

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.28.12.2017.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИКРАМОВ ОТАБЕК АЗИЗБЕКОВИЧ

**КЛИНИК ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ТАДҚИҚОТЛАР
АСОСИДА МИОПИЯНИ РИВОЖЛАНИШИ ВА ЗЎРАЙИШНИ
ПРОГНОЗЛАШТИРИШ**

14.00.08 – Офталмология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Икромов Отабек Азизбекович

Клиник ва молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида
миопияни ривожланиши ва зўрайишини прогнозлаштириш..... 3

Икромов Отабек Азизбекович

Прогнозирование развития и прогрессирования миопии на основе
клинических и молекулярно-генетических исследований..... 21

Ikromov Otabek Azizbekovich

Prediction of the development and progression of myopia based
on clinical and molecular genetic studies..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 47

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.28.12.2017.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИКРАМОВ ОТАБЕК АЗИЗБЕКОВИЧ

**КЛИНИК ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ТАДҚИҚОТЛАР
АСОСИДА МИОПИЯНИ РИВОЖЛАНИШИ ВА ЗЎРАЙИШНИ
ПРОГНОЗЛАШТИРИШ**

14.00.08 – Офталмология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib555 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб саҳифасида www.tsd1.uz ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Каримова Муяссар Хамитовна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Маккаева Сакинат Магомедовна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия Федерацияси)

Касимова Мунираҳон Садикджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Академик С.Н. Фёдоров номидаги «Кўз микрохирургияси» соҳалараро илмий-техник комплекси «Миллий тиббий тадқиқот маркази» Федерал давлат автоном муассасаси**

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат стоматология институти ҳузуридаги DSc.28.12.2017.Tib.59.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100047, Тошкент ш., Яшнобод тумани, Махтумкули кўчаси 103 уй. Тел./факс: (+99871) 230-20-65; факс: (+99871) 230-47-99; e-mail: tdsi2016@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент давлат стоматология институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100047, Тошкент шаҳри, Яшнобод тумани, Махтумкули кўчаси 103-уй. Тел.: (+99871) 230-20-65.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ тарқатилди.

(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ж.А. Ризаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори

Л.Э. Хасанова

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

Х. М. Камиллов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Кўз касалликларининг тарқалганлиги аҳоли саломатлиги кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатиб, меҳнатга лаёқатлилик даражасининг пасайишига сабаб бўлади ва хаёт сифатини ёмонлашувига олиб келади. Ҳар йили аметропияга чалинган беморлар сони ортиб бормоқда ва уларнинг кўп қисмини миопия ташкил қилади. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра «...ер сайёрасининг 285 млнга яқин аҳолиси кўришнинг бузилишидан азият чекадилар, 246 млинда кўриш ўткирлиги пасайган, улардан 19 млнни болалар ташкил қилади...»¹. Касалланишнинг энг кўп сабаби бўлиб бартараф қилинмаган рефракция аномалиялари, шу билан бирга миопия хисобланади. Vision Impact Institute маълумотларига кўра, «...ер шарининг 4,5 млрддан ортиқ аҳолиси кўришни малакали коррекциялашга мухтож, 2,5 млрддан ортиқ аҳолига зарурий тиббий ёрдам кўрсатилмайди, уларнинг 90% ни ривожланаётган мамлакатлар аҳолиси ёки кам даромадли инсонлар бўлиб, аҳолининг барча ёш гуруҳлари бўйича ҳисобланганда кўриш бўйича ногиронликнинг 18% ни миопия ташкил қилади ва учинчи ўринни эгаллайди. Бундан ташқари, яқиндан кўриш йирик иқтисодий зарар келтиради: масалан, АҚШ да 2011 йили фақатгина миопияни ростлаш учун тахминан 4,9 млрд доллар сарфланган. Дунё бўйича миопия эпидемияси 80 млн.дан ортиқ болаларни камраб олган, уни даволаш учун эса қарийиб 270 миллиард доллар сарфланмоқда...»². Кўриш бўйича болалар ногиронлигининг ортиб бориши кўпинча рефракция аномалиялари билан боғлиқ бўлиб, уларнинг ижтимоий мослашувига тўсқинликлар пайдо қилиши мазкур муаммонинг тиббий –ижтимоий аҳамиятини белгилайди.

Жаҳонда клиник ва молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида миопияни зўрайишини прогнозлаштириш бўйича йўналтирилган илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Миопия аниқланган беморларда нисбий аккомодация захираси, таянч-ҳаракат аппарати ва умуртқа артерияларининг гемодинамик ҳолатини илмий асослаш ҳамда уларда вегетатив асаб тизими тонусига боғлиқ ҳолда кўрув аъзоси клиник-функционал кўрсаткичларини баҳолаш механизмини ишлаб чиқишдан иборат. Миопия аниқланган беморларда COL1A1 ва VDR генлари полиморфизмини ҳамда миопия аниқланган беморлар кўзи биометрик катталиклари ва COL1A1 ва VDR генлари турли полиморфизмларининг ўзаро боғлиқлигини баҳолаш ва олинган натажаларга асосан миопия ривожланишини прогнозлаш тизимини такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Бугунги кунга келиб, мамлакатимиз соғлиқни сақлаш тизимининг ривожланишида аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш натижаларини яхшилаш ва хизмат кўламини кенгайтириш бўйича кўплаб чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш

¹WHO. Draft action plan for the prevention of avoidable blindness and visual impairment 2014–2019. Universal eye health: a global action plan 2014–2019. Geneva: World Health Organization, 2013.

² The impact of myopia and high myopia: report of the Joint World Health Organization–Brien Holden Vision Institute Global Scientific Meeting on Myopia, University of New South Wales, Australia, 16–18 March, 2015.

тизимини шакллантириш, ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш каби вазифалари белгиланган¹. Ушбу вазифалар аҳоли орасида кўриш тизими аъзолари касалликларини камайтириш, ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллаш орқали миопиянинг асоратлар оқибатида кўрлик ва ногиронлик кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985 «Шошилиш тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чоратадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чоратадбирлари тўғрисида»ги ПФ–5590-сон Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўришнинг бузилиши ва йўқотилишининг тарқалганлигини прогнозлаш ва уларни қўлама бағишланган мета-таҳлиллар маълумотларига кўра ер юзиде 1,3 млрд.га яқин инсонлар у ёки бу кўринишдаги кўришнинг бузилиши билан яшайдилар. Миопик рефракция билан эса 826 млн. инсон яшайди. Шу туфайли ЖССТ 2020 йилгача кўрликни бартараф қилиш учун рефракция аномалияларини тузатишни устувор вазифа сифатида танлади. 2013 йил майида жаҳон соғлиқни сақлаш ассамблеясининг 66-сессияси кўз саломатлигига умумий ёндошув бўйича 2014–2019 йиллар учун ҳаракатлар режаси лойиҳаси ва маърузани кўриб чиқди ва кўрликни бартараф қилиш, кўриш бузилишининг олдини олиш бўйича қатор резолюцияларга асосланиб, мазкур режани тасдиқлади. Ушбу режада аъзо-давлатлар томонидан кўришнинг йўқотилиши, кўриш бузилишининг олдини олиш, кўз саломатлиги бўйича масалаларни соғлиқни сақлашнинг миллий режаларига ва тиббий-санитар хизмат кўрсатиш ишларига киритиш орқали фаолиятни миллий даражада мустахкамлашга чақирилади (WHO. World Health Organization, 2013). Рефракция аномалиясининг ушбу тури этиология ва патогенезига кўра ҳар хил, шунингдек унинг турли вариантлари диагностикаси, даволаш ва профилактикаси турличадир. Миопия патогенези бўйича мавжуд

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чоратадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

назариялар бошқа тадқиқот натижалари билан тасдиқланганлиги улар турғунлигини нафақат мустахкамлайди, балки улардаги узвийликни таъминлаб, касаллик этиопатогенези тўғрисида ягона тушунчани шакллантиради.

Миопиянинг генетик асосларини тадқиқ қилиш тўла генли ассоциатив тадқиқотлар (genome-wide association studies, GWAS) туфайли сезиларли даражада жадаллашди. Келиб чиқиши европалик бўлган 37382 нафар, Осиё популяциясига мансуб 8376 та шахсларда ўртача сферик эквивалентга кўра ва келиб чиқиши европалик бўлган 45771 нафар АҚШ аҳолиси ўртасида миопия ривожланиш ёши мезонига кўра ўтказилган йирик мета-тахлил натижаларига кўра миопия билан ассоциацияланан 50 дан ортиқ генлар идентификацияланган. Ушбу тадқиқотлар 13 нафар полиморфизмларнинг мос келганлиги ва турли популяцияларга таъсир кўламини кўрсатган (Verhoeven V.J., Hysi P.G., Wojciechowski R. et al. 2013). Ҳар иккала тадқиқотларда рефракция аномалиялари ва миопия бошланиш ёшининг 10 та генга тегишли бир нуклеотидли полиморфизмлари билан юқори даражада ишонарли боғланиши аниқланган. Бироқ ушбу бир нуклеотидли полиморфизмлар рефракция сусайишини фақатгина 3,4% да аниқлай олади. Бу эса рефракцияга таъсир қилувчи кўпгина аллелларнинг таъсири суэт эканлигидан далолат беради (Hysi P.G., Wojciechowski R., Rahi J.S., Hammond C.J., 2014.).

Дунёнинг турли минтақаларида миопиянинг тарқалиши ва клиник кечиши етарли даражада ўрганилган. Барча клиник, рандомизацияланган тадқиқотлар Европа минтақаси ва шарқий Осиё давлатларида ўтказилган. Шунинг учун ҳам Ўзбекистон Республикаси аҳолиси орасида узок даврни ўз ичига олган, кўп сонли беморларни қамровчи клиник тадқиқотлар ўтказиш талаб этилади, чунки, маълумотлар турли-туманлиги ва бир тизимга солинмаганлиги билан тавсифланади. Амалиёт шифокорлари кўпинча Европа аҳолиси учун ишлаб чиқилган стандартларнинг бизнинг ҳудудлар аҳолиси учун етарли даражада самарага эга эмаслигига дуч келадилар. Жаҳон масшабда олимлар томонидан катта ҳажмли тадқиқотлар ўтказилганига қарамасдан Республикада миопиянинг тарқалиши бўйича фундаментал ишлар бажарилиши талаб қилинади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №024037122 «Кўз касалликларининг айрим турлари диагностикаси, даволаш ва профилактикасида янги усулларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш» (2015-2018 йй.) мавзуси ҳамда «Коллаген генлари ва уларнинг метаболизмини миопия ривожланиши ва жадаллашувидаги ўрнини ўрганиш» (2016-2019йй) йиллик грант доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади клиник ва молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида миопиянинг ривожланиши ва жадаллашишининг янги мезонларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

миопия аниқланган беморларда нисбий аккомодация захираси, таянч-ҳаракат аппарати ва умуртқа артерияларининг гемодинамик ҳолатини тахлил қилиш;

миопия аниқланган беморларда вегетатив асаб тизими тонусига (ВАТ) боғлиқ ҳолда кўрув аъзоси клиник-функционал кўрсаткичларини баҳолаш;

миопия аниқланган беморларда реал вақт режимида COL1A1 ва VDR генлари полиморфизмларини баҳолаш;

миопия аниқланган беморлар кўзи биометрик катталиклари ва COL1A1 ва VDR генлари турли полиморфизмларининг ўзаро боғлиқлигини баҳолаш;

олинган натажаларга асосан миопия ривожланишини прогнозлаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2016-2018 йиллар мобайнида Андижон вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида миопия билан даволанган 143 нафар болалар ва ўсмирлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида миопия аниқланган болаларда визометрия, авторефрактометрия, умуртқа артериялари доплерографияси, ВАТ тонуси ва молекуляр-генетик тадқиқот материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда визометрик, биомикроскопик, периметрик, скиоскопик, контактсиз тонометрик, авторефрактометрик, офтальмоскопик, эхобиометрик (А скан), вегетатив тонус индекси, бўйин умуртқалари артериялари доплерографик, молекуляр-генетик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

турли даражада миопия аниқланган беморларда бўйин умуртқаси артериялари доплерографиясига кўра қон томирларлар диаметри ва қон оқими чизиқли систолик тезлигининг асимметрияси каби қон айланишнинг функционал бузилишлари аниқланган;

кўп миқдорда коллаген тутувчи тўқималарнинг зарарланиш даражаси юқорилиги сабабли болаларда сколиоз, кифоз ва ясси оёқликнинг учраши икки марта ортганлиги аниқланган ва миопия ривожланиши ва жадаллашувининг прогностик омиллари бўлиб хизмат қилиши асослаган;

генетик детерминацияланган вегетатив бошқарувнинг учраш даражаси юқорилиги кўриш аъзоси аккомодация функциясининг биологик бошқарувига бевосита таъсир кўрсатиб, клиник рефракцияни шакллантириши исботланган;

илк бор COL1A1 гени rs1107946 ва VDR гени rs10735810 полиморфизмларининг патогенетик аҳамияти ва ушбу номзод генларнинг ўзбек популяциясидаги болаларда миопиянинг ривожланиши ва жадаллашувига таъсири асосланган;

миопия ривожланиш хавфини белгилаб, самарали профилактик чора-тадбирлар ўтказиш имконини бера оладиган ҳамда миопия ривожланиши ва зўрайишини башоратловчи прогностик кўрсаткичлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

зўрайиб борувчи миопиянинг эрта ташхисоти кўрлик, кўришнинг пасайиши ва ногиронлик ҳолатларини камайтириш, вақтинча меҳнатга лаёқатсизлик муддатларини қисқартириши исботланган;

касалликнинг кечиш даражаси, оғир асоратларини эрта башоратлаш ва профилактик чораларни олиб бориш беморларни шифохонада бўлиши,

амбулатор даволаниш муддатларини қисқартириш ва бюджет маблағлари сарфини камаййтиши асосланган;

