

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013.Тib.19.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**УСМАНОВА ДУРДОНА ДЖУРАБАЕВНА**

**МИЯ СУРУНКАЛИ ИШЕМИЯСИ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ  
НЕЙРОТРОФИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК,  
ГЕМОДИНАМИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология  
14.00.25 – Клиник-лаборатор ва функционал диагностика  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2016**

**Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторской диссертации**  
**Content of the abstract of doctoral dissertation**

Усманова Дурдона Джурабаевна Мия сурункали ишемияси патогенезининг нейротрофик механизмлари ва клиник-иммунологик, гемодинамик хусусиятлари.....	3
Усманова Дурдона Джурабаевна Клинико-иммунологические, гемодинамические особенности и нейротрофические механизмы патогенеза хронической ишемии мозга.....	29
Usmanova Durдона Djurabaevna Clinical-immunological, hemodynamic features and neurotrophic mechanisms of pathogenesis of the chronic cerebral ischemia.....	55
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works .....	79

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013.Тib.19.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**УСМАНОВА ДУРДОНА ДЖУРАБАЕВНА**

**МИЯ СУРУНКАЛИ ИШЕМИЯСИ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ  
НЕЙРОТРОФИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК,  
ГЕМОДИНАМИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология  
14.00.25 – Клиник-лаборатор ва функционал диагностика  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2016**

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №30.09.2014/Б2014.3-4.Тиб55 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

Докторлик диссертациясининг тўла матни Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги фан доктори илмий даражасини берувчи 16.07.2013.Тиб.19.01 рақамли илмий кенгаш веб-саҳифасида [www.tipme.uz](http://www.tipme.uz) манзилига жойлаштирилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) веб-саҳифада [www.tipme.uz](http://www.tipme.uz) ва “ZiyoNet” таълим-ахборот тармоқларига ([www.zionet.uz](http://www.zionet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчилар:**

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

**Арипов Абдумалик Нигматович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Липатова Людмила Валентиновна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Рахимбаева Гульнора Саттаровна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Хайбуллина Зарина Руслановна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

И. П. Павлов номидаги Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети  
(Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.19.01 рақамли илмий кенгашнинг « » \_\_\_\_\_ 2016 й. соат \_\_\_\_\_ да мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100007, Тошкент ш., Мирзо-Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел./факс: (99871) 268-17-44, e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

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

Диссертация автореферати 2016 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2016 йил \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Д. М. Сабиров**

Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н.Н. Убайдуллаева**

Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш котиби, тиббиёт фанлари номзоди, доцент

**Б. Г. Гафуров**

Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Ҳозирги кунда дунёда цереброваскуляр касалликлар (ЦВК) асосий ўлим сабаблари орасида иккинчи ўринни эгаллайди. Бугунги кунда ЦВК билан жаҳонда тахминан тўққиз миллион аҳоли касалланган. Улар ичида етакчи ўринларни инсультлар ташкил этиб, ҳар йили касалланиш 5,6 то 6,6 миллионгача кузатилади ва улардан йилига тахминан 4,6 миллион инсонлар ҳаётдан кўз юмади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг маълумотларига кўра, инсульт билан касалланиш даражаси ҳар минг аҳолига нисбатан 1,5-7,4 бўлиб, барча инсультларнинг ўткир босқичида ўлим кўрсаткичи тахминан 35% ни ташкил этади, касалликнинг биринчи йил якунидаёқ яна 12-15% га ортади. Шу билан бирга инсультнинг асоратлари ижтимоий аҳамиятга эгадир, у ногиронлик ҳамда меҳнат қобилиятини йўқотиш билан боғлиқ. Маълумотларга кўра, бирламчи ногиронликнинг сабаблари ичида инсульт биринчи ўринни эгаллайди, чунки атиги 20% тирик қолган беморлар касалликдан олдинги ижтимоий ва меҳнат қобилиятига қайтади. Бу эса иқтисодий катта зиён етказиши, чунки даволаниш, тиббий реабилитацияга сарф-ҳаражатлар ортади ва ишлаб чиқариш соҳасида йўқотишлар кузатилади. ЦВК ичида сурункали мия ишемияси (СМИ) инсульт ривожланиш хавфининг асосий омили ҳисобланади ва кейинчалик бундай беморларда неврологик ва психик бузилишлар аста-секинлик билан ривожланишига олиб келади<sup>1</sup>.

Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти маълумотларига кўра, ҳозирги кунда кекса ёшдаги аҳоли сони ортиб бормоқда ва умумий аҳолининг 10-14% ни ташкил этади, асрнинг йигирманчи йилларига бу кўрсаткич икки баробар ортиши мумкин. Бу эса демографик қариш ва жамиятга демографик босим ҳисобланиб, соғлиқни сақлаш ва ижтимоий ҳаражатларини қайта кўриб чиқишни тақозо этади. Кекса ёш популяциясига хос бўлган артериал гипертензия ва атеросклерозни ёндош касалликлар билан биргаликда келиши СМИни жадаллашувига олиб келади. Буларни эътиборга олган ҳолда, СМИнинг оқибатларини прогношлаш, хавф омилларини аниқлаш, гемодинамик, морфологик, иммунологик ва биокимёвий ўзгаришларини чуқур ўрганиш, индивидуал даво чораларини ишлаб чиқиш, алгоритминини яратиш, консерватив даво усулларини самарадорлигини ошириш имкониятини беради.

СМИ билан касалланишни камайтириш, даволаш муолажаларини такомиллаштириш, беморларни ҳаёт сифати кўрсаткичинини ошириш, артериал гипертензия ва атеросклероз негизида келиб чиққан СМИ ривожланишининг молекуляр асосини янада чуқурроқ тадқиқ этиш ва даволашни консерватив усулларини такомиллаштириш орқали эришиш мумкин. Бунда, нейропротекция асосларини ишлаб чиқишда уларнинг молекуляр механизмларини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга.

