал апоптозига олиб кела олиши исботланган [72]. Ҳозирги вақтда Ҳужайра ўлими бўйича номенклатура қўмитаси ҳужайра ўлимларининг ўндан ортиқ турларини таснифлар экан, асосий тасодифий ҳужайра ўлими ва тартибга солинган ҳужайра ўлимларига бўлган. ПР да фоторецепторларнинг ўлими сўнггиси билан боғлиқлиги қайд этилган [85; 114–140-б].

Zhao L. (2015 й.) тўр парданинг резидент иммун ҳужайралари бўлган микроглияларни, фагоцитар ва проинфламатор механизмлар орқали таёқча фоторецепторларининг апоптози тезлигини оширишда муҳим рол ўйнашини, микроглия фоторецепторлар мутацияларига реакция билдирган ҳолда, мутацияга учраган таёқчаларни ҳаракатчан ўсимталари ёрдамида улар билан динамик контактда бўлишини аниқлади. Микроглия бевосита ноапоптотик таёқчаларнинг тезкор фагоцитар ютилишини таъминлаб, орқали таёқнинг ўлимига ҳисса қўшди ва уларнинг дегенерацияланиш жадаллигини ошишига олиб келган. Фаол микроглия, шунингдек, яллиғланиш олди цитокини интерлейкин-1-бета IL-1β нинг продукцияси ҳисобига апоптоз жараёнини кучайтириши тасдиқланган. [119; 1179-1197-б]. Шу сабабли тўр парда микроглиясининг генетик абляцияси, микроглиял фагоцитознинг фармакологик ингибирланиши ва IL-1β сигнали узатилишининг индукцияланиши сабабли таёқча фоторецепторларининг дегенерациясини секинлаштишига замин яратиши, микроглиянинг ПР ривожланишида ҳужайрадан ташқари - автоном ҳиссасини нечоғлиқ эканлигини кўрсатилиши, кейинги даврда олиб бориладиган тадқиқотлар режасини ҳамда йўналишини белгилаб олишда муҳим аҳамият касб этади.

ПРда аутофагия [80; 73–101-б], яллиғланиш натижасида келиб чиққан митохондриял стресс [51; 179–198-б], оксигенинг нотўғри агрегацияси [82; 1008-б] каби ҳолатлар натижасида ҳужайралар ўлими кўпроқ учрайди.

Паст даражадаги аутофагия шикастланган нейронал ҳужайраларининг доимий янгилашишига ёрдам бериб, неврологик гомеостазни сақласа, хаддан ортиқ аутофагия рўй берган тақдирда кўплаб нейродегенератив касалликларда массив оксидловчи стресс ва оксиллар агрегациясига олиб келади. Бу ўз навбатида аутофагияни янада кучайтиради ва охир-оқибат фоторецептор ҳужайраларининг апоптози ҳамда некрозига сабабчи бўлади [34; 1332–40-б].

Аутофагияни ингибирлаш орқали, оксилларни нотўғри транскрипцияланиши натижасида келиб чиққан тўр пардадаги ретинал дегенерацияларни кечишини енгиллаштириш имкони туғилади [73].

Шундай қилиб, тартибга солинадиган аутофагия ҳужайранинг биологик фаол қолиши учун жуда муҳим саналади. Шу сабабли ҳужайраларда озуқа моддалари етишмаган тақдирда, дегенератив жараёнлар актив кечаётганда уларни секинлаштириш учун, мувозанатни сақлаш учун аутофагияни меъёрий даражада фаоллаштира оладиган усулларни ишлаб чиқилишига асосланган илмий тадқиқот ишларини олиб борилиши катта тенденцияга эга эканлигига алоҳида урғу берилмоқда.

### **§ 1.5. Пигментли ретинит клиник белгиларининг генетик асослари: генотип ва фенотип ўртасидаги боғлиқлик таҳлили**

ПР кўпгина ҳолларда фақатгина тўр пардадаги ўзгаришлар билан келиб, 25 % ларда экстраокуляр патологиялар кузатилади. Бундан ташқари бошқа аъзолар патологияси билан ифодаланувчи генетик аномалиялар Ашер синдроми каби синдромли ПРни юзага келтириши мумкин [28; 40–50-б]. ПРни юзага келтирувчи 130 та гендан 90 таси изоляцияланган носиндромал ПРни шакллантирса, қолган 40 таси синдромал турини ривожланишига замин яратади [110; 273–284-б].

Таёқчасимон фоторецепторларни биринчи навбатда зарарланиши туфайли кечки кўришни бузилиши ва никталопия ҳолатини ривожланишига олиб келади.

Кундузги кўриш касалликнинг охириги босқичларигача деярли сақланиб туради. Тўр парданинг специфик доғсимон кўринишга келишида патогномик симптом бўлган суяк таначаларининг кўпайиши муҳим рол ўйнайди. Шунингдек кўрув нерви дискини мумсимон рангда бўлиб, атрофияланиши, тўр прада қон томирларининг ипсимон кўринишга келиши, целлофан макулопатия ҳолатлари, кистоз макуляр шиш, орқа субкапсуляр катаракта каби белгилар ПРнинг таниб олувчи симптомлари сирасига киради [32; 15-30-б].

ПРнинг дастлабки белгилари қоронғуликка адаптациянинг қийин кечиши, никталопия ҳолатлари билан бошланиб, айрим вазиятларда ўрта периферик кўрув майдонини торайиши, баъзида тўр парда марказий қисмида анатомик аномалияларнинг юзага келиши кузатилади. Кўпгина беморларда сарик доғнинг қолдиқ функцияларининг сақланиб қолиши сабабли ёруғликни сезиши ёки чакка томондан периферик кўрув майдони борлиги кузатилади.

Шу ўринда фотопсия кенг тарқалган, аммо кўпгина клиник кейсларда эътиборга олинмайдиган белги сифатида қаралаётганлигини Lu Y. (2021 й.) ўз ишларида хабар берар экан, бу ҳодиса фоторецепторларнинг дегенерациясига жавобан афферент нерв импульсларининг йўқлиги ёки тўр парданинг ремоделяцияси натижасида спонтан сигналларнинг юзага келиши билан изоҳлайди. Фотопсия ПР нинг илк даврларида кузатилиб, ривожланган босқичларида визуал галлюцинациялар Чарлз Боннет синдроми ташхисига мос келадиган шакллари жонланишининг туюлиши кўринишини олиши, беморларда фотофобия шунингдек дисхроматопсия ҳам бўлиши мумкин. [74; e24006-б.]. ПРни бир нечта подтиплари аниқланган бўлиб, улардан перицентрал тури атипик саналиб, фарқли белгиси сифатида узоқ перифериянинг беморларда сақланиб қолишидир. Бунда томирлар аркасидан ташқи ва ички сохаларда суяк таначалари шаклидаги пигментацион зоналар атрофияланиб, ҳалқасимон скотомалар ва ЭРГнинг тўлиқ майдонли субнормал натижалари олинади. Бу каби кейслар Comander J. (2017 й.) томонидан 43 нафар беморда кузатилган бўлса [36; 256-б], Matsui R (2015 й.) 28 нафар беморда аниқлаган [79; 6007–6018-б].

Эрта ёшлик йилларида юзага чиқувчи ПРнинг подтиплари тезроқ прогрессируванишга мойилдир. Бундан ташқари касалликнинг оғирлик даражаси унинг ирсийланишининг менделевский типини билан корреляцион боғлиқликка эга. Х-билан боғланган ПРли беморлар жами беморларнинг 5-15%ни ташкил этишсада, аутосомо-рецессив (50-60% беморлар) ва аутосомо-рецессив (30-40% беморлар) типларига нисбатан оғирроқ кечиш характериға эгаллиги билан ажралиб туради [107; 157–186-б.].

Arno G. ва Hull S. (2017 й.) ўз ишларида одатий классик симптом бўлган суяк таначаларининг тўр парданинг ўрта перифериясида учраши ҳамда периваскуляр сохалар пигментациясига юқори мойилликдан ташқари, бошқа локализацияларда думалоқ шаклда пигментларнинг йиғилиши ARHGEF18 генидаги мутациялари бор беморларда қайд этишган (Arno et al., 2017) [1; 2358–2365-б.]. Шунингдек бу каби пигментларни ноодатий жойлашувларини GNAT1 генида мутацияси бор беморларда Carrigan M. (2016 й.) [33; 495–500-б.], NR2E3 ёки NRL генларидаги ўзгаришлар мавжуд ҳолатларда ҳам бўлишини Verbakel S. (2018 й.) ўз ишларида таъкидлаб ўтган [107; 157–186-б.].

CRX, RBP3 ва HGSNAT гени билан боғлиқ ПР илк ёшлик йиллариданоқ ёки кечроқ яъни 10 ёшдан бошлаб 50 ёшгача намоён бўлиши мумкин [112; 5774–80-б.]. Бу каби ёшдаги фарқланишнинг кенг масштаб доирасида кузатилиши кучли генетик модификация таъсириға боғлиқ деган хулосаға келишимиз мумкин. Бу каби клиник белгиларнинг кўплиги, ўхшашликларға эгаллиги касалликка тўғри ташхис қўйишда қийинчиликлар туғдириб, даволашда нотўғри ёндашув ва хато тактикаларға олиб келиши мумкин. Шу сабабли бу каби муаммолар ўз ечимини топмаган бўлиб, клиник белгиларға оид ягона менежмент тизими ишлаб чиқилшиға мухтожлигича қолмоқда.

## **§ 1.6. Пигментли ретинитни ташхислашда генетик маркерларнинг тутган ўрни**

Бугунги кунда клиник ташхислашни асосий генетик омиллар билан бирлаштирадиган таснифлаш тизимини ишлаб чиқиш орқали касалликни

ривожланиш тезлиги ва кутилиши мумкин бўлган асоратлар ҳақида қимматли прогностик маълумотларни олишимиз мумкин.

РП билан оғриган беморларнинг кенг гетерогенлигини, у билан боғлиқ бўлган кўп сонли генетик нуқсонлар мавжудлиги билан асослаш ўринлидир.

1990 йилда Дрия аутосомал рецессив РПни юзага келтириб чиқаришга жавобгар бўлган илк аниқланган родопсин (RHO) гени ҳақида хабар берган бўлса, ўша вақтдан бери 80 дан ортиқ генлардаги мутациялар топилди ва бу рўйхат ҳар йили янгиланиб бормоқда. Ушбу генларнинг ҳар бири ёшга, кўришнинг бузилишига, тўр парданинг кўринишига, касалликнинг ривожланиш тезлигига жавобгар бўлиб, касалликка чалинган оила аъзолари ўртасида ҳам кучли фарқланиш чакиради. Шу ўринда ПР фенотипига таъсир қилиши мумкин бўлган номаълум генетик ёки атроф-муҳит омиллари мавжудлиги, баъзи омиллар ушбу генга хос субтипларнинг ҳар бирида кузатилиши қайд этилган.

Стандарт офтальмологик текширув усуллари, оптик когерент томография, электроретинография ва кўрув майдонини камайиб боришларини қайд этиб бориш, наслий шажара тузиш, генетик консультация, анамнез йиғиш орқали беморнинг тўлиқ клиник картинаси яратилади.

Чунки 35 та турли генлар ёки локуслар ПРнинг носиндромал кўринишини юзага келтира олади. Бугунги кунда ДНК-тестлаш усули орқали клиник амалиётда асосан RPE65 (аутосом-рецессив, RP20), RLBP1 (аутосом-рецессив, Bothnia RP), CRB1 (аутосом-рецессив, RP12), RDS (аутосом-рецессив, RP7), PRPF8 (аутосом-рецессив, RP13), PRPF3 (аутосом-рецессив, RP18), ABCA4 (аутосом-рецессив, RP19), RP1 (аутосом-рецессив, RP1), RHO (аутосом-рецессив, RP4), каби энг кенг тарқалган генларни таҳлил қилиш йўлга қўйилган. Қолган генлар, масалан DHDDS учун молекуляр генетик тестлаш фақатгина лаборатор тадқиқотлар шароитидагина амалга оширалади [106; 125-130-б.].

ПР аутосом-рецессив, аутосом-рецессив типда ёки X-хромосома орқали наслийланади. Сўнгги кўринишида у фақат эркакларда кузатиловчи рецессив ёки иккала жинс вакилларида кузатиловчи рецессив шаклда учраши эътироф

этилади. Иккита ген орқали бошқарилувчи диген ва митохондриал турлари тўғрисида ҳам адабиётларда батафсил ёритиб ўтилган [111; 685-б.].

Coussa R.G., Basali D. (2019 й.) тадқиқотларида 23-кодондаги кам учрайдиган мутация туфайли ҳам аутосомал рецессив типда ўтувчи ПР шаклланиши ҳақида хабар берилган бўлиб, бунда пролиннинг аланинга айланиши, бироқ ушбу мутация билан боғлиқ тўр парда дистрофия енгил шаклда кузатилганлиги, кечишининг енгиллиги билан тавсифланган.

Аҳамиятга молик жиҳати шундаки Pro23His мутацияси кенг тарқалганлигига номутаносиб равишда, электроретинографияда шунчалик амплитудаларнинг кўп сақланиши кузатилган [38; 869-889-б.].

ПР генотипининг мултигетерогенлиги, шунингдек, мураккаб фенотипик хусусиятлари унинг классификацияланишини қийинлаштиради. Беморлар касалликни даволашда терапевтик вариантлар ва касалликнинг ирсийлиги ҳақида билишни хоҳлашар экан, уларнинг оила аъзоларида эрта тўғри ташхисот ўтказиш, прогнозлаш мақсадга мувофиқдир.

ПРда тўр пардадаги структуравий ўзгаришларнинг прогрессияланишини бевосита кузатиш учун визуал биомаркер сифатида макуладаги фоторецепторларнинг ташқи ва ички сегментларини бирикиш соҳасига тўғри келувчи эллипсоид зонанинг кенглигини ҳисоблаш муҳим саналади [69; 27-б..]. Ушбу зона кенглигининг ўртача 7% га қисқариш тезлиги унинг майдонининг ўртача 13% га ўзгаришига эквивалент эканлиги Hariri A.H. (2016 й.) ишларида тасдиқланган [54; 628–635-б.].

Эътиборга молик жиҳати ушбу ўзгариш тезлиги компьютер периметрияси ва электроретинограмлардаги ўзгаришлар билан тўғри корреляцион боғлиқликка эга эканлиги аниқланган [29; 1143–1150-б.]. Шу сабабли сўнгги 10 йилликда аутофлюоресценция ва кинетик компьютер периметрия билан бир қаторда эллипсоидал зона кенглигини ҳисоблаш ген терапия учун иштирокчиларини саралаш мақсадида фойдаланишда олтин стандарт диагностика усуллари сирасига киритилмоқда [95; 10895-б.].

## **§ 1.7. Илмий тадқиқот учун ABCA4 генини танлаб олинганлигининг илмий асослари**

ABCA4 гени Штаргардт касаллиги, таёқча ва колбочкалар дистрофияси, ёшга боғлиқ қарилик макулодистрофиясининг айрим турлари ва пигментли ретинит каби бир қатор тўр парданинг дистрофик касалликлари ривожланишида асосий рол ўйновчи энг кенг тарқалган генлар сирасига кириб, ундаги мутациялар кўриш ўткирлигини қайтмас даражада йўқолишига олиб келади ва у келтириб чиқарадиган касалликлар энг кенг тарқалган ретинал дистрофиялар сирасига киради [81; 38-52-б.].

ABCA4 гени турли хил касаллик фенотипларини келтириб чиқарадиган кўплаб мутацияларни ўз ичига олиб, бугунги кунга келиб бу мутацияларнинг 3000 дан ортиқ генетик вариантлари аниқланган.

Уларнинг тахминан 40% патогенлиги ноаниқлигича қолмоқда [30; 7280-б.]. Бу каби генетик ўзгарувчанликка эга бўлган ва турли касалликларнинг клиник кўринишлари билан боғлиқ ABCA4 генини батафсил ўрганиш зарурлигини кўрсатади.

Генетик тестлардаги эришилаётган энг сўнгги ютуқлар ва тўр парда касалликлари учун ген терапиясининг ривожланиши ABCA4 генини ўрганишга оид тадқиқотларни бугунги кунда долзарб мавзулар сирасига киритади. Ген ва ҳужайра терапияси ABCA4 мутациялари натижасида келиб чиққан касалликларни даволашда янги имкониятлар очаётганлиги ушбу генни тўлиқроқ ўрганиш керак эканлигини кўрсатади [104; 495-506-б.].

Эндемик зонадаги маҳаллий аҳолига оид ABCA4 генини ўрганиш мутацияларнинг учраш частотасини ва тарқалишини, шунингдек уларнинг касалликнинг клиник кўринишларига таъсирини яхшироқ тушунишга, шунингдек самарали ташхислаш ва даволаш стратегияларини ишлаб чиқишга имкон беради [103; 75-89-б.].

Ўзбекистонда, бошқа мамлакатларда бўлгани каби, тўр парданинг наслий касалликлари билан оғриган беморларнинг сони сезиларли даражада ошиб бормоқда, аммо бу касалликларнинг генетик таҳлили ҳалигача яхши

24

ривожланмаганлиги бу борада қилиниши лозим бўлган ишларни кўплигини англатади.

ABCA4 генида 50 та экзонлар мавжуд бўлиб, молекуляр-генетик тадқиқот олиб боришда уларнинг оксиллар функциясини бузилишига олиб келувчи мутация тутувчи зоналарини ўрганиш муҳимдир. Мутацияга учраш частотасига кўра 12-13, 17, 21-22, 28-29, 41-43 – экзонлар юқори кўрсаткичларга эгаллиги, улардаги ўзгаришлар асосан тўр парданинг наслий касалликларида учраши бир қатор илмий тадқиқотларда ўз тасдиғини топган [65; 801-808-б.].

Zernant J. (2014) томонидан олиб борилган тадқиқотда 12 ва 13-экзонлар критик экзонлар қаторига киритилиб, ундаги мутациялар Штатгардт касаллигини ривожланишига олиб келган [118; 6715-6723-б.].

Таъкидлаш жоизки ушбу мутациялар АТФ – боғловчи кассетли транспортёр оксилларни (ATP-binding cassette transporters, ABC) ўзгаришига олиб келиб, натижада фоторецепторларда фототрансдукция жараёнида ажралувчи токсик ретиноид маҳсулотларни ҳамда фосфолипидларни тўр пардада кумуляцияланишига сабаб бўлиб, таёқча ва колбочкаларни дегенерациясига олиб келади [105; 3530-б.].

Ушбу турдаги оксилни синтезини бузилишига 17-экзондаги [104; 495-506-б.], 21-22-экзонлардаги [37; 427-443-б.], 28-29-экзонлардаги [65; 801-808-б.] шунингдек 41-43-экзонлардаги [46; 454-459-б.] мутациялар ҳам олиб келишини ҳам тасдиқланган, шунингдек аутосома-рецессив типдаги таёқча-колбочка дистрофиясини ривожланганлигини Вах N.M. (2015) ўз ишларида ёритиб ўтган [26; 338-344-б.].

Юқорида санаб ўтилган экзонлардаги мутациялар кўпгина адабиётларда патоген дея қайд этилган бўлиб, уларнинг барчаси ABCA4 генидаги функционал доменларга таъсир кўрсатиши орқали, АТФ – боғловчи кассетли транспортёр оксилларни стабиллиги ва функциясини таъминловчи қисмларини синтезини кодланишини бузилишига олиб келади [105; 3530-б.]. Шу сабабли ABCA4 генини тўр парданинг наслий касалликларини ўрганиш учун энг мақбул кандидат сифатида ажратиб олишимиз мумкин бўлади.

Адабиётларни шархлаш асносида мутациялар клиник аҳамиятга молик бўлган сохаларни тадқиқ этишда, изланиш фокусини айнан шу қисмларга қаратиш орқали олинган натижаларни кейинчалик эрта ташхислаш, пронозлаш, тўғри даволаш чора тадбирларини белгилаб олишлик учун зарур саналади.

## **I БОБ ХУЛОСАСИ**

Тўр парданинг наслий касалликлари ўнлаб турли хил касалликларни ўз ичига олган бўлиб, ушбу касалликлар 190 дан ортиқ генлардаги мутациялар сабабли юзага келади. Пигментли ретинит патологик ҳолатларнинг тахминан ярмини ташкил қилади. Генетик ва мутацион гетерогенликдан ташқари, бир хил гендаги мутациялар туфайли турли касалликлар пайдо бўлар экан, турли касалликларнинг белгилари бир-бирига мос келиши ва ҳатто бир хил генда бир хил мутацияга эга бўлган беморларда касалликнинг клиник кўринишида сезиларли фарқ мавжуд бўлиши унинг ўзига хос спецификлигини белгилаб беради [101; 1–16-б.].

ПР нинг турли кичик субтипларининг клиник кечиши тўғрисидаги маълумотлар кўплаб илмий тадқиқотларда ёритилган бўлиб, уларнинг асосий камчилиги жалб этилган беморлар сонининг камлиги эканлигини алоҳида қайд этиб ўтиш лозим. Шу сабабли ПР нинг турли генетик субтиплари билан боғлиқ клиник хусусиятларнинг тўлиқ клиник манзарасини тавсифлашга қаратилган илмий тадқиқот ишларининг етарли эмаслиги, бу йўналишда олиб борилиши лозим бўлган тадқиқот ишларининг йўналишини белгилаб беради.

Илмий тадқиқотлар йўналишини белгилаб берувчи яна бир ўрганилмаган жиҳатлардан бири бу, ПР генлари томонидан кодланадиган оқсилларнинг функционал ролини тўр парда структураси ва функциясига таъсирини аниқлаш бўлиб, хануз очиқлигича қолмоқда. Кўриб чиқилган барча адабиётларда касалликга оид морфологик ва функционал параметрлар бўйича унинг ривожланиши, кузатишлар натижалари ва таҳлили, аниқланган сабабчи генларни солиштириш орқали ПРнинг клиник фенотиплари орасидаги фарқлар тўғрисида сўз юритилади. Бироқ ПР нинг генетик асослари бўйича муҳим

маълумотларга қарамасдан, унинг генотипик ва фенотипик кўрсаткичлари орасидаги аниқ корреляцион боғлар табиати атрофлича ўрганилмаган. Шу ўринда ПР билан оғриган беморларнинг ўзбек когортасини ўрганиш асносида ПРнинг клиник ва генетик даражада батафсил таҳлил қилиниши, клиник хусусиятлари тавсифланиши ҳамда секвенирлашга асосланган текширув жараёнлари ёрдамида аниқланиши мумкин бўлган генотип-фенотип ўртасидаги узвийликни ўрганиш лозим.

Бугунги кунга келиб пигментли ретинитга оид парадигманинг ошиши ва илмий тадқиқот усуллариининг ривожланиши сабабли сезиларли ўзгаришлар рўй бермоқда. Шу жумладан фоторецепторлар дистрофиясига олиб келадиган кўплаб мутациялар ҳақида тўлиқ маълумотга эга бўлмаганимиз сабабли, энг кенг тарқалган тўр парданинг наслий касалликларига олиб келувчи мутациялардан қатъий назар, уларни тезкор ташхислаш учун янги усуллар ҳамда беморларни даволаш мумкин бўлган муқобил ген терапиясини ишлаб чиқиш зарурати мавжуд. Шу сабабли метаболик, яллиғланиш ва моддалар алмашинув йўллариға таъсир кўрсатувчи нейропротектор моддалар ёки оксилларни секрецияланишиға олиб келувчи, кўрув йўллариини периферик қисмида сақланиб қолган ўтказувчи йўллариини фаоллаштирувчи терапевтик усулларни ишлаб чиқилиши долзарблигича қолмоқда.

## II БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛИ ВА МЕТОДЛАРИ

### § 2.1. Беморларнинг клиник тавсифи

Сурхондарё вилояти тиббий-меҳнат эксперт комиссиясининг (ТМЭК) 2024 - йил май ойи ҳолати статистикасига кўра кўз бўйича туғма ногиронлиги бор шахслар 7760 нафарни ташкил этган (2.1-жадвал).

#### 2.1-жадвал

##### Кўз бўйича рўйхатда турадиган туғма ногиронлиги бор шахслар

| Туман ва шаҳарлар кесимида | Умумий сони | Болаликдан ногирон |           | I-гурух   |           | II-гурух  |           | Жами       |
|----------------------------|-------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
|                            |             | аёл                | эркак     | аёл       | эркак     | аёл       | эркак     |            |
| 1 Термиз шаҳар             | 422         | 3                  | 2         | 3         | 1         | 4         | 7         | 20         |
| 2 Ангор тумани             | 380         | 0                  | 1         | 2         | 0         | 2         | 3         | 8          |
| 3 Бандихон тумани          | 173         | 1                  | 1         | 1         | 1         | 1         |           | 5          |
| 4 Бойсун тумани            | 577         | 1                  | 1         | 1         | 2         | 5         | 5         | 15         |
| 5 Денов тумани             | 795         | 2                  | 6         | 1         | 4         | 4         | 4         | 21         |
| 6 Жаркўрғон тумани         | 619         | 2                  | 5         | 3         | 8         | 6         | 6         | 30         |
| 7 Қизирик тумани           | 337         | 3                  | 1         | 1         | 4         | 8         | 7         | 24         |
| 8 Қумқўрғон тумани         | 641         | 3                  | 3         | 1         | 3         | 9         | 6         | 25         |
| 9 Музробод тумани          | 379         | 2                  | 2         | 1         | 1         | 2         |           | 8          |
| 10 Олтинсой тумани         | 451         | 1                  | 0         | 2         | 2         | 2         | 4         | 11         |
| 11 Сариосиё тумани         | 895         | 2                  | 3         | 0         | 3         | 18        | 15        | 41         |
| 12 Термиз тумани           | 279         | 1                  | 0         | 4         | 1         | 5         | 3         | 14         |
| 13 Узун тумани             | 535         | 0                  | 3         | 2         | 3         | 7         | 5         | 20         |
| 14 Шеробод тумани          | 672         | 0                  |           | 5         | 4         | 7         | 2         | 18         |
| 15 Шўрчи тумани            | 605         | 3                  | 1         | 3         | 0         | 4         | 2         | 13         |
| <b>Жами сони</b>           | <b>7760</b> | <b>24</b>          | <b>29</b> | <b>30</b> | <b>37</b> | <b>84</b> | <b>69</b> | <b>273</b> |

Ушбу касалликлар ичида пигментли ретинит билан умумий касалланиш даражаси 100 000 аҳолига нисбатан 300 тадан 700 тагача учраши

кузатилган(2022-2024-йил). Республикамизнинг бошқа вилоятларидан фарқли равишда Сурхондарё вилояти аҳолиси орасида қариндош-уруғлар ўртасидаги никоҳлар кўп бўлганлиги, улар орасида ирсий офталмопатологияга эга бўлган асосий гуруҳни пигментли ретинит билан оғриган беморлар ташкил этганлиги сабабли беморларнинг ушбу гуруҳида тадқиқотлар ўтказилди. Пигментли ретинит билан касалланганларнинг энг кўп сони Жарқўрқон ва Музробод туманлари аҳолиси ўртасида қайд этилди, бу эса ушбу ҳудудлардаги имбридингнинг энг юқори даражаси билан боғлиқлиги аниқланди.

Республика кўз микрожарроҳлиги илмий амалий тиббий маркази Термиз филиалида 2022-2024 - йиллар давомида тўр парда наслий касалликлари ташҳиси билан мурожаат қилган ва стационар ҳолатда даволанаётган, ТМЭК рўйхатидаги 273 нафар бемор (546 та кўз) ўртасида саралаш ишлари олиб борилиб, стандарт ва махсус офталмологик текширувлар, генеалогик анамнез орқали илмий тадқиқотга улардан барча клиник параметрларига кўра деярли идентик бўлган 120 нафари (240 та кўз) жалб этилди. Шулардан 20 нафарида (40 та кўз) тўр парда абиотрофияси 2022-2024 йиллар давомида илк марта аниқланиб, ташхис қўйилди.

Илмий тадқиқотга жалб этилиш критерияси сифатида амбулатор тиббий картасига ёки касаллик тарихига «Тўр парданинг туғма аномалиялари» (Q14.1); «Кўз орқа сегментининг бошқа туғма аномалиялари» (Q14.8); «Кўз орқа сегментининг аниқланмаган туғма аномалиялари» (Q14.9); «Наслий ретинал дистрофиялар» (H35.5) каби ташхислар қўйилган беморлар асос бўлди. 10-сонли касалликларнинг ҳалқаро таснифига кўра тўр парданинг наслий касалликлари умумлаштирилган ҳолда H35.5 синфига киритилганлиги сабабли, беморларни касаллик турига кўра алоҳида ажратиб чиқдик (2.2-жадвал).

## **2.2-жадвал**

**Тўр парданинг наслий абиотрофик касалликлари турига кўра беморларни тақсимланиши**

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

Пигмент ретинитли беморлар гуруҳи кўпчиликини ташкил этганлиги, ҳамда Сурхондарё вилоятида қариндошлар ўртасида никоҳларни кўп қайд этилиши (inbreeding) сабабли аҳоли орасида учраш частотаси юқорилиги учун 3- бобда фақат 120 нафар бемор тадқиқот натижалари тақдим этилади.

Илмий тадқиқотга жалб этилмаслигига сабаб бўлувчи нозологик бирликлар қаторига беморларда мавжуд бўлган турли босқичдаги катаракта (Н25-28), глаукома (Н40-42), кўрув нерви касалликлари (Н46-48), ўткир ва сурункали яллиғланишга эга кўзнинг бошқа касалликлари киритилди.

Шу сабабли кўрув функцияларига таъсир кўрсатувчи юқоридаги касалликларга эга бўлган ёки анамнезида қачондир ушбу касалликлар қайд этилган беморлар тадқиқотга жалб этилмади ва кейинчалик аниқланган тақдирда тадқиқотдан четлаштирилиши, натижалари инобатга олинмаслиги белгилаб қўйилди.

Дистрофик характерда кечувчи тўр парданинг наслий касалликларига хос клиник картинани бошқа кўпгина ретинал касалликлар такрорланиши мумкинлигини инобатга олган ҳолда, беморларни тадқиқотга жалб этишдан олдин таққослама ташхисот стационар кечки кўрлик, таёқча ва колбочалар дистрофияси, Лоуренс-Мун-Бидл ва Бардет-Бидл синдромлари билан ўтказилди.

Беморларнинг ўртача ёши  $42,3 \pm 8,5$  ёшни ташкил этди. Жинсига кўра касалликларда аёллар ва эркеклар нисбати турлича бўлди. Пигментли ретинитда 62 нафари аёл (51,6%) ва 58 нафарини эркеклар (48,4%) ташкил этди.

Тўр парда ва кўрув нервининг наслий ва туғма касалликлари бўйича ирсият тури, касалликнинг оғирлиги ва ривожланиш тезлигини қамраб оладиган классификацияга кўра (Шамшинова А.М. таҳрири остида. М.: Медицина, 1990. - Б.47), пигментли ретинитнинг 3 та босқичи бўйича беморлар гуруҳларга бўлинди. Бунда касалликнинг оғирлик даражасига, клиник ва функционал кўринишларига, шунингдек ўтказилган ташхислаш усулларига кўра беморлар, бир хил тузилишга эга бўлган уч гуруҳга бўлинишди.

1-босқичга (латент) эга беморлар касаллик аниқланмаганлиги, кеч мурожаат этишлари, касалликнинг кеч ташхис қўйилиши сабабли тадқиқотга киритилмади;

**Асосий гуруҳни** пигментли ретинит касаллиги аниқланган 120 нафар бемор, шулардан:

1-асосий гуруҳчага 2-босқич (илк клиник белгилар) - кўриш ўткирлиги 0,4-0,5, кўриш майдони марказдан 20-40 даражагача торайган, ЭРГ амплитудаси кескин пасайган, гемералопияси бор 30 нафар бемор (60 та кўз);

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

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

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

## **§ 2.2. Текширув усуллари**

### **§ 2.2.1. Умумий офтальмологик текширув усуллари тавсифи**

Барча беморларга қуйида келтирилган стандарт умумофтальмологик текширувлар ўтказилди. Кўриш ўткирлигини аниқлаш одатий ҳамда максимал коррекция билан энг юқори кўриш ўткирлигини аниқлаш билан биргаликда ўтказилиб, Рот аппаратида махсус ёритилган Головин-Сивцев жадвалидан фойдаланилди. Рефракция аномалияларини аниқлаш учун Visuref 100 автокераторефрактометр (Carl Zeiss, Германия) ускунасидан фойдаланилди.

Махсус қоронғу хонада биомикроскопия текшируви тирқишли лампа (Bolan BL-88D, XXP) ёрдамида ўтказилиб, кўзнинг олдинги оптик муҳитларида мавжуд ўзгаришлар аниқланди. Тиндал феномени орқали асосий эътибор гавхарда кузатилиши мумкин бўлган хиралашишларга қаратилди. Тадқиқотга жалб этилишига қарши кўрсатмалари мавжуд беморлар текширувлардан четлаштирилишида ушбу усулдан кенг фойдаланилди.

Кўришни клиник электрофизиологияси ҳалқаро жамияти стандартларига асосланиб, барча беморларга қорачиғини кенгайтирган равишда офталмоскопия ўтказилди, шу жумладан тўр пардадаги ўзгаришларни эрта аниқлаш учун офталмоскопнинг (Heini mini 3000, Германия) яшил спектрли апертураси орқали кўрик ўтказилиб, тўр парда периферияси ўрганилди. Баъзи ўринларда 72 дптрли фундус линзалардан (Volk, АҚШ) фойдаланилди.