миопия пайдо бўлиш ҳавфи даражасини аниқлаш учун ишлаб чиқилган кўрсатмаларнинг тадбиқ қилиш болаларда кўриш ўткирлиги пасайишини эрта ташхислаш, бартараф қилиш ва унинг профилактикасида амалга ошириладиган аниқ чора-тадбирларни белгилаб берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган клиник тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги визометрик, биомикроскопик, офтальмоскопик, тонометрик, тонографик, гониоскопик, УТТ биомикроскопик, ультратовушди А ва В сканирлаш ва стастик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, клиник ва молекуляр генетик тадқиқотлар асосида миопияни ривожланиши ва зўрайишини башоратлаш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, асосланган миопиянинг тарқалиши ва клиник-функционал хусусиятлари тўғрисида олинган маълумотлар жамланмаси Республикада ушбу йўналиш бўйича олиб бориладиган тадқиқотлар учун асос бўлиб хизмат қилади. Кўриш ўткирлиги пасайишининг диагностикаси ва даволаш жараёнида офтальмологик, эхо- ва доплерографик, молекуляр-генетик маълумотлар ва вегетатив асаб тизими тонуси кўрсаткичлари илмий изланишлар кўламини такомиллаштириш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, дифференциал ташхислашни аниқлаштириш, даволаш турини танлаш ва сифатини яхшилашга кўмаклашади. Миопия пайдо бўлиш ҳавфи даражасини аниқлаш учун ишлаб чиқилган башоратлаш дастур амалиёт шифокори учун кўриш ўткирлиги пасайишини эрта аниқлаш, ўз вақтида бартараф қилиш ва унинг профилактикасида амалга ошириладиган чора-тадбирлар учун асос бўлиб хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Клиник ва молекуляр генетик тадқиқотлар асосида миопияни ривожланиши ва зўрайишини прогнозлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Миопиянинг зўрайиб бориш даражасини прогнозлаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 03 июндаги 8н-р/218-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома миопиянинг зўрайиб бориш патогенезида бўйин умуртқа патологиялари, гемодинамик ўзгаришлар ва вегетотомир бузилишларни, умуртқа артерияларида қон айланишини даражасини бузилиши натижасида юзага келадиган миопияни прогнозлаш имконини берган;

«Вегетатив асаб тизими тонусини инобатга олган ҳолда миопиянинг зўрайиб боришини баҳолаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (ССВ нинг 2019 йил 03 июндаги 8н-р/219-сон маълумотномаси). Мазкур услубий

тавсиянома миопиянинг зўрайиб боришида вегетатив асаб тизими ваготоник тури устун бўлган миопия аниқланган беморларда рефракциянинг ортиб боришига номутаносиб равишда ООЎ жаддаллашув градиентининг катталиги, бу кўрсаткичларни эса жаррохлик амалиёти ўтказишни режалаштириш орқали касалликни олдини олиш имконини берган;

Клиник ва молекуляр генетик тадқиқотлар асосида миопияни ривожланиши ва зўрайишини прогнозлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида илмий-тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика клиник офтальмология шифохонаси, Республика ихтисослашган кўз микрохирургияси илмий-амалий маркази, Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси ва Андижон вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 14 июндаги 8н-з/138–сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши зўрайиб борувчи миопия аниқланган беморларда эрта ташхислаш ва унинг сифатини яхшилаш, даволаш тактикасини такомиллаштириш ва оғир асоратлар ривожланишини олдини олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

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

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 115 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Миопиянинг ривожланиши ва зўрайишига олиб келувчи омиллар тўғрисида замонавий тасаввурлар**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий муаллифларнинг илмий материаллари асосида миопиянинг тарқалиши, терминологияси ва таснифи, ривожланишининг

этиопатогенетик механизмлари ва миопиянинг ривожланиш патогенезида молекуляр-генетик жихатларга бағишланган. Мазкур муаммонинг замонавий ҳолати ва касалликнинг клиник кечиши, касалликни олдини олиш усулларининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган аспектлари белгиланган тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Миопиянинг ривожланиши ва зўрайиши баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи келтирилган. Тадқиқот 2016-2018 йиллар давомида Андижон вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази кўз касалликлари бўлимида текширилган ва даволанган 143 нафар бемор болалар ва ўсмирларнинг клиник-функционал ва молекуляр-генетик маълумотларига асосланган. 143 нафар беморлар (286 кўз) асосий гуруҳ бўлиб, қиз болалар 88 та (176 кўз), ўғил болалар 55 та (110 кўз) ни, ўртача ёш $11,8 \pm 0,25$ ёшни ташкил қилди. Таққослама гуруҳни эмметропияли 7-18 ёш бўлган болалар ва ўсмирлар, назорат гуруҳини эса офтальмопатологиясиз 136 та донорлар ташкил қилди. Тадқиқотнинг молекуляр-генетик қисми ЎзР ССВ гематолгия ва қон қуйиш илмий текшириш институти молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари бўлимида “Касалликлар диагностикаси, даволаш ва профилактикасида янги усулларни ишлаб чиқиш йўли билан аҳоли саломатлигини муҳофаза қилишни такомиллаштириш” амалий тадқиқотлар дастурига биноан «Коллаген генлари ва уларнинг метаболизмиди миопия ривожланиши ва жадаллашувидаги ролини ўрганиш» номли йиллик грант доирасида бажарилган. Тадқиқот давомида турли даражадаги миопияси бор болалардаги офтальмологик кўрсаткичларнинг вертебро-базилляр тизимда умуртқа аретриялари гемодинамикаси, бириктирувчи тўқима дисплазияси, шунингдек ВАТ тонуси билан ўзаро боғлиқлиги ўрганилди. Молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида болаларда миопияни прогнозловчи генетик предиктори бўлган иккита генлар полиморфизмлари аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш даражалари ўрганилди. Номзод-генлар сифатида I тип коллаген занжиридаги $\alpha 1$ оксилени кодловчи *COL1A1* генининг rs1107946 полиморфизми ва ядровий оксил бўлган, витамин D рецепторини кодловчи *VDR* генининг rs10735810 полиморфизми танлаб олинди. Мазкур генларнинг полиморф вариантларини ўрганиш учун олинган веноз қон наъмуналарида реал вақт режимида полимеразали занжирли реакция ўтказилди, шунингдек сезувчанлик (Se), махсуслик (Sp) ва маркернинг интеграл прогностик кўрсаткич баҳоси AUC (Area Under Curve) каби прогностик самарадорлик мезонлари хисоблаб чиқилди.

Клиник босқичда барча беморлардан анамнез йиғилди, офтальмологик текширувлар, яъни визометрия, скиаскопия, биомикроскопия, офтальмоскопия, пахиметрия ва биометрия ўтказилди. Рефрактометрия 1% атропин сульфат билан 3 кунлик циклоплегия фонида скиаскопик жазварлар ва ясси ойна ёрдамида ўрганилди ва авторефрактометрия кўрсаткичлари билан таққосланди. Шунингдек, SL-1E (TOPCON) ёриқли лампа ёрдамида биомикроскопия ўтказилди. Кўз туби мидриаз ҳолатида ОЗ-3 офтальмоскопида билвосита офтальмоскопия усулида кўрилди. Эхобиометрия А-скан режимида вақт-амплитуда координатларида бажарилди. Умуртқа артерияларида қон

айланишининг миқдорий кўрсаткичлари Philips HD7 ультратовушли диагностик тизимда амалга оширилди, қон айланишининг систолик, диастолик чизикли тезлиги, резистентлик индекси, аретрия диаметри ўлчанди. Миопия аниқланган болаларда склеранинг таянч функцияси пасайганлигининг ахборотли диагностик мезонларини аниқлаш мақсадида бириктирувчи тўқима тизими комплекс ўрганиди. Миопик жараённинг зўрайишини прогнозлаш учун Кердо индекси асосида ВАТ тонуси аниқланди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7.0» персонал компьютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Миопия аниқланган беморларда вертебробазиляр бассейни ва вегетатив асаб тизими тонусига боғлиқ ҳолда кўриш аъзосининг клиник-функционал кўрсаткичлари**» деб номланган учинчи бобида миопиянинг турли даражаси аниқланган асосий гуруҳ беморларида ўтказилган комплекс офтальмологик тадқиқот натижалари келтирилган. Миопия патогенезида бўйин умуртқалари артерияларидаги қон айланиши ва вегетотомир бузилишлар, шунингдек ВАТ ва алоҳида цилиар мушаклар тонуси фаолиятидаги ўзгаришлар, унинг натижасида эса рефракциядаги ўзгаришлар ётади. Шу нуқтаи-назардан бўйин умуртқалари артериялари доплерографияси ўтказилди ва вегетатив тонус турлари аниқланди. Тадқиқот ўтказилган асосий гуруҳ болаларда миопия ўғил болалардан кўра (55) қиз болаларда (88) кўпроқ учради.

Миопиянинг зўрайиб бориш даражаси бўйича кўп ҳолларда унинг ўрта даражаси учради ва ўғил болалардан (30,9%) кўра қиз болалар сонининг (46,6%) юқорилиги маълум бўлди. Скиаскопиянинг аниқлиги ва рефрактометриянинг бошқа усулларида кўра афзалликларини баҳолаш мақсадида асосий гуруҳда медикаментоз циклоплегия фонида рефракция ўрганилди, шунингдек ясси ойна ёрдамида ўтказилган скиаскопия маълумотлари билан субъектив коррекция ва авторефрактометрия маълумотлари таққосланди (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Тадқиқот ўтказилган болаларда рефракция кўрсаткичлари

Клиник рефракция	Сони		Рефрактометрия кўрсаткичлари		
	Бемор	Кўз	Циклоплегиягача	Циклоплегиядан сўнг	P
Енгил даражали миопия	47	94	1,5±0,10	1,2±0,1	>0,05
Ўрта даражали миопия	58	116	3,9±0,23	3,7±0,20	>0,05
Юқори даражали миопия	38	76	6,82±0,32	6,62±0,51	>0,05
Эмметропия	30	60	0,43±0,03	0	<0,05

Таққослама таҳлил шуни кўрсатдики, авторефрактометрияда скиаскопияга нисбатан рефракция сферэквивалентини гиперметропия томонга ўртача 0,35±0,05 дптр гача, субъектив коррекцияга нисбатан эса 0,38±0,04 дптр гача силжиганлиги аниқланди. Ҳар икки кўзларда рефракцияни аниқлаш фарқи 0,04±0,07 ва 0,11±0,05 дптр ни ташкил қилди. Асосий гуруҳда рефракция сферэквивалентига фарқ +0,18±0,03 дптр ни ташкил қилди ва рефракцияга боғлиқ эмаслиги аниқланди (p>0,05).

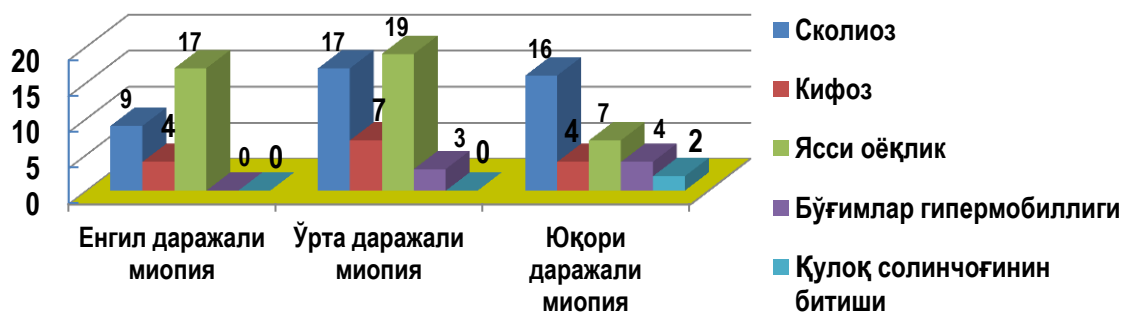
Миопия патогенезида бўйин умуртқалари патологиялар, гемодинамик ўзгаришлар ва вегетотомир бузилишлар ётиши инобатга олинса, умуртқа артерияларида қон айланишини ўрганиш мақсадлидир. Умуртқа артерияларида (УА) қон айланишининг миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш мақсадида чизиқли систолик (V_{max} , см/с), диастолик (V_{min} , см/с) тезлик, резистентлик индекси (RI), умуртқа артерияси диаметри (D, см) каби кўрсаткичлар ҳисобланди (2-жадвал).

2-жадвал

Умуртқа артерияларида қон айланишининг доплерографик кўрсаткичлари

№	Қон айланиш кўрсаткичи	Таққослаш гуруҳи (n=30)	Асосий гуруҳ (n=143)		
			Енгил дар. миопия (n=47)	Ўрта дар. Миопия (n=58)	Юқори дар. Миопия (n=38)
1	Ўнг D (см)	0,40±0,03	0,38±0,03	0,37±0,03	0,36±0,03
2	Чап D (см)	0,42±0,06	0,41±0,03	0,42±0,03	0,43±0,03
3	Ўнг V_{max}	30,48±4,75	33,65±4,35	34,72±5,72	35,91±7,24
4	Чап V_{max}	31,74±3,68	34,26±4,87	35,84±7,19	36,57±6,12
5	Ўнг V_{min}	10,25±1,09	10,68±1,08	10,76±1,15	10,86±1,97
6	Чап V_{min}	10,93±1,28	10,14±0,83	10,85±1,90	10,97±1,38
7	Ўнг RI	0,68±0,06	0,71±0,04	0,72±0,07	0,72±0,04
8	Чап RI	0,68±0,06	0,69±0,3	0,67±0,05	0,67±0,05

2-жадвал маълумотлари шуни кўрсатдики, УА диаметри V_1 , V_2 , V_3 сегментларда барча асосий гуруҳ беморларда ёшга мос равишда эканлиги аниқланди ва назорат гуруҳига нисбатан фарқланмади ($p>0,05$). УА калибри ўртача 0,40–0,42 см ни ташкил қилди, чап УА диаметри ўнг УА каттароқлиги маълум бўлди. V_1 сегментида УА диаметри бўйича асимметрия барча гуруҳларда кузатилди ва мос равишда назорат гуруҳида 5%, енгил даражали миопияда 7,8%, ўрта даражада 13,5% ва юқори даражали миопияда 19,4% ни ташкил қилди. Хулоса қилиш мумкинки, миопиянинг турли шакли ва варианты аниқланган болаларда УА калибрида сезиларли асимметрия кузатилади ва УА экстракраниал бўлимида систолик қон айланиш тезлиги юқори бўлади. Шунингдек биз томонимиздан 63,8% (30 нафар) енгил даражадаги миопия аниқланган болалар ва ўсимрларда сколиоз, кифоз, ясси оёқлик каби бириктирувчи тўқима дисплазияси мавжудлиги аниқланди (1-расмга қаранг).