<sup>1</sup> [www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/)

Ҳозирги кунда СМИни даволашда қўлланиладиган микроциркуляцияни яхшиловчи, метаболик, холинергик ва бошқа препаратлар патогенетик механизмларига асосланмаган ва бу полипрагмазияга олиб келмоқда. Мия қон айланишининг ўзига хос хусусиятларини инобатга олган ҳолда, ҳамда артериал гипертензия ва атеросклерозда уларнинг ўзига хос ўзгаришларини ҳисобга олиб, давога дифференциал ёндашув усулларини ишлаб чиқишни талаб қилади. Шу мақсадда нейротрофик (кортексин) ҳамда антихолинэстераза (нивалин) препаратларини даво муолажаларига СМИ генезини эътиборга олган ҳолда киритилиши самаралидир.

СМИ билан оғриган беморларда клиник, гемодинамик, нейровизуал, иммунологик, биокимёвий текширувлар ва патогенетик даво чораларини ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотлар долзарб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорида белгиланган вазифаларни муайян даражада амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.** СМИнинг патогенетик аспектларини ўрганишга қаратилган илмий-тадқиқот ишлари жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Hospital Universitario Infanta Cristina (Испания), Carlo Besta Neurological Institute (Италия), University of Uppsala, Department of Public Health (Швеция), Department of Neurology (Хитой), Royal North Shore Hospital (Австралия), Россия Фанлар академияси ҳузуридаги Н.П. Бехтерева номидаги одам мияси институти (Россия Федерацияси)да олиб борилмоқда.

СМИни ташхислаш ва даволашга оид жаҳонда олиб борилган илмий-тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, куйидаги илмий натижалар олинган: артериал гипертензия ва атеросклерознинг жамият ҳаётининг ижтимоий ва иқтисодий соҳаларига сезиларли салбий таъсир кўрсатувчи когнитив етишмовчиликни шаклланишидаги иштироки тасдиқланган (Hospital Universitario Infanta Cristina, Испания); СМИни ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари такомиллаштирилган (Carlo Besta Neurological Institute, Италия); 4964 СМИли беморларни даволашда қўлланиладиган гипотензив дори воситалари когнитив бузилишларни ишонарли камайтирилганлиги илмий жиҳатдан асосланган (Department of Public Health, Швеция); ангиотензинангибирувчи фермент ингибитори (ААФИ) кальций антагонистлари билан биргаликда қўлланилиши 50% ҳолатда деменцияни ривожланишини камайтирган (Department of Neurology, Хитой); илгари мия қон айланиши бузилишини бошидан кечирган 6105 та бемор периндоприл препарати ва уни индопамид билан биргаликда қўллаш билан ўтказилган фаол гипотензив терапия инсульдандан кейинги деменция ва

когнитив бузилишларнинг ривожланиш хавфини сезиларли пасайтириши исботланган (Royal North Shore Hospital, Австралия); диуретиклар билан даво муолажаларини ўтказилганда беморларда когнитив функцияларнинг бузилиши сақланиб қолинганлиги тасдиқланган (Н.П. Бехтерева номли одам мияси институти, Россия Федерацияси).

Бугунги кунда СМЙси патогенезининг нейротрофик механизмлари ва клиник-иммунологик, гемодинамик хусусиятлари бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: СМЙ патогенези ва клиникасини аниқлашнинг дифференциал ёндашувларини чуқурлаштириш; ташхислаш усулларини такомиллаштириш; касалликнинг жадаллашувида нейротрофик омилларнинг ролини аниқлаш; дифференциал даволаш тактикасини такомиллаштириш ва СМЙнинг салбий оқибатларини олдини олиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Цереброваскуляр касалликларнинг патогенези ҳақидаги замонавий тасаввурлар мия ишемиясида трофик таъминлашнинг етишмовчилиги ва аутоиммун реакцияларнинг ривожланиши билан кечувчи нерв тўқимасидаги микроциркуляция ҳамда хужайра жараёнлари бузилишларининг ҳал қилувчи роли кўрсатилган.

Б.Г. Гафуров, З.Р. Ибодуллаев, Ё.Н. Маджидова, Э.М. Мирджураев, Г.С. Рахимбаева ва Ш.Ш. Шамансуровларнинг изланишларида инструментал текширувлар фақатгина кучли ривожланган атеросклеротик жараёнлар ёки гипертоник касалликнинг охириги босқичларидаги кузатиладиган миядаги ўзгаришларни кўрсатиши мумкинлигини исботлаган.

Шунинг учун ҳам кейинги йилларда В.И. Скворцова ва А.А. Скоромецлар томонидан бош миядаги патологик жараёнларнинг ривожланганлик даражасини баҳолаш учун тиббиёт амалиётига тез-тез янги иммунологик ва биокимёвий усуллар татбиқ этилмоқдаки, улар ташхисий ахборотнинг асосий қисмини таъминлайди ва касаллик кечишининг эрта даврларида биологик нуқсонларни аниқлашда энг истикболли бўлиб, уларнинг профилактикасида муҳим аҳамият касб этади.

Мия функциялари бузилишининг энг кенг тарқалган сабабчиси бўлмиш церебрал ишемия иммун ўзгаришлар билан бирга кечишини Е.И. Гусев, О.С. Левин, М.Ю. Максимова, Ю.А. Морозова, Е.В. Нечунаева, Н.Н. Яхно каби олимлар ўз тадқиқотларида таъкидлаб ўтишган. Уларнинг кўрсатишича, ишемик жараён цитокинлар (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6)нинг кўп миқдорда ҳосил бўлишига олиб келади. Ўз навбатида цитокинлар гипофизнинг олдинги бўлагига бевосита таъсир этиб, нерв ва иммун тизимлари орасидаги алоқани таъминлайди ва гипоталамо-гипофизар тизим функциясини бошқаради.

Хорижлик олимлар D. Amantea, А.М. Vuga, S. Erbay, T.D. Fargларнинг маълумотларига қараганда, ҳозирда илм соҳасида эришилган ютуқлар, нейровизуаллашнинг янги усулларини ишлаб чиқиши ва такомиллаштирилиши, уларни клиник амалиётга татбиқ этилиши миянинг сурункали жадаллашувчи томирли касалликлари патогенези, клиникасини ўрганиш ва дифференциал-ташхис омилларини ишлаб чиқишга катта ҳисса қўшган, нерв тизими мазкур патологиясининг гетероген характерини

исботланган.