Бунда ҳар бир беморнинг кўз туби деталарига, уларнинг ифодаланиш даражасига, рангига, чегарасига, қон – томирлар нисбатига, торайган ёки кенгайганлигига, томир бўйлаб тўр пардадаги атрофик жараён ифодаланишига, кўрув нерви диски ва макула ҳолатига, ретинал ва вазал рефлексларнинг мавжудлиги, «суяк таначалари» кўринишидаги пигментлар тўпланмаси мавжудлиги батафсил ўрганилди.

Кўз ички босими махсус анестетикларни қўлламаган ҳолда iCare IC100 автоматик тонометри орқали ишончли натижа олиш учун ҳар бир кўз 6 маротабадан ўлчаниб, натижаларнинг ўртача йиғиндиси ҳисобга олинди. Глаукомага шубҳаланилган ҳолатларларда беморлар тадқиқотдан чиқарилди.

#### **§ 2.2.1.1. Кўрув майдонини аниқлаш усули тавсифи**

APS-6000BER автоматик компьютер периметри ёрдамида (XXP) беморлар кўрув майдонидаги ўзгаришлар ўрганилиб, уларга баҳо берилди. Текширув вақтида кинетик турдаги ёруғлик ёрдамида ёруғлик интенсивлиги 0 децибелдан (Дб) 26 Дб гача автоматик тарзда 2 Дб дан ошириб борилди. Тўр парда сезувчанлигининг энг кичик таъсирот бўсағасини аниқлаш мақсадида 30 градусни ташкил этган марказий кўрув майдонида 72 нуқтада ҳар бир кўз учун алоҳида тест ўтказилди. Шу ўринда кўриш майдонининг турли нуқталарининг ўртача сезгирлигини акс эттирувчи ўртача сезувчанлик кўрсаткичи MS (Mean Sensitivity) билан кўрув майдонининг умумий функционаллигини баҳолаш учун фойдаланилган бўлса, кўриш соҳасидаги сезгирлик қийматлари нормал қийматлардан қанчалик оғишини кўрсатадиган MD (Mean Deviation) яъни ўртача оғиш ўлчови орқали кўрув майдонидаги ёмонлашувларни эрта аниқлаш учун қўлланилди. Шу ўринда салбий MD қийматларига алоҳида аҳамият берилди.

Шунингдек кўриш майдонининг турли нуқталари ўртасида сезувчанлик ўзгариши даражасини акс эттирувчи LV (Loss Variance) кўрсаткичи, беморнинг индивидуал хусусиятлари ва бошқа омиллар учун тузатишларни ҳисобга оладиган CLV (Corrected Loss Variance) кўрсаткичи, қисқа вақт ичида такрорий ўлчовларга нисбатан кўриш майдони сезгирлигининг ўзгарувчанлигини акс эттирувчи SF (Short-term Fluctuation) ўлчови, бажарилган тестнинг ишончилиги

ва аниқлигини акс эттирувчи RF (Reliability Factor) кўрсаткичлари орқали кўрув майдонидаги ўзгаришларга тўлақонли объектив баҳо берилди.

Беморнинг кўриш майдонидаги турли нуқталарнинг сезгирлигини соғлом кўзлардаги нормал қийматлар билан таққослайдиган махсус «Bebie Curve» графикани ишлатган ҳолда аниқланган патологик ҳолатни визуал баҳолаш имкониятига эга бўлдик. Натижалар интерпретациясида Х ўқида яъни чап томонлама юқорида жойлашган эгри чизик кўрув майдонидаги ижобий, нормал кўрсаткичларни ифодалаган бир вақтда, пастки Y ўқида яқин жойлашган эгри чизик кўрсаткичи тўр пардадаги сезувчанликнинг камайиб бораётганлигидан далолат берди.

Олинган натижаларда скотома тест (scotoma test), ёлғон ижобий (false positive), ёлғон негатив (false negative), тўр парданинг ёруғликка сезувчанлиги (sensitivity), кўрув майдонидаги нуқсонлар (defection), кўрув майдонининг 4 та квадрантидаги нуқсонлар (quadrant defection) ҳолати таҳлил этилди.

Касалликни ривожланиш босқичларини шаклланиши учун кетган йиллар анамнез орқали таҳлил этилди ва касалликни бир босқичдан иккинчи бир босқичга ўтиши йиллар кесимида ҳисобланиб, кўрув майдонини йиллик йўқотилиши махсус математик «Йиллик ўзгариш тезлигини ҳисоблаш» формуласи ёрдамида ҳисоблаб топилди:

$$\text{Йиллик ўзгариш даражаси} = \frac{\text{Олдинги босқичдаги кўрсаткич} - \text{Жорий босқичдаги кўрсаткич}}{\text{Босқичлар орасидаги йиллар сони}}$$

#### **§ 2.2.1.2.Оптик когерент томография усули тавсифи**

Тўр парда структурасини ўрганиш мақсадида оптик когерент томография (ОКТ) ёрдамида (Huvitz НОСТ-1F, Жанубий Корея) спектрал зоналар тўлиқ сканерланиб, асосий эътибор макула соҳасидаги эллипсоидал зонанинг сақланиб қолинганлик даражаси, шунингдек кўрув нерви диски соҳаси ва тўр парданинг чет перифериясидаги ўзгаришларни аниқлашга қаратилди. Олинган натижалар ОКТ базасидаги ҳалқаро протоколларга асосланиб баҳоланди.

Макула соҳасини ўрганишда асосий соҳа учун Macular 3D ва кенг қамровли Macular cross режимлари сканер йўналишини горизонтал ҳолатда йўналтириб ишлатилди. Бунда сканерлаш даражаси (scan range) 12 мм ни, қоронғу зоналар (scan overlap) 10 ни, сканерлаш оралиғи (space between) 0,25 мм ни ташкил этиб, ОКТ сезувчанлиги юқори (ultra fine) режимда ишлатилиб, тўр парда нерв толалари қавати қалинлигининг ўртача суммаси (average thickness, nm), фовеа қалинлиги (fovea thickness, nm), марказий соҳа қалинлиги (center thickness, nm), юқори (superior thickness, nm) ва пастки секторлар қалинлиги (inferior thickness, nm) ўрганилди.

Кўрув нерви дискида RNFL sym. % (Symmetry of Retinal Nerve Fiber Layer) кўрсаткичи ёрдамида беморнинг икки кўзлари орасидаги ретинал нерв толаси қатламининг симметриклиги яъни ўхшашлигини баҳолаш учун, RNFL average (nm) билан кўрув нерви диски атрофидаги тўр парда нерв толалари қалинлигининг ўртача кўрсаткичини аниқлаш учун фойдаланилди. Шу билан биргаликда физиологик экскавациянинг КНДга вертикал нисбати (C/D ratio (vert)), унга нисбатан майдони (C/D ratio (area)), нейроретинал белбоғ ҳолати (rim area (mm)), КНД майдони (disc area (mm)), экскавация хажми (cup vol. (mm)) каби кўрсаткичлар орқали пигмент ретинит учун ўзига хос ўзгаришлар кузатилиш эҳтимоллиги ўрганилди.

Шунингдек макулада ганглионар хужайралар қаватидаги (GCL) ўзгаришларни аниқлаш учун 9.0x9.0 мм майдон сканер қилиниб, соат стрелкаси бўйича 6 та сегмент кўрсаткичлари ўрганилди.

ОКТ орқали текширувнинг якуний даврида барча босқичдаги беморлар кўз туби расми олинган, кўрув нерви диски марказий соҳа сифатида белгилаб олинди. Ўзгармас сон сифатида ОКТда мавжуд махсус чизғич ёрдамида КНД диаметри ўлчанди. Кўрув нерви дискидан унинг 1,0 ва 1,5 диаметрига тенг масофада иккита ҳалқа чизилди. Бу ҳалқалар орасидаги майдон перипапилляр бўлиб, томирларни ўлчаш учун ўрганиш зонаси сифатида белгилаб олинди.

Сўнгра махсус ImageJ (Java Virtual Machine, АКШ) дастури ёрдамида перипапилляр ҳалқадаги кўрув нерви диски атрофидаги тўр парда артериолалари

ва венулаларининг барча биринчи ва иккинчи шохланишларининг ўртача диаметрлари баҳоланди. Артериолалар диаметри: Ad ва венулалар диаметрлари: Vd деб белгиланиб, ўлчовлар амалга оширилди.

### **§ 2.2.2. Махсус офтальмологик текширув усуллари тавсифи**

Оптик когерент томографиянинг Macular angio режими 4.5 мм зонани сканерлашда ишлатилиб, А ва Б скан нуқталари 384 тани ташкил этди. Тўр парданинг макула зонасини ўрганиш, фовеа соҳасида диаметри 1 мм бўлган ҳалқа ичида, шунингдек парафовеада диаметри 3,5 мм доира орасидаги секторда олиб борилди.

Макула ва кўрув нерви соҳасида қон томир режими орқали нерв толаларини ички қисми (RNFL) ва ганглионар хужайралар қаватидаги (GCL) юзаки қон томирлар ҳолатини баҳолаш учун «superficial», ички тўрсимон (IPL) ва ички ядроли қаватдаги (INL) тўр парданинг чуқур қон томирлари учун «deeper», ташқи плексиформ қавати (OPL) ва ташқи ядроли қаватдаги (ONL) томирлар учун «outer», тўр парданинг илк 4 ташқи қаватларини қон билан таъминловчи, пигмент эпителий (RPE) остидаги хориокапиллярлар қавати учун «choriocapillaris», тўр парданинг бутун қаватларини яхлит ҳолатда кўриш учун «retina» ҳамда юзаки визуализация учун «enface» режимлари қўлланилиб, ички чегараловчи мембрана (ILM (Inner Limiting Membrane)) ва ганглионар хужайралар ва биполяр хужайралар қавати ўзаро синаптик боғланувчи ички плексиформ қаватларининг (IPL (Inner Plexiform Layer)) ҳолати ҳамда фовеадаги аваскуляр зона (foveal avascular zone) ўлчами кўрсаткичлари ўрганилди.

Юқорида санаб ўтилган қатламлардаги микроциркулятор қон оқими тезлигининг нисбий қон томир зичлигига Angio Flow Density протоколи орқали баҳо берилди. Ушбу протоколга кўра текширув олиб борилаётган сектордаги қон томирлар жойлашган соҳанинг шу секторнинг майдонига нисбати фоизларда кўриниши ўрганилди.

ОКТ фундус режимида марказий тўр парда артерияси ҳамда венасининг тармоқланиши, томирлар йўналиши характери ўрганилиб, диаметри махсус линейка ёрдамида микрометрларда ўлчаниб таққосланди.

### **§ 2.2.2.1.Электроретинограмма усули тавсифи**

Иккала гуруҳга электроретинография (RETIMAX, ChongQing SunKingdom Medical Instrument, ХХР) текшируви SCEV (Кўришни клиник электрофизиологияси ҳалқаро жамияти) томонидан тавсия этилган ҳалқаро стандартларга кўра ўтказилди. Тўр пардадаги биопотенциалларни қайд қилиш учун 2 кГц ли электрод тизими қўлланилди. Умумий электроретинограмма (ганцфельд-ЭРГ), максимал ЭРГ (колбочка-таёқча жавоби), 30 Гц да ритмик ЭРГ (РЭРГ) ва макуляр ЭРГ (МЭРГ, фокал ЭРГ) регистрация қилиниб, а-, б- ва с-тўлқинларнинг амплитудалари ва латентлиги таҳлил қилинди.

Шу ўринда таъкидлаб ўтиш жоизки, таёқча ва колбочалар фаоллигини аниқлаш учун ритмик ЭРГ га аҳамият берилиб, турли частотадаги милтиллаб турувчи стимуловчи ёруғликдан фойдаланилди. Бунда таёқча тизимида милтиллаш ритми 20 Гцдан, ошмаслиги, колбочалар бўлса 100 Гц гача бўлган частотага жавоб бериши инобатга олинди. Кейинги ўринларда айнан колбочалар функциясини ажратиб олиб ўрганиш мақсадида 10 дақиқа давомида беморларда 20 люксга тенг ёруғликка адаптация ўтказилиб, таёқчалар функцияси аниқланди ва ранг спектрининг ёрқин, узун тўлқинли қизил рангли стимуллари қўлланилди.

Асосий ва назорат гуруҳидаги текширилувчиларнинг қоронғу хонага тўлиқ адаптацияланишлари учун ўртача 15 дақиқа берилди ва уларга текширув давомида сукут сақлашлари, нигоҳларини иложи борица бир нуқтага фиксация қилишлари лозимлиги тушунтирилди. Шох парда юзасининг жароҳатланиши профилактикаси учун барчага 0,5% метилцеллюлозали офталмологик кўз томчиси қўлланилди.

Тўр парданинг нормал физиологик ҳолатини ўзгаришига ва ЭРГ ни вақтинчалик ёки амплитудали кўрсаткичларини нотўғри чиқишига олиб келувчи омиллардан хориоидал ва ретинал циркуляция, пигмент эпителий,

фоторецепторлар, биполяр хужайралар, горизонтал ва амакрин хужайралар, ионларнинг аксонал транспорти ҳолати таъсир кўрсатишини инобатга олиб, тадқиқотимиз давомида тўр парданинг наслий касалликларида ўзгариши кўп кузатилган дегенератив паттерн ҳамда негатив ва субнормал ЭРГ кўрсаткичларини ўрганишга кўпроқ аҳамият берилди.

### § 2.3. Генетик тадқиқот

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

Периферик қондаги ядролар хужайраларидан ДНК экстракцияси оригинал тарзда яъни тузли эритмалар ёрдамида амалга оширилиб, олинган ДНК чўкмаси ДНКсиз ва 30-50 мкл ҳажмдаги деионизацияланган сувда эритилди.

ДНК эритмасининг кимёвий тозалиги ва концентрацияси Implen GMBH (Германия) компаниясига тегишли NanoPhotometer N60 наноспектрофотометри ёрдамида аниқланди (2.1-расм). ДНК эритмалари тўплами махсус музлатгичда -  $80^{\circ}\text{C}$  ҳароратда сақланди.



**2.1-расм. Наноспектрофотометр (NanoPhotometer N60 Implen GMBH (Германия)). ДНК намуналаридан бирининг тадқиқот натижалари акс этган экран кўриниши**

### **§ 2.3.1. Синтетик олигонуклеотид праймерларнинг танланиши ва синтези жараёни**

Миллий Биотехнология Ахборот Маркази (АҚШ) маълумотлар базасида геномик кетма-кетлик версиясининг идентификацион рақами NG\_009073.2 бўлган ABCA4 генининг 12,13, 17, 21-22, 28-29 ва 41-43 экзонларини амплификацияси учун праймерлар танлови PRIMER3plus биоинформатика дастурида (<https://www.bioinformatics.nl/cgi-bin/primer3plus/primer3plus.cgi>) амалга оширилди.

ABCA4 генининг 12,13, 17, 21-22, 28-29 ва 41-43 экзонларини амплификацияси учун олигонуклеотид праймерлари «Homo sapiens ATP binding cassette (ABC) subfamily A member 4» (Homo sapiens ABCA4) учун танлаб олинди (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/2302520048>) ва улар 2.3-жадвалда келтирилган.

#### **2.3-жадвал**

**Нуклеотидлар кетма-кетлиги ва синтетик олигонуклеотидларнинг ABCA4 гени комплементар ҳудудлари рақами ва ПЦР маҳсулотининг узунлиги**

| <b>Номланиши</b>   | <b>(5'→3')</b>         | <b>Ампликон узунлиги (нт)</b> |
|--------------------|------------------------|-------------------------------|
| <b>ABCA4_ex12F</b> | TGAGTCTTTGCAGTTGGTCCT  | 851 нт                        |
| <b>ABCA4_ex13R</b> | ACTCCAGCACCCCCATTAG    |                               |
| <b>ABCA4_ex17F</b> | CCTCTGGCAAAGATTGTGTG   | 525 нт                        |
| <b>ABCA4_ex17R</b> | TTGGGATTTGCCTAACAAGG   |                               |
| <b>ABCA4_ex21F</b> | TGCTGGAAGTGGAAGTGCTA   | 821 нт                        |
| <b>ABCA4_ex22R</b> | AGCTAGGGCTGCAGTGAGAG   |                               |
| <b>ABCA4_ex28F</b> | TGACATCTCCATGCCACAGT   | 791 нт                        |
| <b>ABCA4_ex29R</b> | CTCCCAGGGGAGCTAGTCTT   |                               |
| <b>ABCA4_ex41F</b> | AGCAGAAGCAAGGAAGTGGA   | 1453 нт                       |
| <b>ABCA4_ex43R</b> | TACAGATCTTTCAGGGCCTCAG |                               |

**Изоҳ:** Ампликон – ДНК фрагменти бўлиб, полимераза занжири реакцияси (ПЦР) амплификацияси натижасида олинади. Нт – Нуклеотидлар қисқартмаси бўлиб, азотли асос, углевод қолдиги ва фосфат гуруҳидан ташкил топган ДНКнинг структуравий бирлиги

ABSA4 генининг 12,13, 17, 21-22, 28-29 ва 41-43 экзонлари амплификацияси C1000 Touch (Bio-Rad, АҚШ) ДНК-амплификаторида 2.3-жадвалда келтирилган синтетик праймерлар иштирокида ҳамда ПЦР РВ (Синтол, РФ) учун реагентлар жамланмасидан фойдаланилган ҳолда, ишлаб чиқарувчилар инструкциясига кўра амалга оширилди.



ДНКнинг мақсадли фрагментлари амплификацияси реакциялари ўтиши учун температура босқичлари бир нечта цикллардан иборат бўлди: Инициализация ( $95^{\circ}\text{C}$  - 10 мин), асосий цикл (35 та цикл) ўз навбатида денатурация ( $95^{\circ}\text{C}$  - 20 сек), юмшатиш ( $60^{\circ}\text{C}$  - 40 сек), элонгация ( $72^{\circ}\text{C}$  - 60 сек) босқичларини қамраб олиб, якуний элонгация ( $72^{\circ}\text{C}$ ) босқичи 5 дақиқа давом этди.

ПЦР маҳсулотни тозалаш учун Diatom DNA Elution («Биоком», Россия) реагентлари жамланмасидан ишлаб чиқарувчилар йўриқномасига қатъий риоя қилган ҳолда фойдаланилди. Сўнгра тозаланган ПЦР маҳсулотларини ABI3500 (Applied Biosystems, США) автоматик секвенаторида BigDye Terminator 1.1. (Applied Biosystems, США) реактивларини қўллаш орқали икки йўналишда секвенирладик.

NCBI (National Center for Biotechnology Information) халқаро генетика базасида референс рақами NG\_009073.2 бўлган ABCA4 гени экзонларининг кетма кетлиги 2.4-жадвалда келтирилган бўлиб, тадқиқотимизда ПЦР учун праймерларни ишлаб чиқиш, генетик мутацияларни топиш, генлар экспрессияси учун фойдаланилди. Изоҳ ўрнида айтиб ўтиш жоизки, қизил ранг билан белгиланган нуклеотидлар кетма – кетлиги бу ерда ПЦР амплификацияси учун қўлланиладиган праймерлар изчиллиги бўлиб, амплификацияланадиган соҳанинг бошланиш ва тугалланиш қисмларини визуал идентификациялаш учун керак бўлди. Амплификация ўтказиладиган регионларда яшил ранг билан бўялган мақсадли кетма-кетликка эга зоналар полиморфизмлар ва мутациялар тутиши мумкин. Шу сабабли уларни амплификациялаш ва таҳлиллаш муҳим аҳамият касб этиб, урғу айнан шу зоналарга берилиши лозим бўлади.

Илмий тадқиқот иши юзасидан «Пигментли ретинит фоторецептор дистрофияси-менежмент» (PPFDM.exe) номли электрон хисоблаш машиналари учун алгоритмик дастур ишлаб чиқилди. Бу дастур Интеллектуал мулк агентлиги томонидан № DGU 22408 сони билан рўйхатдан ўтказилди ва 22.02.2023 – йилда тасдиқланди. Шунингдек «Ирсий офталмопатологияси бўлиши мумкин бўлган аёлларнинг кузатувини олиб бориш алгоритми» (AWG-VNOP.exe) номли электрон хисоблаш машиналари учун алгоритмик дастур ишлаб чиқилди. Бу дастур Интеллектуал мулк агентлиги томонидан № DGU 22407 сони билан рўйхатдан ўтказилди ва 22.02.2023 – йилда тасдиқланди. Шу билан бир қаторда «Пигмент ретинитли беморларнинг кўрув майдони ва оптик когерент томография текшируви натижаларининг тизимлаштирилган маълумотлари базаси» (07.09.2023 й. № BGU 1080 сонли гувоҳнома) яратилиб амалиётга татбиқ этилди.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABCA4 гени интрон ва экзонлари (12-13, 17, 21-22, 28-29, 41-43)<br/>нуклеотидлари кетма-кетиги ABCA4 exon 12-13.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>TGAGTCTTTGCAGTTGGTCCTCCTCACACTCTCTCAACTTTGTGACTCT<br/> CTGCAGTGCTTGGTCCTGGATAAGTTTGAAAGCTACAATGATGAAA<br/> CTCAGCTCACCCAACGTGCCCTCTCTCTACTGGAGGAAAACATGTT<br/> CTGGGCGCGAGTGGTATTCCTTGACATGTATCCCTGGACCAGCTCT<br/> CTACCACCCACGTGAAGTATAAGATCCGAATGGACATAGACGTGG<br/> TGGAGAAAACCAATAAGATTAAAGACAGGTGATGTTTCAGGAAGGGC<br/> TCGCTGCATTTCTCCAAAGTCAGTGGGAAATTACATTTGGTAGAGAGAA<br/> AGGGATTGAGACTGGACTCATAAATCAATAAAATTAAGTTAAATAAGA<br/> AAAAATAAGATATTTTATAAAGCTCAACAAAGAGTCCTTGAATGAAAG<br/> CAATTACAGAGTCACATTGTGGCTAATATTCAAAACTGAGATTTAACT<br/> GAGGACTAGGAAATAGAATTGGATCCTTTTGAAGCGTTTAGGAGAAAG<br/> ATTTTAAGAGAATGAGTTCCGAGTCACCCTGTGGTCGGGAGGTGTGAGT<br/> GAGCTATCCAAGCCCGTTCCCATCCTTTGTCCCTCTGTGTCTTCTCAGGT<br/> ATTGGGATTCTGGTCCCAGAGCTGATCCCGTGGAAGATTTCCGGTACA<br/> TCTGGGGCGGGTTTGCCTATCTGCAGGACATGGTTGAACAGGGGAT<br/> CACAAGGAGCCAGGTGCAGGCGGAGGCTCCAGTTGGAATCTACCT<br/> CCAGCAGATGCCCTACCCCTGCTTCGTGGACGATTCGTGAGTCTGAA<br/> GTTTCGCGATCCTCCTCCATGACACGCTAATGGGGGTGCTGGAGT</b> |
| <b>ABCA4 exon 17.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>CCTCTGGCAAAGATTGTGTGATCAGGCTTGAGTACCTCACAGTCCTAG<br/> AGCAGGTCAAAGGCTGGCTAGGAACTCATTGCTCCCTGTACCTCTCC<br/> CCTCCTTTCTGCTTGTGCTCGTTCTCAGCTCCCGGTGGTAGAGTAACAC<br/> TGGCTTCTGATTGGTGCAGGGTGTTCAACCAGAGAAGAAAGAGCCCT<br/> GGAAAAGACCGAGCCCCTAACAGAGGAAACGGAGGATCCAGAGCA<br/> CCCAGAAGGAATACACGGTAAAACCCCGATAAAGAATACACAGCAGA<br/> GGCGAGGAAAAGGCTCTAAGCACTGCAGAGGGCCAGAGCAAAACATCT<br/> CATGGCAAGGGTGGAAGAAGCCTAGGAAACTGACTCTCTCTGTGGAC<br/> AAGTGTTAAACCAGATCCCTTCTCAGAGGTCCATCTGCATGTGTGTGGA<br/> ATGAATGGTTCAGCCCAGACATTAGCGCATATTTCTGAGAAAGCAAA<br/> TACCAACTATGTAGTGTGCCTGTGCCCTTGTTAGGCAAATCCCAA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ABCA4 exon 21-22.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>TGCTGGAAGTGGAAGTGCTAAGCCACTGCTTTTCTCGTTGTCCCATCC<br/> TCCTAGCCTCACGGTGGCTGAGCACATGCTGTTCTATGCCCAGCTG<br/> AAAGGAAAGTCCCAGGAGGAGGCCAGCTGGAGATGGAAGCCATG<br/> TTGGAGGACACAGGCCTCCACCACAAGCGGAATGAAGAGGCTCAG<br/> GACCTATCAGGTGCTCAGAGCTGGATGGAGACAGGGCCACAGATGGC<br/> AAATCCATGGCTCCCCAGTGCACCCAGGAGGCAGGGGAGGCTTGGAGC<br/> AGGAGAGCTTCTAAGGGTGGGAACACCTCTGTGAAGTTACACCAAAAA<br/> TCTAAGAGCAGCCCCCAGATCATTTTCCCTGCAGAGCACTGTCTCACAG<br/> CAGCCTGGGTTTTTATTTGTCCTGAGATTGATGTGCTTGAACAGTCTTCAA<br/> AGGGTCTGATCCGAGGAGGTGAGGGTTGCCCTTTCTGCATTTACAAAGC</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

CTGAACAGTATTAGGGCTTTGAACGCTATAAACATCTAAGAGGCAGCAC  
CAAACCACTGCTGGGTAAAGGTACCCCCACAATGCCACTTGCCCTGGGC  
CTTTCTCTTCCTCACCCCTCCACAGCCCCTTAACCTCTCCCGTCCTTCTTG  
CCTCCAGGTGGCATGCAGAGAAAGCTGTCGGTTGCCATTGCCTTTG  
TGGGAGATGCCAAGGTGGTGATTCTGGACGAACCCACCTCTGGGGT  
GGACCCTTACTCGAGACGCTCAATCTGGGATCTGCTCCTGAAGTAT  
CGCTCAGGTAACAGCTGCTGCTCAGTCTCCTGGGCTGGGCTCTCACTG  
CAGCCCTAGCT

**ABCA4 exon 28-29.**

TGACATCTCCATGCCACAGTCATGTTTATTCCACGTCTATTCTCCCACA  
GATCGTGCTCCCGGCTACCTTTGTGTTTTTGGCTCTGATGCTTTCTA  
TTGTTATCCCTCCTTTTGGCGAATACCCCGCTTTGACCCTTCACCCC  
TGGATATATGGGCAGCAGTACACCTTCTTCAGGTGCGCGGACTCGGG  
GTCACCATTCCTCTGTGGGTTTGGGGCACCTGGGTCACATGCTGCTTA  
GAAGGGCCCTGACCTTCCCACCTTCACTGGGACCTTCACCAATGAGAGAG  
GGGAGGGGTCTTTGGGCTGCCTGCAGAAAGGAACCTTAATGTATCTGCCA  
CTGCTTGGAAAGGCGATCCTAGTGGACAGGCAGGACTGCTTGGGAAGG  
CCGAATGGGGAAAGGAATGCAAAGCTTAGGTGAATGGGTTGAAGCGCC  
ATCTTTTTTGAGGCATAGGTGACATGCCATCAGACCACTGCGAGTGTTCA  
GGCAGCCTACCGCACTCCCAGGAGAGCTAGCGCCATCCCAAGGCAGCA  
TTCGGTGCTCCAATACATACCTGGCACACAGCAGCTATCCAGTAAAGG  
CTCTGAGTTGCATGATGTTGGCACGCGCCTGCTCTGTCCCAGTCACATGT  
CTCACTCTGTCTAGCATGGATGAACCAGGCAGTGAGCAGTTACGGT  
ACTTGCAGACGTCCTCCTGAATAAGCCAGGCTTTGGCAACCGCTGC  
CTGAAGGAAGGGTGGCTTCCGTAAGTGCCTACGCGCCCCTGTCCTAA  
GAAGACTAGCTCCCCTGGGAG

**ABCA4 exon 41-42-43.**

AGCAGAAGCAAGGAAGTGGAAGAGAGGTCCCATGGAAAGGACAGTG  
CCAAGGACACTGTACAGCCAGCCCAATCCTGACCCCTTTTCTTCATCTA  
GGATTGCCGAGCCCCTAAGGAGCCCATTGTTGATGAAGATGATGA  
TGTGGCTGAAGAAAGACAAAGAATTATTACTGGTGGAATAAACT  
GACATCTTAAGGCTACATGAACCTAACCAAGGTAAGGGAATGGGTATG  
AGTTTGGAGGTGCTGGTTAGATCCACAGTTGGCATGATGTTGCCATTTT  
CCTTCTATAGAACAATTGATATGCTTATGCAAGCAATTTGGTTCCCAGTT  
TTATGTAGGGTCATCATCCCTGTGTTATAACTCGTCTTCCAAGAGCATCT  
AATCCAATGTGTGTTCCCTGCTATTCATCTCGGGCACTGACACAGGGC  
CTCAGTGAGAATCACTCCAGCTGAGCATCATTCCCTTTTCTGTGTTCTGT  
TTCTGCAGAGCATGGGTCAGCCTCGAGATGTCTCAGTACTCACCACACC  
TCTGTGCCTGCCCATGTCAATATGTAACCTCCTAGTGCTGGTAGTTTTCT  
CCTAAACCATCCTTTGCTCTTTGTTCCCTCTTCCCCTCCTTGCTCTCACC  
TGTCTCAGTTCTCAGTCCGGTTTCTTCGTATCTTGCAGATTTATCCAGG  
CACCTCCAGCCCAGCAGTGGACAGGCTGTGTGTCGGAGTTCGCCCT  
GGAGAGGTGGGTACTCTGCAGACCACGTGTGAAAGGCTTCCGAACATC  
AGCTCTTGTCCTGCCTCTCCTCCCCATAAGGCAGAGCTATTCAATAGG  
AACATAATGCCATAATGCAAGTCACATATGTAATTTTAAATCTTCCACT

AGCCACATGAGAAAAGTAAAAAGAAAATAGGTAAAATTAATTTTCATTA  
 GTATTTTTTATTTTACTCAATATAACCAAAATATTATTTCAAAATGTAAT  
 TAATAGAAAACCTTATTAATGAAATATTTGACAATTTCTCGTTGTTTTTA  
 AGTCTTTGAATCTTTACACTCAGGGCCCGTGTCAACTGGGACTTAGATG  
 TGTTTCAAGTGCTTAGTAGCCACATATGGCTCGTGGCCTCTGATGGCAG  
 CCCAGGTCTAAAATTCCTCCCCCAGCTCACACACACACTTACCCTGGGG  
 CCTGACATTTTAGACCTTCTTGATCTCTAGGGCCAGGCTAGCTCTGTGTT  
 TTCTCCTAGTGCTTTGGCCTCCTGGGAGTGAATGGTGCCGGCAAAC  
 AACCACATTCAAGATGCTCACTGGGGACACCACAGTGACCTCAGGG  
 GATGCCACCGTAGCAGGCAAGAGGTGAGTATCCTGCTCCTCCTGTCTC  
 AGGGAGTCTCTCACAGGTCCTGTGAGAAGAATAGGAAGGGTGATCATC  
 AGACCCTATAGTAGGGTGGCTCTGAGGCCCTGAAAGATCTGTACAG



Барча беморларга Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2012-йил 23-июлдаги №128-сонли қарори билан қабул қилинган “Офтальмологик диагностика ва даволаш стандарти”га, шунингдек 1996 - йил 29 августдаги 265-І-сонли Ўзбекистон Республикасининг «Фуқаролар соғлиғини сақлаш тўғрисида»ги қонуни ҳамда халқаро норматив ҳужжатлар талабига мувофиқ, 2013-йилда қайта кўриб чиқилган «Хелсинки декларацияси»нинг 9-нашрига асосан ахлоқий тамойилларга кўра тегишли зарурий текширувлар ўтказилди.

## § 2.4. Статистик тадқиқот усуллари

Барча ўтказилган тадқиқотлардан олинган натижаларнинг статистик таҳлили Statistica 10 («StatSoft.Inc.», 2011, АҚШ) дастурий пакети орқали Стьюдентнинг t-критериясини қўллаган ҳолда амалга оширилди.

Тўпланган маълумотларни статистик таҳлили давомида ўртача арифметик қиймат ( $M$ ) ва ўртача стандарт хатоликларнинг ( $m$ ) тегишли формулалари ( $M \pm m$ )

(ўртача арифметик қиймат  $\pm$  ўртача арифметик хатолик) қўлланилган ҳолда статистик натижаларнинг ишончлилиқ даражаси  $p \leq 0,05$  этиб белгиланди. Бунда барча кўрсаткичлар Microsoft Excel 2020 дастуридаги махсус «Маълумотларни таҳлиллаш» пакетида ўрин олган «Тавсифловчи статистика» функцияси ёрдамида аниқланди. Ўрганилаётган турли кўрсаткичларнинг ўзаро бир-бирига таъсир кўрсатиш ёки кўрсатмаслиги, улар ўртасидаги узвий боғлиқлик бор-йўқлигини кўрсатувчи Пирсоннинг чизиқли корреляция коэффиценти ( $\rho$ ) нопараметрик корреляцион анализи орқали топилди. Турли статистик натижаларнинг графиги, нуқтали ва устунли диаграммалари Microsoft Excel 2020 дастурий таъминот пакети орқали яратилди.

## III БОБ. УМУМОФТАЛМОЛОГИК ВА МАХСУС ТЕКШИРУВЛАР НАТИЖАЛАРИ

### § 3.1. Умумофталмологик текширув натижалари таҳлили

Стандарт офталмологик текширувларни ўтказиш, шунингдек анамнез йиғиш асносида ўрганилаётган беморларда қайд этилган ва кузатилган касалликнинг клиник белгилари ҳамда шикоятлари 3.1-жадвалда ўз ифодасини топган.