1-расм. Асосий гуруҳда бириктирувчи тўқима касалликларининг учраши

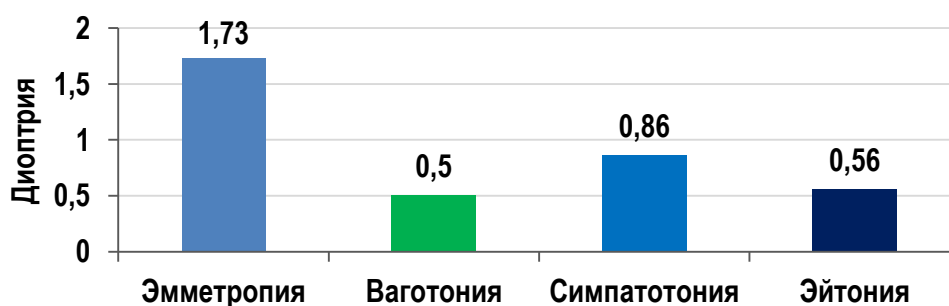
Ўрта даражали миопия аниқланган 46 та беморларнинг 79,3% да сколиоз, кифоз, ясси оёқлик ва бўғимлар гипермобиллиги ташхисланди. Юқори даражали миопия аниқланган 33 нафар беморларда ушбу бузилишлар 86,6% ни ташкил қилди. Миопия патогенезида ВАТ билан боғлиқ бўлган аккомодациянинг бузилиши муҳим роль ўйнайди. Кердо индекси (КІ) кўрсаткичлари асосида баҳоланган ВАТ балансининг ваготония томонга силжиши миопия зўрайишининг салбий белгиси ҳисобланади. Кердо индекси натижаларига боғлиқ ҳолда назорат гуруҳида эйтония 9 нафар (30,0%), ваготония 12 нафар (40,0%) ва симпатикотония 9 нафар (30,0%) беморларда аниқланди (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги болаларда миопия даражасига боғлиқ ҳолда ВАТ турларининг тақсимланиши

№	Диагноз	ВАТ тури						Жами		
		Эйтония		Ваготония		Симпати-котония				
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	
1	Эмметропия	9	30,0	12	40,0	9	30,0	30	17,3	
2	Енгил даражали миопия (n=47)	туғма	18	38,3	9	19,1	1	2,13	47	27,2
		орттирилган	5	10,6	9	19,1	5	10,6		
3	Ўрта даражали миопия (n=58)	туғма	9	15,5	20	34,5	1	1,7	58	33,5
		орттирилган	3	5,2	19	32,7	6	10,3		
4	Юқори даражали миопия (n=38)	туғма	6	15,8	12	31,6	1	2,63	38	22,0
		орттирилган	2	5,3	12	31,6	5	13,1		
Жами		52	30,1	93	53,7	28	16,2	173	100	

Енгил даражадаги миопияси мавжуд 47 нафар болаларда тақсимланиш қуйидагича бўлди: эйтония 23 (48,9 %) та, ваготония 18 (38,2%) та болаларда ва энг кам - 6 (12,7%) та болаларда аниқланди. КІ бўйича олинган натижаларга мос равишда ўрта даражали миопияси бор 58 беморларнинг 12 тасида (20,7%) эйтония, 39 тасида (67,2%) ваготония ва энг кам атиги 7 та болаларда (12,0%) симпатикотония учради. Юқори даражали миопия аниқланган 38 нафар болаларда эса ВАТ нинг парасимпатик тонуси ортганлиги кузатилди ва мос равишда ваготония 63,1% (24 та), 21,0% (8 та) да эйтония, қолган 15,7% (6 та) да симпатикотония аниқланди. Миопия аниқланган болаларда дастлабки вегетатив тонусга боғлиқ равишда аккомодация хажмининг ўртача кўрсаткичи (2-расм).



2-расм. Миопия аниқланган беморларда ВАТ турига кўра аккомодация хажми

Миопия аниқланган ва эмметропияли болаларда аккомодация ҳажми катталиги ВАТ турига кўра тахлил қилинганда унинг барча гуруҳларда камайиши кузатилди, бироқ энг кўп камайиш нормо- (1,9 марта) ва ваготонияда (2 марта) аниқланди. Хулоса қилиб миопия мавжуд беморларда аккомодация функциясининг сезиларли камайишини таъкидлаш мумкин. Мазкур факт сусайган аккомодациянинг миопия пайдо бўлишида иштирок этишидан далолат беради. Биз томонимиздан миопиянинг зўрайиш даражасини аниқлаш мақсадида 1 йил давомида турли даражадаги миопия аниқланган 143 нафар болаларда кузатув ўтказилди (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

Беморларда ВАТ тонусига боғлиқ равишда миопиянинг зўрайиб бориш тавсифи

Беморлар гуруҳлари	Стабили- зация		Секин зўрайиш		Тез зўрайиш		Жами	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Енгил даражали миопия	3	3,6	33	70,2	11	23,4	47	100
Нормотония	2	8,6	18	78,2	3	13,04	23	48,9
Ваготония	-	-	11	61,1	7	38,9	18	38,2
Симпатикотония	1	16,6	4	66,6	1	16,6	6	12,7
Ўрта даражали миопия	3	5,1	37	63,8	18	31	58	100
Нормотония	1	8,3	9	75,0	2	16,6	12	20,6
Ваготония	1	2,5	23	58,9	15	38,4	39	67,2
Симпатикотония	1	14,2	5	71,4	1	14,2	7	12,06
Юқори даражали миопия	4	10,5	23	60,5	11	28,9	38	100
Нормотония	1	12,5	5	62,5	2	25,0	8	21,0
Ваготония	2	8,3	14	58,3	8	33,3	24	63,1
Симпатикотония	1	16,6	4	66,6	1	16,6	6	15,7

Ўрта даражадаги миопия аниқланган беморлар гуруҳида секин зўрайиш нормотоникларда 75% ни, симпатикотоникларда 71,4% ни ва энг кам ваготоникларда 58,9% ҳолларда учради. Юқори даражали миопия аниқланган беморларда тез зўрайиш 11 нафар беморда (32,3%) учради, симпатикотониклар (1 та, 16,6%) ва нормотониклар (2 та, 25,0%) га нисбатан 8 нафар (33,3%) ваготоникларда энг кўп учраш ҳолати кузатилди. Ваготоник турдаги миопия аниқланган беморларда кўзнинг ООЎ сезиларли даражада ортганлиги кузатилди, бу эса миопизация жараёнини мавжудлигидан далолат беради (5-жадвал).

Аксинча, рефракциянинг ўзгариши ва кўз ООЎ нинг нормотония ва симпатикотонияда мутаносиб бўлиши ВАТ симпатик бўлими, цилиар муақларнинг симпатик қисми фаоллигининг ортиши билан боғлиқ бўлиши, шунинг натижасида ушбу гуруҳларда миопик жараённинг зўрайишида рефракция компоненти хиссасини камайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Шундай қилиб ВАТ ваготоник тури устун бўлган миопия аниқланган беморларда рефракциянинг ортиб боришига номутаносиб равишда ООЎ жаддаллашув градиентининг катталиги характерлидир, бу кўрсаткичларни эса жаррохлик амалиётини режалаштиришда инобатга олиш зарур.

5-жадвал

Асосий гуруҳда вегитатив асаб тизими тонусига боғлиқ равишда кўз олдини орқа ўлчами ва рефракциянинг зўрайиши

Беморлар гуруҳлари	Рефракция, дптр		Кўзнинг ООЎ (мм)	
	дастлабки	1 йилдан сўнг	дастлабки	1 йилдан сўнг
Енгил даражали миопия, n=47				
Нормотония (n=23)	-1,2 ± 0,1	1,7 ± 0,2	24,23 ± 0,01	24,46 ± 0,03
Ваготония (n=18)	-1,3 ± 0,3	-2,1 ± 0,1	24,4 ± 0,03	24,9 ± 0,01
Симпатикотония (n=6)	-1,8 ± 0,1	-1,95	24,25 ± 0,02	24,48 ± 0,01
Ўрта даражали миопия, n=58				
Нормотония (n=12)	-3,5 ± 0,2	-4,0 ± 0,1	24,9 ± 0,01	25,13 ± 0,02
Ваготония (n=39)	-3,7 ± 0,4	-4,5 ± 0,2	25,1 ± 0,03	25,8 ± 0,01
Симпатикотония (n=7)	-3,8 ± 0,1	-4,1 ± 0,3	25,2 ± 0,01	25,4 ± 0,01
Юқори даражали миопия, n=38				
Нормотония (n=8)	-6,41 ± 0,1	-7,1 ± 0,3	26,1 ± 0,01	26,4 ± 0,02
Ваготония (n=24)	-6,62 ± 0,1	-7,5 ± 0,5	26,2 ± 0,03	26,9 ± 0,04
Симпатикотония (n=6)	-6,83 ± 0,2	-7,1 ± 0,1	26,4 ± 0,01	26,6 ± 0,02

Диссертациянинг «**Миопик рефракциянинг молекуляр-генетик тавсифи**» деб номланган тўртинчи бобида баён қилинган бўлиб, миопия аниқланган беморларда *COL1A1* генининг rs1107946 ва *VDR* генининг rs10735810 полиморфизмлари аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш даражаси бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган. Тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, офтальмопатологияси бўлмаган ўзбек миллатига хос популяцияда *COL1A1* гени rs1107946 полиморфизмининг «ёввойи» «G» аллели 82,3% ни, мутант «T» аллели даражаси эса 17,6% ни ташкил қилди (6-жадвал).

6-жадвал

Тадқиқот гуруҳларида *COL1A1* генининг rs1107946 полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш даражаси

Гуруҳлар	Аллелар даражаси				Генотиплар тақсимланиш						
	G		T		G/G		G/T		T/T		
	*n	%	n	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1	Асосий гуруҳ (n=143)										
	195	68,2	91	31,8	64	45,0	67	47,0	12	8,42	
A	Енгил даражали миопия (n=47)										
	65	69,1	29	30,8	21	44,6	23	48,9	3	6,4	
B	Ўрта даражали миопия (n=58)										
	79	68,1	37	31,8	26	44,8	27	46,5	5	8,6	
B	Юқори даражали миопия (n=38)										
	51	67,1	25	32,9	17	44,7	17	44,7	4	10,5	
2	Назорат гуруҳи (n=136)										
	224	82,3	48	17,6	93	68,4	38	27,9	5	3,7	

*n – аллеллар сони

Хисоблашлар натижасида популяцион назорат гуруҳида «G/G» гомозигот генотипининг назарий жихатдан кутилган даражаси 0,68 бирлик хиссасини (б.х.), «G/T» гетерозигот генотип частотаси 0,29 б.х. ни, «T/T» мутант аллел бўйича гомозигот генотипининг частотаси эса 0,03 б.х. ни ташкил қилди. Бу полиморфизм генотипларининг кузатиш частотаси эса «G/G» бўйича 0,68 б.х.

ни, «G/T» бўйича 0,28 б.х. ни, «T/T» бўйича эса 0,04 б.х. ни ташкил қилди. Асосий гуруҳда «G/G» гомозигот генотипнинг кутилган частотаси 0,46 б.х. ни, «G/T» гетерозигот генотипи 0,43 б.х. ни, «T/T» мутант аллел бўйича гомозигот генотипнинг частотаси эса 0,10 б.х. ни ташкил қилди. Ушбу ген полиморфизми генотипларининг кузатилган частотаси мос равишда «G/G» учун 0,45 б.х., «G/T» учун 0,47 б.х. ва «T/T» учун 0,08 б.х. эканлиги аниқланди.

Олинган натижалар *COL1A1* гени полиморфизмининг коллаген синтези, $\alpha 1$ ва $\alpha 2$ занжирларнинг меърий нисбати дисбаланси, склера коллагени ультратузилмасининг ўзгаришида ва миопия патогенези асосида ётувчи кўрув органи бириктирувчи тўқима хусусиятларининг ўзгаришида иштирок этишидан далолат беради. Натижалар тахлили «G/T» генотипининг рефракция бузилишига боғлиқ эмаслигини исботланди.

Офтальмопатологияси бўлмаган ўзбек миллатига хос популяцияда *VDR* гени rs10735810 полиморфизмининг «ёввойи» «T» аллели 75,4% ни, мутант «C» аллели даражаси эса 24,6% ни ташкил қилди. Беморларнинг асосий гуруҳида мутант «C» аллелининг частотаси назорат гуруҳига нисбатан статистик жихатдан фарқ қилмади (асосий гуруҳ – 30,1%; назорат гуруҳи – 24,6%; $\chi^2=2.1$; $P=0.1$; OR=1.3; 95% CI 0.905-1.91; RR=1.2; 95% CI 0.929-1.60) (7-жадвалга қаранг).