СМИ замонавий тадқиқотларининг долзарблиги, унинг кенг тарқалганлиги нуқтаи-назаридан шубҳа туғдирмайди. Шу муносабат билан, бугунги кунда бевосита юрак-томир, нерв ва иммун тизими функциялари, миянинг интегратив функцияларини бошқаришга бевосита жалб этилган цитокинлар, нейротрофик S100P оқсили, шунингдек асосий миелин оқсили (АМО) каби омиллар республикамизда ўрганилмаган.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг илмий-тадқиқот режасининг №010900112 «Ички тиббиёт ва МНС: патогенези, ташҳислаш, коррекция усуллари ва профилактикаси» мавзусидаги лойиҳаси доирасида (2009-2013 йй.) амалга оширилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** сурункали мия ишемияси кечиши ва жадаллашувида иммунологик, гемодинамик ва нейротрофик механизмларининг ролини аниқлаш, даволаш тактикаси ҳамда ташҳислаш ва прогнозлаш усулларини такомиллаштиришдан иборат.

Белгиланган мақсадга эришиш учун қуйидаги **тадқиқот вазифалари** қўйилган:

касаллик ривожланишининг асосий патогенетик омиллари (артериал гипертензия ва атеросклероз)га мос равишда сурункали мия ишемияси билан оғриган беморларнинг клиник тавсифини баҳолаш;

сурункали мия ишемияси билан оғриган беморларда брахиоцефал томирларни ультратовушли (доплерографик ва дуплекс) ва бош мияни невровизуал текширувларини ўтказиш;

касалликнинг ривожланишига олиб келувчи асосий сабабга мос равишда СМИ билан оғриган беморлар қон зардобидида иммунологик кўрсаткичлар (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) ва уларнинг ролини баҳолаш;

сурункали мия ишемияси билан оғриган беморлар қон зардобидида нейротрофик S100 оқсили ва асосий миелин оқсилини текшириш аҳамиятини аниқлаш;

миянинг сурункали ишемияси билан беморлар ҳолатини баҳолашнинг ташҳисий ва башорат омиллари алгоритминини ишлаб чиқиш;

патогенетик асосланган текширув усуллари асосида иммун-патобио-кимёвий механизмларга таъсир кўрсатувчи нейротроп дори воситаларини қўшиш билан сурункали мия ишемияси билан оғриган беморларни терапевтик юритиш тактикасини оптималлаштириш.

**Тадқиқот объекти** сифатида I-II босқичдаги миянинг сурункали ишемияси билан оғриган 39 дан 74 ёшгача бўлган 244 беморни комплекс текшириш натижаларига асосланган. Когнитив доира функциялари бузилишларини адекват баҳолаш учун тадқиқотга 30 та амалдаги соғлом кишилар киритилди.

**Тадқиқот предмети** беморларнинг қон ва қон зардобиди, доплерограммаларини, МРТ-томограммалари, ВАШ шкаласи, Шульте синамаси, Бурдон тести, 10 та сўзни эслаб қолиш тести, MMSE анкетаси



кўрсаткичларининг тавсифлари.

**Тадқиқот усуллари.** Диссертация тадқиқотлари умумқабул қилинган СМИни диагностикаси ва даволаш стандартлари, клиник-неврологик, церебрал томирларнинг ультратовушли доплерографияси (УТДГ), бош миянинг магнит-резонанс томографияси (МРТ), иммунологик, биокимёвий ва статистик усуллари асосида олиб борилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

турли генезли (гипертоник ёки атеросклеротик) СМИни дифференциал ташхислашда клиник-инструментал, патобиокимёвий ва иммунопатологик кўрсаткичларнинг прогностик аҳамиятлилиги ташхис сезгирлиги, ташхис хусусийлиги, олдиндан билишлик ва ташхис самарадорлиги асосида исботланган;

ультратовуш ва нейровизуализация усуллари ёрдамида СМИсида кузатиладиган органик ўзгаришларининг генезига боғлиқ ўзига хос хусусиятлари исботланган;

СМИни эрта ташхислаш ва прогнозлашда цитокинлар ҳамда нейроспецифик оксилларни қўллаш асосланган ва улардан касалликни патогенезини ташхислашда фойдаланиш мумкинлиги исботланган;

СМИни гипертоник генезида антихолинэстеразали терапия, атеросклеротик генезида эса нейропептидли даво муолажаларининг самарадорлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қуйидагилардан иборат:

касалликнинг ривожланиш генезига мос равишда СМИни дифференциал ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилган;

касаллик генезини ҳисобга олган ҳолда СМИни даволашга дифференциал ёндошув юқори иқтисодий самарадорликка эга: стационарда даволаш муддати 4 кунга қисқарган, когнитив ўзгаришлар камайган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги изланишларнинг замонавий услуб ва воситалардан фойдаланган ҳолда ўтказилганлиги, ташхислаш ва даво муолажалари тасдиқланган стандартлар асосида амалга оширилганлиги, рақамларга олинган кўрсаткичлар математик статистика усуллари билан ишлов берилганлиги, назарий ва амалий тадқиқотларнинг ўзаро адекватлиги, амалиётга жорий қилинганлиги билан исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Ўзбекистонда СМИни эрта ташхислаш ва ривожланиш патогенезини аниқлаш, замонавий лаборатория ҳамда инструментал текширувлар асосида касалликни жадаллашувини назорат қилиш, касалликнинг кечишини башоратлаш, даволаш самарадорлигини баҳолаш ва даволашда индивидуал ёндошувни янада такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган алгоритм ва прогностик жадвал асосида СМИ билан оғриган беморларни стационар ва амбулатор юритиш, даво муолажаларини 4-5 кунга қисқаришига, сарф-ҳаражатларни камайтиришга ва асоратларни олдини олишида