#### 3.1-жадвал

#### Пигмент ретинитли беморларда аниқланган касалликнинг клиник белгилари ва шикоятлари

| № | Анамнез йиғиш ва стандарт офталмологик текширувлар давомида аниқланган клиник белгилар ва шикоятлар | Пигментли ретинит босқичлари                 |      |                                       |      |                                                         |      |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------|---------------------------------------|------|---------------------------------------------------------|------|
|   |                                                                                                     | 1-асосий гуруҳ (Илк клиник белгилар босқичи) |      | 2-асосий гуруҳ (Манифестация босқичи) |      | 3-асосий гуруҳ (Кўрув функцияларининг пасайиши босқичи) |      |
|   |                                                                                                     | Беморлар сони                                |      |                                       |      |                                                         |      |
|   |                                                                                                     | n=30                                         | %    | n=52                                  | %    | n=38                                                    | %    |
| A | Кўз тубидаги ўзгаришлар                                                                             |                                              |      |                                       |      |                                                         |      |
| 1 | Суяк таначалари                                                                                     | 30                                           | 100  | 52                                    | 100  | 38                                                      | 100  |
| 2 | Кўрув нерви шиши                                                                                    | 1                                            | 3,3  | 4                                     | 7,7  | 6                                                       | 15,8 |
| 3 | Тўр парданинг торайган томирлари                                                                    | 12                                           | 40,0 | 52                                    | 100  | 38                                                      | 100  |
| 4 | Катаракта (орқа капсуляр катаракта)                                                                 | 1                                            | 3,3  | 17                                    | 32,7 | 20                                                      | 52,6 |
| 5 | Эпиретинал мембрана                                                                                 | 2                                            | 6,7  | 30                                    | 57,7 | 20                                                      | 52,6 |
| 6 | Цистойд макуляр шиш                                                                                 | 0                                            | 0,0  | 9                                     | 17,3 | 6                                                       | 15,8 |
| 7 | Тўр парданинг периферик атрофияси                                                                   | 19                                           | 63,3 | 52                                    | 100  | 38                                                      | 100  |
| 8 | Томирлар бўйлаб тўр парданинг юпқалашуви                                                            | 17                                           | 56,7 | 46                                    | 88,5 | 38                                                      | 100  |
| 9 | Зарарланишларнинг икки томонлама симметриклиги                                                      | 30                                           | 100  | 52                                    | 100  | 38                                                      | 100  |
| B | Кўриш ўткирлиги ва рангли кўришга оид белгилар                                                      |                                              |      |                                       |      |                                                         |      |

|          |                                                                      |    |      |    |       |    |      |
|----------|----------------------------------------------------------------------|----|------|----|-------|----|------|
| 1        | Марказий кўришни бузилиши                                            | 16 | 53,3 | 52 | 100   | 38 | 100  |
| 2        | Ранг ажратишни прогрессив пасайиши                                   | 23 | 76,7 | 49 | 94,2  | 38 | 100  |
| 3        | Астенопия                                                            | 26 | 86,7 | 50 | 96,2  | 38 | 100  |
| <b>С</b> | <b>Кўрув майдони</b>                                                 |    |      |    |       |    |      |
| 1        | Кўрув майдонининг торайиши ёки трубкасимон кўриш                     | 0  | 0,0  | 21 | 40,4  | 38 | 100  |
| 2        | Турли хил скотомалар                                                 | 8  | 26,7 | 48 | 92,3  | 38 | 100  |
| <b>Д</b> | <b>Қоронғуликка адаптация ва тунги кўришнинг бузилиши</b>            |    |      |    |       |    |      |
| 1        | Намозшомги кўришни бузилиши (никталопия)                             | 23 | 76,7 | 52 | 100,0 | 38 | 100  |
| 2        | Қоронғуликка бўлган мослашишини қисман пасайиши ёки тўлиқ йўқолиши   | 20 | 66,7 | 50 | 96,2  | 38 | 100  |
| <b>Е</b> | <b>Кўрув феноменлари</b>                                             |    |      |    |       |    |      |
| 1        | Фотопсия                                                             | 8  | 26,7 | 45 | 86,5  | 38 | 100  |
| 2        | Кўз олдида учқун ва чакмоқлар, доғлар                                | 10 | 33,3 | 40 | 76,9  | 33 | 86,8 |
| 3        | Метаморфопсия                                                        | 2  | 6,7  | 12 | 23,1  | 20 | 52,6 |
| 4        | Микропсия                                                            | 1  | 3,3  | 7  | 13,5  | 10 | 26,3 |
| 5        | Макропсия                                                            | 1  | 3,3  | 4  | 7,7   | 8  | 21,1 |
| <b>Ф</b> | <b>Рефракция аномалиялари ва кўз олмаси ҳаракатининг бузилишлари</b> |    |      |    |       |    |      |
| 1        | Миопия                                                               | 11 | 36,7 | 18 | 34,6  | 13 | 34,2 |
| 2        | Нистагм                                                              | 3  | 10,0 | 9  | 17,3  | 7  | 18,4 |

Касалликнинг клиник белгилари манифестация босқичидан бошлаб то охирги босқичга қараб кучайиб борганлигини, деярли барча беморларда қайд этилганлигини кўришимиз мумкин.

Беморлардан анамнез йиғиш асносида касаллик илк марта аниқлангандаги, касалликни ривожланишдаги ёки кўрув функцияларини кескин пасайиши сезилган вақтдаги ёши 3.2-жадвалда ўз ифодасини топган.

Бунда илк клиник белгилар 3 ёшдан 27 ёшгача, манифестация даври 19 дан 46 гача, касалликнинг охирги босқичлари 29 дан 55 ёшгача бўлган интервални ўз ичига олди.

### 3.2-жадвал

#### Пигментли ретинит босқичларини ривожланиш интервали йиллар кесимида

| Гуруҳлар          |                                                         | Беморлар сони  | Ёши ( $M \pm \delta$ ) |
|-------------------|---------------------------------------------------------|----------------|------------------------|
| Пигментли ретинит | 1-асосий гуруҳ (Илк клиник белгилар босқичи)            | 30 нафар бемор | $17,8 \pm 5,6$         |
|                   | 2-асосий гуруҳ (Манифестация босқичи)                   | 52 нафар бемор | $28,5 \pm 7,7$         |
|                   | 3-асосий гуруҳ (Кўрув функцияларининг пасайиши босқичи) | 38 нафар бемор | $36,3 \pm 11,6$        |

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

### 3.3 – жадвал

#### Гуруҳлар ўртасида кўриш ўткирлиги кўрсаткичлари

| Гуруҳлар                          |                                                         | Беморлар сони               | Кўриш ўткирлиги ( $M \pm \delta$ ) |                            |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|----------------------------|
|                                   |                                                         |                             | OD                                 | OS                         |
| Назорат гуруҳи (Амалий соғломлар) |                                                         | 20 нафар бемор (40 та кўз)  | $0,87 \pm 0,12$                    | $0,83 \pm 0,14$            |
| Пигментли ретинит                 | 1-асосий гуруҳ (Илк клиник белгилар босқичи)            | 30 нафар бемор (60 та кўз)  | $0,69 \pm 0,09$                    | $0,70 \pm 0,07$            |
|                                   | 2-асосий гуруҳ (Манифестация босқичи)                   | 52 нафар бемор (104 та кўз) | $0,53 \pm 0,14^*$                  | $0,51 \pm 0,10^*$          |
|                                   | 3-асосий гуруҳ (Кўрув функцияларининг пасайиши босқичи) | 38 нафар бемор (76 та кўз)  | $0,21 \pm 0,08^{*''\circ}$         | $0,18 \pm 0,05^{*''\circ}$ |

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

Амалий соғломлар (20 нафар бемор, 40 та кўз) OD учун ўртача кўриш ўткирлиги  $0,87 \pm 0,12$  ва OS учун  $0,83 \pm 0,14$  га тенг бўлиб, бу кўрсаткичлар назорат меъёри сифатида хизмат қилди ва бошқа гуруҳларнинг натижалари шу кўрсаткичлар билан солиштирилди.

Пигментли ретинитнинг биринчи клиник белгилари мавжуд беморлар (30 бемор, 60 кўз) натижалари OD учун  $0,69 \pm 0,09$  ва OS учун  $0,70 \pm 0,07$  кўриш ўткирлигини кўрсатди. Бу гуруҳда кўриш ўткирлиги назорат гуруҳига нисбатан OD учун 20,7% га ва OS учун 15,7% га паст бўлди. Ушбу фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли ( $p < 0,05$ ) бўлиб, касалликнинг дастлабки босқичида ҳам кўришнинг ёмонлашишини кўрсатади.

Манифестация босқичидаги беморларда (52 бемор, 104 та кўз) КЎ OD учун  $0,53 \pm 0,14$  ва OS учун  $0,51 \pm 0,10$  кўрсаткичларига эга бўлди. Соғлом беморлар билан солиштирганда, бу гуруҳда кўриш ўткирлиги OD учун 39,1% ва OS учун 38,6% га пасайди. Биринчи клиник белгилар босқичидаги беморлар билан солиштирганда, КЎ пасайиши OD учун 23,2% ва OS учун 27,1% ни ташкил этди. Ушбу фарқлар ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли ( $p < 0,05$ ) натижаларни қайд этди.

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

Биринчи клиник белгилар босқичи беморлари билан солиштирганда, OD учун 69,6% ва OS учун 74,3% га, манифестация босқичидаги беморлар билан солиштирганда эса OD учун 60,4% ва OS учун 64,7% гача пасайган. Барча фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли ( $p < 0,05$ ) бўлиб, касалликнинг ушбу босқичида кўришнинг сезиларли даражада ёмонлашиши тасдиқланди.

Натижаларга кўра, пигментли ретинит ривожланиши билан кўриш ўткирлиги пасайиши ва бу ҳолат иккала кўз учун бир ҳил тенденция остида кечиши статистик ишончли аҳамият касб этди. Бу касалликнинг дастлабки

клиник белгиларидан то кўрув функциялари пасайиш босқичигача прогрессив типда ривожланиши кузатилди.

Пигментли ретинитнинг турли босқичларидаги беморлар ва амалий соғломларнинг кўз ичи босими (КИБ) кўрсаткичлари гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ва уларнинг нисбатлари ўзаро статистик таққосланганда деярли ўхшаш ва статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас эканлиги аниқланди (3.4-жадвалга қаранг).

Назорат гуруҳида ўртача кўз ичи босими OD учун 17,05 мм сим. уст. Ва OS учун 16,15 мм сим. уст. ни, пигмент ретинитли беморларда КИБ OD учун 17,2 дан 19,24 мм сим. уст. ва OS учун 16,87 дан 17,67 мм сим. уст.га тенг бўлган интервални ташкил этди.

Пигментли ретинит бўлган гуруҳларда амалда соғлом беморлар билан солиштирганда кўз ичи босимининг ошиши OD учун 0,88% дан 12,9% гача ва OS учун 4,5% дан 9,4% гача бўлди. Ушбу ўзгаришлар аҳамиятли бўлмай, статистик жиҳатдан ишончли фарқлар аниқланмади.

### 3.4-жадвал

#### Гуруҳлар ўртасида кўз ичи босими кўрсаткичлари

| Гуруҳлар                             |                                                         | Беморлар сони               | Кўз ичи босими (M±δ) |            |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|------------|
|                                      |                                                         |                             | OD                   | OS         |
| Назорат гуруҳи<br>(Амалий соғломлар) |                                                         | 20 нафар бемор (40 та кўз)  | 17,05±3,5            | 16,15±2,85 |
| Пигментли ретинит                    | 1-асосий гуруҳ (Илк клиник белгилар босқичи)            | 30 нафар бемор (60 та кўз)  | 17,2±1,54            | 17,67±1,92 |
|                                      | 2-асосий гуруҳ (Манифестация босқичи)                   | 52 нафар бемор (104 та кўз) | 18,42±0,91           | 17,56±1,61 |
|                                      | 3-асосий гуруҳ (Кўрув функцияларининг пасайиши босқичи) | 38 нафар бемор (76 та кўз)  | 19,24±1,44           | 16,87±2,5  |

**Изоҳ:** олинган натижалар ўртасида статистик жиҳатдан ишончли фарқланиш топилмади  $p > 0,05$

Жумладан, пигмент ретинитнинг босқичлари ўртасидаги фарқлар қуйидагилардан иборат бўлди. Биринчи клиник белгилар босқичида босим

назорат гуруҳи кўрсаткичларига яқин бўлиб, OD учун 0,88% га ва OS учун 9,4% га ошганлиги, манифестация босқичида эса мос равишда 8,1% ва 8,7% га, кўрув функцияларининг пасайиши босқичида босим OD учун 12,9% га ошганлиги аниқланган бўлса, бу гуруҳда OS учун биринчи икки босқич ва назорат гуруҳи кўрсаткичларига яқин натижаларни қайд этган.

Гуруҳлар ўртасидаги умумий фарқлар ва нисбатлар орасидаги тафовут фоиз кўрсаткичида олиб қаралганда базавий даражадан (амалий соғломлар) 13% дан кам бўлган кўрсаткични ташкил этди. Шу сабабли статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларнинг йўқлиги, пигментли ретинит касаллиги босқичидан қатъий назар, кўз ичи босимининг барқарорлигича қолишини ва амалий соғломлар кўрсаткичларига яқин қолишини кўрсатди.

### **§ 3.1.1. Кўрув майдони текшируви натижалари таҳлили**

3.5-жадвалда назорат гуруҳи ва пигментли ретинитнинг турли босқичларидаги беморларнинг кўриш майдонлари бўйича маълумотлар келтирилган бўлиб, таҳлил натижалари ўнг (OD) ва чап (OS) кўзларнинг саккизта асосий меридианлар (юқори, пастки, ички, ташқи ва уларнинг комбинациялари) бўйича кўриш майдонлари кўрсаткичларини ўз ичига олади.

Гуруҳлар орасидаги фарқлар ва уларнинг ишончлилигини баҳолашда 8 та меридиан натижалари орасида сезиларли фарқланиш мавжуд бўлган меридианларгагина тўхталди.

Назорат гуруҳидаги OD ташқи меридианида (L) у  $82,25^{\circ}$  га тенг бўлган бўлса, биринчи клиник белгилар босқичида бу кўрсаткич 33,3% га, манифестация босқичида 65,4% га ва кўриш функцияларининг пасайиши босқичида эса 84,5% га камайган. Юқоридагиларга мос равишда пастки меридианда (I) назорат кўрсаткич  $60,5^{\circ}$  га тенг бўлди ва гуруҳлардаги ўзгаришлар унга нисбатан 24,8%; 60,6%; 80,4% га камайганлиги аниқланди.

Пигментли ретинитнинг биринчи клиник белгилар босқичидаги беморларда OD ташқи-пастки (LI) меридиан кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан 25,8% га камайган.

## Сферик периметрия текшируви натижалари таҳлили

| Кўз          | Кўрув майдонининг 8 | Назорат гуруҳи (амалий соғломлар) | Пигментли ретинит босқичлари (n=120)         |                                       |                                                         |
|--------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|              |                     |                                   | 1-асосий гуруҳ (Илк клиник белгилар босқичи) | 2-асосий гуруҳ (Манифестация босқичи) | 3-асосий гуруҳ (Кўрув функцияларининг пасайиши босқичи) |
|              |                     | n=20 (40 та кўз)                  | n=30 (60 та кўз)                             | n=52 (104 та кўз)                     | n=38 (76 та кўз)                                        |
| Ўнг кўз (OD) | S                   | 50,0±4,29                         | 37,43±5,93                                   | 19,42±4,71                            | 8,68±4,45                                               |
|              | I                   | 60,5±7,24                         | 45,50±6,21                                   | 23,85±5,30                            | 11,84±5,38                                              |
|              | N                   | 48,75±6,04                        | 35,27±6,88                                   | 24,90±5,29                            | 10,0±4,35                                               |
|              | T                   | 82,25±7,86                        | 54,83±5,0                                    | 28,46±4,9                             | 12,76±6,85                                              |
|              | NS                  | 51,0±5,03                         | 39,77±9,5                                    | 26,06±4,88                            | 10,66±4,53                                              |
|              | NI                  | 45,75±5,45                        | 41,77±6,5                                    | 33,12±9,76                            | 9,87±4,11                                               |
|              | TS                  | 57,65±5,3                         | 51,17±7,03                                   | 23,75±5,04                            | 11,84±4,41                                              |
|              | TI                  | 81,5±7,27                         | 60,43±5,18                                   | 36,06±4,88                            | 14,61±7,39                                              |
| Чап кўз (OS) | S                   | 48,0±4,1                          | 35,10±6,16                                   | 19,23±5,09                            | 8,16±3,37                                               |
|              | I                   | 58,25±9,5                         | 44,17±7,67                                   | 24,04±5,15                            | 11,45±4,01                                              |
|              | N                   | 44,25±4,38                        | 34,27±8,0                                    | 22,50±5,64                            | 9,87±4,42                                               |
|              | L                   | 74,0±9,68                         | 52,83±5,03                                   | 29,42±5,30                            | 11,58±5,34                                              |
|              | NS                  | 49,75±4,13                        | 36,27±9,52                                   | 26,83±6,03                            | 10,26±4,34                                              |
|              | NI                  | 50,65±6,78                        | 42,67±6,66                                   | 30,96±8,69                            | 10,53±5,04                                              |
|              | TS                  | 54,75±5,95                        | 49,83±8,46                                   | 24,23±5,37                            | 10,79±4,11                                              |
|              | TI                  | 80,25±8,19                        | 59,57±6,28                                   | 36,63±5,75                            | 13,82±7,30                                              |
| Сумма OD     |                     | 477,4±30,48                       | 366,17±31,39*                                | 215,62±28,29*"                        | 90,26±21,34*""°                                         |
| Сумма OS     |                     | 459,9±23,81                       | 354,7±39,46*                                 | 213,85±32,06*"                        | 86,45±19,83*""°                                         |

**Изоҳ:** n=беморлар сони; S-юқори; I-настки; N-ички; T-ташқи; \* - назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирганда фарқлар статистик ишончли ( $p<0,05$ ); " - биринчи клиник белгилари бўлган беморларнинг кўрсаткичлари билан солиштирганда статистик ишончли ( $p<0,05$ ); ° - манифестация босқичли беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан статистик ишончли ( $p<0,05$ ).

Манифестация босқичида барча меридианлар кўрсаткичлари янада камайиб, соғлом беморларга нисбатан ўртача 60% га камайди, хусусан OD - NS меридианда (ички-юқори) назорат билан солиштирганда 48,9% га яққол тафовут аниқланди.

Касалликнинг сўнгги босқичида кўриш майдонлари энг кўп камайганлиги қайд этилиб, назорат гуруҳига нисбатан олиб қаралганда пасайиш ўртача 80% ташқил этди.

Гуруҳлар ичида ўнг ва чап кўз учун барча меридианлар йиғиндиси орасида статистик ишончли фарқланиш ( $p > 0,05$ ) кузатилмаганлиги, касалликнинг айнан бирор бир кўзга танлаб таъсир кўрсатмаслиги, идентик кечиши ва прогрессив тарзда кечмаслигидан далолат беради.

Гуруҳлар ўртасидаги умумий фарқлар ва нисбатлар OD ва OS учун алоҳида олиб қаралганда, кўрув майдонининг умумий қийматлари касалликнинг ривожланиши билан сезиларли даражада камайган. Назорат гуруҳида кўрув майдонлари ўртача йиғиндиси ODда  $477,4^{\circ} \pm 30,48$  ва  $459,9^{\circ} \pm 23,81$ , OSда эса  $477,4^{\circ}$  ни ташқил этган бир вақтда, биринчи клиник белгилар босқичида бу кўрсаткич мос равишда 23,3% / 22,9% га, манифестация босқичида эса 54,8% / 53,5% га, ва кўриш функцияларининг пасайиши босқичида эса 81,1% / 81,2% га камайганлиги аниқланди.

Пигментли ретинит ривожланиши билан барча меридианлар бўйича кўрув майдонларининг сезиларли даражада энг кўп камайиши сўнгги босқичда кузатилди.

Пигментли ретинити бўлган беморларда кўрув майдонлари бўйича маълумотларни нормал саналувчи  $S < N < I < T$  қондасига кўра тавсифлайдиган бўлсак, назорат гуруҳида унга мос одатий кўрсаткичларга эга эканлигини, дастлабки клиник белгилар босқичида пастки меридиан (I) юқори (S) ва ички (N) дан юқори бўлганлигини ( $N < S < I < T$ ) кўришимиз мумкин, манифестация босқичида оғиш янада сезиларли бўлди. Кўрув майдонлари кетма-кетлиги бузилган, ва ташқи меридиан олдинги босқичларга нисбатан пасайишига қарамай ҳали ҳам энг юқори бўлиб қолган ( $S < I < N < T$ ).

Сўнгги босқичда  $S < N < I < T$  кўрсаткичларидан максимал оғиш кузатилди ва назорат гуруҳи билан солиштирганда барча меридианлар бўйича кўз майдонлари 75-90% га пасайди. Ташқи меридиан (T) бошқа меридианларга нисбатан юқори

қийматларини сақлаб қолган бир вазиятда, бу босқичда ҳам сезиларли пасайишлар кузатилди. Бу босқичда меридианлар кетма-кетлиги  $S < N < I < T$  кўрсаткичларига ҳеч қандай боғлиқликни кўрсатмаганлиги, кўриш функцияларида чуқур бузилишлар мавжудлигини англатади ( $S < N < I < T$ ).

Барча гуруҳларни ўзаро солиштиришда касалликнинг барча босқичларида ISNT қоидаларидан оғиш кузатилди. Бу эса кўриш функцияларининг ёмонлашишининг умумий белгиси ҳисобланади. Энг катта оғиш ташқи меридиан (T) нинг доимий устунлиги билан юзага келганлиги эса касаллик босқичидан қатъий назар пигментли ретинитда доимо юқори бўлиб қолиши кузатилди.

3.6-жадвалда пигментли ретинитнинг турли босқичларидаги беморлар ва назорат гуруҳи учун компьютер периметрияси кўрсаткичлари келтирилган. Таҳлил скотома тести, нотўғри ижобий ва нотўғри салбий жавоблар, кўрув майдонининг квадрантларидаги нуқсонлар, умумий нуқсон ва тўр парда сезгирлигини ўз ичига олади. Маълумотлар таҳлили касаллик ривожланиши билан кўзнинг кўриш функциясига таъсирини баҳолаш имконини берди.

Назорат гуруҳида скотома тести бўйича ўртача кўрсаткич 0,9 га тенг бўлди. Биринчи клиник белгилар босқичида бу кўрсаткич 1,59 га ошиб, 76,7% га кўпайган. Манифестация босқичида қиймат 1,66 га етиб, назорат гуруҳи билан солиштирганда 84,4%гача кўтарилганлиги аниқланди. Кўриш функцияларининг пасайиши босқичида кўрсаткич энг юқори бўлиб, 1,98 ни ташкил этди ва назорат гуруҳига нисбатан 2,2 мартага кўплиги аниқланди. Ушбу фарқлар касаллик ривожланиши билан скотомаларни кўпайганлигини кўрсатди.

## Гурухлараро статик компьютер периметрияси кўрсаткичлари

| Гурухлар                           |     | Назорат гуруҳи (амалий соғломлар) | Пигментли ретинит босқичлари (n=120) (M±δ)   |                                       |                                                         |
|------------------------------------|-----|-----------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                    |     |                                   | 1-асосий гуруҳ (Илк клиник белгилар босқичи) | 2-асосий гуруҳ (Манифестация босқичи) | 3-асосий гуруҳ (Кўрув функцияларининг пасайиши босқичи) |
| Компьютер периметрия кўрсаткичлари |     | n=20<br>(40 та кўз)               | n=30<br>(60 та кўз)                          | n=52<br>(104 та кўз)                  | n=38<br>(76 та кўз)                                     |
| Scotomatest                        |     | 0,9±0,63                          | 1,59±0,79*                                   | 1,66±0,93*                            | 1,98±1,09*                                              |
| Falsepositive                      |     | 0,85±0,8                          | 2±1,14*                                      | 1,94±1,1*                             | 1,85±0,85*                                              |
| Falsenegative                      |     | 0,85±0,8                          | 1,97±1,02*                                   | 1,82±0,94*                            | 1,73±0,87*                                              |
| Quadrantdefection                  | I   | 1,44±0,92                         | 4,78±1,81*                                   | 10,45±3,99**                          | 14,41±5,67**                                            |
|                                    | II  | 1,39±0,85                         | 3,57±0,42*                                   | 12,5±5,23**                           | 15,11±5,95**                                            |
|                                    | III | 1,3±0,8                           | 6,11±1,86*                                   | 12,26±3,82**                          | 19,09±5,54**°                                           |
|                                    | IV  | 1,39±0,85                         | 3,19±0,42*                                   | 10,11±2,28**                          | 17,8±3,65**°                                            |
| Defection                          |     | 1,66±0,58                         | 34,44±16*                                    | 47,6±10,05**                          | 86,58±22,9**°                                           |
| Sensitivity                        |     | 25,23±4,19                        | 19,53±2,31*                                  | 12,67±5,87**                          | 7,6±3,13**°                                             |

**Изоҳ:** n=беморлар сони; Scotoma test- скотома тессти; False positive – нотўғри ижобий; False negative – нотўғри салбий; Quadrant defection - квадрантлардаги нуқсонлар; Defection - умумий нуқсонлар; Sensitivity - тўр парданинг ёруғликка сезувчанлиги; \* - назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирганда фарқлар статистик ишончли ( $p<0,05$ ); \*\* - биринчи клиник белгилари бўлган беморларнинг кўрсаткичлари билан солиштирганда статистик ишончли ( $p<0,05$ ); ° - манифестация босқичли беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан статистик ишончли ( $p<0,05$ ).

Амалий соғломларда нотўғри ижобий ҳамда нотўғри салбий жавоблар ўртача 0,85 ни ташкил этган бир вақтда, биринчи клиник белгилар босқичида бу кўрсаткич 2,0 (135%) ва 1,97 (131,8%) мартага ошган. Кейинги икки босқичларда юқори даражада (1,94 ва 1,85/ 1,82 ва 1,73) қолганлиги, касаллик ривожланиши билан хатоликларнинг юқори даражада сақланиб қолишини кўрсатди.

Назорат гуруҳида 4 та квадрантдаги дефект кўрсаткичлари 1,44 дан ошмади. Биринчи клиник белгилар босқичида ушбу кўрсаткичлар сезиларли даражада ошди ва энг сезиларлиси биринчи квадрантда (N) 4,78 га етиб, 231,9%

га кўпайган. Бу ҳолат сферик периметрда олинган  $N < S < I < T$  кўрсаткичларига мос келганлигини кўришимиз мумкин.

Манифестация босқичида дефектлар кескин ошиб, айниқса учинчи квадрантда (12,26), амалий соғломларга нисбатан 8,5 баробарга юқори бўлди. Кўриш функциялари пасайиши босқичида энг юқори қийматлар кузатилди: учинчи квадрантдаги дефект 19,09 га етиб, назорат гуруҳига нисбатан 14,7 баробар юқори натижаларни қайд этди.

Назорат гуруҳида (амалий соғломлар) умумий дефектлар 1,44 ни ташкил этди. Биринчи клиник белгилар босқичида бу кўрсаткич 34,44 га ошган бўлса, манифестация босқичида дефект 47,6 га кўтарилиб, 32,56%га ўсганлигини кўрсатди. Кўриш функциялари пасайиши босқичида умумий дефект энг юқори қийматга етиб, 86,58 га тенг бўлди ва бу ҳолат назорат гуруҳига нисбатан 60,1 мартага кўп бўлганини кўрсатди.

Тўр парданинг ёруғлик интенсивлигига нисбатан сезгирлик кўрсаткичлари биринчи клиник белгилар босқичида 19,53 гача тушиб, назорат гуруҳига нисбатан 22,6% га камайди. Манифестация босқичида камайиш 49,8% (12,67) га етди ва касалликнинг сўнгги босқичида сезгирлик 7,6 гача тушиб, назорат гуруҳига нисбатан 69,9% га пасайди. Бу пасайиш касаллик ривожланиши билан ёруғлик стимулларига сезгирликнинг сезиларли даражада йўқолиб боришини кўрсатади.

Компютер периметрияси натижаларининг таҳлилига кўра, энг катта ўзгаришлар учинчи квадрантда, яъни кўрув майдонининг пастки-ички сегментида кузатилди. Бу кўрсаткич пигментли ретинитнинг барча босқичларида ёмонлашиб борди, касаллик ривожланиши билан дефектлар ортиб борди.

Компютер периметрияси бўйича учинчи квадрант (III) энг катта ўзгаришларни кўрсатди. Амалий соғломларда ушбу квадрантдаги дефект ўртача 1,3 га тенг бўлган бўлса, биринчи клиник белгилар босқичида кўрсаткич 6,11 га етиб, меъёрга нисбатан 4,7 мартага ошганлиги аниқланди.

Манифестация босқичида дефект 12,26 гача кўтарилган бўлса, охириги даврга келиб 19,09 га етди ва бу меъёрга нисбатан 14,7 баробар юқори кўрсаткични қайд этди.

Сферик периметрия каби компьютер периметриясида ҳам энг катта ўзгаришлар кўзнинг периферик сегментларига таъсир қилди. Компьютер периметрияси бўйича ўзгаришлар энг кўп пастки-ташқи (III), илк белгилар эса юқори (I) ва пастки назал (II) квадрантларда, сферик периметрияда бўлса ташқи квадрантда сезиларли равишда кузатилди.

Медиана бир гуруҳ ичида олинган натижалар ичида энг ўртадаги кўрсаткични англатса, мода орқали шу гуруҳда энг кўп тарқалган ва қайд этилган натижани ажратиб олишимиз мумкин бўлади (3.7-жадвалга қаранг).

### 3.7-жадвал

#### Гуруҳлараро статик компьютер периметрияси натижаларининг медиана ва мода кўрсаткичлари

| Гуруҳлар                           |     | Назорат гуруҳи (амалий соғломлар) | Пигментли ретинит босқичлари (n=120).<br>Медиана/Мода кўрсаткичлари |                                       |                                                         |
|------------------------------------|-----|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                    |     |                                   | 1-асосий гуруҳ (Илк клиник белгилар босқичи)                        | 2-асосий гуруҳ (Манифестация босқичи) | 3-асосий гуруҳ (Кўрув функцияларининг пасайиши босқичи) |
| Компьютер периметрия кўрсаткичлари |     | n=20<br>(40 та кўз)               | n=30<br>(60 та кўз)                                                 | n=52<br>(104 та кўз)                  | n=38<br>(76 та кўз)                                     |
| Quadrant defection                 | I   | 1,38/1,6                          | 4,9/4,9                                                             | 10,4/9,4                              | 14,3/14,3                                               |
|                                    | II  | 1,47/1,64                         | 3,6/3,8                                                             | 12,2/12,1                             | 15,3/15,1                                               |
|                                    | III | 1,25/0,01                         | 6,1/6,2                                                             | 12,5/11,3                             | 19,3/24,6                                               |
|                                    | IV  | 1,47/1,64                         | 3,2/3,4                                                             | 10,3/10,5                             | 18,1/18                                                 |
| Scotoma test                       |     | 1/1                               | 1,7/1                                                               | 1,8/1                                 | 2/2                                                     |
| Falsepositive                      |     | 1/0                               | 2,2/0,3                                                             | 2,1/0,3                               | 2/2                                                     |
| Falsenegative                      |     | 1/0                               | 2/1,3                                                               | 1,9/2                                 | 1,9/1                                                   |
| Defection                          |     | 1,63/1,53                         | 31,4/31,5                                                           | 47,8/42,5                             | 89,1/-                                                  |
| Sensitivity                        |     | 25,9/30,38                        | 19,2/19,2                                                           | 12,7/15,8                             | 7,6/7,6                                                 |

**Изоҳ:** n=беморлар сони; Scotomatest - скотома тесми; Falsepositive – нотўғри ижобий; Falsenegative – нотўғри салбий; Quadrant defection – квадрантлардаги нуқсонлар; Defection – умумий нуқсонлар; Sensitivity – тўр парданинг ёруғликка сезувчанлиги

Энг аҳамиятли бўлган ўринлари ҳақида сўз юритар эканмиз, асосий урғуни учинчи ва тўртинчи квадрантлардаги нуқсонларни қолган икки квадрантга нисбатан юқори бўлганлигига қаратишимиз лозим. Бунда III квадрантдаги

дефект манифестация босқичида медиана 12,5 Дб (11,25 мартага ошган), кўриш функциялари пасайиши босқичида 19,3 Дб ни (18,05 мартага ошган) қайд этиши, бу квадрантда кўришнинг кескин ёмонлашишини кўрсатади.

IV квадрантдаги дефект манифестация босқичида медианаси 8,83 мартага ошган (10,3 Дб), кўриш функциялари пасайиши босқичида медианаси 16,63 мартага кўтарилган (18,1 Дб), бу эса ушбу квадрантдаги дефектларнинг сезиларли даражада ошганини акс эттиради.

Тўр парда сезгирлигининг медианаси назорат гуруҳида 25,9 Дб, модаси эса 30,38 Дбни ташкил этди. Биринчи клиник белгилар босқичида медиана 6,7 мартага (19,2 Дб), яъни 25,9% гача пасайди. Модаси эса бир хил даражада қолди. Манифестация босқичида медиана 13,2 мартага пасайди (50,9% га, 12,7 Дбга), модаси эса 15,8 га тенг бўлди. Кўриш функциялари пасайиши босқичида медиана 70,7% га тушиб 7,6 Дбни ташкил этди.