7-жадвал

Тадқиқот гуруҳларида *VDR* генининг rs10735810 полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш даражаси

Гуруҳлар		Аллелар даражаси				Генотиплар тақсимланиши					
		T		C		T/T		T/C		C/C	
		*n	%	n	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Асосий гуруҳ (n=143)	200	69,9	86	30,1	68	47,5	64	44,7	11	7,7
A	Енгил даражали миопия (n=47)	66	70,2	28	29,7	21	44,6	24	51,0	2	4,2
B	Ўрта даражали миопия (n=58)	79	68,1	37	31,9	27	46,5	25	43,1	6	10,3
B	Юқори даражали миопия (n=38)	55	72,3	21	27,7	20	52,6	15	39,4	3	7,9
2	Назорат гуруҳи (n=136)	205	75,4	67	24,6	76	55,9	53	39,0	7	5,1

Шундай қилиб, рефракция аниқланган беморлар ва назорат гуруҳидагилар орасида полиморф бўлган *VDR* гени аллелларининг учраш даражаси тахлили шуни кўрсатдики, функционал жихатдан ёмон сифатли «C» аллелининг миопия ривожланиш хавфи билан ҳам, рефракция бузилиши даражаси ва миопия даражаси билан ҳам боғлиқлиги аниқланмади. Биз, панмиктик популяцияда *VDR* генининг rs10735810 полиморфизми генотипларининг назарий кутилган даражаси ҳисоблаб чиқилди ва Харди-Вайнберг қонуни бўйича реал кузатилган ва кутилган частоталари тахлил қилинди.

VDR гени аллелари ва генотипик вариантлари частотасининг таққослама тахлили натижаларига асосланган ҳолда мазкур геннинг rs10735810 полиморфизми рефракция бузилишининг генетик предиктори бўла олмаслиги тўғрисида хулоса қилиш мумкин. Ўрағнилаётган полиморфизмларнинг рефракция бузилиши ва миопиянинг оғирлик даражасини белгиловчи генетик

предикторлар сифатида қўллаш самарадорлигини аниқлаш мақсадида прогностик самарадорлик мезонлари, хусусан, сезувчанлик (Se), махсуслик (Sp) ва маркер прогностик қийматининг интеграл кўрсаткичи (AUC) ҳисоблаб чиқилди (8-жадвалга қранг).

8-жадвал

Рефракция бузилиши генетик маркерлари сифатида COL1A1 гени rs1107946, VDR гени rs10735810 полиморфизмларининг прогностик самарадорлиги

N	Генетик маркер	SE	SP	AUC	OR; 95%CI	*p
COL1A1 гени rs1107946 полиморфизми						
1	Миопия	0.552	0.684	0.62	2.3; 1.4-3.24	0.0001
a	Енгил даражаи миопия	0.551	0.684	0.62	2.1; 1.217-3.56	0.007
б	Ўрта даражали миопия	0.552	0.684	0.62	2.2; 1.326- 3.602	0.002
в	Юқори даражали миопия	0.553	0.684	0.62	2.3; 1.29- 4.04	0.004
VDR гени rs10735810 полиморфизми						
2	Миопия	0.520	0.562	0.54	1.3; 0.905-1.91	0.1
a	Енгил даражаи миопия	0.551	0.560	0.56	1.3; 0.770- 2.186	0.3
б	Ўрта даражали миопия	0.531	0.561	0.55	1.4; 0.89-2.31	0.1
в	Юқори даражали миопия	0.470	0.562	0.52	1.2; 0.658-2.073	0.6

Миопия предиктори сифатида COL1A1 гени rs1107946 полиморфизми учун Se кўрсаткичи 0,55 ни, VDR гени rs10735810 полиморфизми учун эса 0,52 ни ташкил қилди. Агар COL1A1 гени полиморфизми миопиянинг ҳар бир тури учун аҳамият касб этмаган бўлса, VDR гени полиморфизми енгил даражали миопия учун юқори сезувчан (Se=0,55) ва юқори даражали миопия учун суст сезувчан маркер эканлиги аниқланди. Ўрганилган миопия маркерларининг махсуслиги COL1A1 гени полиморфизми учун сезиларли равишда юқори кўрсаткичда эканлиги (Sp=0.68), VDR гени полиморфизми учун эса бирмунча пастлиги аниқланди (Sp=0.56). Шу билан бирга, COL1A1 генининг мазкур полиморфизми миопиянинг ҳар бир тури учун деярли фарқ қилмаган бўлса, VDR гени полиморфизми оғир даражали миопия учун юқори махсусликка (Sp=0,56) ва енгил даражали миопия учун суст махсусликка эга маркер эканлиги аниқланди. Миопия учун COL1A1 ва VDR генлари полиморфизмларининг Se ва Sp кўрсаткичлари бўйича олинган натижалар ушбу маркерлардан касаллик учун диагност ва конфирматор сифатида фойдаланиш имкони мавжудлигини кўрсатади, яъни рефракция бузилиши ривожланишига мойиллиги бор шахсларни аниқлаш, шунингдек касаллик бор ёки йўқлигини исботлаш имконини беради ва соғлом инсонни бемор сифатида баҳоланишига йўл қўймайди. Бироқ VDR гени rs10735810 полиморфизмининг маркер сифатида сезувчанлик ва махсуслик даражаси нафақат паст, балки бу кўрсаткичнинг аҳамияти статистик жиҳатдан тасдиқланмади (p=0.1; OR=1.3; 95%CI 0.905-1.91), бу эса мазкур полиморфизми миопия маркери сифатида қўллашни истисно қилади. Биз томонимиздан ўрганилган полиморф генларнинг кўз ООЎ ва рефракциянинг бузилиш даражаси билан генетик детерминацияланиш эҳтимолини аниқлаш мақсадида ҳар иккала

генларнинг генотипик вариантлари ва турли даражадаги миопияларда кўзнинг олдинги орқа ўлчамининг ўртача катталиги орасидаги боғлиқлик аниқланди (9-жадвалга қаранг).

9-жадвал

COL1A1 гени rs1107946 полиморфизми генотипик вариантга боғлиқ ҳолда миопиянинг турли даражаларида кўзнинг олдини орқа ўлчами кўрсаткичлари

Миопия	COL1A1 гени rs1107946 полиморфизми генотиплари					
	G/G		G/T		T/T	
Енгил даражали (n=47)	n=21	44.6%	n=23	51.0%	n=3	4.2%
	24,31±0,04		24,69 ±0,03		24,97 ±0,05	
Ўрта даражали (n=58)	n=26	46.5%	n=27	43.1%	n=5	10.3%
	25,01 ±0,04		25,49 ±0,04		25,91 ±0,13	
Юқори даражали (n=38)	n=17	52.6%	n=17	39.5%	n=4	7.9%
	26,08±0,05		26.92±0,09		28.10±0,21	

COL1A1 гени rs1107946 полиморфизми генотипик вариантга боғлиқ ҳолда миопиянинг турли даражаларида кўз ООЎ кўрсаткичларининг таққослама тахлили шуни кўрсатдики, ўрта даражали миопия аниқланган беморлар гуруҳида кўз олмасининг узунлиги барча генотипик вариантларда бирмунча юқорилиги маълум бўлди. VDR генига боғлиқ ҳолда ўрта даражали миопия аниқланган беморларда бу кўрсаткич генотипик вариантларда юқоридир (10-жадвал).

10-жадвал

VDR гени rs10735810 полиморфизми генотипик вариантга боғлиқ ҳолда миопиянинг турли даражаларида кўз олдини орқа ўлчами кўрсаткичлари

Миопия	VDR гени rs10735810 полиморфизмининг генотиплари					
	T/T		T/C		C/C	
Енгил даражали (n=47)	n=21	44.6%	n=24	51.1%	n=2	4.2%
	24,31±0,04		24,71±0,03		24,97±0,04	
Ўрта даражали (n=58)	n=27	46.5%	n=25	43.1%	n=6	10.3%
	25,02±0,04		25,19±0,04		25,86±0,13	
Юқори даражали (n=38)	n=20	52.6%	n=15	39.5%	n=3	7.9%
	26,12±0,05		27,07±0,09		28.28±0,11	

Шундай қилиб, VDR гени rs10735810 полиморфизми ва кўз ООЎ кўрсаткичи орасида боғлиқлик аниқланди, бироқ ушбу боғлиқликнинг миопия ривожланиши билан ишонарли ассоциациянинг мавжуд эмаслиги, қолаверса, прогностик самарадорлик кўрсаткичининг пастлиги (AUC=0,54) сабабли мазкур полиморфизм рефракция бузилишини белгиловчи маркер сифатида қаралмаслиги лозим. Шунингдек, COL1A1 гени rs1107946 полиморфизми Т мутант аллели ва гетерозигот генотипи билан миопия ривожланиш хавфи (OR=2,3) ва кўзнинг ООЎ ортиши ўртасидаги ассоциатив боғлиқлиги мазкур полиморф геннинг кўз коллаген тузилмаларини шаклланиши ва миопия ривожланиши патогенезидаги роли мавжуд эканлигидан далолат беради.

Юқорида қайд этилган таҳлиллар натижаларига кўра болалар ва ўсмирларда касалликни ривожланиш хавфини белгилаб берувчи ва самарали профилактик чора-тадбирлар ўтказиш имконини берувчи клиник-функционал, гемодинамик ва молекуляр-генетик тадқиқот усулларига асосланган ҳолда миопия ривожланиши ва зўрайишини прогнозлаш алгоритми ишлаб чиқилди. Мазкур алгоритмга «Миопиянинг зўрайишини прогнозлаштириш усули» номли DGU 05845 рақамли ЭҲМ учун дастурга расмий гувоҳнома олинган.

ХУЛОСАЛАР

«Клиник ва молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида миопияни ривожланиши ва зўрайишини прогнозлаштириш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Турли даражадаги миопия аниқланган беморларда бўйин сохаси умуртқа артериялари диаметрининг яққол асимметрияси, уларда қон айланишнинг чизикли систолик тезлигининг ортиши, болалар популяциясида кўп коллаген тутувчи тўқималарнинг зарарланиши, шунингдек кўрув аъзосининг аккомодация функциясини сезиларли пасайиши кўринишидаги анатомо-функционал бузилишлар аниқланди.

2. Вегетатив асаб тизими ваготоник тури устун бўлган миопия аниқланган беморларда рефракциянинг ортиб боришига номутаносиб равишда ООЎ жаддаллашув градинининг катталиги хосдир, бу кўрсаткичларни эса жаррохлик амалиёти ўтказишни режалаштиришда инобатга олиш зарур.

3. COL1A1 гени rs1107946 полиморфизмининг коллаген билан сифатий боғлиқликка эга бўлган T аллел вариантыни миопия шаклланишига мойиллик яратувчи таъсири аниқланди. Салбий G/T ва T/T генотиплар ташувчиларида касалликнинг ривожланиш хавфи G/G генотипини ташувчиларга нисбатан 2,3 дан 3,1 мартагача ортиши, шунингдек G/G генотипини миопия шаклланишидаги протектив ўрни кўрсатилди.

4. Миопия аниқланган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида VDR гени rs10735810 полиморфизми аллелари ва генотипик вариантлари даражасининг тақсимланишида статистик фарқлар аниқланмади ($P > 0.05$). Миопия ривожланишида макро детерминат геннинг мустақил ўрни аҳамиятга эга эмас.

5. Миопия ривожланиш хавфи детерминациясида VDR гени rs10735810 ва COL1A1 генининг rs1107946 салбий генотипик вариантлари комбинациясининг генлараро узвий таъсири юқори даражада ишонарли экани аниқланди. Мазкур генотипик вариантлар ташувчиларида кўз аккомодацияси мушак аппаратининг заифлашиш хавфи касаллик босқичига боғлиқ равишда 2,4 дан 11,5 мартагача ортади ($OR=2.4$, $OR=11.5$ при $\chi^2 > 3.8$; $P < 0.05$).

6. Клиник-функционал, гемодинамик ва молекуляр-генетик тадқиқот усулларига асосланган ҳолда ишлаб чиқилган миопия ривожланиши ва зўрайишини прогнозлаш алгоритми касалликни ривожланиш хавфини белгилаб беради ва самарали профилактик чора-тадбирлар ўтказиш имконини яратади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.28.12.2017.Tib.59.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ИКРАМОВ ОТАБЕК АЗИБЕКОВИЧ

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ
И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МИОПИИ НА ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКИХ И
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

14.00.08 – Офтальмология

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

Ташкент – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирован Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2018.1.PHD/Tib555

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tdsi.uz) и на Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный консультант:	Каримова Муяссар Хамитовна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Маккаева Сакинат Магомедовна доктор медицинских наук, профессор Касимова Мунирахон Садикджановна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Федеральное государственное автономное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр” межотраслевой научно-технический комплекс “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.28.12.2017.Tib.59.01 при Ташкентском государственном стоматологическом институте (Адрес: 100047, г.Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, тел./факс: Тел: (+99871) 230-20-65; факс: (+99871) 230-47-99. E-mail: tdsi2016@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного стоматологического института (зарегистрирован за № _____) Адрес: 100047, г. Ташкент, Яшнабадский район, ул. Махтумкули, 103, тел/факс: Тел.: +998-(71) 230-20-65

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2019 года).

Ж. А. Ризаев

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

Л. Э. Хасанова

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

Х. М. Камиллов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Распространённость патологий глаз оказывает значительное влияние на показатели здоровья населения, является причиной снижения трудоспособности и приводит к ухудшению качества жизни. С каждым годом увеличивается количество пациентов с аметропией и подавляющее большинство случаев приходится на миопию. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...около 285 млн жителей планеты страдают от нарушений зрения, а 246 млн имеют пониженное зрение, из которых 19 миллионов составляют дети...»¹. Самой распространенной причиной заболеваний являются нескорректированные аномалии рефракции, в том числе миопия. По данным Vision Impact Institute «...более 4,5 млрд людей на Земле нуждаются в профессиональной коррекции зрения, свыше 2,5 млрд человек не получают необходимой помощи, 90% из них - жители развивающихся стран или люди с низким уровнем дохода, при учете всех возрастных групп населения в общей структуре инвалидности по зрению миопия составляет 18,0 % и занимает третье ранговое место. Кроме того, близорукость наносит большой экономический ущерб: так, в США в 2011 г. затраты на коррекцию близорукости приблизились к 4,9 млрд долларов...»². Высокий рост детской инвалидности по зрению чаще всего связан с аномалиями рефракции, которые препятствуют социальной адаптации и определяет медико-социальную значимость данной проблемы.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на прогнозирование развития и ухудшения миопии на основе клинических и молекулярно-генетических исследований. Особое значение имеет научное обоснование гемодинамического состояния запаса относительной аккомодации, опорно-двигательного аппарата и позвоночных артерий у больных с миопией, а также разработка механизмов оценки клинико-функциональных показателей зрительного органа в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы. Важное значение имеет оценка полиморфизма генов COL1A1 и VDR в режиме реального времени у больных с миопией и взаимосвязи различных полиморфизмов генов COL1A1 и VDR и биометрических размеров глаз больных с миопией, а также совершенствование системы прогнозирования развития миопии на основе полученных результатов.