эришилганлигидан иборат.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** СМИ билан оғриган беморларни дифференциал даволаш усуллари бўйича илмий натижалар асосидаги «Сурункали бош мия ишемиясини генези асосида дифференциал даволашга ёндошиш» мавзусидаги услубий тавсиянома соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббий марказ ва Урганч тумани тиббиёт бирлашмаси неврология ва терапия бўлимларининг даво-маслаҳат амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 26 ноябрдаги 8Н/19-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши вақтинча меҳнатга лаёқатсизлик муддати йилига ўртача 40 нафар бемор ҳисобига 4,6 млн. сўмга, бир кунлик жой ўрни 23 минг сўмни ташкил этган ҳолда даволаниш муддатининг 4 кунга қисқариши, шунингдек, анъанавий даволанишдан фарқ қилган ҳолда тез қайта тикланиш ҳисобига даволаниш қийматини (СМИнинг гипертоник генезли тури учун), СМИнинг учинчи босқичига ўтиш муддатини узайтириши, йилда 40 нафар бемор ҳисобига инвалидлик ҳаражатларини 701,8 млн. сўмга камайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларнинг апробацияси.** Тадқиқот натижалари ҳар йили ТошВМОИнинг кўриқдан ўтказиш комиссияси томонидан апробациядан ўтказилиб, ижобий баҳоланган, ҳисоботлар институтнинг Илмий кенгаши ва терапевтик факультетнинг муаммолар ҳаётида муҳокама қилинган. Шунингдек, 19 та илмий-амалий конференцияларда апробациядан ўтган, жумладан, 18 та халқаро миқёсдаги - «Achievement of high school – 2011» (Белгород, 2011), 16<sup>th</sup> Congress of the European federation of neurological societies (Stockholm, Sweden, 2012), «Неврологиянинг долзарб масалалари» (Тошкент, 2012), «Инновации в клинической неврологии» (Зеленогорск, 2013), «Актуальные вопросы неврологии» (Ташкент, 2013), «Безопасность лекарственных средств и рациональная фармакотерапия» (Киев, 2013), «XXI World Congress of Neurology» (Vienna, Austria, 2013), «Нейродегенеративные и хронические сосудистые заболевания нервной системы» (Ташкент, 2013), 20<sup>th</sup> World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders (Geneva, Switzerland, 2013), «Иммунология – междисциплинарные проблемы» (Ташкент, 2014), Ўзбекистон неврологларининг 5-съезди (Тошкент, 2014), «Joint Congress of European Neurology» (Istanbul, Turkey, 2014), «Актуальные проблемы неврологии» (Алматы, 2014), «Фармацевтическое образование, наука и производство – ориентир на стратегию «Казахстан-2020» (Чимкент, 2014), «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины» (Самарканд, 2014), «Современные унифицированные подходы к диагностике и лечению заболеваний нервной системы» (Урганч, 2014), «Диагностика и лечение заболеваний нервной системы у взрослых и у детей в современных условиях» (Ташкент, 2015), «Кайшибаевские чтения» (Алматы, 2015).

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 41 илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари

асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 194 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зурурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари ҳамда объект ва предметлари тавсифланган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияси тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий ахамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Артериал гипертензия ва атеросклероз фонида келиб чиққан СМИнинг патофизиологик механизмлари**» деб номланган биринчи бобда мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Шунингдек, мия сурункали ишемиясининг клиник-функционал хусусиятлари муаммолари, бош миянинг сурункали ишемиясида иммунологик ва нейротрофик омилларнинг ўзига хос хусусиятлари, артериал гипертония ва атеросклероз фонида бош миянинг сурункали ишемиясини даволаш бўйича илмий ахборотлар шарҳи баён этилган ва мазкур муаммонинг хал этилмаган ва аниқлаштиришни талаб этувчи аспекти ёритилган.

Диссертациянинг «**Беморларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган услублар**» деб номланган иккинчи бобда тадқиқот материаллари ва усуллари баёни келтирилган. Клиник текширувлар 2010-2014 йй. давомида 6-шаҳар клиник шифохонаси неврология бўлими (138 бемор), «Ўзбекистон темир йўллари» Давлат Акционерлик Темир йўллари компанияси Марказий клиник шифохонаси (24 бемор) ва Тошкент шаҳар 56-сонли оилавий поликлиникасида (82 бемор) ўтказилди. Текширувга 39-74 ( $55,3 \pm 0,5$ ) ёшдаги СМИнинг I-II босқичидаги 244 шахс киритилган бўлиб, улардан 84 (34,4%) тасини эркаклар ва 160 (65,6%) тасини аёллар ташкил қилди. Беморларнинг бир қисми стационар шароитида (162 бемор) текширувдан ўтказилди, қолган қисми (82) дастлаб текширувдан ўтиб, сўнгра амбулатория шароитида кузатувда бўлди. Назорат гуруҳини саломатлигига шикоятчи бўлмаган СМИнинг объектив кўринишларисиз 30 (10,9%) амалда соғлом (ўртача ёши  $52,2 \pm 0,9$  бўлган) кишилар ташкил этди.

Ташҳис бош миянинг томир касалликлари таснифига (Шмит Е.В., 1985) асосан қўйилди ва у саломатлик билан боғлиқ касалликлар ва муаммолар Халқаро статистик таснифи (10 қайта кўриб чиқилган, 1995) бўйича «сурункали мия ишемияси»га мос келади. Ўзбек олимлари Б.Г. Ғофуров ва Ё.Н. Маджидоваларнинг тавсияларига кўра, мазкур патология қуйидагича тавсифланади: ЎзР ССВ УМСда тасдиқланган ва 2008 йил Ўзбекистон неврологларининг 4-съездида қабул қилинган «Мия томирларининг атеросклерози фонида II босқич СМИ, дисциркулятор энцефалопатия, ички уйқу артериясининг гемодинамик стенози».

Мазкур тавсияларга таянган ҳолда бизда текширувдан ўтган 117 (47,9%) беморда – СМИнинг I босқичи, 127 (52,1%) беморда – СМИнинг II босқичи

аниқланди. Қуйидагилар текширувга киритилмаслик мезонлари ҳисобланди: 35 дан паст ва 75 дан юқори ёш, III босқичдаги СМИ, бошқа этиологияли энцефалопатия, инсульт, қандли диабет, эпилепсия, бош ва орқа мианинг органик касалликлари (ирсий, демиелинизацияланувчи, дегенератив, ўсмалар), қон касалликлари ва аутоиммун касалликлар.