Биринчи клиник белгилар босқичида умумий дефектнинг медианаси 31,4 гача ошиб (29,77 мартага ошган), манифестация босқичида бу қиймат 46,17 мартага ошган ва 47,8 Дбгача кўтарилган. Сўнгги босқичда эса дефект медианаси 89,1 га етган, яъни ўсиш суръати 87,47 баробарни ташкил этди.

Сферик ва компьютер периметрияси маълумотлари пигментли ретинитга хос бўлган кўриш майдонининг прогрессив ёмонлашишини тасдиқлади. Бу жараён икки томонлама симметрия билан кечиши кузатилди. Касалликнинг бошланишида кўрув майдонини ёмонлашуви одатда ўрта-периферик зоналарда изоляцияланган скотомалар шаклида намоён бўлди. Ушбу скотомалар аста-секин бирлашиб, қисман ёки тўлиқ ҳалқасимон скотомани ҳосил қилди. Касаллик ривожланиши билан ҳалқасимон скотома ташқи томонга ва секинлик билан ички томонга тарқалди. Ушбу жараён, компьютер периметрия маълумотларида кўрсатилганидек, периферик кўриш майдонидаги дефектларнинг аста-секин ошишига олиб келди. Бунда III ва IV квадрантларда сезиларли ўзгаришлар кузатилиши, ҳалқасимон скотоманинг кенгайиши билан боғлиқ.

Бундан ташқари, кўриш майдонининг бошқа прогрессив йўқотиш шакллари ҳам кузатилди. Ушбу ўзгаришлар компьютер периметрия маълумотларида ҳам ўз аксини топди. Жумладан, концентрик тарзда кўрув майдонининг торайиши ва юқори зоналардан пастки зоналарга ўтувчи ёй

шаклидаги кўрув майдонининг қисқариб бориши қайд этилди. Кеч босқичларда юқори квадрантларда сезиларли дефектлар кузатилди ва бу кўриш майдонининг ёй шаклидаги прогрессив торайишига олиб келди.

Сферик периметрия маълумотлари периферик зоналардаги ҳалқасимон скотома кенгайишларини тасдиқлади. Бунда энг катта ўзгаришлар ташқи квадрантларда кузатилди. Касаллик ривожланиши билан марказий дефектларнинг ошиши кузатилди.

Кеч босқичларда компьютер периметрия маълумотлари қимматлироқ маълумотларни кўрсатиб, марказий зоналарда дефектларнинг кескин ошишини ва сезгирликнинг пасайишини юқори аниқликда кўрсатди.

### 3.8-жадвал

#### Гуруҳлар ўртасида статик периметрия кўрсаткичларининг динамикадаги ўзгаришлари

| Пигментли ретинит босқичлари                                      | Кейинги босқичга ўтишгача бўлган даврийлиги<br>и<br>(йилларда) | Сезувчанликнинг пасайиши<br>(Дб) | Кўрув майдони<br>дефектнинг<br>кенгайиши<br>(Дб) |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1-асосий гуруҳ<br>(Илк клиник белгилар босқичи) (n=30)            | 17,8                                                           | 0,32                             | 1,84                                             |
| 2-асосий гуруҳ<br>(Манифестация босқичи) (n=52)                   | 10,7*                                                          | 0,64*                            | 1,23                                             |
| 3-асосий гуруҳ<br>(Кўрув функцияларининг пасайиши босқичи) (n=38) | 7,8*                                                           | 0,65*                            | 5,00**                                           |

**Изоҳ:** \* - илк клиник белгилари бўлган беморларнинг кўрсаткичлари билан солиштирганда статистик ишончли ( $p < 0,05$ ); " - манифестация босқичли беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан статистик ишончли ( $p < 0,05$ ).

3.8-жадвалда пигментли ретинит билан касалланган беморларда статик периметрия кўрсаткичларининг динамикадаги ўзгаришлари ҳақидаги маълумотлар тақдим этилган.

Илк клиник белгилари босқичидаги беморлар гуруҳида ушбу босқичда бўлиш давомийлиги ўртача 17,8 йилни ташкил қилди. Ушбу вақт давомида тўр парданинг ёруғлик интенсивлигини сезувчанлик хусусиятининг йиллик йўқотилиши 0,32 Дб бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳи билан таққослаганда 1,84% йўқотилишини кўрсатди.

Шунингдек дефектнинг йиллик ортиши 1,84 Дб ни ташкил этиб, бу касалликнинг прогрессияси даражасини кўрсатади.

Манифестация босқичидаги беморлар гуруҳида давомийлик 10,7 йилни ташкил этди. Бу босқичда сезувчанликнинг йиллик йўқотилиши 0,64 Дб гача ошиб, йилига 3,29% га тўғри келди. Бу илк клиник белгилари босқичидаги кўрсаткичдан икки баробар юқорилигини кўришимиз мумкин.

Дефектнинг ортиши эса 1,23 Дб ни ташкил этди. Бу ҳолат компенсацион механизмлар ишга тушиши, касаллик кечишини нисбатан стабиллашуви билан изоҳланади.

Кўрув функцияларининг пасайиши босқичидаги беморлар гуруҳида касалликни ривожланиш даврийлиги 7,8 йилни ташкил этди. Сезувчанликнинг йиллик пасайиши 0,65 Дб гача ошиб, ҳар йили сезувчанлик 5,12% га камайганлиги аниқланди. Яққол ўзгариш дефектнинг кескин ортиши бўлиб, унинг йиллик ўсиши 5,00 Дб ни ташкил этди ва бу аввалги босқичга нисбатан 4 марта кўплиги қайд этилди. Бу ҳолат касалликнинг тез ривожланиб бориши ва кўрув функцияларининг кескин ёмонлашишига олиб келишидан далолат беради.

### **§ 3.2. Махсус офтальмологик текширув натижалари таҳлили**

#### **§ 3.2.1. Электроретинография текшируви кўрсаткичлари тавсифи**

Тадқиқот давомида ўтказилган электроретинография (ЭРГ) касаллик кечишини ҳамда унинг ривожланишини миқдорий баҳолашимизга имкон берди. Эрта босқичларда клиник симптомлар ва кўз тубидаги ўзгаришлар юзага келишидан олдин функционал бузилишларни аниқлашимизда муҳим аҳамият касб этди.

Касалликнинг барча босқичларида ЭРГ тўлқинларининг латент вақти ва амплитуда кўрсаткичлари яққол прогрессив пасайиш тенденциясини намоён қилиб, тўр парда функцияларининг босқичма-босқич пасайишини ўзида акс эттирди (3.9-жадвалга қаранг).

### 3.9-жадвал

#### Гуруҳлараро электроретинограмма кўрсаткичлари

| Электроретинограмма кўрсаткичлари | Назорат гуруҳи (Амалий соғломлар) | Пигментли ретинит( $M \pm \delta$ )          |                                       |                                                         |
|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                   |                                   | 1-асосий гуруҳ (Илк клиник белгилар босқичи) | 2-асосий гуруҳ (Манифестация босқичи) | 3-асосий гуруҳ (Кўрув функцияларининг пасайиши босқичи) |
|                                   | 20 нафар бемор (40 та кўз)        | 30 нафар бемор (60 та кўз)                   | 52 нафар бемор (104 та кўз)           | 38 нафар бемор (76 та кўз)                              |
| а-тўлқиннинг латент вақти (мс)    | $18,42 \pm 1,74$                  | $16,82 \pm 1,28$                             | $23,5 \pm 3,88^{**}$                  | $25,35 \pm 2,22^{**}$                                   |
| а-тўлқиннинг амплитудаси (мкВ)    | $78,95 \pm 4,44$                  | $62,51 \pm 6,27^{*}$                         | $44,44 \pm 5,26^{**}$                 | $14,34 \pm 6,3^{**\circ}$                               |
| в-тўлқиннинг латент вақти (мс)    | $33,3 \pm 2,71$                   | $41,26 \pm 0,84$                             | $45,99 \pm 2,61^{*}$                  | $48,62 \pm 5,67^{*}$                                    |
| в-тўлқиннинг амплитудаси (мкВ)    | $231,98 \pm 9,98$                 | $160,76 \pm 9,33^{*}$                        | $88,45 \pm 12,56^{*}$                 | $18,47 \pm 5,87^{**\circ}$                              |
| ЗВПнинг латент вақти (мс)         | $94,21 \pm 1,79$                  | $103,14 \pm 4,61$                            | $109,76 \pm 8,09^{*}$                 | $115,92 \pm 6,5^{**}$                                   |
| ЗВП амплитудаси (мкВ)             | $64,09 \pm 2,35$                  | $58,58 \pm 4,23$                             | $46,3 \pm 5,02^{*}$                   | $28,63 \pm 4,88^{**\circ}$                              |

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

Назорат гуруҳида а-тўлқини латент вақти ўртача  $18,42 \pm 1,74$  мсни ташкил этди. Бу кўрсаткич соғлом одамлар учун нормал саналиб, кўриш тизимида нурни қабул қилиш ва ишлов бериш жараёни тезлигини акс эттиради ва фоторецепторлар томонидан маълумотларни ўз вақтида ҳосил қилиш ва узатиш қобилятини кўрсатади. Латент вақтнинг ўзгариши кўрув анализаторининг

периферик қисмларининг иш тизимидаги мавжуд функционал ўзгаришларнинг эрта белгиси бўлиб хизмат қилади.

Пигментли ретинитнинг дастлабки клиник белгилари босқичида а-тўлқини латент вақти ўртача  $16,82 \pm 1,28$  мсгача қисқариб, функционал ўзгаришларнинг бошланишидан далолат беради. Бироқ бу натижа фазада кўриш тизимидаги ўзгаришлар ҳали минимал, фоторецепторлар функциясига таъсир қилиши мумкин бўлган алоҳида патологиялар кузатилмаганлигини, лекин касалликнинг ривожланишига боғлиқ бўлган патофизиологик ўзгаришларга старт берилганлигини англатади.

Латент вақтнинг узайиши фоторецепторлар ва у билан боғлиқ нейронлардаги эрта функционал ўзгаришларнинг кўрсаткичи саналишини инобатга оладиган бўлсак, манифестация ва кўриш тизими функцияларининг сусайиши босқичида латент вақт мос равишда 27% ва 37% га ошганлиги, тўр парда дисфункциясининг ривожланаётганини кўрсатади. Жумладан, манифестация босқичида а-тўлқини латент вақти сезиларли даражада ошди ва ўртача  $23,5 \pm 3,88$  мсни ташкил этди. Бу босқичда кўриш тизимидаги ўзгаришлар аниқ намоён бўлар экан, фоторецепторларнинг функциялари сезиларли даражада сусаяди. Латент вақтнинг 27%га ошиши тўр пардадаги электр сигналларини узатилиш жараёнининг кечикишини кўрсатади ва ушбу ҳолат кўриш қобилятининг ёмонлашишига олиб келади.

Кўрув функцияларини пасайиш босқичида а-тўлқини латент вақти  $25,35 \pm 2,22$  мсга, яъни назорат гуруҳига нисбатан 1,38 мартага ошди. Бу босқичда фоторецепторларнинг тўлиқ дисфункцияси кузатилар экан, латент вақтнинг сезиларли даражада ошиши ( $p < 0,05$ ) нурни қабул қилиш жараёнининг жиддий бузилишини ўзида акс эттиради. бу эса ўз навбатида кўрув функцияларининг кескин пасайиши билан бирга келади. Латент вақтнинг узайиши фоторецепторлардан кейинги нейрон тизимларга таъсир қилиши ва синаптик узатиш жараёнининг ёмонлашишига олиб келади.

Назорат гуруҳида а-тўлқини амплитудаси ўртача  $78,95 \pm 4,44$  мкВни ташкил этди. Бу кўрсаткич фоторецепторларни нурни қабул қилиши ва электр

сигналига айлантириш жараёнининг интенсивлиги нормал ҳолатда эканлигини кўрсатади. Амплитуданинг юқори бўлиши тўр парданинг фаол ва соғлом фоторецепторлари борлигидан далолат беради ва натижада кўриш тизимидаги маълумотларни тез ва тўлиқ узатиш имконини беради. а-тўлқини амплитудасининг пасайиши кўриш тизимидаги фоторецепторлар функциясининг ёмонлашганини ва касалликнинг ривожланиш даражасини акс эттиради.

Амплитуданинг пасайиши касалликнинг дастлабки клиник белгиларидаёқ кузатилиб, 20,8% ( $62,51 \pm 6,27$  мкВ) ни ташкил қилди. Манифестация босқичида эса амплитуда нормага нисбатан 43,7%га ( $44,44 \pm 5,26$  мкВ) пасайган бўлса, сўнгги босқичда 81,8% ( $14,34 \pm 6,3$  мкВ) ни ташкил этди.

Амплитуданинг босқичма босқич  $1,26 / 1,78 / 5,51$  мартага камайиб бориши, фоторецепторлар функциясининг жиддий ёмонлашгани ва нурни электр сигналига айлантириш қобилияти сезиларли даражада пасайганини, сўнгги даврга келиб бу каби ўзгаришлар тўр парданинг деградацияси ва фоторецепторлар функциясининг тўлиқ сусайишини кўрсатади. Бу натижалар ПРда таёқча ва колбачалар функцияларининг пасайишига оид адабиётлардаги маълумотларга мувофиқ келади.

b-тўлқини латент вақти тўр пардадаги иккинчи даражали нейронлар, жумладан, биполяр ҳамда амакрин хужайраларининг кўзғалиш фаолиятини акс эттирар экан, бу кўрсаткич кўриш тизимида нур қабул қилингандан кейинги сигналларни узатиш жараёнининг тезлигини ва самарадорлигини кўрсатади. b-тўлқини латент вақтининг ўзгариши тўр пардадаги патофизиологик ўзгаришлар ва касалликнинг ривожланиш даражаси ҳақида маълумот беради.

Назорат гуруҳида b-тўлқини латент вақти  $33,3 \pm 2,71$  мсни ташкил этди. Касаллик босқичи ўсиши билан вақт 20-30%га ошиши кузатилди. Бу ҳолат ўз навбатида синаптик узатишнинг кучайиб бораётган бузилишини кўрсатади. Пигментли ретинитнинг дастлабки клиник белгилари босқичида b-тўлқини латент вақти ошди ва ўртача  $41,26 \pm 0,84$  мсни ташкил этди. Бу вақтнинг ошиши

кўриш тизимидаги функционал ўзгаришларнинг бошланишига, нейронлар орасидаги сигнал узатиш жараёни бора-бора пасайишига ишора қилади.

Манифестация босқичида b-тўлқини латент вақти 1,38 мартага ошди ва ўртача  $45,99 \pm 2,61$  мсни ташкил этганлиги сабабли, бу босқичда сигналларни узатишда кечикишлар жиддий тус олиб, кўриш тизимидаги сезиларли бузилишлар билан намоён бўлди.

Кўриш тизими функцияларининг сусайиш босқичида b-тўлқини латент вақти энг юқори даражага етди ва 1,46 мартага (46%) ошди. Нейронлар ўртасидаги алоқалар сусайгани сабабли импульс узатилишида сезиларли даражада узилишлар борлиги қайд этилди.

b-тўлқини амплитудаси иккинчи даражали нейронлар фаолиятининг интенсивлигини кўрсатар экан, назорат гуруҳида у  $231,98 \pm 9,98$  мкВни ташкил этди. Соғлом ҳолатда амплитуданинг юқори бўлиши кўриш тизимидаги маълумотлар тез ва аниқ узатилаётганидан дарак беради.

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

Кўриш орқали чақирилган потенциаллар (КОЧП, ЗВП - Зрительные вызванные потенциалы) кўрув анализатори йўлларининг марказий нерв тизимигача бўлган қисмини баҳолашга имкон берар экан, унинг кўрсаткичлари кўздан тортиб то бош миягача бўлган нейронал узатишларнинг тезлиги ва самарадорлигини кўрсатади.

Назорат гуруҳида КОЧП латент вақти ўртача  $94,21 \pm 1,79$  мс бўлиши кўриш тизимидаги сигнал ҳосил бўлиш фаолиятининг самарали эканлигидан далолат беради.

Дастлабки клиник белгилари босқичида КОЧП латент вақти ошди ва ўртача 8,93 мсгача ошиб, нормал кўрсаткичлар билан солиштирганда 9,5%га кўтарилганлигини кўрсатади. Манифестация ва сўнгги босқичдаги беморларда

бу натижа мос равишда 15,55 (6,4%) ва 21,71 (23%) мсгача кўтарилиб, назорат гуруҳи қийматларидан 1,17 ва 1,23 мартага кўтарилганлиги билан фарқ қилди.

КОЧП амплитудаси орқали кўрув анализаторининг периферик ўтказувчи йўлларига узатиловчи электр сигналларининг қуввати ва самарадорлиги ифодаланар экан, ушбу амплитуда амалий соғлом шахсларда  $64,09 \pm 2,35$  мкВни ташкил этди.

Амплитуданинг пасайиши ПРнинг барча босқичларида кузатилди ва босқичлар кетма-кетлигига мутаносиб равишда назоратга нисбатан олиб қаралганда 8,6% ( $58,58 \pm 4,23$  мкВ), 20,9% ( $46,3 \pm 5,02$  мкВ) ҳамда 38,2% ( $28,63 \pm 4,88$  мкВ) га пасайганлиги аниқланди.

Таъкидлаш жоизки, ПРнинг барча босқичларида латент вақтнинг ошиши кўрув анализатори йўлларидаги нейронал узатиш жараёнининг сусайишини кўрсатса, амплитуданинг пасайиши нейронлар фаолиятининг интенсивлиги жиддий даражада ёмонлашганини акс эттирди ва касаллик ривожланиши билан боғлиқ бузилишларни аниқлашда КОЧП кўрсаткичларининг аҳамиятини тасдиқлайди.

Электроретинография пигмент ретинитли беморларнинг ҳолатини баҳолаш ва мониторинг қилишда зарур восита эканлиги, тўр парда функциясининг ҳолатини аниқлаш ва келгусида кўриш функцияларининг ёмонлашувини прогноз қилиш имконини бера олиши яна бир бор тасдиқланди.

### **§ 3.2.2. Оптик когерент томография текшируви кўрсаткичлари тафсири**

3.10-жадвалда биз тўрт гуруҳда оптик когерент томография ёрдамида олинган параметрларни таҳлил қилганимизда, натижалар шуни кўрсатдики, тўр парда ва унинг қатламларининг қалинлиги касалликнинг босқичларига қараб сезиларли даражада ўзгариши аниқланди.

Макула чети бўйлаб тўр парда қалинлиги назорат гуруҳида ўртача  $235,89 \pm 16,06$  мкм бўлиб, пигментли ретинитнинг биринчи белгилар босқичида бу кўрсаткич 4,54 мкм (1,92%) га камайди ( $p > 0,05$ ). Манифестация босқичида назорат гуруҳига нисбатан 6,57%га (15,49 мкм) камайишини кўрсатди ( $p < 0,05$ ).

Кўриш функциялари сусайиши босқичида қалинлик  $216,26 \pm 12,28$  мкм гача камайиб, нормага нисбатан 1,09 мартага пасайиши (19,63 мкм) қайд этилди ( $p > 0,05$ ).

Биринчи белгилар босқичида тўр парда марказининг қалинлиги 33,02 мкм камайиб (14,65%)  $192,37 \pm 8,18$  мкм ни ташкил этди ( $p < 0,05$ ). Ушбу босқичда хориоретинал комплексда дистрофик жараёнларнинг жадал тарзда ривожланиши билан характерланиб, беморлар никталопия, ёруғ жойдан қоронғи жойга ўтилгандаги адаптацияни секинлашувидан шикоят қилишди.

Манифестация босқичида тўр парда марказининг қалинлиги  $159,35 \pm 7,26$  мкм га етди ва бу назорат гуруҳига нисбатан 29,31% (66,04 мкм) га камайганлигини кўрсатади ( $p < 0,05$ ). Бу босқич хориоретинал комплексдаги дистрофик ўзгаришларнинг янада чуқурлашуви билан кузатилиб, мезотопик ҳамда скотопик тизим функцияларининг биринчи клиник белгилар босқичидагига нисбатан ҳам кучли сусайиши қайд этилди. Бу босқичда патологик жараён ривожланишининг хос белгиси сифатида тўр парданинг перифериясида шунингдек марказий соҳаларидаги қаватларининг дифференциацияси белгиларининг йўқлиги бўлди. Нерв толалари қаватининг юпқалиги яққол кузатилди. Пигмент эпителийнинг катта хажмдаги нуқсонлари, пигментнинг қайта тақсимланиш зоналари, унинг йиғилиши худудлари кўплаб кузатилди.

### 3.10-жадвал

#### Макула соҳасига оид гуруҳлараро оптик когерент томография текширувининг натижалари

| Гуруҳлар | Назорат<br>гуруҳи<br>(Амалий<br>соғломлар) | Пигментли ретинит ( $M \pm \delta$ )                        |                                                    |                                                                            |
|----------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|          |                                            | 1-асосий<br>гуруҳ<br>(Илк<br>клиник<br>белгилар<br>босқичи) | 2-асосий<br>гуруҳ<br>(Манифест<br>ация<br>босқичи) | 3-асосий<br>гуруҳ<br>(Кўрув<br>функциялар<br>ининг<br>пасайиши<br>босқичи) |

| Оптик когерент томография кўрсаткичлари                  | 20 нафар бемор (40 та кўз) | 30 нафар бемор (60 та кўз) | 52 нафар бемор (104 та кўз) | 38 нафар бемор (76 та кўз) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Макула чети бўйлаб тўр парда қалинлиги (мкм)             | 235,89±16,06               | 231,35±14,15               | 220,4±8,87*"                | 216,26±12,28*°             |
| Тўр пардани марказдаги қалинлиги (мкм)                   | 225,39±10,65               | 192,37±8,18*               | 159,35±7,26*"               | 116,69±16,17*"             |
| Фоторецепторларнинг парамакуляр соҳадаги қалинлиги (мкм) | 93,38±2,26                 | 70,56±4,3*                 | 29,69±5,46*"                | 13,92±5,63*"               |
| Пигмент эпителийнинг минимал қалинлиги (мкм)             | 55,47±2,05                 | 54,85±1,88                 | 57,15±4,26                  | 58,69±3,64                 |
| Пигмент эпителийнинг максимал қалинлиги (мкм)            | 58,26±1,11                 | 66±4,25*                   | 82,99±5,05*"                | 105,56±9,37*""°            |
| Хориокапиллярлар қавати қалинлиги (мкм)                  | 51,56±0,86                 | 44,03±3,1*                 | 30,78±9,24*"                | 17,11±5,13*""°             |
| Нерв толалари қавати қалинлиги (мкм)                     | 69,68±2,49                 | 62,98±2,14                 | 48,74±5,18*"                | 32,63±4,43*""°             |
| Эллипсоидал зона қалинлиги (мкм)                         | 39,02±5,39                 | 31,55±6,27*                | 28,96±3,53*"                | 23,19±4,11*""°             |

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

Сўнгги босқичда марказий қалинлик 116,69±16,17 мкм гача тушиши яъни 1,93 мартага камайиши шунингдек хориоретинал комплекснинг тўлиқ деструкцияси билан бошқа босқичлардан ажралиб туриши кузатилди. Кўриш ўткирлигининг сезиларли пасайиши, кўрув майдонининг максимал торайиши, қоронғига бўлган мослашувчанликнинг тўлиқ йўқолиши кузатилди. Барча беморларда шишасимон тана деструкцияси аниқланди. Нерв толалари қаватида атрофия кузатилиб, қолган қаватлар дифференциацияланмади.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, пигментли ретинитнинг турли босқичларида тўр парда ва унинг қатламлари қалинлигида сезиларли ўзгаришлар

кузатилиб, тўр парда марказий қалинлигини умумий ҳисобда 48,24% га (108,7 мкм) камайиши кўриш ўткирлигининг пасайишини билдиради ( $p<0,05$ ).

Парамакуляр сохада фоторецепторлар қалинлиги касалликнинг илк даврларида нормал кўрсаткичларга нисбатан  $22,82$  мкм га пасайди ( $24,44\%$ ;  $70,56\pm 4,3$ ) ( $p<0,05$ ). Манифестация босқичида  $63,69$  мкм га, сўнгги даврларга келиб эса  $79,46$  мкм гача камайди ( $p<0,05$ ). Парамакуляр фоторецепторлар қалинлигининг умумий ҳисобда  $85,09\%$  га ( $93,38\pm 2,26$  мкмдан то  $13,92\pm 5,63$  мкмгача) камайиши кўриш сезгирлигининг жиддий пасайишига олиб келди.

Пигмент эпителийнинг минимал қалинлиги бўйича сезиларли ўзгаришлар кузатилмади ( $p>0,05$ ), бироқ пигмент эпителийнинг  $58,26\pm 1,11$  мкмдан то  $105,56\pm 9,37$  мкмгача максимал қалинлигининг ошиши патологик пигмент эпителий хужайраларининг ўзаро бирикишларини ва суяк таначалари кўринишида касалликка хос кумулятив жамланмаларни акс эттирди. Бу каби натижалар фоторецепторларнинг прогрессив деструкциясига жавоб сифатида компенсатор механизмларни фаоллашганлигини кўрсатади.

Шу сабабли бу ҳолат касалликнинг жадал кечувчи характерини тасдиқлаб, хориокапилляр қавати қалинлигининг камайишига ва қон таъминотининг бузилишидан далолат беради. Натижада тўқималарнинг дистрофик ўзгаришлари юзага келади. Шу ўринда хориокапилляр қавати қалинлиги биринчи белгилар босқичида  $14,6\%$  ( $7,53$  мкм) камайган бўлса, манифестация босқичида  $20,78$  мкм га, охирги босқичда эса  $17,11\pm 5,13$  мкм га етиб, нормага нисбатан  $34,45$  мкм гача камайиш кузатилди ( $p<0,05$ ).

Нерв толалари қавати қалинлигини пасайиши кўриш йўллариининг фаолиятига салбий таъсир қилувчи нейронларнинг дегенерациясини кўрсатди. Жумладан, биринчи белгилар босқичида ушбу кўрсаткич  $62,98\pm 2,14$  мкм гача тушиши сабабли, камайиш  $9,61\%$  ( $6,7$  мкм) ни ташкил этди. Касалликнинг кейинги босқичларига мос равишда камайиш даражаси  $30,05\%$  ( $20,94$  мкм) ва  $53,16\%$  ( $37,05$  мкм) га эга бўлди ( $p<0,05$ ).

Эллипсоидал зона қалинлигини ўрганилиши алоҳида эътиборга молик жиҳат саналиб, тўр парда тузилишидаги минимал ўзгаришларга ҳам энг сезгир кўрсаткич сифатида кўпгина адабиётларда қайд этилган. Фоторецептор

аппаратининг муҳим қисми бўлган эллипсоидал зона пигментли ретинитнинг дастлабки босқичларидаёқ патологик натижаларни кўрсата бошлади. Эллипсоидал зона қалинлиги назорат гуруҳида  $39,02 \pm 5,39$  мкм бўлиб, биринчи белгилар босқичида у  $7,47$  мкмга камайиб  $31,55 \pm 6,27$  мкм гача тушди.

Манифестация босқичида назорат гуруҳига нисбатан  $25,78\%$  ( $10,06$  мкм), сўнгги босқичда  $40,57\%$  ( $15,83$  мкм) гача камайишни кўрсатди ( $p < 0,05$ ). Эллипсоидал зона қалинлигининг камайиши фоторецепторлар фаолиятининг пасайишини англатар экан, бу кўриш сифатига таъсир қилади ва пигментли ретинитнинг диагностикаси, прогнози ҳамда даволаш тактикасини ишлаб чиқишда муҳим аҳамият касб этади.

Ушбу ўзгаришлар касалликнинг ривожланишини баҳолаш учун жуда муҳимдир, чунки эллипсоидал зона тўр пардадаги энг кичик патологик ўзгаришларга ҳам жавоб берадиган белги бўлганлиги сабабли, касалликнинг турли босқичларида тўр парда тузилмасидаги ўзгаришларни аниқлашда юқори натижаларни кўрсатди.

Нейроретинал белбоғ кўрсаткичларидаги камайиш ганглион хужайралари ва уларнинг аксонларининг дегенерациясини кўрсатар экан, касалликнинг кейинги босқичларида унинг ҳажми ва майдонидаги ўзгаришлар кўрув нерви атрофиясининг кучайишини англатади. Бу эса пигментли ретинитнинг прогрессив характерини тасдиқлайди ва касалликнинг диагностикаси ҳамда прогнозида муҳим аҳамият касб этади.

Шу сабабли кўрув нерви дискига оид оптик когерент томография кўрсаткичларидан нейроретинал белбоғ майдони (НРБМ) ва ҳажми (НРБХ) каби кўрсаткичларга тўхталиб ўтамиз. НРБМ назорат гуруҳида ўртача  $1,76 \pm 0,72$  мм<sup>2</sup> ни ташкил этди. Биринчи клиник белгилар босқичида бу кўрсаткич  $1,48 \pm 0,48$  мм<sup>2</sup> гача тушиб, назорат гуруҳига нисбатан  $15,9\%$  яъни  $0,28$  мм<sup>2</sup> га камайди ( $p < 0,05$ ). Манифестация босқичида НРБМ  $17,6\%$  ( $0,31$  мм<sup>2</sup>), кўрув функцияларининг сусайиш босқичида  $12,8\%$  ( $0,16$  мм<sup>2</sup>) га камайиш кузатилди ( $p < 0,05$ ).

Нейроретинал белбоғ ҳажми назорат гуруҳида ўртача  $0,39 \pm 0,10$  мм<sup>3</sup>ни ташкил қилиб, биринчи клиник белгилар босқичида  $15,4\%$  гача ( $0,33 \pm 0,13$  мм<sup>3</sup>)

камайти ( $p<0,05$ ). Манифестация босқичида 17,9% ( $0,07 \text{ мм}^3$ )га, сўнгги босқичда НРБХ  $0,26\pm0,09 \text{ мм}^3$  гача (21,2%) камайтишни кўрсатди ( $p<0,05$ ).

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, пигментли ретинит ривожланиши билан НРБМ ва НРБХ сезиларли даражада камайти. НРБМ назорат гуруҳидан кўрув функцияларини сусайиши босқичига ўтганда умумий 26,7%га ( $0,47 \text{ мм}^2$ ) камайти. НРБХ эса шу даврда 33,3% ( $0,13 \text{ мм}^3$ ) гача пасайди. Ушбу ўзгаришлар статистик жиҳатдан ишончли бўлиб,  $p<0,05$  даражасида тасдиқланди(3.11-жадвал).

### 3.11-жадвал

#### Кўрув нерви дискига оид оптик когерент томография кўрсаткичларининг гуруҳлараро тавсифи

| № | Оптик когерент томография кўрсаткичлари       | Назорат гуруҳи (Амалий соғломлар) | Пигментли ретинит ( $M\pm\delta$ )           |                                       |                                                         |
|---|-----------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|   |                                               |                                   | 1-асосий гуруҳ (Илк клиник белгилар босқичи) | 2-асосий гуруҳ (Манифестация босқичи) | 3-асосий гуруҳ (Кўрув функцияларининг пасайиши босқичи) |
|   |                                               | 20 нафар бемор (40 та кўз)        | 30 нафар бемор (60 та кўз)                   | 52 нафар бемор (104 та кўз)           | 38 нафар бемор (76 та кўз)                              |
| 1 | Кўрув нерви диски майдони ( $\text{мм}^2$ )   | $2,45\pm0,91$                     | $2,43\pm0,72$                                | $2,49\pm0,68$                         | $2,40\pm0,95$                                           |
| 2 | Нейроретинал белбоғ майдони ( $\text{мм}^2$ ) | $1,76\pm0,72$                     | $1,48\pm0,48^*$                              | $1,45\pm0,60^*$                       | $1,29\pm0,50^{*o}$                                      |
| 3 | Экскавация майдони ( $\text{мм}^2$ )          | $0,70\pm0,32$                     | $0,67\pm0,25$                                | $0,59\pm0,27$                         | $0,50\pm0,22^{*o}$<br>"                                 |
| 4 | Нейроретинал белбоғ хажми ( $\text{мм}^3$ )   | $0,39\pm0,10$                     | $0,33\pm0,13^*$                              | $0,32\pm0,15^*$                       | $0,26\pm0,09^{*o}$<br>"                                 |
| 5 | Экскавация хажми ( $\text{мм}^3$ )            | $0,17\pm0,08$                     | $0,19\pm0,07$                                | $0,18\pm0,07$                         | $0,20\pm0,07^{*o}$<br>"                                 |
| 6 | Экскавацияни ўртача чуқурлиги (mm)            | $0,21\pm0,09$                     | $0,25\pm0,10$                                | $0,26\pm0,06^*$                       | $0,31\pm0,09^{*o}$<br>"                                 |

|    |                                      |           |            |            |            |
|----|--------------------------------------|-----------|------------|------------|------------|
| 7  | Экскавацияни максимал чуқурлиги (mm) | 0,41±0,17 | 0,41±0,13  | 0,44±0,08  | 0,45±0,11° |
| 8  | Э/Д майдонлари нисбати               | 0,31±0,11 | 0,27±0,10* | 0,35±0,15° | 0,36±0,15° |
| 9  | Э/Д вертикал нисбати                 | 0,48±0,23 | 0,43±0,19  | 0,48±0,18  | 0,46±0,15  |
| 10 | Э/Д горизонтал нисбати               | 0,48±0,17 | 0,47±0,12  | 0,48±0,18  | 0,52±0,15° |

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

Олиб борилган текширувлар ичида оптик когерент томографиянинг ангио-режимда ўтказилган таҳлил натижалари алоҳида аҳамиятга молик бўлиб, ПР да тўр парданинг қон томир тизими ҳолатига баҳо беришда муҳим кўрсаткич бўлиб саналади. Пигментли ретинитнинг илк клиник белгилари пайдо бўлганида юзаки перфузия зичлиги кўрсаткичи назоратга нисбатан 17,1% га пастроқ натижани, шу ўринда камайиш 8,5% ни ташкил этди. Бу бошқа муаллифлар томонидан қайд этилган маълумотларга мувофиқ, юзаки қатламларда қон айланиши ва перфузиянинг пасайиши натижасида содир бўлади, бу ҳолат фоторецепторлар апоптози ва яллиғланиш жараёнлари билан боғлиқ (3.12-жадвалга қаранг).