На сегодняшний день в нашей стране проводится множество мероприятий, направленных на улучшение результатов медицинской помощи и сферы медицинских услуг населению. Определены задачи по повышению эффективности, качества и популярности оказываемых услуг, а так же формированию системы медицинской стандартизации, внедрению

¹ WHO. Draft action plan for the prevention of avoidable blindness and visual impairment 2014-2019. Universal eye health: a global action plan 2014-2019. Geneva: World Health Organization, 2013

²The impact of myopia and high myopia: report of the Joint World Health Organization-Brien Holden Vision Institute Global Scientific Meeting on Myopia, University of New South Wales, Australia, 16-18 March 2015

высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержке здорового образа жизни и профилактики заболеваний¹. Решение этих задач позволит уменьшить заболевания органов зрения, поднять на новый уровень оказания современной медицинской помощи населению и сократить показатели инвалидности и слепоту, связанные с осложнениями миопии путем применения современных технологий.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данной сфере деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Диссертация выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. По данным мета-анализов, посвященных масштабам и прогнозированию распространенности слепоты и нарушений зрения, около 1,3 млрд человек в мире живут с той или иной формой нарушения зрения. С нарушениями миопической рефракции живут 826 млн человек. В связи с этим ВОЗ выбрала приоритетной задачей исправление аномалий рефракции для предотвращения слепоты до 2020 года. В мае 2013 года 66- сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, рассмотрела проект плана действий на 2014–2019 гг., посвященный общему подходу к здоровью глаз, и утвердила план, основанный на ряде резолюций, направленных на предотвращение слепоты и нарушения зрения. В этом плане настоятельно призываются государства - члены на национальном уровне укреплять усилия по профилактике предупреждаемых нарушений зрения, включая слепоту, в частности посредством более полного включения, в соответствующих случаях, вопросов здоровья глаз в национальные планы здравоохранения и в работу по оказанию медико-санитарных услуг (WHO. World Health Organization, 2013). Данная аномалия рефракции неоднородна по этиологии и патогенезу, а также разнообразна диагностика, лечение и профилактика различных ее вариантов. При этом каждая из существующих теорий патогенеза миопии многократно подтверждена результатами других исследований, что не только укрепляет их положения, но и находит точки их

¹Указ Президента Республики Узбекистан №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

соприкосновения, постепенно приводя к формированию единого представления об этиопатогенезе данного заболевания.

В последние годы полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS) повлияли на значительный прогресс в генетических исследованиях основ миопии [85;С-141-149]. По данным двух крупнейших метаанализов GWAS–CREAM [153;С-315] и 23andMe database [100;С-1014] выявлены более 50 генов, связанных с миопией. В результате данных исследований выявлены отличные совпадения 13 полиморфизмов и величины их влияния в различных популяциях, идентифицирована ассоциация с высокой достоверностью аномалий рефракций и сроков начала миопии с однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) в этих генах (Verhoeven V.J., Hysi P.G., Wojciechowski R. et al., 2013). Однако эти ОНП были связаны только в 3,4% с аномалиями рефракции, что означает слабоэффективный характер множества аллелей, влияющих на рефракцию (Hysi P.G., Wojciechowski R. 2014.).

Достаточно изучена распространенность и клиническое течение миопии в различных регионах мира. Все клинические, рандомизированные исследования выполнены в основном в европейском континенте и странах восточной Азии. Поэтому требуется проведение клинических исследований с длительным периодом наблюдения, среди большого количества пациентов - жителей Узбекистана, так как имеющиеся данные имеют разнообразный и бессистемный характер. Практические врачи нередко сталкиваются с тем, что стандарты, разработанные для европейского населения, оказываются недостаточно эффективными для населения нашего региона. Несмотря на то, что в мировом масштабе учеными выполнен большой объем исследований, возникает необходимость проведения фундаментальных работ для решения вопросов прогнозирования развития и прогрессирования миопии на основе клинических и молекулярно-генетических исследований в республике.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Работа выполнена в рамках научно-исследовательского плана Андиганского государственного медицинского института №024037122 «Диагностика, лечение и профилактика некоторых заболеваний глаз с внедрением новых технологий» (2014-2018 гг) и в рамках годового гранта «Изучение роли генов коллагена и их метаболизма в механизме развития и прогрессирования миопии» (2016-2019гг.).

Целью исследования является разработка новых критериев прогнозирования развития и прогрессирования миопии на основе клинических и молекулярно-генетических исследований.

Задачи исследования:

проанализировать запас относительной аккомодации, состояние гемодинамики в позвоночных артериях и опорно-двигательного аппарата у больных с миопией;

оценить клиничко-функциональные показатели органа зрения у больных миопией в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы;

оценить полиморфизм генов COL1A1 и VDR в режиме реального времени у больных с миопией;

оценить взаимосвязь различных полиморфизмов генов COL1A1 и VDR с биометрическими параметрами глаз у больных с миопией;

разработать алгоритм прогнозирования развития миопии на основе полученных данных.

Объектом исследования явились 143 детей и подростков с миопией, пролеченных в Андижанском областном детском многопрофильном медицинском центре за период 2016-2018 гг.

Предметом исследования взяты данные визиометрии, авторефрактометрии, доплерографии позвоночных артерий, тонуса ВНС и молекулярно-генетических исследований у детей с миопией.

Методы исследования. В исследованиях использованы визометрические, биомикроскопические, периметрические, скиаскопические, бесконтактной тонометрии, авторефрактометрические, офтальмоскопические, эхобиометрические (А-сканирование), индекс вегетативного тонуса, доплерография позвоночных артерий шейного отдела позвоночника, молекулярно-генетические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлены функциональные нарушения кровообращения в позвоночных артериях шейного отдела позвоночника, проявляющиеся более выраженной асимметрией диаметра сосудов и линейной систолической скорости кровотока у больных с миопией различной степени тяжести при доплерографии

выявлено увеличение встречаемости сколиоза, кифоза и плоскостопия в два раза, в связи с высокой частотой поражения различных тканей с высоким содержанием коллагена и обоснованы прогностические факторы развития и прогрессирования миопии у детей;

доказано, что генетически детерминированное превалирование типа вегетативной регуляции, оказывая непосредственное влияние на биорегуляцию аккомодационной функции глаза, формирует его клиническую рефракцию;

впервые обосновано патогенетическое значение полиморфизма генов rs1107946 гена *COL1A1* и rs10735810 гена *VDR* влияние уровня частоты генов-кандидатов на развитие и прогрессировании миопии у детей узбекской популяции;

разработаны прогностические критерии развития и прогрессирования миопии, позволяющие определить риск развития и прогнозирование прогрессирования миопии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

ранняя диагностика прогрессирующей близорукости позволила уменьшить слепоту, ухудшение зрения и снижение инвалидности, а также сократить временную нетрудоспособность;

раннее прогнозирование тяжести течения заболевания и серьезных осложнений позволили сократить сроки амбулаторного лечения, пребывания в стационаре и сэкономить бюджетные средства;

внедрение прогностических программ, предназначенных для выявления риска миопии, послужило основой для раннего выявления, своевременной коррекции остроты зрения у детей.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных клинических исследований, достаточным количеством больных, применением в исследованиях современных визиометрических, биомикроскопических, офтальмоскопических, тонометрических, ультразвукового А и В сканирования и обработкой с помощью статистических методов, а также обосновывается тем, что на основе клинических и молекулярно-генетических исследований порядок прогнозирования развития и прогрессирования миопии был сопоставлен с данными зарубежных и отечественных исследований, заключение и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость полученных результатов заключается в том, что полученные данные о распространенности и клинико-функциональных характеристиках миопии, послужат основой для исследований в этой области в Республике. Полученные данные о динамике офтальмологических, эхо- и доплерографических, молекулярно-генетических материалов и показателей тонуса вегетативной нервной системы в процессе диагностики и лечения, позволят оптимизировать спектр научных исследований при миопии.

Практическая значимость диссертации заключается в том, что разработанные рекомендации способствуют конкретизации дифференциальной диагностики, выбору адекватного лечения и помогут повышению качества лечения пациентов с миопией. Разработанная прогностическая программа для определения степени риска возникновения и прогрессирования миопии послужит практическому врачу базой для мероприятий по раннему выявлению, своевременной коррекции и профилактике снижения остроты зрения.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по прогнозированию развития и прогрессирования миопии у детей на основе клинических и молекулярно-генетических исследований:

утверждены методические рекомендации «Способ прогнозирования прогрессирования степени миопии» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-р/218 от 03 июня 2019 года). Методические рекомендации улучшили прогнозирование миопии с учётом нарушений кровообращения в позвоночных артериях, патологий шейных позвонков, гемодинамических изменений и вегетососудистых нарушений в патогенезе прогрессирования миопии;

утверждены методические рекомендации «Способ оценки прогрессирования миопии с учетом тонуса ВНС» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-р/218 от 03 июня 2019 года). Методические рекомендации позволили прогнозировать прогрессирование миопии у больных с превалированием ваготонического типа вегетативной нервной системы пропорционально повышенной рефракции, параметров прогрессирования ПЗР.

Полученные научные результаты по прогнозированию развития и прогрессирования миопии у детей на основе клинических и молекулярно-генетических исследований внедрены, в практическую деятельность здравоохранения, в частности в Республиканскую клиническую офтальмологическую больницу, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр микрохирургии глаза, в клиническую практику клиники АГМИ и Андижанского областного детского многопрофильного медицинского центра (заключение Министерства здравоохранения №8 н-з/138 от 14 июня 2019 года). Внедрение полученных научных результатов позволили ускорить и улучшить качество диагностики, оптимизировать выбор тактики лечения пациентов с прогрессирующей миопией, предотвратить развитие тяжёлых осложнений.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе 4 международных и 3 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 4 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, 3 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 115 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеристика объектов и предмета исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, раскрыты научная новизна и практическая значимость результатов исследования, приведены сведения по внедрению результатов исследования в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления о миопии и факторах, обуславливающих ее развитие и прогрессирование**», приведен обзор литературы, состоящий из трех подглав, посвященных вопросам распространенности, терминологии и классификации, этиопатогенетических

механизмов развития и прогрессирования миопии, а так же молекулярно-генетических аспектов патогенеза развития миопии. Представлены сведения о современном состоянии проблемы и клинические особенности течения заболевания.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**», описана **общая характеристика клинического материала**. Результаты настоящих исследований, выводы и практические рекомендации базируются на анализе клинико-функциональных и молекулярно-генетических данных 143 пациентов с различными степенями миопии, прошедших обследование и лечение в отделении глазных болезней Андижанского областного детского многопрофильного медицинского центра в период с 2016 по 2018 годы. Молекулярно-генетическая часть исследования выполнена на базе отдела молекулярной медицины и клеточной технологии научно-исследовательского института гематологии и переливания крови МЗ РУз в рамках годового гранта «Изучение роли генов коллагена и их метаболизма в механизме развития и прогрессирования миопии» (2016 год) по программе прикладных исследований (ППИ-10). В течение этого периода было проведено исследование взаимосвязи офтальмологических параметров органа зрения у детей с различной степенью миопии с показателями гемодинамики в позвоночных артериях вертебро-базиллярной системы, дисплазией соединительной ткани, а также состоянием тонуса вегетативной нервной системы. В основе молекулярно-генетического исследования лежало проведение исследования частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма двух генов, таких, как генетические предикторы прогнозирования миопии у детей. В качестве генов-кандидатов нами были выбраны: полиморфизм rs1107946 гена *COL1A1*, кодирующего белок альфа-1 цепи коллагена I типа; полиморфизм rs10735810 гена *VDR*, кодирующий ядерный белок – рецептор витамина D.

Выборочную совокупность составили 143 детей и подростки (286 глаз): 88 девочек (176 глаз) и 55 мальчик (110 глаз) в возрасте 7-18 лет, которые составили основную группу. Средний возраст обследуемых – (11,8±0,25) года. Контрольную группу для клинического этапа составили 30 детей и подростков (60 глаз) в возрасте 7-18 лет с эмметропией, а для молекулярно-генетических исследований были взяты образцы венозной крови 136 добровольных доноров без офтальмопатологии. Для изучения полиморфных вариантов гена rs1107946 (-1997 G>T) *COL1A1* и Taq-I гена рецептора к витамину D (*VDR*) образцы венозной крови подвергались полимеразной цепной реакции с помощью термоциклеров и ПЦР амплификатора в реальном времени. Рассчитаны критерии прогностической эффективности, а именно, чувствительность (Se), специфичность (Sp) и интегральный показатель прогностической ценности маркера – AUC (Area Under Curve).