СМИнинг патогенезига мос равишда барча текширувдан ўтган беморлар 2 гуруҳга бўлинди. 1-гуруҳни асосан АГ ва атеросклероз фонида ривожланган СМИ билан 124 (45,3%) бемор ва 2-гуруҳни АГсиз церебрал атеросклероз фонида ривожланган СМИ билан 120 (43,8%) бемор ташкил этди. Ташхис верификацияси артериал гипертония бўйича Россия жамияти ва Бутунроссия кардиологлари илмий жамияти (3-қайта кўрилган, 2008 й.) тавсияларига асосан АБ даражасига мос АГнинг таснифи асосида амалга оширилди. Бизнинг текширувларимиз бўйича: АГ - I даражадаги (систолик артериал босим (САБ) –  $147,5 \pm 1,6$  мм сим.уст., диастолик артериал босим (ДАБ) –  $93,4 \pm 1,1$  мм сим.уст., пульс – бир дақиқада  $85,0 \pm 0,8$  зарба) – 53 (42,7%) беморда, АГ - II даражадаги (САБ –  $163,1 \pm 1,5$  мм сим.уст., ДАБ –  $100,4 \pm 1,6$  мм сим.уст., пульс – бир дақиқада  $88,6 \pm 1,1$  зарба) – 56 (45,2%) беморда, АГ - III даражадаги (САБ –  $184,7 \pm 4,8$  мм сим.уст., ДАБ –  $110,7 \pm 3,6$  мм сим.уст., пульс – бир дақиқада  $88,9 \pm 3,4$  зарба) – 15 (12,1%) беморда қайд этилди. АГнинг давомийлиги бўйича беморлар шартли равишда 2 гуруҳга ажратилди: АГ билан 5 йилгача ва 5 йилдан ортик.

1-гуруҳ беморлари монотерапия ( $n=88$ ; 72,1% бемор) ва гиполипидемик воситалар билан биргаликда комбинирланган терапия ( $n=34$ ; 27,9% бемор) сифатида антигипертензив дори воситалари қабул қилдилар. Монотерапия сифатида беморлар бисопролол – конкор суткасига  $6,8 \pm 0,12$  мг ( $n=39$ ; 44,3% бемор), карвидилол  $12,5 \pm 0,8$  мг/сутка ( $n=4$ ; 4,5% бемор) ва небиволол ўртача суткалик дозаси  $5,5 \pm 0,16$  мг ( $n=4$ ; 4,5% бемор) қабул қилдилар, 22 (25%) беморга ААФ ингибиторлари – эналаприл ўртача суткалик дозаси  $12,0 \pm 0,37$  мг тайинланди, 13 (14,8%) беморлар суткасига  $10,05 \pm 0,44$  мг диротон, 6 (6,8%) бемор суткасига  $6,5 \pm 0,08$  мг амприлан қабул қилди. Комбинирланган терапияда юқорида қайд этилган гипотензив дори воситалари диуретиклар (12,5 мг/сутка) билан бирга тайинланди. Кўпинча бу гипотиазиднинг диротон билан, гипотиазид+эналаприл,  $\beta$ -блокаторлар+ААФИ комбинацияларидан иборат бўлди.

2-гуруҳга асосан АГсиз церебрал атеросклероз фонида ривожланган СМИ билан 120 (43,8%) бемор киритилди. Текширув давомида мазкур гуруҳ беморларида АБнинг кўтарилиши қайд этилмади (САБ –  $119,3 \pm 0,7$  мм сим.уст., ДАБ –  $79,0 \pm 0,5$  мм сим.уст., пульс – бир дақиқада  $79,2 \pm 0,3$  зарба).

Текширув баённомаси қуйидагиларни ўз ичига олди: клиник-неврологик кўрик, когнитив доира функцияларини текшириш, церебрал томирларни ультратовушли доплерографияси (УТДГ), КИМ қалинлигини баҳолаш, бош мия МРТси, яллиғланишолди цитокинларини иммунологик текшириш (IL-1 $\beta$ , IL-6 ва TNF- $\alpha$ ), S100 нейротрофик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар ва қон зардобидида АМОни аниқлаш.

Даволаш динамикасини тўғри баҳолаш учун, барча 1-гуруҳ беморлари

тасодифий танлаш йўли билан 3 гуруҳчага бўлинди: Ia – 30 бемор, уларга 10 кун давомида мушак ичига Нивалин 5 мг – 1,0 мл юборилди, сўнгра 20 кун давомида 1 таблеткадан (5 мг) кунига 2 марта; Ib – 30 беморга 10 кун давомида 0,5% – 2,0 мл новокаин эритмасида эритилган 10 мг Кортексин м/и га юборилган; Iv – 64 бемор фақатгина базис нейропротектив терапия (Кавинтон, Актовегин, Пирацетам, В гуруҳ витаминлари) олган.

Даволаш натижаларини таққослаш учун 2-гуруҳ беморлари ҳам 3 гуруҳчага бўлинди: IIa – 30 бемор, уларга 10 кун давомида мушак ичига Нивалин 5 мг – 1,0 мл юборилди, сўнгра 20 кун давомида 1 таблеткадан (5 мг) кунига 2 марта; IIb – 30 беморга 10 кун давомида 0,5% – 2,0 мл новокаин эритмасида эритилган 10 мг Кортексин м/и га юборилган; IIv – 60 бемор фақатгина базис нейропротектив терапия (Кавинтон, Актовегин, Пирацетам, В гуруҳ витаминлари) олган.

Текширув даволашгача, даволашнинг 10-куни ўтказилди ва 73 (30%) беморларда катамнестик текширувлар амалга оширилди.

Диссертация учинчи «СМИсининг клиник хусусиятлари» бобида СМИ билан оғриган беморларни клиник-неврологик текширув натижалари ва когнитив сфера кўрсаткичлари тақдим этилган. Ўтказилган текширувлар шуни кўрсатдики, АГ фониди СМИ билан оғриган беморларда I ва II босқичдаги СМИ, ДЭнинг учраш тезлиги бир хил, церебрал атеросклероз билан беморларда эса II босқичдаги СМИ, ДЭ кўпроқ (54,2% бемор) қайд этилди. II босқичдаги ДЭнинг учраш тезлигининг юқориликка қарамай, атеросклероз билан беморларда АГли беморларга нисбатан СМИнинг субъектив клиник белгилари камроқ ривожланган, кўпинча беморларнинг шикоятлари кам бўлиб, ташхис яхшироқ ривожланган объектив симптомлар ва функционал текширувлар асосида қўйилди. Турли интенсивликдаги бош оғриғига АГ фониди СМИ билан оғриган 97,4±1,5% бемор шикоят қилди. Кўпинча энса соҳасида жойлашган сиқиш сезгисининг пайдо бўлиши билан оғриқлар, санчиқ ёки ўтмас оғриқ сезгилари, кўнгил айнаши, тизимсиз бош айланиши, кўз олди қоронғулашуви, миядан веноз қон оқишини ёмонлаштирувчи омиллар таъсирида тери қопламаларининг рангсизлашуви кузатилади. ВАШ бўйича бош оғриғининг кучлилиги мазкур гуруҳда 5,4±0,2 баллни ташкил қилди (P<0,001).