### 3.12-жадвал

#### Оптик когерент томографиянинг ангио-режимига оид кўрсаткичларининг гурулараро тавсифи

| Оптик когерент томография ангио-режими кўрсаткичлари | Назоратгу руҳи (Амалий соғломлар) | Пигментли ретинит ( $M \pm \delta$ )         |                                       |                                                         |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                      |                                   | 1-асосий гуруҳ (Илк клиник белгилар босқичи) | 2-асосий гуруҳ (Манифестация босқичи) | 3-асосий гуруҳ (Кўрув функцияларининг пасайиши босқичи) |
|                                                      | 20 нафар бемор (40 та кўз)        | 30 нафар бемор (60 та кўз)                   | 52 нафар бемор (104 та кўз)           | 38 нафар бемор (76 та кўз)                              |

|                                              |                          |            |                 |                   |                    |
|----------------------------------------------|--------------------------|------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| Перфузия зичлиги (%)                         | Юзаки                    | 49,71±4,24 | 41,21±9,43<br>* | 30,75±10,3<br>3*" | 22,21±9,64<br>*""° |
|                                              | Чукур                    | 54,39±5,49 | 34,68±6,32<br>* | 22,15±5,74<br>*"  | 14,53±7,54<br>*""° |
| Томир узунлиги зичлиги(m m/mm <sup>2</sup> ) | Юзаки                    | 20,16±2,12 | 18,23±6,18      | 13,38±5,25<br>*"  | 10,12±5,52<br>*""° |
|                                              | Чукур                    | 13,74±5,78 | 12,05±4,44      | 8,96±3,18*<br>"   | 6,84±2,52*<br>""°  |
| Хориоидеянинг васкуляризация индекси         |                          | 0,64±0,05  | 0,52±0,07*      | 0,49±0,02*<br>"   | 0,45±0,02*<br>""°  |
| Фовеоляр аваскуляр зона                      | Периметри , mm           | 2,24±0,26  | 2,28±0,42       | 2,49±0,44"        | 2,96±0,55*<br>""°  |
|                                              | Айланаси                 | 0,93±0,12  | 0,66±0,14*      | 0,65±0,11*        | 0,55±0,18*<br>""°  |
|                                              | Майдони, mm <sup>2</sup> | 0,29±0,07  | 0,23±0,12*      | 0,24±0,13         | 0,36±0,20*<br>""°  |

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

Касаллик манифестациясида перфузия 30,75% (камайтиш даражаси 38,1%)гача пасайди. Касалликнинг сўнгги босқичига келиб эса 55,3% га пасайиб 22,21% натижани қайд этди. Перфузиянинг пасайиши ишемик ўзгаришлар ва микроциркуляциянинг бузилиши билан боғлиқлиги тасдиқланди. Чукур жойлашган қон томирларнинг перфузия зичлиги ҳам касаллик ривожланиши билан сезиларли даражада камайди. Амалий соғломларда бу кўрсаткич 54,39% ни ташкил этган бир вақтда, касалликнинг илк клиник белгилари босқичида 1,57 мартага камайтиб 34,68% ни, манифестация босқичида зичлик 2,46 мартага (22,15%) сўнгги босқичда 3,74 мартага (14,53%) камайди. Чукур перфузиянинг бу каби камайтиши томирлар тизимидаги бузилишлар ҳамда ишемик жараёнлар билан боғлиқ. Юзаки томирлар узунлиги зичлигида ҳам юқоридаги кўрсаткичлар каби гуруҳлар ўртасида статистик ишончли фарқланиш натижалари қайд этилди. Кўпгина адабиётларда бу кўрсаткичнинг камайтиши томирлар эндотелийси функциясининг бузилиши ва васкуляр зичлик камайтиши

билан боғлиқ эканлиги таъкидланган. Томирлар зичлигининг бундай камайиши микроциркуляциянинг бузилиши билан боғлиқ. Айрим тадқиқотларда чуқур томирлар зичлигининг камайиши ишемик жараёнлар билан боғлиқ эканлиги кўрсатилган. Хориоидея васкуляризацияси индекси соғлом беморларда 0,64 ни ташкил этди. Илк клиник белгилар босқичида бу кўрсаткич 0,52 гача тушди. Манифестация босқичида хориоидея васкуляризацияси индексини йўқотилиш даражаси 23,4% (0,49)ни, сўнгги босқичда 29,7% (0,45) ни кўрсатди. Бу каби сезиларли пасайиш кўрсаткичлари хориоидея томирлари деградациясининг жиддийлигини тасдиқлайди. Хориоидея васкуляризациясининг камайиши гипоксия ва томирлар зичлигининг йўқотилиши билан боғлиқлиги аниқланди. Фовеоляр аваскуляр зонасининг периметри илк клиник белгилар босқичида 2,28 мм гача кенгайди. Бу фоизлар кўринишида 1,8% ни акс эттириб, касаллик ривожланиши сари аваскуляр майдоннинг кенгайиб боришини кўришимиз мумкин. Манифестация босқичида периметр 11,2% га юқори бўлиб, 2,49 мм гача ошди. Сўнгги босқичда эса 2,96 мм ни ташкил этиб, нормал кўрсаткичлардан 32,1% га юқори чиқди. Фовеоляр аваскуляр зонасининг айланаси назорат гуруҳида 0,93 ни ташкил этди. Илк клиник белгилар ва манифестация босқичида бу кўрсаткич мос равишда 0,66 ва 0,65 гача тушиб, 29% камайишини кўрсатди. Сўнгги босқичда бу кўрсаткич 0,55 га тушди. Бу эса 40,9% камайганлигини ва деградация натижасида ушбу зонанинг деформациясини кўрсатади. Фовеоляр аваскуляр зонасининг майдони илк клиник белгилар ва манифестация босқичларида 0,23 ва 0,24 мм<sup>2</sup> гача тушди. Бу нормадан ўртача 20,7%га камайишини кўрсатади. Касалликнинг сўнгги босқичида майдон 0,36 мм<sup>2</sup> гача ошганлиги, 24,1% га кўпроқ соҳага тарқалганлигини ва васкуляризациянинг жиддий зарарланганлигини кўрсатади.

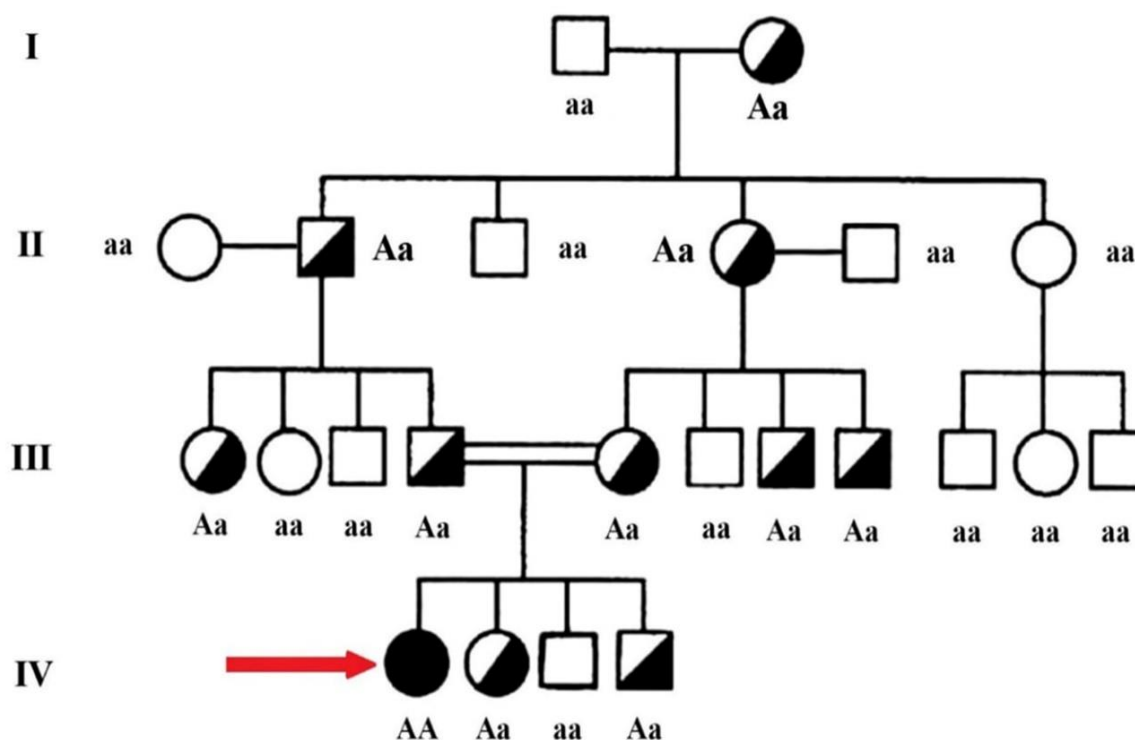
## IV БОБ. ГЕНЕТИК ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ

### § 4.1. Генеалогик маълумотлар таҳлили

Пигментли ретинит ташхиси қўйилган, 120 нафар пробанд учун генеалогик (шажара) карта тузилиб, таҳлил этилди. Генеалогик анамнез йиғиш асносида касаллик аутосома-рецессив типда ирсийланиши 75 нафар беморларда яққол кузатилган бўлса, ота – онасининг қариндошлиги тасдиқланмаган қолган 27 нафарида пигментли ретинит спорадик тарзда кузатилди ва 18 нафар бемор шажарасига оид тегишли маълумотларни тақдим эта олишмади.

Пробандлар авлодини сўраб суриштириш давомида 85% беморларимиз 5-авлодигача, 15% эса 4-авлодигача маълумотларга эга эканликлари аниқланди.

4.1 ва 4.2-расмларда айрим пробандлар мисолида аниқланган ҳолатлар генеалогик карта мисолида батафсил ёритиб берилган.



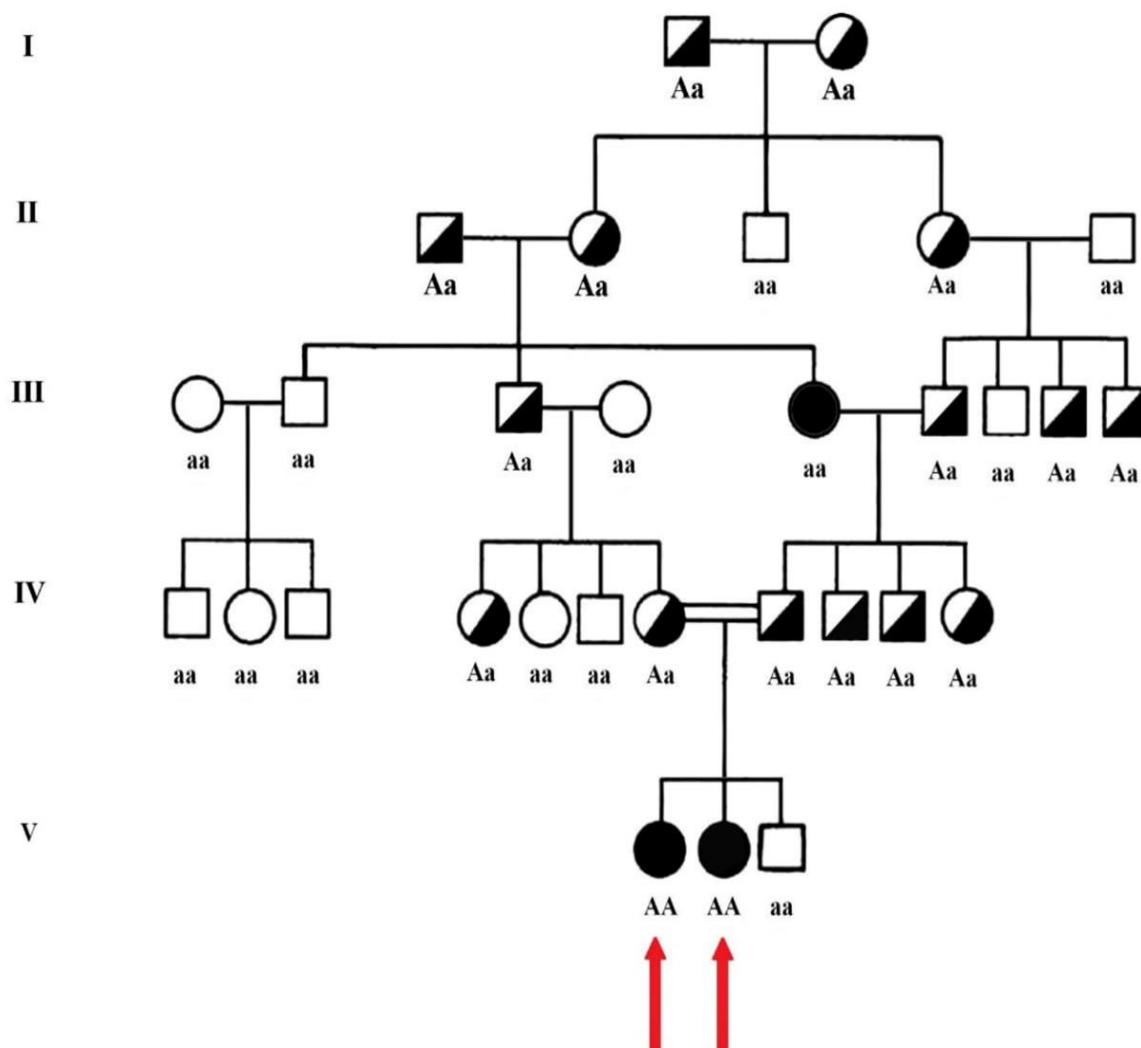
**4.1-расм.** 2-асосий гуруҳ 6-беморнинг 4 та авлодига оид генеалогик картаси

**Изоҳ:** Қизил стрелка билан бемор кўрсатилган Оқ рангли тўртбурчак

– соғлом эркак, оқ рангли юмалоқ – соғлом аёл, ярми қора рангли тўртбурчак

– рецессив аллел ген ташувчи эркак, ярми қора рангли юмалоқ - рецессив

аллел ген ташувчи аёл, тўлиқ қора рангли шакл – касаллик белгилари тўлиқ намоён бўлган бемор



**4.2-расм.** 2-асосий гуруҳни 12-ва13-беморлар опа-сингилларнинг 5 та авлодга оид генеалогик картаси.

**Изоҳ:** Қизил стрелка билан беморлар кўрсатилган. Оқ рангли тўртбурчак – соғлом эркак, оқ рангли юмалоқ – соғлом аёл, ярми қора рангли тўртбурчак – рецессив аллел ген ташувчи эркак, ярми қора рангли юмалоқ – рецессив аллел ген ташувчи аёл, тўлиқ қора рангли шакл – касаллик белгилари тўлиқ намоён бўлган бемор (пробанд).

Пеннет катаги ёрдамида пигментли ретинит касаллиги аутосома-рецессив типда ирсийланиши, унинг белгиларини юзага чиқиши учун 2 та рецессив аллел генлар гомозигота (AA) кўринишида беморда мавжуд бўлишини инобатга

оладиган бўлсак, генеалогик анамнез йиғиш жараёнида кўпгина беморларимизнинг ота-оналари яқин қариндош эканлиги аниқланди. Сўровномада 45% беморнинг (54 нафар) ота-онаси бир-бирига холаваччалиги, 15% (18 нафари) амакиваччалиги, 30% (36 нафари) беморнинг отаси тоғасининг, 10% (12 нафар) вазиятда аммасининг қизига уйланганлиги маълум бўлди. Бу ҳолатларда уларнинг ота-оналарида мутацияга учраган генлар гетерозигота (Aa) кўринишида бўлганлиги ва уларда касаллик намоён бўлмасдан, ташувчи эканликлари маълум бўлади.

Яқин қариндошлар ўртасида тузилган никоҳдан туғилган (inbreeding) фарзандларда зарарланган геннинг рецессив аллелларидан бирини (Aa) ўзларида сақлаши ва тарихий изоляцияланган популяцияларда истиқомат қилувчи аҳолида 50% ҳолатларда патологик аллелнинг гетерозигота кўринишида (Aa) учраши кузатилади.

#### **§ 4.2. Генетик тадқиқотларнинг умумий таҳлили**

22 нафар беморда олиб борилган генетик тадқиқотларнинг умумий натижалари 4.1-жадвалда ўз ифодасини топган. Ушбу жадвалда инсон геномига мансуб маълумотлар базасида маълум бир геннинг аниқ кетма-кетликка эга соҳасининг референс тартиб рақами (NG\_009073.2), экзон ва интронлари рақами (Ex./int.), NCBI RefSeq маълумотлар базасида геннинг ўзига хос транскрипциясини кўрсатувчи мРНК кетма-кетлигининг тартиб рақами (NM\_000350.3), мутациялар таъсир кўрсатувчи оксилдаги аминокислоталар алмашинуви (Protein) ҳар бир бемор учун алоҳида кўрсатиб ўтилган.

# 4.1-жадвал

## ABCA4 (NG\_009073.2) гени 12,13, 17, 21-22, 28-29 и 41-43 экзонларининг молекуляр-генетик текширув натижалари

| №       | NG_009073.2                      | Эх./int. | NM_000350.3            | Protein  |
|---------|----------------------------------|----------|------------------------|----------|
| 1-бемор | Оксиллар денатурацияси кузатилди |          |                        |          |
| 2-бемор | 62975                            | ex12-13  | c.1699G>A              | p.V567M  |
|         | 63341                            | Int12    | 1761-55G (IVS13-55G>A) | -        |
|         | 63562                            | Int12    | 1761-191T (IVS13-191T) | -        |
|         |                                  | ex17     | -                      | -        |
|         |                                  | ex21-22  | -                      | -        |
|         |                                  | ex28-29  |                        |          |
|         | 95451                            | int28    | IVS28 299C>T           | -        |
|         | 95486                            | int28    | IVS28-del334G          | -        |
|         | 95489                            | int28    | IVS28-337A>G           | -        |
|         |                                  | ex41-43  |                        |          |
| 3-бемор |                                  | ex12-13  | -                      | -        |
|         |                                  | Int12    | 1761-55G (IVS13-55G>A) | -        |
|         |                                  | Int12    | 1761-191T (IVS13-191T) | -        |
|         |                                  | ex17     | -                      | -        |
|         |                                  | ex21-22  | -                      | -        |
|         |                                  | ex28-29  | -                      | -        |
|         | 95451                            | int28    | IVS28 299C>T           | -        |
|         | 95486                            | int28    | IVS28-del334G          | -        |
|         | 95489                            | int28    | IVS28-337A>G           | -        |
|         |                                  | ex41-43  |                        |          |
| 4-бемор |                                  | ex12-13  | -                      | -        |
|         | 63341                            | Int12    | 1761-55G (IVS13-55G>A) | -        |
|         |                                  | ex17     | -                      | -        |
|         |                                  | ex21-22  | -                      | -        |
|         |                                  | ex28-29  | -                      | -        |
|         |                                  | ex41-43  |                        |          |
| 5-бемор |                                  | ex12-13  | -                      | -        |
|         | 63341                            | Int12    | 1761-55G (IVS13-55G>A) | -        |
|         |                                  | ex17     | -                      | -        |
|         |                                  | ex21-22  | -                      | -        |
|         | 95451                            | int28    | IVS28 299C>T           | -        |
|         | 95486                            | int28    | IVS28 del334G          | -        |
|         | 95489                            | int28    | IVS28 337A>G           | -        |
|         | 95651                            | ex29     | c.4283C>T              | p.T1428M |
| 6-бемор |                                  | ex41-43  |                        |          |
|         |                                  | ex12-13  | -                      | -        |
|         | 63341                            | Int12    | 1761-55G (IVS13-55G>A) | -        |
|         |                                  | ex17     | -                      | -        |
|         |                                  | ex21-22  | -                      | -        |

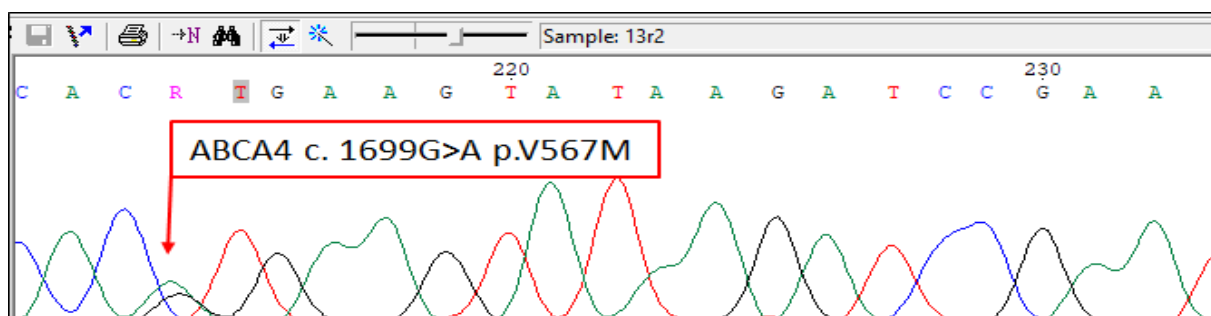
|          |       |         |                        |          |
|----------|-------|---------|------------------------|----------|
|          | 95102 | ex28    | 4203C>A                | p.P1401P |
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           | -        |
|          | 95486 | int28   | IVS28 del334G          | -        |
|          | 95489 | int28   | IVS28 337A>G           | -        |
|          |       | ex41-43 |                        |          |
| 7-бемор  |       | ex12-13 | -                      | -        |
|          | 63341 | Int12   | 1761-55G (IVS13-55G>A) | -        |
|          |       | ex17    | -                      | -        |
|          |       | ex21-22 | -                      | -        |
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           | -        |
|          | 95486 | int28   | IVS28 del334G          | -        |
|          | 95489 | int28   | IVS28 337A>G           | -        |
|          |       | ex41-43 |                        |          |
| 8-бемор  |       | ex12-13 | -                      | -        |
|          | 63341 | Int12   | 1761-55G (IVS13-55G>A) | -        |
|          |       | ex17    | -                      | -        |
|          |       | ex21-22 | -                      | -        |
|          |       | Ex28-29 | -                      | -        |
|          |       | ex41-43 |                        |          |
|          |       | ex12-13 | -                      | -        |
| 9-бемор  | 63341 | Int12   | 1761-55G (IVS13-55G>A) | -        |
|          |       | ex17    | -                      | -        |
|          |       | ex21-22 | -                      | -        |
|          |       | ex41-43 |                        |          |
|          |       | ex12-13 | -                      | -        |
| 10-бемор |       | ex17    | -                      | -        |
|          |       | ex21-22 | -                      | -        |
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           | -        |
|          | 95486 | int28   | IVS28 del334G          | -        |
|          | 95489 | int28   | IVS28 337A>G           | -        |
|          |       | Ex28-29 | -                      | -        |
|          |       | ex41-43 |                        |          |
|          |       | ex12-13 | -                      | -        |
| 11-бемор | 63341 | Int12   | 1761-55G (IVS13-55G>A) | -        |
|          |       | ex17    | -                      |          |
|          |       | ex21-22 | -                      |          |
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           |          |
|          | 95486 | int28   | IVS28 del334G          |          |
|          | 95489 | int28   | IVS28 337A>G           |          |
|          |       | Ex28-29 | -                      |          |
|          |       | ex41-43 |                        |          |
|          |       | ex12-13 | -                      |          |
| 12-бемор | 63341 | Int12   | 1761-55G (IVS13-55G>A) |          |
|          |       | ex17    | -                      |          |
|          |       | ex21-22 | -                      |          |
|          | 95254 | int28   | IVS28 102A>G           |          |
|          |       | ex12-13 | -                      |          |

|          |       |         |                        |           |
|----------|-------|---------|------------------------|-----------|
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           |           |
|          | 95486 | int28   | IVS28 del334G          |           |
|          | 95489 | int28   | IVS28 337A>G           |           |
|          |       | Ex28-29 | -                      |           |
|          |       | ex41-43 |                        | -         |
| 13-бемор |       | ex12-13 | -                      |           |
|          | 63341 | Int12   | 1761-55G (IVS13-55G>A) |           |
|          |       | ex17    | -                      |           |
|          |       | ex21-22 | -                      |           |
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           |           |
|          | 95486 | int28   | IVS28 del334G          |           |
|          | 95489 | int28   | IVS28 337A>G           |           |
|          |       | Ex28-29 | -                      |           |
| 14-бемор |       | ex12-13 | -                      |           |
|          | 63341 | Int12   | 1761-55G (IVS13-55G>A) |           |
|          |       | ex17    | -                      |           |
|          |       | ex21-22 | -                      |           |
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           |           |
|          | 95486 | int28   | IVS28 del334G          |           |
|          | 95489 | int28   | IVS28 337A>G           |           |
|          |       | Ex28-29 | -                      |           |
| 15-бемор |       | ex12-13 | -                      |           |
|          | 63341 | Int12   | 1761-55G (IVS13-55G>A) |           |
|          |       | ex17    | -                      |           |
|          |       | ex21-22 | -                      |           |
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           |           |
|          | 95486 | int28   | IVS28 del334G          |           |
|          | 95489 | int28   | IVS28 337A>G           |           |
|          |       | Ex28-29 | -                      |           |
| 16-бемор |       | ex13    | c.1929G/A              | (p.V643V) |
|          | 63341 | Int12   | 1761-55G (IVS13-55G>A) |           |
|          |       | ex17    | -                      |           |
|          |       | ex21-22 | -                      |           |
|          | 95486 | int28   | IVS28 del334G          |           |
|          | 95489 | int28   | IVS28 337A>G           |           |
|          |       | Ex28-29 | -                      |           |
|          |       | ex41-43 |                        |           |
| 17-бемор |       | ex12-13 | -                      | -         |
|          | 63341 | Int12   | 1761-55G (IVS13-55G>A) |           |
|          |       | ex17    | -                      | -         |
|          |       | ex21-22 | -                      | -         |
|          |       | ex28-29 |                        |           |
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           | -         |

|          |       |         |                        |   |
|----------|-------|---------|------------------------|---|
|          | 95486 | int28   | IVS28-del334G          | - |
|          | 95489 | int28   | IVS28-337A>G           | - |
|          |       | ex41-43 |                        |   |
| 18-бемор |       | ex12-13 | -                      | - |
|          | 63341 | Int12   | 1761-55G (IVS13-55G>A) |   |
|          |       | ex17    | -                      | - |
|          |       | ex21-22 | -                      | - |
|          |       | ex28-29 |                        |   |
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           | - |
|          | 95486 | int28   | IVS28-del334G          | - |
|          | 95489 | int28   | IVS28-337A>G           | - |
| 19-бемор |       | ex41-43 |                        |   |
|          |       | ex12-13 | -                      | - |
|          | 63341 | Int12   | 1761-55G (IVS13-55G>A) |   |
|          |       | ex17    | -                      | - |
|          |       | ex21-22 | -                      | - |
|          |       | ex28-29 |                        |   |
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           | - |
|          | 95486 | int28   | IVS28-del334G          | - |
| 20-бемор | 95489 | int28   | IVS28-337A>G           | - |
|          |       | ex41-43 |                        |   |
|          |       | ex12-13 | -                      |   |
|          |       | ex17    | -                      |   |
|          |       | ex21-22 | -                      |   |
|          |       | ex28-29 |                        |   |
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           |   |
|          | 95486 | int28   | IVS28-del334G          |   |
| 21-бемор | 95489 | int28   | IVS28-337A>G           |   |
|          |       | ex41-43 |                        |   |
|          |       | ex12-13 | -                      |   |
|          |       | ex17    | -                      |   |
|          |       | ex21-22 | -                      |   |
|          |       | ex28-29 |                        |   |
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           |   |
|          | 95486 | int28   | IVS28-del334G          |   |
| 22-бемор | 95489 | int28   | IVS28-337A>G           |   |
|          |       | ex41-43 |                        |   |
|          |       | ex12-13 | -                      |   |
|          |       | ex17    | -                      |   |
|          |       | ex21-22 | -                      |   |
|          |       | ex28-29 |                        |   |
|          | 95451 | int28   | IVS28 299C>T           |   |
|          | 95486 | int28   | IVS28-del334G          |   |
|          | 95489 | int28   | IVS28-337A>G           |   |
|          |       | ex41-43 | -                      |   |

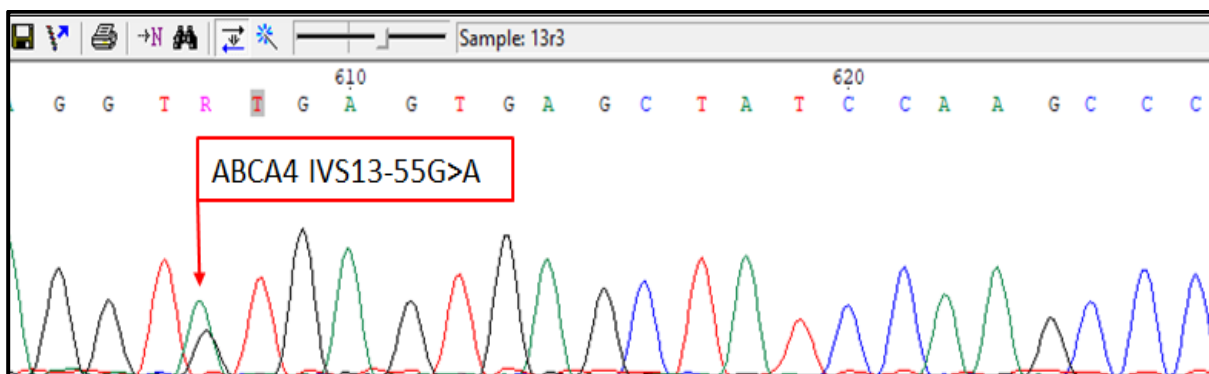
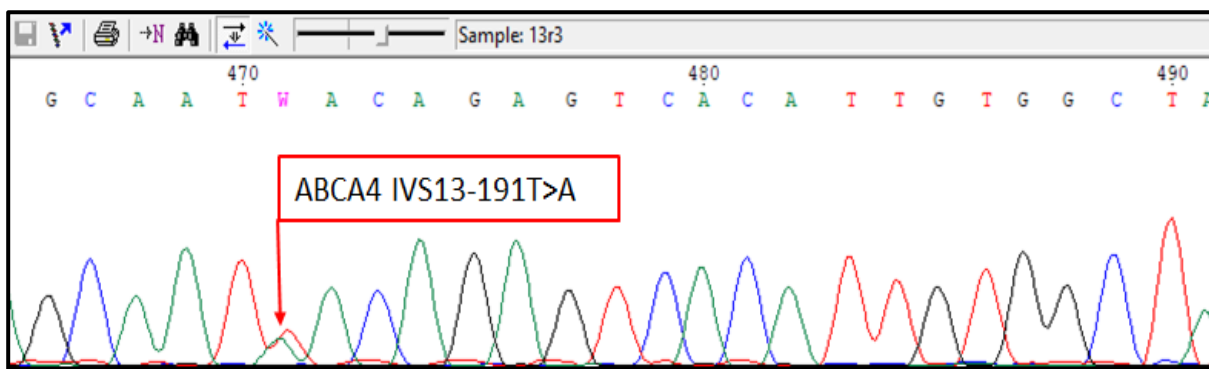
Ушбу жадвалда мутацияларнинг экзонларда (кодлаш ҳудудлари) ва интронларда (кодланмаган ҳудудлар) жойлашуви ҳақида маълумотлар шунингдек уларнинг турлари батафсил кўрсатилган. Кейинги ўринларда уларни таҳлил натижаларининг бирма-бир кўриб чиқилганлиги ёритиб борилади. ДНК кетма-кетлиги хроматограмма сифатида кўрсатилган 4.3 ва 4.4-расмларда ДНКнинг маълум бир қисмидаги нуклеотидлар кетма-кетлигини визуал тасвир сифатида келтирилган.

ABCA4 генининг мутацияланган соҳалари 4.3-расмда ифодаланган. Хроматограммада кўтарилган ҳар бир пик (чўкки) турли хил нуклеотидларни билдириб, ундаги тўрт хил ранг аденин (А), цитозин (С), гуанин (G) ва тимин (Т) аминокислоталарини билдиради. Қизил стрелка нуклеотиднинг ўзгарган пикини англатиб, мутация жойлашган позицияни билдиради. Ушбу расмда ДНКдаги мутация с.1699G>А деб белгиланган бўлиб, 1699-позицияда гуанинни (G) аденинга (А) ўзгарганлигини, оқсил мисолида олиб қараладиган бўлса р.V567М оксиленинг 567 – позициясида валин (V) аминокислотасини метионин (М) алмашинувиغا олиб келганлигини кўришимиз мумкин.