Всем пациентам на клиническом этапе исследования проводили офтальмологическое обследование: сбор анамнеза, визометрию, скиаскопию, биомикроскопию, офтальмоскопию, пахиметрию и биометрию глаза. Рефрактометрию проводили путем скиаскопии на фоне трехдневной

атропиновой циклоплегии 1% раствором атропина сульфата при помощи скиаскопических линеек с оценкой движения тени, определяли истинную рефракцию исследуемого, а также сравнили данные скиаскопии с помощью плоского зеркала с данными субъективной коррекции и авторефрактометрии. Также проводили биомикроскопию глаза при помощи щелевой лампы SL-1E (TOPCON). Осмотр глазного дна выполняли в условиях миопии путем непрямой офтальмоскопии с применением непрямого офтальмоскопа ОЗ-3. Эхобиометрия выполнялась в режиме А-сканирования в координатах время-амплитуда. С помощью ультразвуковой диагностической системы Philips HD 3000 исследованы количественные показатели кровообращения в позвоночных артериях (ПА). Определены линейная систолическая (V_{max} , см/с) и диастолическая скорость кровотока (V_{min} , см/с), индекс резистентности (RI), диаметр позвоночной артерии (D, см). Так же с целью определения диагностических критериев ослабления опорной функции склеры проведено комплексное изучение соединительнотканной (СТ) системы у детей с миопией. Гипермобильность суставов и её выраженность оценивалась по системе критериев С.Сarter. Для прогнозирования прогрессирующего характера миопического процесса определяли состояние вегетативного тонуса нервной системы на основании значений индекса Кердо. Полученные результаты исследований были подвергнуты статистическому анализу.

В третьей главе **«Клинико-функциональные показатели органа зрения у больных с миопией в зависимости от гемодинамики вертебробазилярного бассейна и тонуса вегетативной нервной системы»** представлены результаты комплексного офтальмологического исследования 143 (286 глаз) детей в возрасте от 7 до 18 лет детей с миопией различных степеней. Поскольку важная роль в патогенезе миопии отводится изменениям гемодинамики в артериях шейного отдела позвоночника и вегетососудистым нарушениям, а также изменения активности вегетативной нервной системы (ВНС) и тонуса отдельных порций цилиарной мышцы, а, следовательно, и рефракции, проводилась доплерография позвоночных артерий шейного отдела и выявлены типы вегетативного тонуса. Среди обследованных детей основной группы миопия встречалась наиболее часто у девочек (88), чем у мальчиков (55).

По степени прогрессирования миопии чаще всех наблюдалась миопия средней степени, также преобладающее у девочек (41 детей, 46,6%), чем у мальчиков (17 детей, 30,9%). С целью оценки валидности и преимуществ скиаскопии по сравнению с другими способами нами исследована рефракция в условиях трехдневной атропиновой циклоплегии у 143 (286 глаз) детей в возрасте от 7 до 18 лет, с последующим сравнением данного метода с помощью плоского зеркала с данными субъективной коррекции и авторефрактометрии (таблица 1.).

Таблица 1.

Показатели рефракции обследованных детей

Клиническая рефракция	Количество		Данные рефрактометрии		
	больных	глаз	до циклоплегии	после циклоплегии	P
Миопия слабой степени	47	94	1,5±0,10	1,2±0,1	>0,05
Миопия средней степени	58	116	3,9±0,23	3,7±0,20	>0,05
Миопия высокой степени	38	76	6,82±0,32	6,62±0,51	>0,05
Эмметропия	30	60	0,43±0,03	0	<0,05

Сравнение результатов авторефрактометрии и субъективной коррекции у детей основной группы показало сдвиг сферэквивалента рефракции в сторону гиперметропии на $0,35 \pm 0,05$ дптр, по сравнению со скиаскопией, на $0,38 \pm 0,04$ дптр по сравнению с субъективной коррекцией, который был тем больше, чем выше сила рефракции ($p < 0,01$). Ошибка в определении разницы рефракции двух глаз составила $0,04 \pm 0,07$ дптр и $0,11 \pm 0,05$ дптр соответственно. Наиболее близкие к данным субъективной коррекции результаты давала скиаскопия с помощью плоского зеркала. При сравнении этих методов у детей основной группы выявлено, что разница между субъективной коррекцией и скиаскопией по сферэквиваленту рефракции составила $+0,18 \pm 0,03$ дптр и не зависела от рефракции ($p > 0,05$).

Изучение кровообращения в экстракраниальном отделе позвоночных артерий у школьников с разной степенью и течением приобретенной миопии является целесообразным, поскольку важная роль в патогенезе миопии отводится изменениям гемодинамики, частой патологии шейного отдела позвоночника и вегетососудистым нарушениям, встречающимся у детей школьного возраста с миопией разной степени. С целью выявления нарушений кровообращения в позвоночных артериях (ПА) шейного отдела позвоночника определены количественные показатели кровообращения как линейная систолическая (V_{max} , см/с) и диастолическая скорость (V_{min} , см/с), индекс резистентности (RI), диаметр позвоночной артерии (D, см). Обследование проводили с правой и левой стороны на уровне 1-го сегмента до входа в костный канал (V1) (таблица 2).

Как показывают данные таблицы 2. диаметр ПА в сегментах V1, V2, V3 был в пределах нормы у всех обследованных детей без достоверных отличий с контрольной группой ($p > 0,05$). Асимметрия по диаметру ПА в сегменте V1 выявлена во всех группах исследования: в контрольной группе 5%, с миопией слабой степени 7,8%, с миопией средней степени 13,5% и высокой степени 19,4% соответственно. Таким образом, у детей основной группы с разной степенью и вариантом миопии была характерна существенная асимметрия калибра ПА и более высокая систолическая скорость кровотока в экстракраниальном отделе ПА по сравнению со здоровыми детьми с эмметропией. Нами выявлено, что асимметрия V_{max} в контрольной группе составила 4,13%, у детей слабой, средней и высокой степени миопии 1,8%,

3,2% и 1,83% что соответственно выше на 2,1%;7,3%;2,6% по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2.

Допплерографические показатели кровотока в позвоночных артериях

№	Показатели кровотока	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=143)		
			Миопия слабой ст. (n=47)	Миопия средней ст. (n=58)	Миопия высокой ст. (n=38)
1	D справа(см)	0,40±0,03	0,38±0,03	0,37±0,03	0,36±0,03
2	D слева (см)	0,42±0,06	0,41±0,03	0,42±0,03	0,43±0,03
3	Vmax справа	30,48±4,75	33,65±4,35	34,72±5,72	35,91±7,24
4	Vmax слева	31,74±3,68	34,26±4,87	35,84±7,19	36,57±6,12
5	Vmin справа	10,25±1,09	10,68±1,08	10,76±1,15	10,86±1,97
6	Vmin слева	10,93±1,28	10,14±0,83	10,85±1,90	10,97±1,38
7	RI справа	0,68±0,06	0,71±0,04	0,72±0,07	0,72±0,04
8	RI слева	0,68±0,06	0,69±0,3	0,67±0,05	0,67±0,05

Так же нами выявлено, что у детей с миопией слабой степени дисплазия соединительной ткани в виде сколиоза и кифоза, плоскостопия выявлена почти в 2 раза чаще - у 63,8% (30) детей (рис.1.).

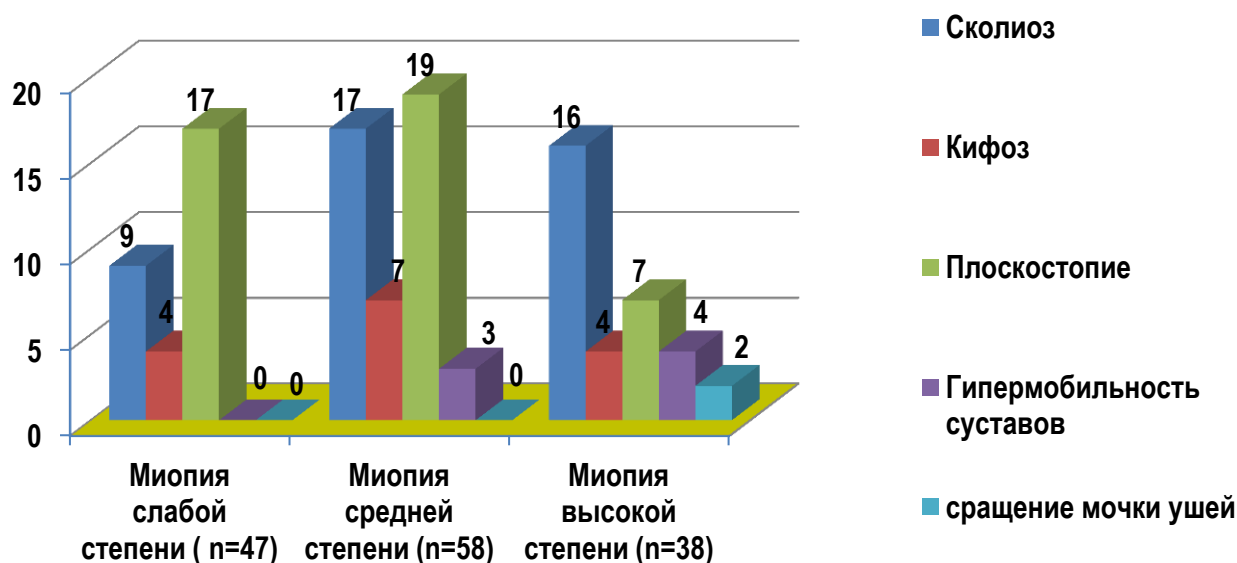


Рис. 1. Частота встречаемости заболеваний соединительной ткани у больных миопией (abs.)

У 79,3% (46) больных с миопией средней степени диагностированы сколиоз, кифоз, плоскостопие, гипермобильность суставов. У пациентов с высокой степенью миопии частота этих нарушений достигала 86,8%.

В патогенезе миопической рефракции значительную роль играют нарушения аккомодации, связанные с изменениями ВНС. Сдвиг баланса ВНС

в сторону ваготонии (преобладание тормозящих влияний), определяемый с помощью индекса Кердо (KI), также рассматривается как неблагоприятный признак прогрессирования миопии. В зависимости от полученных результатов KI в контрольной группе здоровых при определении тонуса ВНС эйтония выявлена у 9 детей (30,0%), ваготонический - у 12 (40,0%) и симпатикотонический - у 9 пациентов (30,0%) (таблица 3).

У детей с миопией слабой степени (47 детей) распределение было следующим: эйтония выявлялась у 23 (48,9 %) больных, ваготония у 18 (38,2%), менее всего встречался симпатический тип- у 6 (12,7%) больных. В соответствии с полученными значениями индекса Кердо, при миопии средней степени из 58 эйтония выявлена у 12 школьников (20,7%), ваготонический тип преобладал у 39 детей (67,2%), симпатотония - только у 7 учащихся (12,0%).

Таблица 3.

Распределение типа ВНС в зависимости от степени миопии у обследованных больных

№	Диагноз		Тип ВНС						Всего	
			Эйтония		Ваготония		Симпатикотония			
			abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
1	Эмметропия		9	30,0	12	40,0	9	30,0	30	17,3
2	Миопия слабой степени (n=47)	врожденная	18	38,3	9	19,1	1	2,13	47	27,2
		приобретенная	5	10,6	9	19,1	5	10,6		
3	Миопия средней степени (n=58)	врожденная	9	15,5	20	34,5	1	1,7	58	33,5
		приобретенная	3	5,2	19	32,7	6	10,3		
4	Миопия высокой Степени (n=38)	врожденная	6	15,8	12	31,6	1	2,63	38	22,0
		приобретенная	2	5,3	12	31,6	5	13,1		
Итого			52	30,1	93	53,7	28	16,2	173	100

При исследовании 38 школьников с миопией высокой степени обнаружено также преобладание тонуса парасимпатической вегетативной нервной системы, которое встречалось в 63,1% (24), в 21% (8) случаев отмечена эйтония, в остальных 6 (15,7%) случаях наблюдалась симпатотония. Нами были изучены средние показатели объема аккомодации у детей с миопией в зависимости от преобладания исходного вегетативного тонуса.

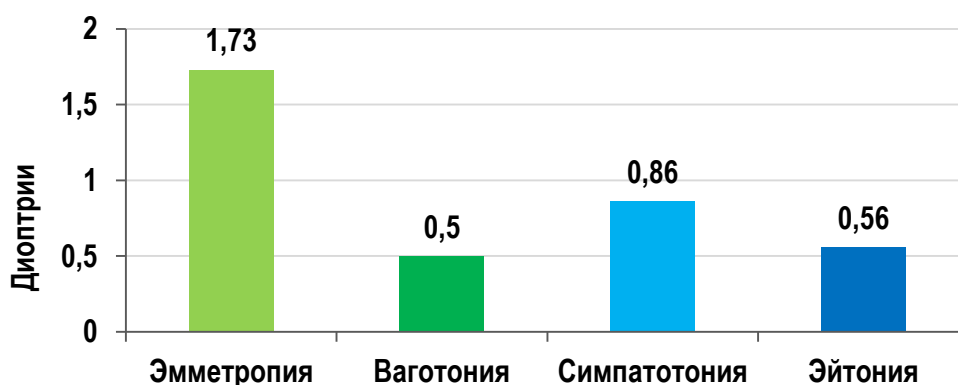


Рис. 2. Показатели объема аккомодации у больных с миопией в зависимости от типа ВНС

При анализе величины объёма аккомодации у больных миопией и при эмметропии в зависимости от тонуса ВНС наблюдалось его снижение во всех группах, однако наибольшее снижение наблюдалась у нормо- (в 1,9 раза) и ваготоников (в 2 раза). Таким образом, факт снижения аккомодационной функции у детей указывает на реальную возможность участия ослабленной аккомодации вдаль в возникновении миопии. Нами проведено наблюдение 143 больных в течение 1 года с целью выявления прогрессирования миопии (таблица 4).

Таблица 4.