Олган маълумотларимиз адабиёт маълумотларига мос келиб (Белова Л.А., 2010), улар томир тўқимаси шиши ва тўқималарнинг ишемик гипоксияси билан кечувчи артериялар спазмига боғлиқ. Фикримизча, АБнинг суткалик ўзгариб туриши ва босим кучи сурункали цереброваскуляр патологиянинг предиктори ҳисобланади. Уларни баҳолаш кузатув ва мақсадга йўналтирилган этиопатогенетик даволашга мухтож АГли беморлар гуруҳларини шакллантиришга дифференциал ёндошишни таъминлайди. Шу билан бирга, шуни қайд этиш лозимки, бош оғриқларининг тез-тезлиги ва кучлилиги АГнинг босқичи ва давомийлигига боғлиқ бўлма, у томир деворининг АБ силжишларига мослашуви билан боғлиқ бўлиши мумкин. Тасаввуримизча, бош оғриқлари мияда қон айланиши ауторегуляциясининг бузилиши, мия ичи гипертензияси билан боғлиқ қаттиқ мия пардаси

рецепторларининг таъсирланиши натижасида юзага келади.

Атеросклеротик генезли СМИ билан оғриган беморларда бундай ўзгаришлар кузатилмайди, бу эса бош оғриғи ( $80,3 \pm 3,6\%$ ) ва унинг интенсивлигига ( $3,9 \pm 0,1$  балл,  $P < 0,001$ ) бўлган шикоятларни бирмунча камлигини таъминлайди.

Клиник-неврологик текширувлар натижасида сезиларли клиник фарқлар аниқланиб, улар гипертоник типдаги СМИда субъектив симптомларнинг ва атеросклеротик генезли СМИда объектив симптомларнинг устунлиги билан ифодаланади. Бундан ташқари, АГ фонида СМИ билан оғриган беморларда психоневрологик бузилишларнинг юқори суръатларда ошишини қайд этиш мумкин. Сенсомотор реакциялар ва диққатнинг кучлироқ ёмонлашуви 1-гуруҳ беморлари учун хос, III даражадаги АГ билан беморларни топшириқларни бажаришига узокроқ вақт керак бўлди, улар кўпинча эътиборининг тарқоқлиги ва олинган ахборотни эслаб қолиш қобилиятининг пасайганлиги туфайли хатоларга йўл қўйдилар. Масалан, текширувдан ўтган 1-гуруҳдаги 53,7 ва 48,4% беморларда қискамуддатли ва узокмуддатли хотира пасайиб, мос равишда  $3,7 \pm 0,1$  ва  $4,8 \pm 0,1$  сўзни ташкил этди, улар 2-гуруҳ беморларининг 32,5 ва 24,7%да аниқланиб, мос равишда  $5,4 \pm 0,1$  ва  $7,0 \pm 0,1$  сўзни ташкил этди. Бурдон синамаси бўйича диққатни жамлаш ва мустаҳкамлашнинг ўртача кўрсаткичлари мос равишда 1-гуруҳ беморларида  $85,3 \pm 3,7$  ва  $3,2 \pm 0,03$ , 2-гуруҳ беморларида –  $147,6 \pm 3,9$  ва  $3,6 \pm 0,03$  ҳамда назорат гуруҳида  $500,4 \pm 21,9$  ва  $4,4 \pm 0,04$ га тенг бўлди. MMSE шкаласи бўйича ақлий ҳолатнинг ўртача кўрсаткичлари меъёр кўрсаткичи  $29,4 \pm 0,1$  балл бўлгани холда, 1- ва 2-гуруҳларда мос равишда  $19,9 \pm 0,3$  ва  $24,3 \pm 0,2$  баллни ташкил этди. Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, когнитив бузилишлар АГ фонидаги СМИ билан оғриган беморларда кучлироқ ривожланган. Бу АГ пўстлоқости тузилмаларини жароҳатлайди ва интеллектуал жараёнларни ёмонлаштиради ва ўз навбатида сенсомотор реакциялар суръатининг секинлашуви ва диққатни жалб этиш тезлигини пасайишига олиб келади, деган далилни исботлайди.

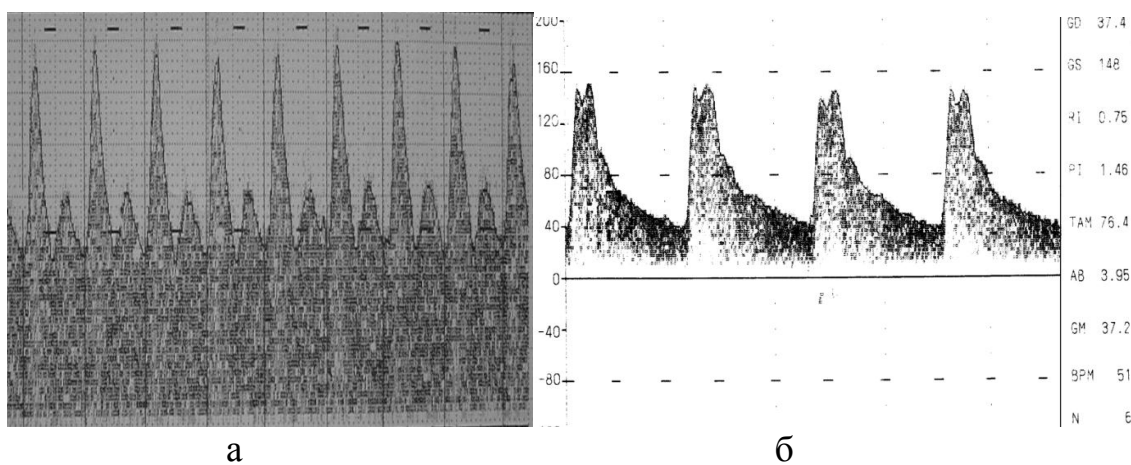
Олинган натижалар СМИда когнитив бузилишлар асосида аксарият клиник ҳолатларда кузатиладиган пўстлоқ-пўстлоқ ости ва пўстлоқ-пўстлоқ алоқаларининг йўқолиши феномени ётишини кўрсатади. Мазкур патологияда бош мия оқ моддасининг жароҳатланиши, айниқса АГ билан беморларда пешона бўлимларининг марказий нерв тизимини бошқа тузилмалари билан алоқасини бузилиши етакчи роль ўйнайди. Бу пўстлоқ-пўстлоқ ости тузилмалари алоқаларининг йўқолиши феноменини ривожланиши ва унинг натижасида когнитив функцияларнинг кўпол бузилишига олиб келади. Атеросклеротик генезли СМИ билан оғриган беморларда бош мия оқ моддасининг диффуз жароҳатланиши, афтидан, кузатилмайди. Фикримизча, мазкур гуруҳда аниқланган бузилишлар йирик экстракраниал артериялар ва уларнинг асосий интракраниал шохларини жароҳатланиши билан боғлиқ.