**4.3 – расм.** 2-асосий гуруҳни 2-бемордаги ABCA4 генининг мутацияланган соҳаларининг сиквенсли хроматограммаси

4.4-расмдаги хроматограмма таҳлиliga кўра, ABCA4 генидаги мутация IVS13-191T>A сифатида ифодаланиб, 13 – интрон ва 191 -интрон охиридаги жуфт асослардаги тимин (Т) аденинга (А) алмашиб қолганлиги аниқланган. 3-беморимиз генидаги кейинги мутация IVS13-55G>A сифатида белгиланган бўлиб, 13 – ва 55- интронлар сўнгидаги жуфт асослардаги гуанинни (G) аденинга (А) алмашиб қолганлигини кўришимиз мумкин. Бу иккала мутациялар интронда жойлашган бўлиб, мРНК сплайсинги жараёнига таъсир кўрсатиб, ген экспрессиясининг нотўғри кечишига ва ўз навбатида оқсил функциясининг бузилишига олиб келган.



**4.4 – расм.** 2-асосий гуруҳни 3-бемордаги ABCA4 генининг 1761-191T (IVS13-191T) ва 1761-55G (IVS13-55G>A) мутацияланган соҳаларининг сиквенсли хроматограммалари

22 нафар беморда 5 хил категориядаги жами 77 та мутация кузатилди (4.2-жадвал). Геномида энг кўп ўзгаришлар кузатилган 2-асосий гуруҳни 2-беморда 6 та, 3, 5, 6, 12 – беморларда 5 тадан, 7,11,13,14,15,16,17,18,19 – беморларда 4 тадан, қолганларда 3 ва 1 тадан қайд этилди. Шулардан 34 тасида сплайсинг, 21 та полиморфизм, 18 та делеция, 2 та синонимик, 2 та миссенс мутациялар топилди.

#### § 4.2.1. Мутация категорияларига оид маълумотларнинг таҳлили

Ушбу жадвалда бизни эътиборимизни тортадиган жиҳати кўпгина беморларда (2,3,5,6,7,10-22) жадвал аввалида сплайсинг мутация, сўнггида полиморфизм жойлашганлигини кўришимиз мумкин. Масалан 2-асосий гуруҳни 18-беморнинг 28-интронида шу каби вазият кузатилган. 28-интроннинг 299-позициясида кузатилган IVS28 299C>T сплайсинг-мутацияда цитозинни (C) тиминга (T) алмашиши интронларнинг нотўғри узилиши ва экзонларнинг нотўғри уланишига олиб келиб, аномал мРНК ривожланиши оқибатида

нофункционал ABCA4 оксилени юзага келтирган ва беморда пигментли ретинит касаллиги вужудга келган. Шу сабабли экзон ва интронларнинг тугаш қисмида жойлашган сплайсинг сайтларга яқин ўрин олган IVS28 299C>T мутация, бу локациядан узокрокдаги IVS28-337A>G полиморфизмга нисбатан хавфли ҳисобланади.

#### 4.2-жадвал

##### Мутация категорияларига кўра беморларни тавсифланиши

| № | Соха        | Мутация                | Мутация тури            | Мутация категорияси | Сони | Жами |
|---|-------------|------------------------|-------------------------|---------------------|------|------|
| 1 | 0           | 0                      | 0                       | 0                   | 0    | 0    |
| 2 | 12-13 экзон | с.1699G>A (p.V567M)    | Аминокислота алмашинуви | Миссенс-мутация     | 1    | 6    |
|   | 12-интрон   | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон                  | Сплайсинг-мутация   | 1    |      |
|   |             | 1761-191T (IVS13-191T) | Интрон                  | Полиморфизм         | 1    |      |
|   | 28-интрон   | IVS28 299C>T           | Интрон                  | Сплайсинг-мутация   | 1    |      |
|   |             | IVS28-del334G          | Делеция                 | Делеция             | 1    |      |
|   |             | IVS28-337A>G           | Интрон                  | Полиморфизм         | 1    |      |
| 3 | 12-интрон   | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон                  | Сплайсинг-мутация   | 1    | 5    |
|   |             | 1761-191T (IVS13-191T) | Интрон                  | Полиморфизм         | 1    |      |
|   | 28-интрон   | IVS28 299C>T           | Интрон                  | Сплайсинг-мутация   | 1    |      |
|   |             | IVS28-del334G          | Делеция                 | Делеция             | 1    |      |
|   |             | IVS28-337A>G           | Интрон                  | Полиморфизм         | 1    |      |
| 4 | 12-интрон   | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон                  | Сплайсинг-мутация   | 1    | 1    |
| 5 | 12-интрон   | 1761-55G (IVS13-55G)   | Интрон                  | Сплайсинг-мутация   | 1    | 5    |
|   | 28-интрон   | IVS28 299C>T           | Интрон                  | Сплайсинг-мутация   | 1    |      |
|   |             | IVS28 del334G          | Делеция                 | Делеция             | 1    |      |
|   |             | IVS28 337A>G           | Интрон                  | Полиморфизм         | 1    |      |
|   | 29-экзон    | с.4283C>T (p.T1428M)   | Экзон                   | Миссенс-мутация     | 1    |      |
| 6 | 12-интрон   | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон                  | Сплайсинг-мутация   | 1    | 5    |
|   | 28-экзон    | 4203C>A (p.P1401P)     | Экзон                   | Синонимик мутация   | 1    |      |

|    |           |                        |         |                   |   |   |
|----|-----------|------------------------|---------|-------------------|---|---|
|    | 28-интрон | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 |   |
|    |           | IVS28 del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |   |
|    |           | IVS28 337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |   |
| 7  | 12-интрон | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 4 |
|    | 28-интрон | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 |   |
|    |           | IVS28 del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |   |
|    |           | IVS28 337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |   |
| 8  | 12-интрон | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 1 |
| 9  | 12-интрон | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 1 |
| 10 | 28-интрон | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 3 |
|    |           | IVS28 del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |   |
|    |           | IVS28 337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |   |
| 11 | 12-интрон | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 4 |
|    | 28-интрон | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 |   |
|    |           | IVS28 del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |   |
|    |           | IVS28 337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |   |
| 12 | 12-интрон | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 5 |
|    | 28-интрон | IVS28 102A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |   |
|    |           | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 |   |
|    |           | IVS28 del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |   |
|    |           | IVS28 337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |   |
| 13 | 12-интрон | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 4 |
|    | 28-интрон | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 |   |
|    |           | IVS28 del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |   |
|    |           | IVS28 337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |   |
| 14 | 12-интрон | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 4 |
|    | 28-интрон | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 |   |
|    |           | IVS28 del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |   |
|    |           | IVS28 337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |   |
| 15 | 12-интрон | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 4 |

|                      |           |                        |         |                   |   |    |
|----------------------|-----------|------------------------|---------|-------------------|---|----|
|                      | 28-интрон | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 |    |
|                      |           | IVS28 del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |    |
|                      |           | IVS28 337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |    |
| 16                   | 13-экзон  | c.1929G/A (p.V643V)    | Экзон   | Синонимик мутация | 1 | 4  |
|                      | 12-интрон | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 |    |
|                      | 28-интрон | IVS28 del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |    |
|                      |           | IVS28 337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |    |
| 17                   | 12-интрон | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 4  |
|                      | 28-интрон | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 |    |
|                      |           | IVS28-del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |    |
|                      |           | IVS28-337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |    |
| 18                   | 12-интрон | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 4  |
|                      | 28-интрон | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 |    |
|                      |           | IVS28-del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |    |
|                      |           | IVS28-337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |    |
| 19                   | 12-интрон | 1761-55G (IVS13-55G>A) | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 4  |
|                      | 28-интрон | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 |    |
|                      |           | IVS28-del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |    |
|                      |           | IVS28-337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |    |
| 20                   | 28-интрон | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 3  |
|                      |           | IVS28-del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |    |
|                      |           | IVS28-337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |    |
| 21                   | 28-интрон | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 3  |
|                      |           | IVS28-del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |    |
|                      |           | IVS28-337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |    |
| 22                   | 28-интрон | IVS28 299C>T           | Интрон  | Сплайсинг-мутация | 1 | 3  |
|                      |           | IVS28-del334G          | Делеция | Делеция           | 1 |    |
|                      |           | IVS28-337A>G           | Интрон  | Полиморфизм       | 1 |    |
| Жами мутациялар сони |           |                        |         |                   |   | 77 |

IVS28-337A>G полиморфизмда 337-позицияда, яъни интроннинг сўнги қисмидаги мутация сплайсингга таъсир кўрсатмайди. Унинг популяция орасида юқори частотада учраши табиий жараён бўлиб, одатий вариация ҳисобланади ва ген функциясига деярли таъсир кўрсатмайди. Аденинни (А) гуанинга (G)

алмашиши сайтда (ДНКдаги махсус таниб олиш қисми) узоқдалиги сабабли патологик ҳолатларни юзага келтирмайди.

Шу ўринда биз кўпгина беморларда кузатаётган полиморфизм мутация ўлароқ клиник жиҳатдан аҳамиятли таъсир кўрсатмаслиги, даволаш талаб этмаслиги мумкин, аммо маълум бир популяция генетикасини ўрганиш ёки бошқа генетик ўзгаришлар билан боғлиқликни аниқлаш учун ўзига хос маркер бўлиши мумкин. Битта беморда ҳам сплайсинг, ҳам полиморфизмнинг мавжудлиги мураккаб генетик ҳолат мавжудлигини кўрсатади. Бу ерда бир ўзгариш патоген, иккинчиси нейтрал бўлиши, бу беморнинг соғлиғига таъсир кўрсатадиган генетик омилларнинг тўлиқ спектрини тушуниш учун генетик таҳлил ва маълумотларни шарҳлашга комплекс ёндашув муҳимлигини таъкидлайди.

2-асосий гуруҳни 2, 3, 5, 6, 7, 10-22 беморлар геномининг 95486 – позициясида 28-интронида делеция кўринишидаги инделлар (бир ёки бир нечта нуклеотидларни ДНКга йўқолиши ёки кириши) кузатилиши қайд этилди. Генетик коддаги бир неча жуфт нуклеотидларни ўчирилиши (делеция) натижасида патологик ABCA4 оқсил N-ретирил иденфосфатидилэтаноламинни транспортировкасини бажара олмаслиги ҳисобига фоторецепторлар учун токсик саналувчи липофуцинни йиғилишига, охир оқибат колбочка ва таёқчаларни емирилишига, пигмент эпителийни «суяк таначалари» кўринишида прогрессив ўсишига олиб келган.

#### **§ 4.2.2. Мутацияларни учраш частотаси ва локализацияси таҳлили**

Инtronлардаги мутациялар (сплайсинг ва регулятор элементлардаги мутациялар) оқибатини прогнозлаш қийинлиги, генлар регуляцияси ва сплайсинг жараёнига таъсир кўрсатиши енгилроқ ёки оғир характерда кечиши билан тушунтирилади. Экзонлардаги миссенс, нонсенс, синоним мутациялар тўғридан тўғри оқсил функциясига аминокислоталар кетма-кетлигини бузиш орқали таъсир кўрсатиб, биокимёвий эффектига кўра яққол юзага чикувчи фенотипик ўзгаришларга олиб келганлиги сабабли нисбатан хавфлироқ саналади ва клиник манзарани олдиндан прогнозлаш имконияти мавжуд. Шу сабабли

беморлар генетик таҳлил натижалари асосида махсус жадвал ишлаб чиқилди (4.3-жадвал).

4.3-жадвалда беморларда аниқланган мутацияларни учраш частотаси ва локализацияси келтирилган. с.1699G>A (p.V567M) ва с.4283C>T (p.T1428M) миссенс мутациялар 12-13 ва 29-экзонларда мос равишда 1 нафардан беморларда (4,55%) кузатилган бўлса, с.1929G>A (p.V643V) ҳамда 4203C>A (p.P1401P) синонимли мутациялар ҳам юқоридаги каби 4,55% ҳолатларда 13-ва 28-экзонларда қайд этилди. 12-интрондаги 1761-55G (IVS13-55G>A) сплайсинг мутация 17 нафар беморда аниқланиб, жами беморларнинг 77,27% ни ташкил этди. Ушбу мутация кўп учровчи ва касаллик патогенези учун юқори хавф туғдирувчи ўзгаришлар қаторига мансуб.

28-интрондаги IVS28 299C>T 77,27% (17 нафар), IVS28-del334G ва IVS28-337A>G сплайсинг мутациялар 81.82% (18 нафар) беморда кузатилди.

12 – ва 28- интронларда учраган мутациялар кўпгина беморларда кузатилиб, аҳамиятга молик жиҳати унинг мРНК сплайсингига ва ABCA4 оқсили функциясига таъсир кўрсатиши кўпгина адабиётларда қайд этилган.

## Беморларда учрайдиган мутациялар частотаси

| Мутация                | Мутация тури | Мутация подтипи                  | Жойлашуви   | Беморлар сони (n=22) | Частотаси % | Беморнинг 4.1-жадвалдаги тартиб рақами                        |
|------------------------|--------------|----------------------------------|-------------|----------------------|-------------|---------------------------------------------------------------|
| c.1699G>A (p.V567M)    | Экзонли      | Миссенсли (Missense)             | 12-13-экзон | 1                    | 4,55%       | 2                                                             |
| c.4283C>T (p.T1428M)   | Экзонли      | Миссенсли (Missense)             | 29-экзон    | 1                    | 4,55%       | 5                                                             |
| c.1929G>A (p.V643V)    | Экзонли      | Синонимли (Synonymous)           | 13-экзон    | 1                    | 4,55%       | 16                                                            |
| 4203C>A (p.P1401P)     | Экзонли      | Синонимли (Synonymous)           | 28-экзон    | 1                    | 4,55%       | 6                                                             |
| 1761-55G (IVS13-55G>A) | Инtronли     | Сплайсингли (Splicing)           | 12-интрон   | 17                   | 77,27%      | 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19    |
| IVS28 299C>T           | Инtronли     | Сплайсингли (Splicing)           | 28-интрон   | 17                   | 77,27%      | 2, 3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22 |
| IVS28-del334G          | Инtronли     | Сплайсингли (Splicing)           | 28-интрон   | 18                   | 81,82%      | 2, 3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22 |
| IVS28-337A>G           | Инtronли     | Сплайсингли (Splicing)           | 28-интрон   | 18                   | 81,82%      | 2, 3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22 |
| IVS28 102A>G           | Инtronли     | Регулятор элементли (Regulatory) | 28-интрон   | 1                    | 4,55%       | 12                                                            |

с.1699G>A (p.V567M) миссенс мутациясида валинни метионинга, с.4283C>T (p.T1428M) да треонин аминокислотасини метионинга алмашиши оқсил функциясини ўзгаришига олиб келган.

с.1929G>A (p.V643V) синоним мутациясида бўлса оқсил структурасига таъсир кўрсатувчи ўзгаришлар кузатилмаганлиги валинни ўзгармасдан қолиши сабаб бўлган, шунингдек 4203C>A (p.P1401P) да эса пролин стабиллигича қолган.

"Сокин" мутация деб ҳам аталувчи синоним мутация 6 (Ex28: с.4203C>A, p.P1401P) ҳамда 16-беморларда (Ex13: с.1929G/A, p.V643V) кузатилган бўлиб, бир нуклеотид базасининг бошқасига алмашиши оқсил аминокислоталарини кетма-кетлигини бузилишига олиб келмаганлигига генетик кодни кўплиги сабаб бўлган.

Бироқ бу каби мутацияни зарарсиз кўрингани билан бемор ҳаёти давомида трансляция жараёнига яъни оқсил синтези тезлигига таъсир этиши оқибатида бир хил аминокислотани кодловчи ҳар хил кодонлар турлича тезликда трансляцияланишига ёки интронларнинг нотўғри кесилишига, оқсилларни турлича изоформаларини юзага келишига ва уларни бошқа функцияни бажаришига олиб келади.

Ўз навбатида бу каби мутациялар тўр парда метаболизмида иштирок этувчи ферментларга таъсир кўрсатиб, токсик метаболитларни кумуляцияланишига замин яратади.

Экзонлар боғланишини бузилишига олиб келувчи сплайсинг жараёнини трансформацияловчи сплайсинг мутациялар 1761-55G (IVS13-55G>A), IVS28 299C>T, IVS28-del334G, IVS28-337A>G 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 – беморларнинг интронларида кузатилди.

ABCA4 оқсили структурасига таъсир кўрсатмасдан, ген регуляциясига уни тартибга солувчи элементлар мутацияси (IVS28 102A>G) биргина ҳолатда (4,55%) 12-бемордагина қайд этилди.

Аниқланган мутациялар орасида бошқаларига нисбатан хатарли деб саналувчиларини аниқлаш учун адабиётлар шарҳига таянган ҳолда таҳлил олиб борилиб, потенциал эффектлари ўрганилди.

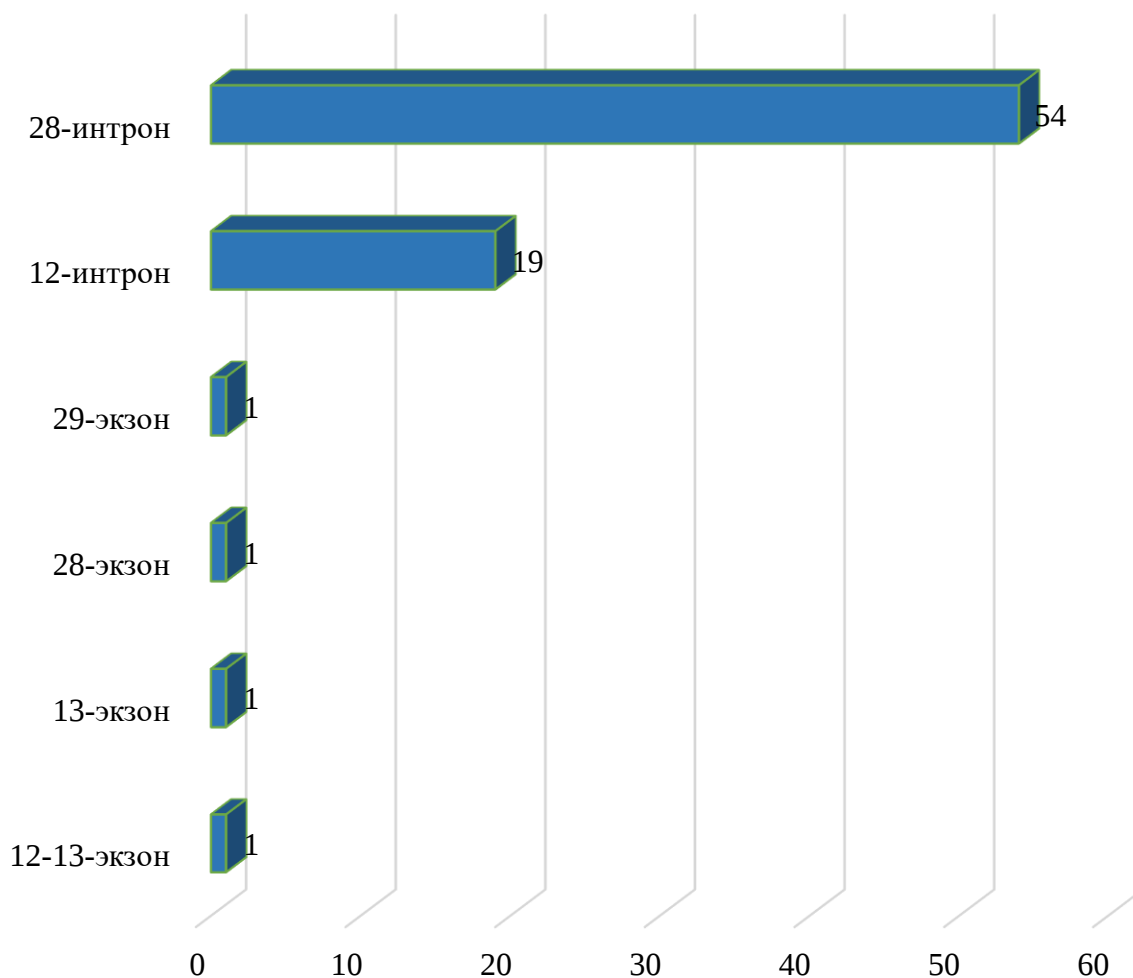
2-беморнинг 12-13-экзонида кузатилган с.1699G>A (p.V567M) мутациясида кодондаги гуанинни (G) аденин (A) аминокислотасига алмашиши, оксилни 567-позициясида валинни (V) метионинга (M) ўзгариб қолишига олиб келган.

Клиник аҳамияти шундан иборатки ABCA4 оксилнинг структураси ва функцияси бузилиб, унинг фаоллиги ва стабиллиги ўзгариши натижасида пигментли ретинит касаллигини юзага келтириб чиқарган.

2, 3, 5, 6, 7, 10-15, 17-22-беморларнинг 28-интронида кузатилган IVS28 299C>T, 2, 3, 5, 6, 7, 10-22-беморлардаги IVS28-del334G ва IVS28-337A>G мутациялари геннинг кодланмаган ҳудудларида жойлашган бўлиб хавф туғдирмайди, бироқ мРНК сплайсинги жараёнига таъсир кўрсата олганлиги сабабли юқори хавф омилига мансуб саналади. Кўпгина мутациялар 28-интронда рўй берганлигини кузатишимиз мумкин.

Хулоса қилиб айтиш мумкинки ушбу соҳа ўрганилаётган популяция учун генетик мутациялар учрашининг ўзига хос (индивидуал) кўриниши бўлиб ҳисобланади ва бу ДНК структурасининг айнан шу зонада ўзига хослигини, ДНК репликацияси жараёнида хатоликларга сабаб бўлувчи нуклеотидлар кетма-кетлигини қайтарилиш частотасини юқорилигини, изоляцияланган популяция учун мутациялар сақланадиган специфик соҳа эканлигини билдиради.

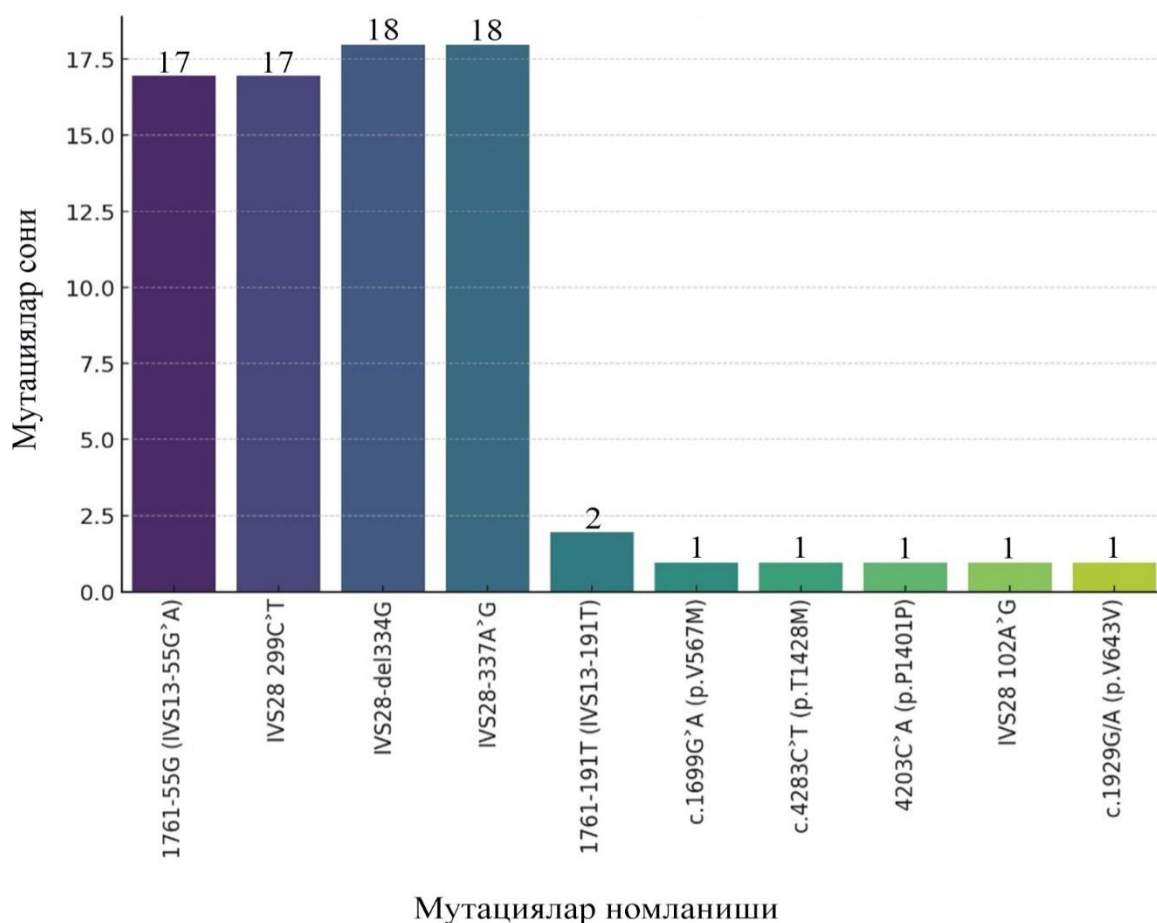
Экзонлар ва интронлар бўйича мутацияларнинг тақсимланиши графигида мутацияларнинг асосий улуши (54 та, 70,1%) 28-интронда, 24,7% 12-интронда (19 та), қолган участкаларда 1,3% дан (1 тадан) учраганлигини кузатишимиз мумкин (4.5-расмга қаранг).



**4.5-расм.** Мутацияларнинг экзон ва интронларда учраш частотаси  
(n=миқдори)

Ҳар бир мутацияларнинг учраш частотаси 4.6-расмда ўз ифодасини топган.

1761-55G (IVS13-55G>A) и IVS28 299C>T мутациялари 17 нафар, IVS28-del334G и IVS28-337A>G мутациялари 18 нафар беморда топилган. Ушбу мутациялар юзага келишининг сезиларли частотага эга эканлиги, уларнинг ушбу генетик ўзгаришлар билан боғлиқ касалликлар патогенезида ўзига хос роли борлигини англатади. 1761-191T (IVS13-191T), с.1699G>A (p.V567M), с.4283C>T (p.T1428M), 4203C>A (p.P1401P), IVS28 102A>G, и с.1929G/A (p.V643V) каби кам сонли мутациялар касалликнинг ривожланишига чекланган таъсир кўрсатишини ёки популяцияда ноёб генетик вариантлар борлигидан далолат беради



**4.6-расм.** *Ҳар бир мутацияларнинг учраш частотаси*

### **§ 4.3. Беморлар ўртасида потенциал қариндошлик эҳтимоли таҳлили**

Сўров ўтказилиши асносида 8 нафар пробанд ўзаро яқин қариндош эканлиги (бир туман доирасида), 10 нафари узоқроқ қариндош эканлиги (туманлараро), қолган 112 нафари бир-бирини танимаслигини билдирган. Беморлар орасида эҳтимолий қариндошларни ўрганиш учун аниқланган генетик мутациялар асосида таҳлил ўтказилди. Асосий эътибор ирсий белгилари билан ўзаро боғлиқ бўлган умумий мутацияларга қаратилди.

Олинган текширув натижаларига асосан беморлар ўртасида потенциал қариндошлик эҳтимоли таҳлил этилиб, беморлар 3 гуруҳга бўлинди.

1-гуруҳга 12- ва 28- интронларда умумий мутацияга эга 2, 3, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19-беморлар киритилди. Уларнинг барчасида 12-интронда 1761-55G (IVS13-55G>A), 2, 3, 5, 6, 7, 10 - 22 - беморлар 28-интронида IVS28 299C>T, IVS28 del334G, IVS28 337A>G мутациялар кузатилди. Бу интронларда

кузатилган ўхшаш мутациялар уларни яқин қариндошлигини, умумий генетик линияга эга эканликларини кўрсатади. Ушбу мутациялар мРНКнинг абберрант сплайсингига олиб келган.

2-гурухга фақатгина 12-интронида кузатилган 1761-55G (IVS13-55G>A) мутацияларга эга 4, 8, 9, 16 – беморлар натижалари киритилди. Ушбу беморларда биргина мутация кузатилганлиги уларни узоқ қариндош эканлигини билдиради.

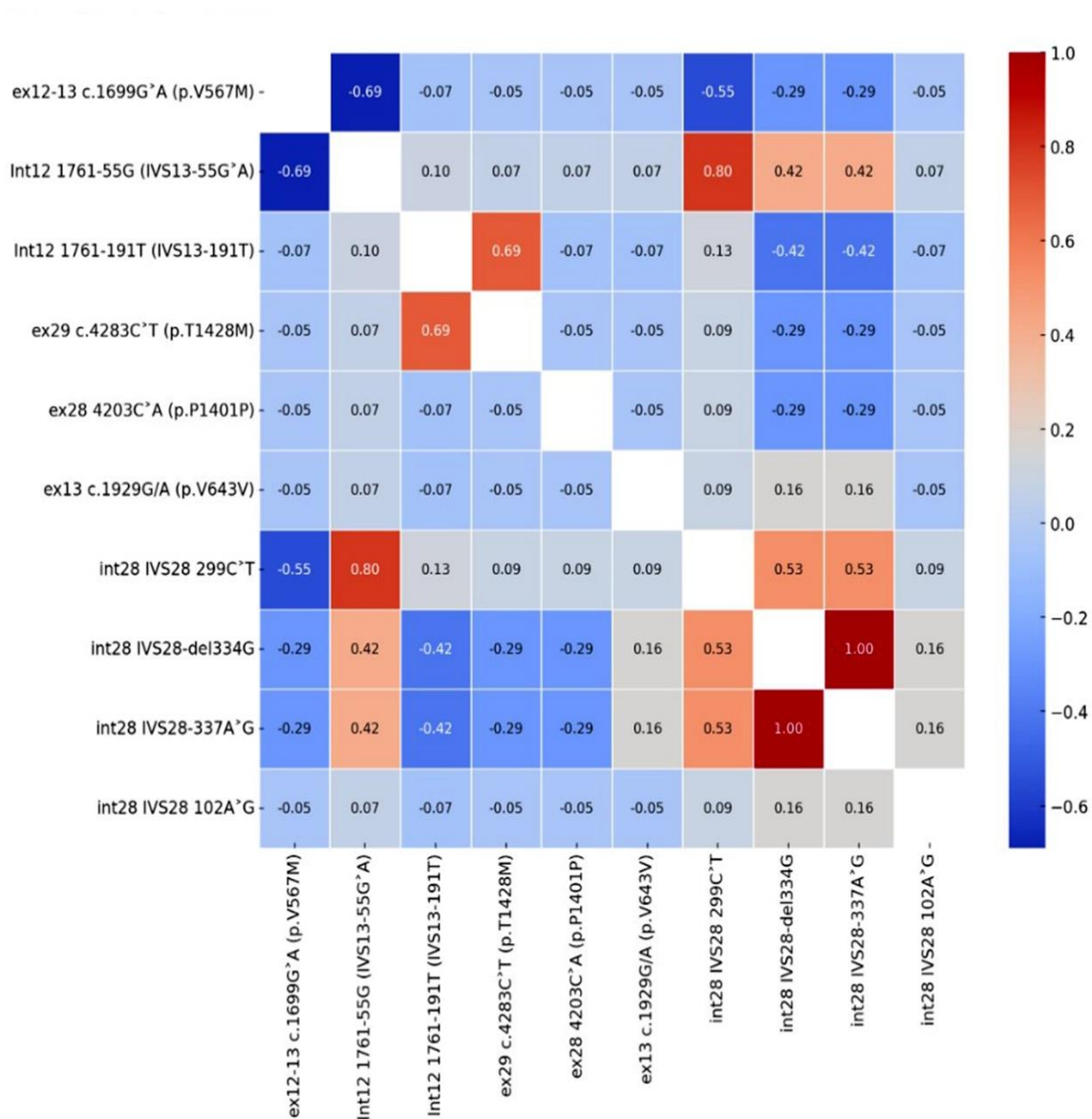
3-гурухга специфик мутациялар кузатилган 3 нафар бемор киритилди. 2-бемордаги уникал миссенс-мутация с.1699G>A (р.V567M), 5-беморнинг 29-экзонида кузатилган с.4283C>T миссенс мутацияси ва 6-беморнинг 28-экзонида қайд этилган 4203C>A (р.P1401P) синонимик мутациялар уларни алоҳида генетик линиялар қаторига киритишимизга асос бўлди.

Хеч ким билан қариндошлиги тасдиқланмаган беморлар синонимик мутация билан 6-бемор (4203C>A (р.P1401P)) ва 16-бемор (с.1929G/A (р.V643V)), шунингдек 5-бемор (с.4283C>T (р.T1428M)) бўлишди. Шунингдек 12-интронда аниқланган 1761-55G (IVS13-55G>A) мутация 2-9, 11-19 – беморларда топилганлиги умумий генетик линияга эга эканликларини билдиради.

28-интрондаги IVS28 га оид 299C>T, del334G, 337A>G мутациялар мунтазам равишда бир бирига мос келган ҳолатда кузатилиши 2, 3, 5, 6, 7, 11-22-беморларда аниқланди. Бу ҳолат умумий наслий белгиларни индикатори бўлиб ҳизмат қилади.

Қайси мутациялар беморларда умумий пайдо бўлишини яхшироқ тушуниш мақсадида улар ўртасидаги корреляцион боғланиш кучи топилди (4.7-расм).

Корреляцион матрицадан кўриниб турибдики 1.0 сонига яқин мутациялар ўзаро кучли боғланиш ҳосил қилиб, IVS28-del334G ва IVS28-337A>G ( $r=1.0$ ), шунингдек IVS28 299C>T ва 1761-55G (IVS13-55G>A) ( $r=0.80$ ) каби мутациялар доимо бир беморда бир вақтнинг ўзида иккаласини биргаликда учрашини кўрсатмоқда.