Характер прогрессирования миопии у больных в зависимости от тонуса ВНС (abs, %)

№	Группы пациентов	Стабилизация		Медленное прогрессирование		Быстрое прогрессирование		Всего	
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
1	Миопия слабой степени	3	3,6	33	70,2	11	23,4	47	100
	Нормотония	2	8,6	18	78,2	3	13,04	23	48,9
	Ваготония	-	-	11	61,1	7	38,9	18	38,2
	Симпатикотония	1	16,6	4	66,6	1	16,6	6	12,7
2	Миопия средней степени	3	5,1	37	63,8	18	31	58	100
	Нормотония	1	8,3	9	75,0	2	16,6	12	20,6
	Ваготония	1	2,5	23	58,9	15	38,4	39	67,2
	Симпатикотония	1	14,2	5	71,4	1	14,2	7	12,06
3	Миопия высокой степени	4	10,5	23	60,5	11	28,9	38	100
	Нормотония	1	12,5	5	62,5	2	25,0	8	21,0
	Ваготония	2	8,3	14	58,3	8	33,3	24	63,1
	Симпатикотония	1	16,6	4	66,6	1	16,6	6	15,7

Как видно, у 69,9% (93) больных отмечалось медленное прогрессирование, т.е. менее 1 дптр в год, у остальных 24,8% (40) больных миопия прогрессировала более 1 дптр в год, у 10 (6,9%) больных с миопией близорукость не прогрессировала. При анализе распределения больных в зависимости от тонуса ВНС, выявлено, что из 143 больных с миопией, миопов-ваготоников с быстрым прогрессированием заболевания значительно больше (20,9%), чем нормо- и симпатикотоников (4,8% и 2,09% соответственно). У больных с миопией слабой степени медленное прогрессирование миопии отмечено в 70,2%, больше всего наблюдалось у нормотоников в 78,2% и у симпатотоников в 66,6% случаев, тогда как у ваготоников – в 38,9%. В группе больных с миопией средней степени медленное прогрессирование процесса выявлено в 63,7 % случаев, при этом чаще всего встречалось у нормотоников (75%) и симпатотоников (71,4%) и менее всего в группе ваготоников - 58,9%. У больных с миопией высокой степени быстрое прогрессирование отмечалось у 11(32,3%) больных, из них больше всего наблюдалось миопов-ваготоников 8(33,3%), меньше встречались симпатотоники 1 (16,6%) и нормотоники 2 (25%). Увеличение степени рефракции связано непосредственный образом с ростом ПЗО глазного яблока. Так, ПЗО глаза больных миопов-ваготоников был подвержен значительному увеличению, что отражает процесс миопизации (таблица 5).

Таблица 5.

Характер прогрессирования рефракции и ПЗО глаза у больных миопией в зависимости от тонуса ВНС

Группы пациентов	Рефракция, дптр		ПЗО (мм)	
	исход	Через 1 год	исход	Через 1 год
Миопия слабой степени, n=47				
Нормотония (n=23)	-1,2 ± 0,1	1,7 ± 0,2	24,23 ± 0,01	24,46 ± 0,03
Ваготония (n=18)	-1,3 ± 0,3	-2,1 ± 0,1	24,4 ± 0,03	24,9 ± 0,01
Симпатикотония (n=6)	-1,8 ± 0,1	-1,95	24,25 ± 0,02	24,48 ± 0,01
Миопия средней степени, n=58				
Нормотония (n=12)	-3,5 ± 0,2	-4,0 ± 0,1	24,9 ± 0,01	25,13 ± 0,02
Ваготония (n=39)	-3,7 ± 0,4	-4,5 ± 0,2	25,1 ± 0,03	25,8 ± 0,01
Симпатикотония (n=7)	-3,8 ± 0,1	-4,1 ± 0,3	25,2 ± 0,01	25,4 ± 0,01
Миопия высокой степени, n=38				
Нормотония (n=8)	-6,41 ± 0,1	-7,1 ± 0,3	26,1 ± 0,01	26,4 ± 0,02
Ваготония (n=24)	-6,62 ± 0,1	-7,5 ± 0,5	26,2 ± 0,03	26,9 ± 0,04
Симпатикотония (n=6)	-6,83 ± 0,2	-7,1 ± 0,1	26,4 ± 0,01	26,6 ± 0,02

Соразмерность изменений рефракции и ПЗО глаза у больных миопией при нормотонии и симпатикотонии связана с активностью симпатического отдела ВНС, активацией симпатической части цилиарной мышцы, что позволяет аккомодировать для дали, и тем самым снижает «вклад» компонента рефракции в прогрессирование миопического процесса в этих группах.

Таким образом, для больных с миопией с преобладанием ваготонического типа ВНС характерен большой градиент прогрессирования размеров ПЗО глаза с несоразмерным этому увеличением рефракции, что необходимо учитывать при планировании хирургических вмешательств.

В четвертой главе диссертации приводится **молекулярно-генетическая характеристика миопической рефракции**, результаты исследования частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* и rs10735810 гена *VDR* среди больных с миопией. Проведенное нами исследование показало, что частота встречаемости «дикого» аллеля «G» полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* в популяционной выборке лиц узбекской национальности без офтальмопатологии составила 82,3%, а частота мутантного аллеля «Т» – 17,6% (Таблица 6).

Расчет показал, что в группе популяционного контроля теоретически ожидаемая частота гомозиготного генотипа «G/G» составила 0,68 долей единицы (д.е.), гетерозиготного генотипа «G/T» – 0,29 д.е., а гомозиготного по мутантному аллелю генотипа «Т/Т» – 0,03 д.е. Значения наблюдаемой частоты генотипов полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* составили 0,68 д.е. для «G/G», 0,28 д.е. для «G/T» и 0,04 д.е. для «Т/Т».

Таблица 6.

Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* среди больных с миопией различной степени и в контрольной группе

Группа		Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		T		G/G		G/T		T/T	
		*n	%	n	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Основная группа (n=143)	195	68,2	91	31,8	64	45,0	67	47,0	12	8,42
A	Миопия слабой ст. (n=47)	65	69,1	29	30,8	21	44,6	23	48,9	3	6,4
Б	Миопией средней степени (n=58)	79	68,1	37	31,8	26	44,8	27	46,5	5	8,6
В	Миопией высокой степени (n=38)	51	67,1	25	32,9	17	44,7	17	44,7	4	10,5
2	Контрольная группа (n=136)	224	82,3	48	17,6	93	68,4	38	27,9	5	3,7

*n – количество аллелей

В основной группе больных с миопией ожидаемая частота гомозиготного генотипа «G/G» составила 0,46 д.е., гетерозиготного генотипа «G/T»-0,43 д.е., а гомозиготного по мутантному аллелю генотипа «Т/Т» - 0,10 д.е.

Значения наблюдаемой частоты генотипов полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* составили, соответственно, 0,45 д.е. для «G/G», 0,47 д.е. для «G/T» и 0,08 д.е. для «Т/Т».

Полученные результаты говорят о возможном участии полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* в нарушении синтеза коллагена, дисбалансе нормального соотношения $\alpha 1$ и $\alpha 2$ цепей, изменении ультраструктуры коллагена склеры и, соответственно, свойств соединительной ткани органов зрения, лежащих в основе патогенеза миопии. Вместе с тем, исследование показало, что генотип «G/T» не связан со степенью нарушения рефракции. Частота встречаемости «дикого» аллеля «Т» полиморфизма rs10735810 гена *VDR* в популяционной выборке лиц узбекской национальности без офтальмопатологии составила 75,4%, а частота мутантного аллеля «С» – 24,6%. В основной группе больных с миопией частота мутантного аллеля «С» не имела достоверной разницы с контрольным показателем (основная группа – 30,1%; контрольная группа – 24,6%; $\chi^2=2.1$; P=0.1; OR=1.3; 95% CI 0.905-1.91; RR=1.2; 95% CI 0.929-1.60) (Таблица 7).

Таким образом, данные исследования частоты встречаемости аллелей полиморфного гена *VDR* (Т>С) в выборках больных с нарушением рефракции и условно здоровых лиц указывают на отсутствие ассоциации функционально неблагоприятного аллеля «С» как с риском развития миопии, так и с выраженностью нарушения рефракции и степенью миопии.

Таблица 7.

Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs10735810 гена *VDR* среди больных с миопией различной степени и в контрольной группе

Группа		Частота аллелей				Частота распределения генотипов полиморфизма <i>VDR</i>					
		Т		С		Т/Т		Т/С		С/С	
		*n	%	n	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Основная группа (n=143)	200	69,9	86	30,1	68	47,5	64	44,7	11	7,7
A	Миопия слабой степени (n=47)	66	70,2	28	29,7	21	44,6	24	51,0	2	4,2
Б	Миопия средней степени (n=58)	79	68,1	37	31,9	27	46,5	25	43,1	6	10,3
В	Миопия высокой степени (n=38)	55	72,3	21	27,7	20	52,6	15	39,4	3	7,9
2	Контрольная группа (n=136)	205	75,4	67	24,6	76	55,9	53	39,0	7	5,1

Нами были вычислены теоретически ожидаемые частоты генотипов полиморфизма rs10735810 гена *VDR* в условно панмиктической популяции и

проведен анализ соответствия реально наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов по закону Харди-Вайнберга.

Полученные нами данные сравнительного анализа частоты аллелей и генотипических вариантов *VDR* (T>C) у больных миопией и среди лиц популяционного контроля позволяют заключить, что полиморфизм rs10735810 не может являться генетическим предиктором нарушения рефракции.

Для определения эффективности применения изучаемых полиморфизмов rs1107946 и rs10735810 в качестве генетических предикторов нарушения рефракции и степени тяжести миопии нами были рассчитаны критерии прогностической эффективности, а именно, чувствительность (Se), специфичность (Sp) и интегральный показатель прогностической ценности маркера – AUC. Показатели прогностической эффективности полиморфизмов rs1107946 и rs10735810 в качестве генетических предикторов нарушения рефракции и степени тяжести миопии представлены в таблице 8.

Чувствительность обоих исследуемых маркеров оказалась умеренной: показатель Se как предиктора миопии для полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* составил 0,55, а rs10735810 гена *VDR* – 0,52. При этом, если показатели чувствительности полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* для каждого типа миопии не имели особенностей, то rs10735810 гена *VDR* оказался более чувствительным как маркер миопии слабой степени (Se=0,55) и менее чувствительным как маркер миопии высокой степени (Se=0,47).

Таблица 8.

Прогностическая эффективность потенциальных генетических маркеров нарушения рефракции rs1107946 гена *COL1A1* и rs10735810 гена *VDR*

N	Генетический маркер	SE	SP	AUC	OR; 95%CI	*p
rs1107946 гена <i>COL1A1</i>						
1	Миопия	0.552	0.684	0.62	2.3; 1.4-3.24	0.0001
a	Миопия слабой степени	0.551	0.684	0.62	2.1; 1.217-3.56	0.007
б	Миопия средней степени	0.552	0.684	0.62	2.2; 1.326- 3.602	0.002
в	Миопия высокой степени	0.553	0.684	0.62	2.3; 1.29- 4.04	0.004
rs10735810 гена <i>VDR</i>						
2	Миопия	0.520	0.562	0.54	1.3; 0.905-1.91	0.1
a	Миопия слабой степени	0.551	0.560	0.56	1.3; 0.770- 2.186	0.3
б	Миопия средней степени	0.531	0.561	0.55	1.4; 0.89-2.31	0.1
в	Миопия высокой степени	0.470	0.562	0.52	1.2; 0.658-2.073	0.6

Специфичность изучаемых маркеров миопии характеризовалась достаточно высокими значениями для полиморфизма гена *COL1A1*

(Sp=0.68); значения данного показателя для полиморфизма гена VDR были несколько ниже (Sp=0.56). При этом, уровень специфичности rs1107946 для каждого типа миопии не имел различий, тогда как rs10735810 оказался более специфичным как маркер миопии высокой степени (Sp=0,56) и менее чувствительным как маркер миопии слабой степени (Se=0,52). Показатели Se и Sp полиморфизмов rs1107946 гена *COL1A1* и rs10735810 гена VDR в отношении миопии говорит о возможности применения этих маркеров в качестве диагностов и конфирматоров заболевания, выявляющих лиц с предрасположенностью к развитию нарушений рефракции, а также доказывающих наличие патологии и не позволяющих расценивать здорового человека, как больного. Однако необходимо учитывать тот факт, что чувствительность и специфичность rs10735810 гена VDR не только менее выражены – их значимость не подтверждена данными статистического анализа (p=0.1; OR=1.3; 95%CI 0.905-1.91), что исключает применение данного полиморфизма в качестве маркера миопии.

С целью выявления возможности генетического детерминирования изучаемых нами полиморфных генов в отношении развития длины переднезадней оси и степени нарушения рефракции, нами были исследованы: связь средней величины ПЗО с генотипическими вариантами полиморфизмов rs1107946 (-1997 G>T) гена *COL1A1* и rs10735810 (T>C) гена VDR при миопии различной степени. В группе пациентов с миопией высокой степени величина ПЗО также достоверно превышала данный показатель в группе пациентов с миопией средней степени при всех генотипических вариантах rs1107946 (таблица 9.)

Таблица 9.

Значения ПЗО глаз при миопии различной степени в зависимости от генотипа полиморфизма rs1107946 (-1997 G>T) гена *COL1A1*

Миопия, степень	Генотипы rs1107946 (-1997 G>T) гена <i>COL1A1</i>					
	G/G		G/T		T/T	
Лёгкая ст. (n=47)	n=21	44.6%	n=23	51.0%	n=3	4.2%
	24,31±0,04		24,69 ±0,03		24,97 ±0,05	
Средняя ст. (n=58)	n=26	46.5%	n=27	43.1%	n=5	10.3%
	25,01 ±0,04		25,49 ±0,04		25,91 ±0,13	
Высокая ст. (n=38)	n=17	52.6%	n=17	39.5%	n=4	7.9%
	26,08±0,05		26.92±0,09		28.10±0,21	

Сравнительная оценка среднего значения ПЗО глаза (мм) между пациентами с миопией различной степени тяжести при различных генотипических вариантах полиморфизма rs1107946 (-1997 G>T) гена *COL1A1* показала, что в группе пациентов с миопией средней степени

длина глаза достоверно превышала данный показатель в группе пациентов с миопией легкой степени при всех генотипических вариантах rs1107946.