Диссертациянинг тўртинчи «СМИсининг гемодинамик ва нейровизуализацион хусусиятлари» бобида УТДГ маълумотлари бўйича церебрал гемодинамика ҳолатини текшириш натижалари ва МРТ

маълумотлари бўйича невровизуализацион кўрсаткичлар тақдим этилган. Цереброваскуляр касалликларни ташхислаш ва даволашнинг турли босқичларида беморларни узоқ муддат кузатишда ультратовуш текширув усуллари етакчи ўрин эгаллайди. Гипертоник генезли СМИ билан оғриган беморлар бош мияси томирлар тизимининг биринчи структур-функционал даражасини комплекс текшириш умуртқа артерияси, уларнинг эгри-бугрилигини пасайиши тенденцияси фонида умумий уйқу артерияси (УУА) бўйича қон айланишининг чизиқли тезлигини ошиши, кучлилиги АГ даражасига боғлиқ бўлган томирлардаги периферик қаршиликнинг ошишини кўрсатди.

Иккинчи функционал даражадаги томирлар ўрганилганда чизиқли қон оқиши ҳамда ички уйқу артерия (ИУА)да Пурсело ва Гослинг индексларининг ошиши, периферик қаршиликнинг ошиш фонида блок усти артерияларда пасайиши қайд этилди. Мазкур гуруҳда кўпинча маҳаллий стенозлар учради. УУА доплерографик эгрилигининг ўзига хос ўзгаришлари систолик чўққининг кенгайиши, чўққи «тишчаларининг» ҳосил бўлиши, спектрал қувватнинг паст частотасини устунлиги, постстенотик ўрамасимон тўлқиннинг ифодаси ҳисобланмиш спектрал “дарча” инверсияси, хуштаксимон товушнинг пайдо бўлиши устунлиги билан систолик чизиқли тезликнинг ошиши, спектрал қувват максимумининг паст частота соҳасига силжиши, “тўзиган” чўққи, постстенотик турбулентликнинг кўриниши бўлмиш спектрал “дарча” редукцияси, хуштаксимон товушнинг пайдо бўлиши билан тавсифланади (1а-расм).

Асосан атеросклероз фонида ривожланувчи СМИ томир девори ригид-лигининг кўтарилиши, чизиқли қон оқиш тезлик даражасининг пасайиши билан УУА ва ИУА доплерография эгри чизиғининг диффуз икки томонлама атеросклеротик ўзгаришлари, Пурсело ва Гослинг индексининг ошиши билан тавсифланади, бу қон оқимиға қарши қаршиликнинг ортиши, периферик қаршилик ва БЦУнинг ошишидан далолат беради (1б-расм).



1-расм. Гипертоник генезли СМИ билан оғриган беморлар ИУА доплерограммаси: ангиоспазм (а) ва СМИ билан оғриган беморлар ИУА эгри чизиғининг атеросклеротик тури (б)



30% беморларда стеноз даражаси критик қийматларга эришди, 70%да эса компрессион синамага нисбатан томирлар реактивлигининг пасайиши аниқланди. УУАнинг доплерографик эгри чизиғи систолик чўққининг кучли пасайиши билан спектрал ўзгаришлар, спектрнинг кучли тарқалганлиги ва юқори частоталарнинг сийраклашуви, спектрал дарчанинг йўқлиги, ўрта ва айниқса, паст частотали соҳаларда спектр тиниклиги концентрацияси, ноль чизиғидан юқори ёки паст частотали спектрнинг пайдо бўлиши, циркулятор қаршилик индексининг кўтарилиши, баъзан паст частотали шовқин билан биргаликда юқори частотали «хуштак шовқин»нинг пайдо бўлиши ёки қўпол паст частотали шовқиннинг пайдо бўлиши билан RI ошиши тавсифланади.

Ўтказилган тадқиқот натижалари асосан артериал гипертензия ва атеросклероз фонида ривожланган СМИда каротид бассейни экстракраниал томирларидаги гемодинамик кўрсаткичларида катта фарқлар мавжудлигини кўрсатди. Афтидан, бундай фарқлар бош мия томирлари эндотелийси дисфункцияси механизмларини жиддий ўрганиш заруратини кўрсатган ҳолда клиник ва объектив фарқларнинг ўзига хослиги белгилайди, чунки адабиёт маълумотларига кўра АГ патогенезида артериал томирлар эндотелийсининг бузилишлари катта аҳамиятга эга. Л.А. Белова (2010) тадқиқотлари бўйича, гипертоник энцефалопатия билан оғриган 76,1% беморларда эндотелий дисфункцияси аниқланган. Эндотелийга боғлиқ вазодилатация АГ даражасига боғлиқ ҳолда статистик аҳамиятли пасайган. Бу ҳолатлар бош мия ҳужайраларида структур ва функционал ўзгаришларни шаклланишига олиб келиши мумкин. Буни аниқлаш учун биз I-II босқич СМИ билан оғриган 77 беморда, жумладан 1-гурухдаги – 32 ва 2-гурухдаги – 45 беморда бош миянинг МРТ-томографиясини ўтказдик.