#### 4.7-расм. Мутацияларнинг корреляцион боғлиқликка эгаллиги матрицаси

1761-191T (IVS13-191T) ва c.4283C>T (p.T1428M) ( $r=0.69$ ), IVS28 299C>T билан IVS28-337A>G ( $r=0.53$ ) мутациялар ўзаро тўғри ўртача кучли корреляцион боғ ҳосил қилган бир вақтда 1761-55G (IVS13-55G>A) билан c.1699G>A (p.V567M) ( $r=-0.69$ ) ларнинг ўзаро комбинациялашган ҳолатда учраш частотаси тескари кучли боғланишни юзага келтирганлигини кўришимиз мумкин. Яъни ex12-13 c.1699G>A (p.V567M) - Int12 1761-55G (IVS13-55G>A) мутацияси билан салбий корреляцияга эга ( $r=-0,69$ ) бўлиши беморда c.1699G>A мутацияси бўлган ҳолатда, унинг 1761-55G>A мутациясига ҳам эга бўлиш эҳтимоли ўртачадан пастроқ бўлади.

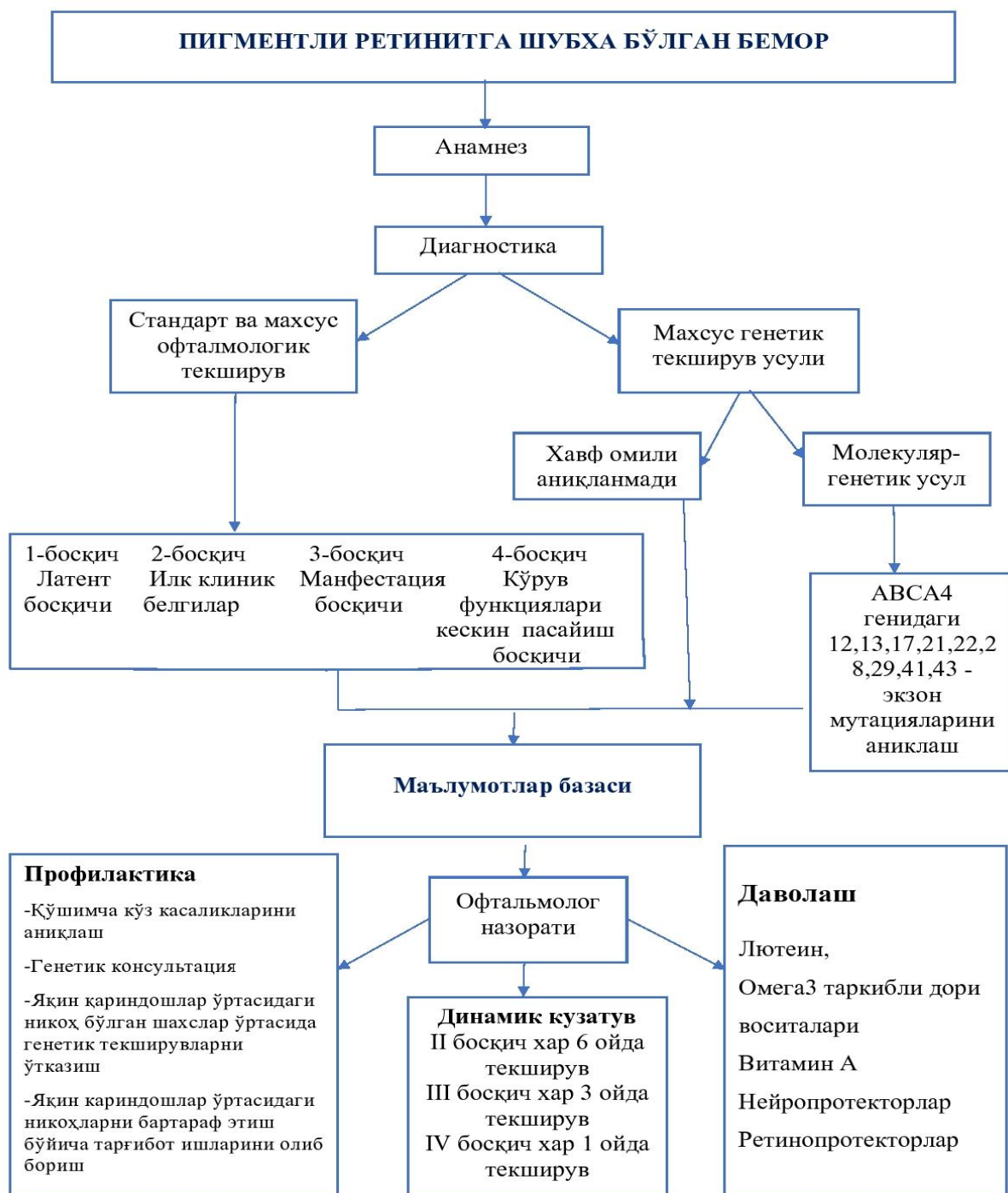
Int28 IVS28 299C>T мутацияси int28 IVS28-del334G ( $r=0,53$ ) ва int28 IVS28-337A>G ( $r=0,53$ ) мутациялари билан ўртача кучли ижобий боғлиқликка эга бўлиб, бу уч мутация кўпинча бирга кузатилишини кўрсатади.

Хулоса ўрнида айтиш мумкинки, Int28 IVS28-del334G ва int28 IVS28-337A>G мутацияларининг 2, 3, 5, 6, 7, 10-22 – пробандларда (18 нафар бемор / 81,8%) тўлиқ биргаликда учраши уларнинг ўзаро боғлиқлигини ва пигментли ретинит ривожланишида умумий генетик механизмларга эга эканлигини кўрсатади.

#### **§ 4.4. Пигментли ретинитда тиббий-профилактик ёрдамни оптималлаштириш самарадорлигини баҳолаш**

Пигментли ретинит билан касалланган беморлар учун «Пигмент ретинитли беморларнинг кўрув майдони ва оптик когерент томография текшируви натижаларининг тизимлаштирилган маълумотлари базаси» яратилган бўлиб, бунга касалликка чалинган барча беморларнинг стандарт ва махсус офтальмологик текширув натижалари жойланган. Ушбу маълумотлар базаси орқали пигментли ретинит касаллиги бўлган беморларда асоратлар, жумладан тўр пардани қайтмас дегенерациясини олдини олиш, вақтида ташхислаш ва адекват кузатув олиб бориш, касаллик туфайли ногиронликнинг олдини олиш, диспансер назоратини кучайтиришда, ҳамда маълумотлар базасини тўлдириб бориш орқали касалликни нозологик бирлик ҳисоботини олиб бориш учун яратилган. Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги интеллектуал мулк агентлигидан гувоҳнома олинган.

Олиб борилган тадқиқот иши натижаларидан келиб чиқиб пигментли ретинитни эрта аниқлаш, мониторинг қилиш ва тиббий-профилактик ёрдам кўрсатиш бўйича башоратлаш тамойиллари тузилган (4.8-расм).



**4.8-расм.** Пигментли ретинитни башоратлаш.

Ушбу пигментли ретинитни эрта аниқлаш, мониторинг қилиш ва тиббий-профилактик ёрдам кўрсатиш бўйича башоратлаш ўз ичига тавсия этилган маълумотлар базаси ва генетик шажара усулини олган бўлиб, 120 та беморларда бирламчи ташхислаш натижалари олингандан сўнг қўлланилди. Унга кўра ишлаб чиқилган башоратлаш тамойиллари асосида беморлардаги клиник-функционал белгилар ҳар 1 ой, 3 ой ва 6 ойда қайта текширилиб аниқланди. Бунда гуруҳлардаги беморларда ишлаб чиқилган башоратлашни қўллашдан

олдинги ва кейинги натижаларга асосан кўриш ўткирлиги, тонометрия ва оптик когерент томографиядаги кўрсаткичлари гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ва уларнинг нисбатлари ўзаро статистик таққосланганда деярли ўхшаш ва статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас эканлиги аниқланди ( $p > 0.05$ ). 4.4-жадвалда асосий гуруҳдаги, пигментли ретинитни турли босқичларидаги беморларнинг кўрув майдонининг умумий қийматлари йиғиндиси, тўр парда ёруғлик интенсивлигига сезувчанлиги, электроретинография текширув натижалари ишлаб чиқилган башоратлашни қўллашдан 1 ой, 3 ой ва 6 ой ўтгандан сўнг олинган натижалар кўрсатилган.

#### 4.4- жадвал

**Беморларда тиббий-профилактик ёрдам кўрсатиш бўйича башоратлашни қўллаш натижасида кўрув аъзоларининг функционал белгиларини ўзгариш кўрсаткичлари**

| № | Периметрия ва ЭРГ кўрсаткичлари                                | Кузатув вақти | 1-асосий гуруҳ | 2-асосий гуруҳ | 3-асосий гуруҳ |
|---|----------------------------------------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | Сферик периметрияда меридианлар умумий қийматлар йиғиндиси (°) | давогача      | 366,17±31,39   | 215,62±28,29   | 90,26±21,34    |
|   |                                                                | 1-ойдан сўнг  | 286,86±24,18   | 206,60±8,24    | 90,12±15,48    |
|   |                                                                | 3-ойдан сўнг  | 264,26±18,24   | 198,48±6,26    | 89,24±18,76    |
|   |                                                                | 6-ойдан сўнг  | 242,32±16,78*  | 186,20±8,46*   | 86,32±12,36*   |
| 2 | Тўр парда ёруғликка сезувчанлиги (ДБ)                          | давогача      | 19,53±2,31     | 12,67±5,87     | 7,6±3,13       |
|   |                                                                | 1-ойдан сўнг  | 14,82±3,56     | 11,24±2,46     | 7,2±2,84       |
|   |                                                                | 3-ойдан сўнг  | 12,64±4,42     | 9,78±3,12      | 7,1±2,14       |
|   |                                                                | 6-ойдан сўнг  | 8,86±3,86*     | 7,46±2,78*     | 6,8±3,26*      |
| 3 | ЭРГ бетта тўлқинлар амплитудаси (мкВ)                          | давогача      | 160,76±9,33    | 88,45±12,56    | 18,47±5,87*    |
|   |                                                                | 1-ойдан сўнг  | 146,67±12,24   | 82,36±8,57     | 17,12±6,74     |
|   |                                                                | 3-ойдан сўнг  | 128,45±16,54   | 78,44±7,64     | 15,98±4,23     |
|   |                                                                | 6-ойдан сўнг  | 112,32±13,67*  | 70,94±9,36*    | 14,78±3,96*    |

**Изоҳ:** \* - 6 ойлик кузатув кўрсаткичлар билан солиштирганда фарқлар статистик аҳамиятга эга ( $p < 0,05$ );

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

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

## ХОТИМА

Сурхондарё вилояти тиббий-меҳнат эксперт комиссияси томонидан қайд этилган кўз бўйича туғма ногиронлигига эга шахслар ўрганилди. 2024 йил май ойи ҳолатига кўра, туғма кўз ногиронлиги билан рўйхатга олинган шахслар сони 7760 нафарни ташкил қилган. Тадқиқот доирасида Республика кўз микрожарроҳлиги илмий амалий тиббий маркази Термиз филиалида 2021-2024 йиллар мобайнида тўр парда наслий касалликлари ташҳиси билан мурожаат қилган 273 нафар бемор ўрганилди. Улар орасидан 120 нафар бемор (240 кўз) махсус ва стандарт офталмологик текширувлар, генеалогик анамнез асосида танлаб олинди.

Беморлар танлаб олиш критерияларига асосан амбулатор тиббий картасида ёки касаллик тарихида "Тўр парданинг туғма аномалиялари" ёки "Наслий тўр парда дистрофиялари" каби ташҳислар қўйилган шахслар саралаб олинди. Махсус равишда ажратиб олинган беморлар орасида пигмент ретинит билан касалланганлар катта қисмни ташкил қилди. Айниқса, Сурхондарё вилоятида қариндошлар ўртасида никоҳларнинг кенг тарқалганлиги сабабли, наслий касалликларнинг юқори учраш частотаси аниқланди.

Беморлар пигмент ретинит касаллиги босқичларига кўра 3 та гуруҳга бўлинди: илк клиник белгилар, манифестация ва кўрув функцияларининг кескин пасайиши босқичлари. Ушбу гуруҳларнинг ҳар бирида кўриш ўткирлиги, кўриш майдони ва электроретинография (ЭРГ) кўрсаткичлари ўрганилди. Тадқиқотнинг асосий натижалари шуни кўрсатдики, пигмент ретинит касаллиги босқичларга бўлинган ҳолда ўткир кўриш ва кўриш майдонидаги ўзгаришларни аниқлашда тўғри натижалар берди.

Тадқиқотнинг махсус текширув усулларига кўра, кўрув майдонини автоматик компьютер периметри ёрдамида аниқлаш жараёнида кўриш майдонидаги сезувчанликнинг камайиши ва ёмонлашув даражасини эрта аниқлаш имкони берилди. Шу билан биргаликда, оптик когерент томография (ОКТ) ёрдамида тўр парданинг структураси, айниқса эллипсоидал зона сақланиш даражаси ва кўрув нерви дискининг ҳолати ўрганилди.

ЭРГ текширувлари орқали тўр парда фоторецепторларининг биопотенциаллари қайд этилди ва пигмент ретинит билан оғриган беморларда

ЭРГ кўрсаткичлари кескин пасайгани аниқланди. Бу кўрсаткичлар асосида пигмент ретинитнинг турли босқичларини аниқлаш ва унинг ривожланиш тезлигини баҳолаш имкони яратилди.

Тадқиқотнинг яна бир муҳим қисми генетик тадқиқотлар бўлиб, 2021-2024 йиллар давомида пигмент ретинит касаллиги билан оғриган беморлардан олинган ДНК намуналари генетик текширувдан ўтказилди. Ушбу текширувларда ABCA4 генидаги мутациялар аниқланди ва уларнинг пигмент ретинит касаллиги билан боғлиқлиги ўрганилди. Генетик тадқиқот натижаларига кўра, ABCA4 генининг мутациялари билан боғлиқ бир қатор хусусиятлар аниқланди.

Барча тадқиқот натижалари Statistica 10 дастурий таъминот орқали статистик таҳлил қилинди. Ушбу таҳлиллар асосида ўртача арифметик қийматлар, стандарт хатоликлар ва натижаларнинг ишончлилиқ даражаси ( $p \leq 0,05$ ) аниқланди. Шунингдек, Пирсоннинг чизикли корреляция коэффиценти ёрдамида кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликлар ўрганилди.

Хулоса қилиб айтганда, ушбу бобда пигмент ретинит ва бошқа туғма ва наслий кўз касалликларини тадқиқ қилиш жараёнида замонавий офталмологик ва генетик текширув усулларида кенг фойдаланилди. Олинган натижалар касалликни эрта аниқлаш, унинг босқичларини тўғри баҳолаш ва келгусидаги даволаш услубларини такомиллаштириш учун мустаҳкам илмий асос бўлиб хизмат қилади.

Умумофтальмологик ва махсус текширув натижалари пигментли ретинит касаллигида кўриш функциялари ва тўр парда тузилмаларидаги ўзгаришларнинг турли босқичларда қандай ривожланишини чуқурроқ баҳолаш имконини берди.

Тадқиқот натижалари кўриш ўткирлиги касаллик ривожланиши билан сезиларли даражада пасайишини кўрсатди. Илк клиник белгилар босқичидаги беморларда кўриш ўткирлиги ўртача OD (ўнг кўз) учун  $0,69 \pm 0,09$  ва OS (чап кўз) учун  $0,70 \pm 0,07$  бўлган. Бу натижалар амалий соғлом гуруҳдаги кўрсаткичлар (OD учун  $0,87 \pm 0,12$  ва OS учун  $0,83 \pm 0,14$ ) билан таққосланганда, OD учун 20,7% ва OS учун 15,7% га пасайганини кўрсатди ( $p < 0,05$ ).

Манифестация босқичидаги беморларда кўриш ўткирлиги янада ёмонлашиб, OD учун  $0,53 \pm 0,14$  ва OS учун  $0,51 \pm 0,10$  гача пасайган (OD учун

39,1% ва OS учун 38,6% пасайиш қайд этилган). Бу фарқлар статистик жиҳатдан ҳам аҳамиятли бўлиб,  $p < 0,05$  даражасида тасдиқланган.

Касалликнинг охириги босқичида (кўриш функцияларининг пасайиши босқичи) кўриш ўткирлиги энг паст даражага тушиб, OD учун  $0,21 \pm 0,08$  ва OS учун  $0,18 \pm 0,05$  ни ташкил этган (OD учун 75,9% ва OS учун 78,3% га пасайиш). Бу натижалар илк клиник белгилар босқичидаги беморлар билан таққосланганда, OD учун 69,6% ва OS учун 74,3% га, манифестация босқичидаги беморлар билан солиштирилганда эса OD учун 60,4% ва OS учун 64,7% пасайгани қайд этилган. Барча натижалар статистик жиҳатдан ишончлилиги  $p < 0,05$  даражасида тасдиқланган.

Кўз ичи босими пигментли ретинит касаллиги билан оғриган беморларда сезиларли даражада ўзгармаган бўлиб, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар кузатилмади. Назорат гуруҳида КИБ ўртача OD учун 17,05 мм сим. уст. ва OS учун 16,15 мм сим. уст. ни ташкил этган бўлса, пигментли ретинитли беморларда бу кўрсаткич OD учун 17,2 дан 19,24 мм сим. уст. ва OS учун 16,87 дан 17,67 мм сим. уст. га тенг бўлган интервалда қайд этилди. КИБнинг кўпайиши OD учун 12,9% гача ва OS учун 9,4% гача ошган, аммо бу ўзгаришлар статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас.

Кўриш майдонининг сезиларли ёмонлашиши пигментли ретинитнинг турли босқичларида аниқланган. Назорат гуруҳида кўриш майдонининг умумий қиймати OD учун  $477,4 \pm 30,48$  ва OS учун  $459,9 \pm 23,81$  ни ташкил этган. Илк клиник белгилар босқичида бу кўрсаткичлар мос равишда 23,3% ва 22,9% га камайган бўлса, манифестация босқичида 54,8% ва 53,5% га, охириги босқичда эса 81,1% ва 81,2% га камайдигани қайд этилган. Бу ҳолатлар ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли ( $p < 0,05$ ) эканлиги тасдиқланган.

Скотоматести натижаларига кўра, назорат гуруҳида скотома ўртача 0,9 ни ташкил этган. Биринчи клиник белгилар босқичида бу кўрсаткич 76,7% га ошиб, 1,59 ни, манифестация босқичида 1,66 ни, охириги босқичда эса 1,98 ни ташкил этган. Бу ҳолат скотомаларнинг кескин кўпайиши ва кўриш майдонида дефектлар ўсишини кўрсатган.

Кўриш майдонидаги дефектлар илк клиник белгилар босқичида 34,44 га ошган, манифестация босқичида эса 47,6 га етган. Охириги босқичда эса

дефектлар энг юқори даражага етиб, 86,58 ни ташкил қилган. Бу ҳолат касаллик ривожланиши билан бирга кўриш майдонида жиддий ўзгаришлар ва дефектларнинг ўсишини тасдиқлайди.

Электроретинография натижалари касалликнинг барча босқичларида тўр парда функцияларининг жиддий сусайишини кўрсатди. А-тўлқини амплитудаси назорат гуруҳида  $78,95 \pm 4,44$  мкВни ташкил қилган бўлса, биринчи клиник белгилар босқичида 20,8% га ( $62,51 \pm 6,27$  мкВ) пасайган, манифестация босқичида 43,7% га ( $44,44 \pm 5,26$  мкВ), охириги босқичда эса 81,8% га ( $14,34 \pm 6,3$  мкВ) тушган. Латент вақт ҳам сезиларли даражада узайган бўлиб, охириги босқичда  $25,35 \pm 2,22$  мсек гача кўтарилган.

В-тўлқини амплитудаси ҳам жиддий пасайган. Назорат гуруҳида у  $231,98 \pm 9,98$  мкВ бўлган, аммо биринчи клиник белгилар босқичида 30,7% га ( $160,76 \pm 9,33$  мкВ), манифестация босқичида 45% га ( $88,45 \pm 12,56$  мкВ), сўнгги босқичда эса 92% га ( $18,47 \pm 5,87$  мкВ) тушган.

ОКТ натижалари касаллик ривожланиши билан тўр парданинг қалинлиги сезиларли даражада камайганини кўрсатди. Макула чети бўйича тўр парда қалинлиги назорат гуруҳида  $235,89 \pm 16,06$  мкм бўлган. Биринчи клиник белгилар босқичида бу кўрсаткич 1,92% га (4,54 мкм) камайган. Манифестация босқичида камайиш 6,57% ( $15,49$  мкм) га етган. Охириги босқичда эса қалинлик  $216,26 \pm 12,28$  мкм гача камайиб, назорат гуруҳи билан таққослаганда 19,63 мкм (8,3%) пасайган.

Эллипсоидал зона қалинлиги пигментли ретинитнинг биринчи клиник белгилар босқичида 7,47 мкм га камайиб,  $31,55 \pm 6,27$  мкм ни ташкил этган. Манифестация босқичида бу кўрсаткич 25,78% га (10,06 мкм) камайган, сўнгги босқичда эса 40,57% га (15,83 мкм) камайиб, жуда паст даражага тушган ( $p < 0,05$ ).

Ангио-ОКТ текширувлари юзаки ва чуқур қон томирларининг перфузиясининг камайишини кўрсатди. Юзаки перфузия зичлиги касалликнинг сўнгги босқичида 55,3% га камайиб, 22,21% ни ташкил этган бўлса, чуқур қон томирлар перфузияси 3,74 мартага камайган ва 14,53% ни ташкил этган. Бу ўзгаришлар қон томирлари ишемияси ва микроциркуляциянинг жиддий бузилишлари билан боғлиқ.

Хориоидея васкуляризация индекси назорат гуруҳида 0,64 ни ташкил қилган бўлса, сўнгги босқичда 29,7% га пасайган ва 0,45 ни ташкил қилган. Бу хориоидея томирлари ва микроциркуляциянинг жиддий зарарланганлигини кўрсатади.

Фовеолар аваскуляр зонасининг периметри назорат гуруҳида 2,28 мм бўлган бўлса, охириги босқичда бу кўрсаткич 2,96 мм гача кенгайиб, 32,1% га ошган. Бу эса васкуляризациянинг жиддий йўқотилишини ва зонадаги деформацияларни кўрсатади.

Пигментли ретинит касаллиги ривожланиши билан кўриш ўткирлиги, кўриш майдони, тўр парда структуралари ва қон томир тизимларида жиддий ўзгаришлар аниқланган. Илк клиник белгилардан бошлаб, касалликнинг сўнгги босқичларигача кўриш функцияларининг сезиларли даражада ёмонлашиши, тўр парда ва қон томир тизимидаги ўзгаришлар билан бирга кечган. Электроретинография, ОКТ ва ангио-ОКТ текширувлари пигментли ретинитнинг динамикасини ва унинг даволаниш прогнозини баҳолашда муҳим воситалар бўлиб хизмат қилди.

Генетик тадқиқот натижалари шундан далолат бермоқдаки, пигментли ретинит (ПР) касаллиги билан оғриган беморларнинг ирсий хасталиклари ўзаро яқин алоқада бўлиб, беморларнинг катта қисмида аутосома-рецессив ирсийланиш кузатилган.

120 нафар пробандга генеалогик карта тузилиб, 75 нафар беморда аутосома-рецессив типда ирсийланиш тасдиқланган. Шажараси маълум бўлмаган 18 нафар бемор мавжуд бўлиб, қолган 27 нафар беморларда ПР спорадик ҳолатда кузатилган. Бу эса аутосома-рецессив ирсийланиш ПР касаллигида асосий механизм эканлигини кўрсатади. Ота-онаси яқин қариндош бўлган беморлар сони эса 54 нафар (45%) ни ташкил қилган. Қолган беморларда ота-оналари орасида қариндошлик даражаларига кўра: амакивачча (15%), тоға-амма қизи (30%), ва амма қизи (10%) никоҳлари қайд этилган.

Пигментли ретинит (ПР) касаллиги билан оғриган 22 нафар беморда жами 77 та мутация аниқланган бўлиб, уларнинг турлари ва тарқалиши сезиларли аҳамиятга эга. Бу мутациялар сплайсинг, полиморфизм, делеция, синонимик ва миссенс мутациялар сифатида ажратилган.

Таҳлил этилган сплайсинг мутациялари (34 та, 44,2%) асосан экзон ва интронлар оралиғидаги сплайсинг сайтларига таъсир қилиб, мРНКнинг нотўғри кесилишига сабаб бўлган. Бу мутациялар ABCA4 оксили синтези жараёнига жиддий таъсир кўрсатган ва оқибатда тўр пардада функционал ўзгаришлар юзага келган. Энг кўп учраган сплайсинг мутацияларидан бири IVS13-55G>A бўлиб, у 12-интронда аниқланган ва 17 нафар беморда (77,27%) қайд этилган. Бу мутация ABCA4 генининг нормал сплайсинг жараёнини бузиб, касалликнинг оғир клиник белгилари пайдо бўлишига олиб келган. Шунингдек, IVS28 299C>T, IVS28-del334G ва IVS28-337A>G мутациялари ҳам 28-интронда аниқланган ва жами 18 нафар беморда (81,82%) учраган. Бу мутациялар ABCA4 оксилининг синтезини бузиб, унинг тўғри фаолият юритишига халақит қилган.

Полиморфизмлар жами 21 та (27,3%) мутацияни ташкил қилиб, асосан генетик турлиликка ҳисса қўшади. Полиморфизмлар кўп ҳолларда патоген ҳисобланмайди, бироқ улар ПР касаллигининг шахсга хос аломатларини аниқлашда ёрдам беради. Ушбу мутациялар орасида IVS28-337A>G мутацияси 28-интронда аниқланган ва жами 18 нафар беморда учраган бўлиб, у генетик турлилик кўринишидаги ўзгариш ҳисобланади. Ҳар қанча патоген таъсири паст бўлса-да, у сплайсинг мутациялари билан бирга касалликнинг оғир кечишига сабаб бўлиши мумкин.

Делециялар умумий 18 та (23,4%) қайд этилган бўлиб, геномдаги бир ёки бир нечта нуклеотидларнинг ўчирилиши (делеция) натижасида ABCA4 оксилининг синтези бузилишига олиб келган. Бу ҳолат тўр пардадаги пигментли эпителийнинг деградациясига, унинг суяк таначалари шаклидаги жамланмаларига сабаб бўлган. IVS28-del334G мутацияси 28-интронда қайд этилган бўлиб, жами 18 нафар беморда учраган.

Синонимик мутациялар икки ҳолатда (2,6%) қайд этилган бўлиб, улар аминокислоталар кетма-кетлигини ўзгартирмасдан генетик коддаги ўзгаришлар натижасида юзага келади. Бироқ, улар оксил синтези жараёнига таъсир қилиши мумкин. Масалан, с.1929G>A (p.V643V) мутацияси 13-экзонда аниқланган ва бир нафар беморда қайд этилган. Бу мутация валин аминокислотасини ўзгаришсиз қолдирган, бироқ унинг оксил синтези жараёнига таъсири бўлиши мумкин.

Миссенс мутациялар жами 2 та (2,6%) аниқланган бўлиб, улар нуклеотидларнинг алмашилиши орқали аминокислоталарни ўзгартиради ва оксил структураси ҳамда функциясини жиддий ўзгартиради. Масалан, с.1699G>A (p.V567M) мутацияси 12-экзонда аниқланган бўлиб, валин аминокислотасининг метионинга ўзгаришига олиб келган. Бу ҳолат ABCA4 оксилнинг нормал функциясини бузган ва касалликнинг оғир белгиларини юзага келтирган. Шунингдек, с.4283C>T (p.T1428M) мутацияси 29-экзонда аниқланган бўлиб, треонин аминокислотасини метионинга ўзгартирган ва бу ҳам оксилнинг тўғри ишламаслигига сабаб бўлган. Синоним ва айрим миссенс мутациялар нисбатан кам учраб, бемор соғлиғига кам таъсир кўрсатишини D.M. Jordan (2015 й.) қайд этган [Jordan D.M., et al. Rare Synonymous, Nonsense, and Missense Genetic Variants in Cellular Function and Disease. *Nature Reviews Genetics*, 2015, p. 459-471].

28-интронда кузатилган ҳамда 1761-55G (IVS13-55G>A) каби сплайсинг мутациялар кўпгина беморларда аниқланди. Бу каби мутацияларнинг тез – тез учраши ва генетик жараёнларга таъсир кўрсатиши D. Baralle (2015 й.) ишларида ўрганилган [Baralle D., & Baralle, M. Splicing Mutations in Human Genetic Disorders: Examples from the Literature. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2015, pp. 45-66.].

5-беморда 29-экзонда аниқланган с.4283C>T (p.T1428M) мутацияси туфайли цитозинни (C) тиминга (T) ўзгариши оқибатида, оксилнинг 1428-позициясида треонинни (T) метионинга (M) алмашилиши рўй берган. Натижада ушбу трансформация ҳисобига оксилнинг каталитик фаоллигини пасайишига, бошқа молекулалар билан ўзаро боғ ҳосил қилишини бузилишига олиб келган. p.T1428M сабабли организмнинг турли тўқималарида токсик метаболитларни тўпланиб қолишига сабаб бўлиши исботланган [Hoffman L., Johnson, P. Enzymatic Activity and Metabolic Dysfunction: The Role of Threonine-Methionine Substitutions / *Biochemical Journal*, 2021. -Vol. 478(4). -P. 653-665. doi:10.1042/BCJ20200648].

К. Kobayashi (2019 й.) томонидан олиб борилган ишларда p.V567M мутацияси митохондриал оксиллар функциясини бузиб, миопатия ва нейродегенератив касалликларни чақириши аниқланган [Kobayashi K.,

Yamanaka T., Mizuno Y. Genetic Mutations and Mitochondrial Diseases: Implications for Neurological Disorders / Neurogenetics, 2019. -Vol. 20(4). -P. 299-308. doi:10.1007/s10048-019-00585-2].

J. Smith (2018 й.) BRCA1 генида p.T1428M мутацияси рўй берган тақдирда турли тўқималарда ўсма касалликларини ривожланишини кузатган [Smith J., Green R. BRCA1 Mutations and Their Role in Breast Cancer Susceptibility: A Review of Current Research / Cancer Research, 2018. -Vol. 78(11). -P. 2721-2730. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0025].

Сплайсинг ген кодини ўқишда силжишларга олиб келиб, оксилни эрта терминациясига ва натижада нофункционал оксилларни вужудга келтиради. Ушбу ҳолат айниқса IVS28-del334G мутациясига тааллуқли эканлиги, томирларга оид турли хил патологияларда кузатилиши исботланган [Li X., Chen Y. Intronic Variants and Their Contribution to Cardiovascular Disease Risk / Circulation Research, 2023. -132(6). -P. 520-534. doi:10.1161/Circresaha.122.320914].

6-беморнинг 28-экзонидаги p.P1401P ҳамда 16-беморнинг 13-экзонидаги p.V643V синонимик мутациялар оксил аминокислоталари таркибини ўзгартирмасдан, трансляция жараёни тезлиги ва самарасига, шунингдек мРНК стабиллигига бевосита таъсир кўрсатган. Бу каби мутациялар хужайралар фенотипини ўзгартириб, онкологик касалликларни чақириши билан хавфлидир [Zhou Q., Tang Y. Silent Mutations: Silent No More. Their Role in Genetic Regulation and Cancer / Molecular Cancer Research, 2020. -Vol. 18(9). -P. 1353-1364. doi:10.1158/1541-7786.MCR-19-0995].

ABCA4 генида жойлашган мутациялар орасида энг хавфлилари 12 ва 28-интронлардаги эканлиги аниқланган. 28-интрондаги IVS28 299C>T мутацияси 17 нафар беморда (77,27%) ва IVS28-del334G ва IVS28-337A>G мутациялари 18 нафар беморда (81,82%) кузатилган. Бу мутациялар ПР ривожланишида асосий генетик механизм сифатида ўрин олган.

Миссенс мутациялар орасида с.1699G>A (p.V567M) ва с.4283C>T (p.T1428M) мутациялари жуда хавфли эканлиги аниқланган. Бу мутациялар натижасида валин (V) ва треонин (T) аминокислоталари метионин (M) га

алмашилиб, оксиллар фаолиятини жиддий равишда бузган. Бу ҳолат пигментли ретинит касаллигида кўриш тизимининг тез ёмонлашишига олиб келган.

Синонимик мутациялар ҳам ПР ривожланишига салбий таъсир кўрсатган, айниқса с.1929G>A (p.V643V) ва 4203C>A (p.P1401P) мутациялари ҳужайраларнинг фенотипини ўзгартиб, оксил синтези жараёнига салбий таъсир кўрсатган.

Беморлар ўртасидаги потенциал қариндошлик таҳлилида 1-гуруҳга кирган 15 нафар беморда 12 ва 28-интронларда умумий мутациялар аниқланган. Ушбу мутациялар сплайсинг жараёнини бузган бўлиб, улар ўртасидаги ўхшаш генетик алоқаларни тасдиқлаган.

Корреляцион таҳлилда IVS28-del334G ва IVS28-337A>G мутациялари ( $r=1.0$ ) ҳамиша биргаликда учрайдиган мутациялар эканлиги аниқланган. 1761-55G (IVS13-55G>A) ва IVS28 299C>T мутациялари ўртасидаги боғланиш кучи ( $r=0.80$ ) кучли тўғри корреляцияни кўрсатган, бу эса уларнинг генетик алоқасини яққол ифодалайди.