В группе пациентов с миопией высокой степени величина ПЗО также достоверно превышала данный показатель в группе пациентов с миопией средней степени при всех генотипических вариантах rs10735810 (соответственно, генотип «Т/Т»: 26,12 и 25,02 мм, $f=45$, $t=17,18$; $p=0,00001$; генотип «Т/С»: 27,07 и 25,19, $f=38$, $t=19,09$; $p=0,00001$; генотип «С/С»: 28,28 и 25,86 мм, $f=7$, $t=14,21$; $p=0,00001$) (Таблица 10).

Таблица 10.

Значения ПЗО глаз при миопии различной степени в зависимости от генотипа полиморфизма rs10735810 (Т>С) *FokI* гена *VDR*

Миопия, степень	Генотипы rs10735810 (Т>С) <i>FokI</i> гена <i>VDR</i>					
	Т/Т		Т/С		С/С	
Лёгкая ст. (n=47)	n=21	44.6%	n=24	51.1%	n=2	4.2%
	24,31±0,04		24,71±0,03		24,97±0,04	
Средняя ст. (n=58)	n=27	46.5%	n=25	43.1%	n=6	10.3%
	25,02±0,04		25,19±0,04		25,86±0,13	
Высокая ст. (n=38)	n=20	52.6%	n=15	39.5%	n=3	7.9%
	26,12±0,05		27,07±0,09		28,28±0,11	

Сравнительный анализ среднегрупповых значений длины глаза показал, что увеличение ПЗО ассоциировано со всеми генотипическими вариантами изучаемого полиморфизма гена *VDR*. Однако параметрический анализ непрерывных переменных выявил, что наиболее высокий показатель достоверности различий средних значений ПЗО между больными с миопией различной степени имел место в выборках носителей дикого генотипа «Т/Т», а также в выборке носителей гетерозиготного генотипа «С/Т». Обращает на себя внимание разница средних значений ПЗО у больных с миопией легкой и высокой степени – носителей мутантного генотипа «С/С» ($t=28,28$; $p=0,00125$), однако малое число наблюдений (соответственно, $n=2$ и $n=3$) и низкий показатель степени свободы ($f=3$) оставляют ее значимость сомнительной.

Таким образом, выявлена связь полиморфизма *VDR* (rs10735810) с увеличением переднезаднего размера глаза, однако отсутствие достоверной ассоциации с развитием миопии и низкий показатель прогностической эффективности ($AUC=0,54$) не позволяют считать полиморфизм rs10735810 гена *VDR* маркером нарушения рефракции. Также выявлена ассоциативная связь мутантного аллеля «Т» и гетерозиготного генотипа полиморфизма *COL1A1* (rs1107946) с риском развития миопии ($OR=2,3$) и увеличением переднезаднего размера глаза, что свидетельствует о роли данного

полиморфного гена в формировании коллагеновых структур глаза и патогенезе развития миопии.

Исходя из вышеизложенных, нами разработан алгоритм прогнозирования развития и прогрессирования миопии у детей и подростков, основанный на клинических, гемодинамических и молекулярно-генетических методов исследования, который позволит определять риск развития и прогрессирования заболевания, проводить эффективные профилактические мероприятия. Получено свидетельство об официальной регистрации программы ЭВМ № DGU 05845 от 29.11.2018 г. «Способ прогнозирования прогрессирования миопии».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертационной работе на тему: «Прогнозирование развития и прогрессирования миопии на основе клинических и молекулярно-генетических исследований» могут быть сделаны следующие выводы:

1. У больных с миопией различной степени тяжести выявлены анатомо-функциональные нарушения в виде более выраженной асимметрии диаметра позвоночных артерий шейного отдела и линейной систолической скорости кровотока в них, высокая частота поражения в детской популяции различных тканей с высоким содержанием коллагена, а также существенное снижение аккомодационной функции органа зрения.

2. Для больных с миопией с преобладанием ваготонического типа ВНС характерен большой градиент прогрессирования размеров ПЗР глаза с несоразмерным этому увеличением рефракции, что необходимо учитывать при планировании хирургических вмешательств.

3. Выявлена предрасполагающее действие аллельного варианта T полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1*, (ассоциирующие с качественным изменением коллагена), на формирование миопии. У носителей неблагоприятных генотипов G/T и T/T риск развитие заболевания достоверно увеличивается от 2.3 до 3.1 раза выше чем, у носителей генотипа G/G ($\chi^2 > 3.8$; $P < 0.05$). К тому же показана протективная роль G/G генотипа в отношении формирования миопии.

4. Статистически значимых различий в распределении частот аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs10735810 гена *VDR* между группой пациентов с миопией и контрольной выборкой не выявлено ($P > 0.05$). Самостоятельная роль данного гена детерминанта в развитии миопии незначим.

5. Установлено высоко достоверное межгенное взаимодействие комбинаций неблагоприятных генотипических вариантов rs10735810 гена *VDR* rs1107946 гена *COL1A1* в детерминации риска развития миопии. Риск развития слабости мышечного аппарата аккомодации глаз у носителей данных генотипических вариантов повышается от 2.4 до 11,5 раза в

зависимости от стадии заболевания (OR=2.4, OR=11.5 при $\chi^2 > 3.8$; $P < 0.05$).

6. Разработанный алгоритм прогнозирования развития и прогрессирования миопии на основе клинических, гемодинамических и молекулярно-генетических методов исследования позволит определять риск развития заболевания и проводить эффективные профилактические мероприятия.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.28.12.2017.Tib.59.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE
ANDIZHAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

IKRAMOV OTABEK AZIZBEKOVICH

**PREDICTION OF THE DEVELOPMENT
AND PROGRESSION OF MYOPIA BASED ON CLINICAL
AND MOLECULAR GENETIC STUDIES**

14.00.08 – Ophthalmology

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

TASHKENT – 2019

The theme of the philosophy doctor (PhD) dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2018.1.PhD/Tib555

The philosophy doctor (PhD) dissertation has been prepared at the Andizhan state medical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council www.tdsi.uz and on the website of «Ziyonet» information and educational portal www.ziyonet.uz

Scientific lider:

Karimova Muyassar Hamitovna
doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Makkaeva Sakinat Magomedovna
doctor of medical sciences, professor

Kasimova Munirahon Sadikdjanovna
doctor of medical sciences, professor

The leading organization:

S.n. Fedorov NMRC "MNTK "Eye microsurgery"

Defence will take place « _____ » _____ 2019 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.28.12.2017.Tib.59.01 at the Tashkent state dental institute (address: 100047, Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str. 103. Phone: (+998971) 230-20-65; fax: (+998971) 230-47-99; e-mail: tdsi2016@mail.ru).

Dissertation is registered in Information - resource centre of Tashkent state dental institute, registration number № _____, The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: (Address: 100047, Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str. 103. Phone: (+998971) 230-20-65).

Abstract of dissertation sent out on « _____ » _____ 2019 year

(mailing report № _____ on « _____ » _____ 2019 year)

J.A. Rizaev

Chairman of scientific council on award
of scientific degree of doctor of sciences,
MD

L.E. Khasanova

Scientific secretary of the scientific council on award
of scientific degree of doctor of sciences,
MD, docent

Kh. M. Kamilov

Chairman of scientific seminar under scientific council
on award of scientific degree of doctor of sciences,
MD, professor

INTRODUCTION (abstract of the doctoral dissertation)

The aim of research work: development of new criteria for predicting the development and progression of myopia based on clinical and molecular genetic studies.

The object of the research work were results of examination and observation the 143 children and adolescents with myopia were treated in the Andijan regional children's multidisciplinary medical center for the period from 2016 to 2018. The sampling consisted of 143 children and teenagers (286 eyes): 88 girls (176 eyes) and 55 boys (110 eyes) aged 7–18 who made up the main group. The average age of the subjects was (11.8 ± 0.25) years. The control group for the clinical stage consisted of 30 children and adolescents (60 eyes) aged 7–18 years with emmetropia, and for molecular genetic studies, venous blood samples were taken from 136 voluntary donors without an ophthalmopathology.

The scientific novelty of the research work is as follows:

A complex of anamnestic and clinical laboratory studies has been developed, allowing to predict the possible development and progression of myopia.

A comprehensive clinical and functional and molecular genetic evaluation of the results.

The frequency of prevalence of polymorphisms of genes and their metabolisms among children with Uzbek myopia was studied for the first time.

The pathogenetic significance of the above mentioned candidate genes in the formation and progression of myopia was evaluated.

Developed criteria for predicting the development and clinical course of myopia.

Implementation of the research results. According to the results of a scientific study on the study and forecasting of the development and progression of myopia in children: methodical recommendations “A method for predicting the progression of myopia degree” were developed, which was introduced into the practice of health care assessing the progression of myopia, taking into account the tone of the ANS, introduced into the practice of health care (certificate of the Ministry of Health No. 8 nr / 219 dated June 03, 2019).

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, and list of cited literature. The volume of the text material is 115 pages.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results on predicting the development and progression of myopia in children based on clinical and molecular genetic studies:

methodological recommendations “Method for predicting the progression of the degree of myopia” were approved (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 nr / 218 of June 03, 2019). Guidelines allowed the prediction of myopia as a result of circulatory disorders in the vertebral arteries, pathologies of the cervical vertebrae, hemodynamic changes and vegetovascular disorders in the pathogenesis of myopia progression;

methodological recommendations “Method for assessing the progression of myopia taking into account the tone of the ANS” were approved (Conclusion of the

Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 nr / 218 dated June 03, 2019). Methodical recommendations allowed the prevention of the disease by planning operations for the progression of myopia in patients with the prevalence of the vagotonic type of the autonomic nervous system of a disproportionate increase in refraction, the parameters of the progression of PZR.

The obtained scientific results on predicting the development and progression of myopia in children on the basis of clinical and molecular genetic studies have been introduced into the practice of healthcare, in particular, the Republican Clinical Ophthalmology Hospital, the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Eye Microsurgery, and the clinical practice of the ASMI and Andijan Clinic Regional Children's Diversified Medical Center (opinion of the Ministry of Health No. 8 n / a / 138 of June 14, 2019 years).

The implementation of the obtained scientific results made it possible to speed up and improve the quality of diagnosis, optimize the choice of treatment tactics for patients with progressive myopia, and prevent the development of serious complications.

Testing the results of the research. The results of this study were discussed at 7 scientific and practical conferences, including 4 international and 3 republican.

Publication of research results. On the topic of the dissertation, 14 scientific papers were published, of which 4 journal articles in scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations, 3 in national and 1 in foreign publications.

The structure and amount of the dissertation. The dissertation consists of introduction, four chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 115 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Икрамов О.А., Бабаев К.Т., Ниязова З.А. Анализ распространенности миопии в зависимости от наследственности //Терапевтический вестник Узбекистана - Ташкент, 2016.- №3.-С.142-145.(14.00.00, №7).

2. Икрамов О.А., Каримова М.Х., Ниязова З.А. Обзор литературы по изучению значения молекулярных генов и их метаболизма в развитии и прогрессировании миопии // Терапевтический вестник Узбекистана - Ташкент, 2016.- №3.-С.145-147.(14.00.00, №7).

3. Икрамов О.А., Бобоев К.Т. Развитие фундаментальных исследований в области генетических маркеров в патогенезе миопии // Инфекция, иммунитет и фармакология - Ташкент, 2016.-№5,-С.65-69. (14.00.00, №15).

4. Ikramov O.A., Karimova M.H., Boboev K.T., Ikramov A.F., Ibragimov Z. Analysis of polymorphism association RS 1107946 COL1A1 gene with risk of myopia development //European science Review. - Vena, Austria.-2018.№ 5-6.-P.153-156; (14.00.00.№19).

II. Бўлим (II часть; II part)

5. Каримова М.Х., Икрамов О.А., Икрамов А.Ф., Тошбоев Ш.О. «Способ прогнозирования прогрессирования степени миопии» Методические рекомендации. – Ташкент 2019.-13 с .

6. Каримова М.Х., Икрамов О.А., Икрамов А.Ф., Тошбоев Ш.О. «Способ оценки прогрессирования миопии с учетом тонуса ВНС» Методические рекомендации. – Ташкент 2019.-12 с.

7. Каримова М.Х., Икрамов О.А. «Способ прогнозирования прогрессирования миопии». Свидетельство об официальной регистрации программы ЭВМ № DGU 05845. 29.11.2018 г.

8. Икрамов О.А., Каримова М.Х. Профилактика развития миопии у школьников //Международная конференция. Точка зрения. Восток-Запад. - РФ, 2016.- Выпуск 2. -С.144-146.

9. Икрамов О.А., Каримова М.Х., Икрамов А.Ф. Профилактика спазма аккомодации у детей // Международная конференция. Точка зрения. Восток-Запад. - РФ, 2016.- Выпуск 3. -С.133-136.

10. Каримова М.Х., Икрамов О.А., Бобоев К.Т. , Икрамов А.Ф. Определение полиморфизма A/G гена VDR с риском развития миопии// Точка зрения. Восток-Запад. - РФ, 2019.- Выпуск 1. -С.74-77.

11. Каримова М.Х., Икрамов О.А., Бобоев К.Т., Икрамов А.Ф. Определение полиморфизма A/G гена VDR с риском развития миопии//International conference. Science, research, development. – США, 2019.- №16/7. -С.185-187.

12. Karimova M.Kh., Ikramov O.A., Boboev K.T., Ikramov A.F. Analysis of association of polymorphism of the COL1A1 RS 1107949 gene with the development of myopia // International conference. Science, research, development. – Serbia, 2019.- №17. -P.69-70.

13. Икрамов А.Ф., Икрамов Д.А., Икрамов О.А. Применение фактических ИОЛ при миопии высокой степени //“Профилактическая медицина: сегодня и завтра” Научно - практическая конференция. - Андижан, 2018. - С. 416.

14. Икрамов О.А., Икрамов А.Ф., Абидова Н.А. Исследование частоты встречаемости полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 среди больных миопией //Профилактическая медицина: сегодня и завтра. Научно - практическая конференция. - Андижан, 2019. - С. 445.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100. Буюртма № 88.

Гувоҳнома reestr № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.