Компютер периметриясида тўр парда ёруғликка сезувчанлиги (Дб) 1-асосий гуруҳда  $19,53 \pm 2,31$  га тенг бўлган бўлса, 3-асосий гуруҳда  $7,6 \pm 3,13$  га ўзгарган бўлиб, гуруҳлар ўртасидаги фарқ 2,5 баробарни ташкил этганлиги аниқланди. Ушбу гуруҳлар ўртасидаги фарқ кўрсаткичи 6 ойлик динамикада 1,3 мартани ташкил қилди ( $p < 0.05$ ). ЭРГ текширувида бетта тўлқинлар амплитудаси (мкВ) 1-асосий гуруҳда  $160,76 \pm 9,33$  га тенг бўлиб, 3-асосий гуруҳда ушбу кўрсаткич  $18,47 \pm 5,87$  ни ташкил этди. Ушбу гуруҳлар ўртасидаги фарқ кўрсаткичи 8,8 мартани ўзгарганлиги аниқланди. 6 ойлик кузатувдан сўнг бу кўрсаткич 7,6 мартани ташкил этиши, касалликни кейинги босқичларга ўтишини турғунлашганлигини кўрсатади ( $p < 0.05$ ).

## Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. Руководство по детской офтальмологии.//М. - Медицина. — 2001. — 496 с.
2. Беклемищева Н.А., Хлебникова О.В., Дадали Е.Л., Угаров И.В., Окунева Е.Г. Автоматизированная информационно-поисковая диагностическая система для наследственных болезней органа зрения.//Медицинская генетика. — Москва. - №9. - 2015. - с. 420 - 430.
3. Билалов, Э. Н., К. И. Нарзикулова, and М. Б. Очилдиев. Пигментли ретинит клиник белгиларининг генетик аспекти // Тошкент. Тезислар тўплами. - 2022. 78-бет.
4. Гудзенко С.В., Федотов В.П., Евграфов О.В., Поляков А.В. Картирование и поиск гена, ответственного за развитие Х-сцепленного моторного нистагма.//Материалы научно-практической конференции «Вопросы офтальмогенетики». - Москва. — 2012. — с. 49 — 54.
5. Зинченко (Мамедова) Р.А., Ельчинова Г.И., Гаврилина С.Г., Гинтер Е.К. Разнообразие аутосомно-рецессивных заболеваний в российских популяциях. // Генетика. - 2011. - Т. 37. - № 11. - с. 1536-1546.
6. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гаврилина С.Г., Гинтер Е.К. Анализ разнообразия наследственных болезней в российских популяциях // Генетика. - 2011. -Т. 37. -№ 11.-С. 1536-1546.
7. Зольникова И.В., Шамшинова А.М., Рогатина Е.В., Орловская Л.С. Внутрисемейная вариабельность клинических и функциональных проявлений дистрофии Беста.//Материалы научно-практической конференции «Вопросы офтальмогенетики». — Москва. — 2005. — с. 73
8. Каримова М. Х., Ташханова Д. И. Прогностическая значимость полиморфизма С634g гена VEGF-A в развитии ретинопатии недоношенных. — 2022.
9. Каримова М.Х., Абдуллаева С.И., Каюмов А.А. Анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF-α у больных

диабетической ретинопатией //Российский общенациональный офтальмологический форум. –2018. –Т.2. –С. 471-474

10. Каримова М.Х., Аширматова Х.С., Савранова Т.Н., Абдуллаева С.И. Генотипы полиморфизма С3959Т гена IL-1 $\beta$  у больных диабетической ретинопатией //Точка зрения. Восток–Запад. – 2017. – №. 2. –С. 79-81

11. Каримова М.Х., Икрамов А.Ф., Бобоев К.Т., Икрамов О.А.Определение полиморфизма А/Г гена VDR с риском развития миопии //Точка зрения. Восток–Запад. – 2019. – №. 1. – С. 74-77

12. Лаврова Л.В. и др. Значение мониторинга ВПР в формировании потока семей для медико-генетического консультирования. // «Современные достижения генетических исследований. Клинические аспекты». Выпуск 2. - Ростов-на-Дону. - 2004. - с. 25-26

13. Нероев В.В., Голубцова И.М. Клинико-генетические исследования и отдаленные результаты лечения наследственных тапеторетинальных дегенераций.//Материалы научно-практической конференции «Вопросы офтальмогенетики». — Москва. — 2005. — с. 98 — 100.

14. Пантелеева О.А. Медико-генетическое консультирование и принципы формирования «группы риска» при наследственных аномалиях рефракции. Пособие для врачей.//Москва. — 2000. — с. 11.

15. Селиванова Е.А. «Наследственные болезни». Справочник практического врача. Клиника, диагностика, лечение и профилактика более 500 наследственных и врожденных заболеваний.//М. — РИПОЛ классик. — 2007.-с. 544.

16. Хватова А.В., Хлебникова О.В., Новиков П.В. Особенности диагностики, клиники и лечения больных с врожденными катарактами при наследственных нарушениях обмена веществ и синдромах.//Материалы научно-практической конференции Детская офтальмология итогов и перспективы. - Москва. — 2006. — с. 91 — 96.

17. Хлебникова О.В., Хватова А.В., Беклемищева Н.А. Актуальные вопросы офтальмогенетики.//«Современные достижения генетических

исследований. Клинические аспекты». Выпуск 2. - Ростов-на-Дону. - 2004.-с. 93-97.

18. Шамшинова А.М., Зольникова И.В. Молекулярно-генетические основы патогенеза наследственных дистрофий сетчатки // Медицинская генетика. Т. 3.№04.2004,150-165с.

19. Шокарев Р.А. Распространенность и генетическая гетерогенность наследственной тугоухости в Ростовской области/УДисс.канд. мед.наук. - Москва. - 2006. - 151 с.

20. Шокарев Р.А., Зинченко Р.А., Амелина С.С., Ельчинова Г.И. Изучение распространенности мутантных генов наследственных болезней в популяциях Тверской области.//Международная конференция"Антропология на пороге III тысячелетия (итоги и перспективы)". - М. — 2002.-С. 54-55.

21. Юсупов А.Ф., Каримова М.Х., Абдуллаева С.И.Изучение полиморфизма С634G гена VEGF-A у больных диабетической ретинопатией //Точка зрения. Восток–Запад. – 2019. – №. 4. – С. 65-68.

22. Юсупов А.Ф., Каримова М.Х., Абдуллаева С.И., Бобоев К.Т. Изучение полиморфизма С634G гена VEGF-A у больных диабетической ретинопатией //Точка зрения. Восток–Запад. – 2019. – №. 4. – С. 65-68

23. Юсупов А.Ф., Каримова М.Х., Закирходжаева М.А. Исследование частоты аллельных и генотипических вариантов полиморфизма RS1056836 гена CYP1B1 у больных с первичной открытоугольной глаукомой. – 2022.

24. Arno, G., Hull, S., Robson, A.G., Holder, G.E., Cheetham, M.E., Webster, A.R., Plagnol, V., Moore, A.T., 2015. Lack of interphotoreceptor retinoid binding protein caused by homozygous mutation of RBP3 is associated with high myopia and retinal dystrophy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 56, 2358–2365. Auffarth

25. Athanasiou D, Aguila M, Bellingham J, Li W, McCulley C, Reeves PJ, Cheetham ME. The molecular and cellular basis of rhodopsin retinitis pigmentosa reveals potential strategies for therapy. Prog Retin Eye Res. 2018 Jan;62:1-23. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.002. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29042326; PMCID: PMC5779616

26. Bax N.M. et al. Clinical and genetic characteristics of ABCA4-associated retinopathy / *Ophthalmology*, 2015, 122(2):338-344
27. Bhatia, S.; Goyal, S.; Singh, I.R.; Singh, D.; Vanita, V. A novel mutation in the PRPF31 in a North Indian adRP family with incomplete penetrance. *Doc. Ophthalmol.* 2018, 137, 103–119
28. Bhatia, S.; Kaur, N.; Singh, I.R.; Vanita, V. A novel mutation in MERTK for rod-cone dystrophy in a North Indian family. *Can. J. Ophthalmol.* 2019, 54, 40–50
29. Birch, D.G.; Locke, K.G.; Wen, Y.; Locke, K.I.; Hoffman, D.R.; Hood, D.C. Spectral-domain optical coherence tomography measures of outer segment layer progression in patients with x-linked retinitis pigmentosa. *JAMA Ophthalmol.* 2013, 131, 1143–1150
30. Biswas, S.B., Biswas-Fiss, E.E. Structural and Pathogenic Impacts of ABCA4 Variants in Retinal Degenerations—An In-Silico Study / *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24(8): 7280
31. Bocquet, B., Marzouka, N.A., Hebrard, M., Manes, G., Senechal, A., Meunier, I., Hamel, C.P., 2013. Homozygosity mapping in autosomal recessive retinitis pigmentosa families detects novel mutations. *Mol. Vis* 19, 2487–2500. Booi
32. Breazzano MP, Grewal MR, Tsang SH, Chen RWS. Etiology of Retinitis Pigmentosa. *Methods Mol Biol.* 2023;2560:15-30. doi: 10.1007/978-1-0716-2651-1\_2. PMID: 36481880
33. Carrigan, M., Duignan, E., Humphries, P., Palfi, A., Kenna, P.F., Farrar, G.J., 2016. A novel homozygous truncating GNAT1 mutation implicated in retinal degeneration. *Br. J. Ophthalmol* 100, 495–500. Carss
34. Chai, P.; Ni, H.; Zhang, H.; Fan, X. The Evolving Functions of Autophagy in Ocular Health: A Double-edged Sword. *Int. J. Biol. Sci.* 2016, 12, 1332–1340
35. Colombo, L., Maltese, P. E., Castori, M., El Shamieh, S., Zeitz, C., Audo, I., Zulian, A., Marinelli, C., Benedetti, S., Costantini, A., Bressan, S., Percio, M., Ferri, P., Abeshi, A., Bertelli, M., & Rossetti, L. (2021). Molecular epidemiology in 591 italian probands with nonsyndromic retinitis pigmentosa and usher syndrome.

Investigative Ophthalmology and Visual Science, 62(2).  
<https://doi.org/10.1167/IOVS.62.2.13>

36. Comander, J.; Weigel-DiFranco, C.; Maher, M.; Place, E.; Wan, A.; Harper, S.; Sandberg, M.A.; Navarro-Gomez, D.; Pierce, E.A. The Genetic Basis of Pericentral Retinitis Pigmentosa-A Form of Mild Retinitis Pigmentosa. *Genes* (Basel) 2017, 8, 256

37. Cornelis S.S. et al. ABCA4-associated retinal disorders: Molecular diagnostic update and therapeutic prospects / *Human Mutation*, 2017, 38(4):427-443

38. Coussa RG, Basali D, Maeda A, DeBenedictis M, Traboulsi EI. Sector retinitis pigmentosa: Report of ten cases and a review of the literature. *Mol Vis*. 2019 Dec 30;25:869-889. PMID: 31908405; PMCID: PMC6937219

39. Cunningham, T.J.; Duester, G. Mechanisms of retinoic acid signalling and its roles in organ and limb development. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2015, 16, 110–123

40. Daiger SP, Sullivan LS, and Bowne SJ Health Research Alliance. (2014). 84(2), 1–16. <https://doi.org/10.1111/cge.12203>. *Genes*

41. Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Clin Genet*. 2013 Aug;84(2):132-41. doi: 10.1111/cge.12203. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23701314; PMCID: PMC3856531

42. Delplace, V.; Ortin-Martinez, A.; Tsai, E.L.S.; Amin, A.N.; Wallace, V.; Shoichet, M.S. Controlled release strategy designed for intravitreal protein delivery to the retina. *J. Control. Release* 2019, 293, 10–20

43. Di Pierdomenico, J., et al., 2019. Role of microglial cells in photoreceptor degeneration. *Neural Regener. Res.* <https://doi.org/10.4103/1673-5374.251204>

44. Downes, S. M., Nguyen, T., Tai, V., Broadgate, S., Shah, M., Al-Khuzaei, S., Maclaren, R. E., Shanks, M., Clouston, P., & Halford, S. (2020). Genetic and clinical findings in an ethnically diverse cohort with retinitis pigmentosa associated with pathogenic variants in *cerkl*. *Genes*, 11(12), 1–15. <https://doi.org/10.3390/genes11121497>

45. Fricker, M.; Tolkovsky, A.M.; Borutaite, V.; Coleman, M.; Brown, G.C. Neuronal Cell Death. *Physiol. Rev.* 2018, 98, 813–880

46. Fujinami K. et al. Clinical and molecular analysis of ABCA4-associated disease in Japanese patients /British Journal of Ophthalmology, 2013, 97(4):454-459
47. Galosi, S., Edani, B. H., Martinelli, S., Hansikova, H., Eklund, E. A., Caputi, C., Masuelli, L., Corsten-Janssen, N., Srour, M., Oegema, R., Bosch, D. G. M., Ellis, C. A., Amlie-Wolf, L., Accogli, A., Atallah, I., Averdunk, L., Barañano, K. W., Bei, R., Bagnasco, I., ... Leuzzi, V. (2022). De novo DHDDS variants cause a neurodevelopmental and neurodegenerative disorder with myoclonus. *Brain*, 145(1), 208–223. <https://doi.org/10.1093/brain/awab299>
48. Galosi, S., Edani, B. H., Martinelli, S., Hansikova, H., Eklund, E. A., Caputi, C., Masuelli, L., Corsten-Janssen, N., Srour, M., Oegema, R., Bosch, D. G. M., Ellis, C. A., Amlie-Wolf, L., Accogli, A., Atallah, I., Averdunk, L., Barañano, K. W., Bei, R., Bagnasco, I., ... Leuzzi, V. (2022). De novo DHDDS variants cause a neurodevelopmental and neurodegenerative disorder with myoclonus. *Brain*, 145(1), 208–223. <https://doi.org/10.1093/brain/awab299>
49. Galosi, S., Edani, B. H., Martinelli, S., Hansikova, H., Eklund, E. A., Caputi, C., Masuelli, L., Corsten-Janssen, N., Srour, M., Oegema, R., Bosch, D. G. M., Ellis, C. A., Amlie-Wolf, L., Accogli, A., Atallah, I., Averdunk, L., Barañano, K. W., Bei, R., Bagnasco, I., ... Leuzzi, V. (2022). De novo DHDDS variants cause a neurodevelopmental and neurodegenerative disorder with myoclonus. *Brain*, 145(1), 208–223. <https://doi.org/10.1093/brain/awab299>
50. Gao, F.J.; Li, J.K.; Chen, H.; Hu, F.Y.; Zhang, S.H.; Qi, Y.H.; Xu, P.; Wang, D.D.; Wang, L.S.; Chang, Q.; et al. Genetic and Clinical Findings in a Large Cohort of Chinese Patients with Suspected Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology* 2019, 126, 1549–1556
51. Gao, Q. Oxidative Stress and Autophagy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019, 1206, 179–198
52. Guadagni, V.; Novelli, E.; Piano, I.; Gargini, C.; Stretto, E. Pharmacological approaches to retinitis pigmentosa: A laboratory perspective. *Prog. Retin. Eye Res.* 2015, 48, 62–81

53. Hanany, M.; Rivolta, C.; Sharon, D. Worldwide carrier frequency and genetic prevalence of autosomal recessive inherited retinal diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2020, 117, 2710
54. Hariri, A.H.; Zhang, H.Y.; Ho, A.; Francis, P.; Weleber, R.G.; Birch, D.G.; Ferris, F.L.; Sadda, S.R.; for the Trial of Oral Valproic Acid for Retinitis Pigmentosa Group. Quantification of Ellipsoid Zone Changes in Retinitis Pigmentosa Using en Face Spectral Domain-Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2016, 134, 628–635
55. Hecht, R.; Li, Y.S.; Sun, J.; Belouski, E.; Hall, M.; Hager, T.; Yie, J.; Wang, W.; Winters, D.; Smith, S.; et al. Rationale-Based Engineering of a Potent Long-Acting FGF21 Analog for the Treatment of Type 2 Diabetes. *PLoS ONE* 2012, 7, e49345
56. Hmani-Aifa, M., Benzina, Z., Zulfiqar, F., Dhouib, H., Shahzadi, A., Ghorbel, A., Rebai, A., Soderkvist, P., Riazuddin, S., Kimberling, W. J., Ayadi, H. Identification of two new mutations in the GPR98 and the PDE6B genes segregating in a Tunisian family. *Europ. J. Hum. Genet.* 17: 474-482, 2009
57. Ito N, Miura G, Shiko Y, Kawasaki Y, Baba T, Yamamoto S. Progression Rate of Visual Function and Affecting Factors at Different Stages of Retinitis Pigmentosa. *Biomed Res Int.* 2022 Jul 14;2022:720-54. doi: 10.1155/2022/7204954. PMID: 35872870; PMCID: PMC9303139
58. Jang, J.Y.; Blum, A.; Liu, J.; Finkel, T. The role of mitochondria in aging. *J. Clin. Investig.* 2018, 128, 3662–3670
59. Jayakody, S.A.; Gonzalez-Cordero, A.; Ali, R.R.; Pearson, R.A. Cellular strategies for retinal repair by photoreceptor replacement. *Prog. Retin. Eye Res.* 2015, 46, 31–66
60. Jiang, X.C.; Xiang, J.J.; Wu, H.H.; Zhang, T.Y.; Zhang, D.P.; Xu, Q.H.; Huang, X.L.; Kong, X.L.; Sun, J.H.; Hu, Y.L.; et al. Neural Stem Cells Transfected with Reactive Oxygen Species-Responsive Polyplexes for Effective Treatment of Ischemic Stroke. *Adv. Mater.* 2019, 31, e1807591
61. Johansson, I.; Monsen, V.T.; Pettersen, K.; Mildenerger, J.; Misund, K.; Kaarniranta, K.; Schønberg, S.; Bjørkøy, G. The marine n-3 PUFA DHA evokes

cytoprotection against oxidative stress and protein misfolding by inducing autophagy and NFE2L2 in human retinal pigment epithelial cells. *Autophagy* 2015, 11, 1636–1651

62. Jones, B.W.; Pfeiffer, R.L.; Ferrell, W.D.; Watt, C.B.; Marmor, M.; Marc, R.E. Retinal remodeling in human retinitis pigmentosa. *Exp. Eye Res.* 2016, 150, 149–165

63. Karali, M., Testa, F., Brunetti-Pierri, R., Di Iorio, V., Pizzo, M., Melillo, P., Barillari, M. R., Torella, A., Musacchia, F., D'angelo, L., Banfi, S., & Simonelli, F. (2020). Clinical and genetic analysis of a european cohort with pericentral retinitis pigmentosa. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1). <https://doi.org/10.3390/ijms21010086>

64. Karlstetter, M.; Scholz, R.; Rutar, M.; Wong, W.T.; Provis, J.M.; Langmann, T. Retinal microglia: Just bystander or target for therapy? *Prog. Retin. Eye Res.* 2015, 45, 30–57

65. Khan M. et al. ABCA4-associated retinal degenerations: Clinical and molecular findings / *Journal of Medical Genetics*, 2019, 56(12):801-808

66. Kim, Y. J., Kim, Y. N., Yoon, Y. H., Seo, E. J., Seo, G. H., Keum, C., Lee, B. H., & Lee, J. Y. (2021). Diverse genetic landscape of suspected retinitis pigmentosa in a large korean cohort. *Genes*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/genes12050675>

67. Kuehlewein L, Zobor D, Stingl K, Kempf M, Nasser F, Bernd A, Biskup S, Cremers FPM, Khan MI, Mazzola P, Schäferhoff K, Heinrich T, Haack TB, Wissinger B, Zrenner E, Weisschuh N, Kohl S. Clinical Phenotype of PDE6B-Associated Retinitis Pigmentosa. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 27;22(5):2374. doi: 10.3390/ijms22052374. PMID: 33673512; PMCID: PMC7956818

68. Kuehlewein, L., Zobor, D., Stingl, K., Kempf, M., Nasser, F., Bernd, A., Biskup, S., Cremers, F. P. M., Khan, M. I., Mazzola, P., Schäferhoff, K., Heinrich, T., Haack, T. B., Wissinger, B., Zrenner, E., Weisschuh, N., & Kohl, S. (2021). Clinical phenotype of pde6b-associated retinitis pigmentosa. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms22052374>

69. Lee, K.E.; Heitkotter, H.; Carroll, J. Challenges Associated with Ellipsoid Zone Intensity Measurements Using Optical Coherence Tomography. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2021, 10, 27
70. Lin, J.H., LaVail, M.M., 2010. Misfolded proteins and retinal dystrophies. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1399-9\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1399-9_14).
71. Lipinski, D.M.; Barnard, A.R.; Singh, M.S.; Martin, C.; Lee, E.J.; Davies, W.I.L.; MacLaren, R.E. CNTF Gene Therapy Confers Lifelong Neuroprotection in a Mouse Model of Human Retinitis Pigmentosa. *Mol. Ther.* 2015, 23, 1308–1319
72. Liu, W., Liu, S., Li, P., & Yao, K. (2022). Retinitis Pigmentosa: Progress in Molecular Pathology and Biotherapeutical Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9). <https://doi.org/10.3390/ijms23094883>
73. Liu, W., Liu, S., Li, P., & Yao, K. (2022). Retinitis Pigmentosa: Progress in Molecular Pathology and Biotherapeutical Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9). <https://doi.org/10.3390/ijms23094883>
74. Lu Y, Sun X. Retinitis pigmentosa sine pigmento masqueraded as myopia: A case report (CARE). *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 22;100(3):e24006. doi: 10.1097/MD.00000000000024006. PMID: 33545995; PMCID: PMC7837948.
75. Mackay, D.S., Dev Borman, A., Moradi, P., Henderson, R.H., Li, Z., Wright, G.A., Waseem, N., Gandra, M., Thompson, D.A., Bhattacharya, S.S., Holder, G.E., Webster, A.R., Moore, A.T., 2011. RDH12 retinopathy: novel mutations and phenotypic description. *Mol. Vis* 17, 2706–2716
76. Mahato, B.; Kaya, K.D.; Fan, Y.; Sumien, N.; Shetty, R.A.; Zhang, W.; Davis, D.; Mock, T.; Batabyal, S.; Ni, A.; et al. Pharmacologic fibroblast reprogramming into photoreceptors restores vision. *Nature* 2020, 581, 83–88
77. Martínez-Fernández de la Cámara, C.; Salom, D.; Sequedo, M.D.; Hervás, D.; Marín-Lambies, C.; Aller, E.; Jaijo, T.; Díaz-Llopis, M.; Millán, J.M.; Rodrigo, R. Altered antioxidant-oxidant status in the aqueous humor and peripheral blood of patients with retinitis pigmentosa. *PLoS ONE* 2013, 8, e74223
78. Mathur, P.; Yang, J. Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochim. Biophys. Acta* 2015, 1852, 406–420

79. Matsui, R.; Cideciyan, A.V.; Schwartz, S.B.; Sumaroka, A.; Roman, A.J.; Swider, M.; Huang, W.C.; Sheplock, R.; Jacobson, S.G. Molecular heterogeneity within the clinical diagnosis of pericentral retinal degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015, 56, 6007–6018
80. Matsuzawa-Ishimoto, Y.; Hwang, S.; Cadwell, K. Autophagy and Inflammation. *Annu. Rev. Immunol.* 2018, 36, 73–101
81. Mookherjee S., et al. Genetic landscape of inherited retinal diseases in different populations / *British Journal of Ophthalmology*, 2023, p. 38-52
82. Moreno, M.L.; Mérida, S.; Bosch-Morell, F.; Miranda, M.; Villar, V.M. Autophagy Dysfunction and Oxidative Stress, Two Related Mechanisms Implicated in Retinitis Pigmentosa. *Front. Physiol.* 2018, 9, 1008
83. Murakami, Y.; Matsumoto, H.; Roh, M.; Suzuki, J.; Hisatomi, T.; Ikeda, Y.; Miller, J.W.; Vavvas, D.G. Receptor interacting protein kinase mediates necrotic cone but not rod cell death in a mouse model of inherited degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 14598–14603
84. Murakami, Y.; Nakabeppu, Y.; Sonoda, K.H. Oxidative Stress and Microglial Response in Retinitis Pigmentosa. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 7170
85. Murakami, Y.; Notomi, S.; Hisatomi, T.; Nakazawa, T.; Ishibashi, T.; Miller, J.W.; Vavvas, D.G. Photoreceptor cell death and rescue in retinal detachment and degenerations. *Prog. Retin. Eye Res.* 2013, 37, 114–140
86. Nguyen XT, Moekotte L, Plomp AS, Bergen AA, van Genderen MM, Boon CJF. Retinitis Pigmentosa: Current Clinical Management and Emerging Therapies. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 19;24(8):7481. doi: 10.3390/ijms24087481. PMID: 37108642; PMCID: PMC10139437
87. Oishi, M.; Oishi, A.; Gotoh, N.; Ogino, K.; Higasa, K.; Iida, K.; Makiyama, Y.; Morooka, S.; Matsuda, F.; Yoshimura, N. Comprehensive Molecular Diagnosis of a Large Cohort of Japanese Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome Patients by Next-Generation Sequencing. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014, 55, 7369–7375
88. Omura, T.; Asari, M.; Yamamoto, J.; Oka, K.; Hoshina, C.; Maseda, C.; Awaya, T.; Tasaki, Y.; Shiono, H.; Yonezawa, A.; et al. Sodium tauroursodeoxycholate prevents paraquat-induced cell death by suppressing endoplasmic reticulum stress

responses in human lung epithelial A549 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013, 432, 689–694

89. Ozaki, T.; Nakazawa, M.; Kudo, T.; Hirano, S.; Suzuki, K.; Ishiguro, S. Protection of cone photoreceptor M-opsin degradation with 9-cis- $\beta$ -carotene-rich alga *Dunaliella bardawil* in Rpe65(-/-) mouse retinal explant culture. *Curr. Eye Res.* 2014, 39, 1221–1231

90. Pfeiffer, R.L.; Marc, R.E.; Jones, B.W. Persistent remodeling and neurodegeneration in late-stage retinal degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.* 2020, 74, 100771

91. Pichard, V.; Provost, N.; Mendes-Madeira, A.; Libeau, L.; Hulin, P.; Tshilenge, K.-T.; Biget, M.; Ameline, B.; Deschamps, J.-Y.; Weber, M.; et al. AAV-mediated Gene Therapy Halts Retinal Degeneration in PDE6 $\beta$ -deficient Dogs. *Mol. Ther.* 2016, 24, 867–876

92. Ruppert M, Pyun J, Chalam KV, Sierpina D. Multimodal Imaging Characteristics of ADRP in a Family with p.Thr58Arg Substituted RHO Mutation. *Case Rep Genet.* 2020 Dec 2;2020:8860863. doi: 10.1155/2020/8. 860-863. PMID: 33777460; PMCID: PMC7969344

93. Russell, S.; Bennett, J.; Wellman, J.A.; Chung, D.C.; Yu, Z.-F.; Tillman, A.; Wittes, J.; Pappas, J.; Elci, O.; McCague, S.; et al. Efficacy and safety of voretigeneparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017, 390, 849–860

94. Sahel JA, Léveillard T. Maintaining Cone Function in Rod-Cone Dystrophies. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1074:499-509. doi: 10.1007/978-3-319-75402-4\_62. PMID: 29721982.

95. Sather, R., Ihinger, J., Simmons, M., Khundkar, T., Lobo, G. P., & Montezuma, S. R. (2023). Clinical Characteristics and Genetic Variants of a Large Cohort of Patients with Retinitis Pigmentosa Using Multimodal Imaging and Next Generation Sequencing. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10895. <https://doi.org/10.3390/ijms241310895>

96. Sato, K., et al., 2013. Receptor interacting protein kinase-mediated necrosis contributes to cone and rod photoreceptor degeneration in the retina lacking interphotoreceptor retinoid-binding protein. *J. Neurosci.* <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1380-13.2013>
97. Schwartz SG, Wang X, Chavis P, Kuriyan AE, Abariga SA. Vitamin A and fish oils for preventing the progression of retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 18;6(6):8-42. doi: 10.1002/14651858.CD008428.pub3. PMID: 32573764; PMCID: PMC7388842
98. Shyam, R.; Gorusupudi, A.; Nelson, K.; Horvath, M.P.; Bernstein, P.S. RPE65 has an additional function as the lutein to meso-zeaxanthin isomerase in the vertebrate eye. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017, 114, 10882–10887
99. Silverman, S.M.; Ma, W.; Wang, X.; Zhao, L.; Wong, W.T. C3- and CR3-dependent microglial clearance protects photoreceptors in retinitis pigmentosa. *J. Exp. Med.* 2019, 216, 1925–1943
100. Song DJ, Bao XL, Fan B, Li GY. Mechanism of Cone Degeneration in Retinitis Pigmentosa. *Cell Mol Neurobiol.* 2023 Apr;43(3):1037-1048. doi: 10.1007/s10571-022-01243-2. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35792991
101. SP Daiger, LS Sullivan, and SJ Bowne Health Research Alliance. (2014). 84(2), 1–16. <https://doi.org/10.1111/cge.12203>. *Genes*
102. Stephen, P.; Daiger, P.; Lori, S.; Sullivan, P.; Sara, J.; Bowne, P. RetNet: Retinal Information Network. Available online: <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm> (accessed on 31 October 2020).
103. Subhasis B. Biswas, Esther E. Biswas-Fiss Structural and Pathogenic Impacts of ABCA4 Variants in Retinal Degenerations—An In-Silico Study / *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24(8): 7280, p. 75-89
104. Sundaram V., Wilde C., Aboshiha J., et al., Retinal dystrophies caused by mutations in the ABCA4 gene: an update on molecular biology and therapeutic approaches / *Ophthalmology*, 2023, 129(4): 495-506
105. Tang R.W.C., Chan C.M., Mathur R.S., Fenner B.J. Diagnostic Challenges in ABCA4-Associated Retinal Degeneration: One Gene, Many Phenotypes / *Diagnostics*, 2023, 13(23), p. 3530

106. Tsang SH, Sharma T. Retinitis Pigmentosa (Non-syndromic). *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:125-130. doi: 10.1007/978-3-319-95046-4\_25. PMID: 30578498
107. Verbakel, S. K., van Huet, R. A. C., Boon, C. J. F., den Hollander, A. I., Collin, R. W. J., Klaver, C. C. W., Hoyng, C. B., Roepman, R., & Klevering, B. J. (2018). Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Progress in Retinal and Eye Research*, 66, 157–186. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.005>
108. Wang AL, Knight DK, Vu TT, Mehta MC. Retinitis Pigmentosa: Review of Current Treatment. *Int Ophthalmol Clin.* 2019 Winter;59(1):263-280. doi: 10.1097/HIO.0000000000000256. PMID: 30585930.
109. Wang J, Xiao X, Li S, Jiang H, Sun W, Wang P, Zhang Q. Landscape of pathogenic variants in six pre-mRNA processing factor genes for retinitis pigmentosa based on large in-house data sets and database comparisons. *Acta Ophthalmol.* 2022 Nov;100(7):e1412-e1425. doi: 10.1111/aos.15104. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35138024
110. Wright, A.F.; Chakarova, C.F.; Abd El-Aziz, M.M.; Bhattacharya, S.S. Photoreceptor degeneration: Genetic and mechanistic dissection of a complex trait. *Nat. Rev. Genet.* 2010, 11, 273–284
111. Wu KY, Kulbay M, Toameh D, Xu AQ, Kalevar A, Tran SD. Retinitis Pigmentosa: Novel Therapeutic Targets and Drug Development. *Pharmaceutics.* 2023 Feb 17;15(2):685. doi: 10.3390/pharmaceutics15020685. PMID: 36840007; PMCID: PMC9963330
112. Xie YA, Lee W, Cai C, Gambin T, Nõupuu K, Sujirakul T, Ayuso C, Jhangiani S, Muzny D, Boerwinkle E, Gibbs R, Greenstein VC, Lupski JR, Tsang SH, Allikmets R. New syndrome with retinitis pigmentosa is caused by nonsense mutations in retinol dehydrogenase RDH11. *Hum Mol Genet.* 2014 Nov 1;23(21):5774-80. doi: 10.1093/hmg/ddu291. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24916380; PMCID: PMC4189905
113. Xiong, W.; MacColl Garfinkel, A.E.; Li, Y.; Benowitz, L.I.; Cepko, C.L. NRF2 promotes neuronal survival in neurodegeneration and acute nerve damage. *J. Clin. Investig.* 2015, 125, 1433–1445

114. Yamamoto, S.; Sugawara, T.; Murakami, A.; Nakazawa, M.; Nao, I.N.; Machida, S.; Wada, Y.; Mashima, Y.; Myake, Y. Topical isopropyl unoprostone for retinitis pigmentosa: Microperimetric results of the phase 2 clinical study. *Ophthalmol. Ther.* 2012, 1, 5
115. Yang, J.; Weimer, R.M.; Kallop, D.; Olsen, O.; Wu, Z.; Renier, N.; Uryu, K.; Tessier-Lavigne, M. Regulation of axon degeneration after injury and in development by the endogenous calpain inhibitor calpastatin. *Neuron* 2013, 80, 1175–1189
116. Yoshida, N.; Ikeda, Y.; Notomi, S.; Ishikawa, K.; Murakami, Y.; Hisatomi, T.; Enaida, H.; Ishibashi, T. Laboratory evidence of sustained chronic inflammatory reaction in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2013, 120, e5–e12
117. Zeng, H., et al., 2014. Microglial NADPH oxidase activation mediates rod cell death in the retinal degeneration in rd mice. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.05.065>.
118. Zernant J. et al. Analysis of the ABCA4 gene by next-generation sequencing / *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014, 55(10):6715-6723
119. Zhao, L., Zabel, M. K., Wang, X., Ma, W., Shah, P., Fariss, R. N., Qian, H., Parkhurst, C. N., Gan, W.-B., Wong, W. T. Microglial phagocytosis of living photoreceptors contributes to inherited retinal degeneration. *EMBO Molec. Med.* - 2015; 7: 1179-1197