МРТ-томограммаларда характерли белгилар триадаси билан бош мия оқ моддаси ва ликворўтказувчи тизимнинг жароҳатланиши белгилари аниқланди: қоринча тизими ва субарахноидал ликвор бўшлиғининг кенгайиши, бош мия оқ моддасида перивентрикуляр гиперинтенсивлик соҳалари ва майда гиперинтенсив ўчоқлар. Уларнинг частотаси ва ривожланганлиги СМИ генезига боғлиқ. Гипертоник генезли СМИ билан оғриган беморлар учун базал ядроларнинг жароҳатлари билан гипервентрикуляр ўчоқларнинг мавжудлиги характерли. Ўчоқлар асосан йирик ва ўрта ўлчамга эга бўлиб, диффуз жойлашган, лейкоареознинг умумий майдони  $8,6 \pm 1,2 \text{ см}^2$  га тенг (1-жадвал).

1-жадвал

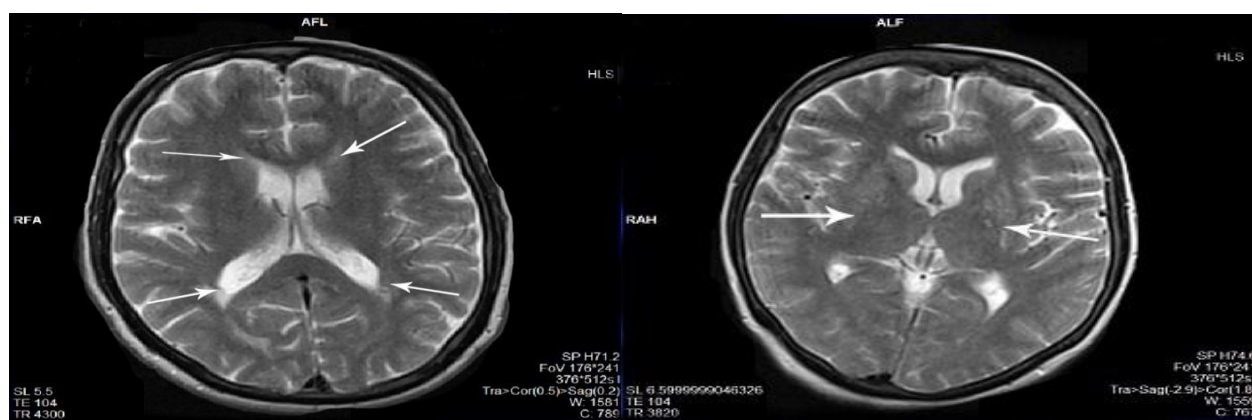
Турли генезли СМИ билан оғриган беморларда лейкоареоз кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар		1-гурух, n=32		2-гурух, n=45		Р
Лейкоареоз:	йўқ	0	0,0	8	17,8	<0,01
	Маҳаллий	12	37,5	31	68,9	<0,01
	Диффуз-қўшилувчи	20	62,5	6	13,3	<0,001

Субарахноидал бўшлиқ ўлчамлари  $3,1 \pm 0,1$  мм гача кенгайган, ён қоринча олдинги шохлари, ён қоринча таналари, ён қоринча орқа шохлари ва учинчи қоринча кенглиги ишонарли кенгайган бўлиб, у ички церебрал атрофиянинг мавжудлигидан далолат беради.

СМИнинг атеросклеротик генези учун асосан базал ядроларнинг жароҳатисиз субкортикал соҳаларда ўчоқларининг мавжудлиги характерлидир. Айрим, локал, ўрта ўлчамли ўчоқлар аниқланди, лейкоареознинг умумий сатҳи  $3,5 \pm 0,5$  см<sup>2</sup> ни ташкил этди, лейкоареоз ўчоқлари асосан ён юзада – 40%, 22,2% ҳолатда улар олдинги, 20% – орқа юзада жойлашган, 17,8% ҳолатда эса улар аниқланмади. Мазкур гуруҳда субарахноидал бўшлиқ ўлчами бирмунча катта бўлиб,  $3,6 \pm 0,1$  мм ни ташкил этди, бу ташқи церебрал атрофиянинг мавжудлигидан далолат беради. Ён қоринчаларнинг олдинги шохлари, ён қоринчалар таналари, ён қоринчалар орқа шохлари ва учинчи қоринча кенглиги бир мунча кенгайган (2-расм).

Келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, барча кузатувларда у ёки бу даражада бош миянинг пўстлоқ ёки пўстлоқ ости қисмларида атрофик ўзгаришлар аниқланди. АГ фонидаги СМИда ташқи церебрал атрофияни биз – энгил, ички атрофияни эса – кучли, атеросклероз фонидаги СМИда эса ташқи церебрал атрофияни – кучли, ички атрофияни – энгил даражадаги атрофия сифатида баҳоладик. Олинган маълумотларни турли генезли СМИни даволашда ҳисобга олиш зарур.



а

б

2-расм. а) АГ билан 1-гуруҳ бемори бош миясининг Т2 режими трансверзал проекциясидаги МРТси: лейкоареознинг олдинги ва орқа жойлашуви, б) Атеросклероз билан 2-гуруҳ бемори бош миясининг Т2 режими трансверзал проекциясидаги МРТси: лейкоареознинг ён томонлама жойлашуви

Диссертациянинг бешинчи «Артериал гипертензия ва атеросклероз натижасида келиб чиққан СМИнинг кечиши ва прогрессивлашувида иммунологик ва нейротрофик механизмларнинг ролини аниқлаш» бобида СМИ патогенезида яллиғланишолди цитокинлари ва нейроспецифик оксилларнинг аҳамиятини ўрганиш натижалари келтирилган. МРТ-томограммаларда аниқланган ўзгаришлар яллиғланиш ва нерв тўқимасининг

структур тузилмаларига нисбатан аутоиммун ҳолатлари бўлиши мумкин, бу нафақат антигенларни ГЭТ орқали ўтиши, балки нейроиммун тизим бошқарилувининг бузилишига ҳам боғлиқ. Мазкур саволга жавоб олиш учун, биз келиб чиқишига мос равишда СМИ билан оғриган 84 бемор периферик қон зардобиди IL-1 $\beta$ , IL-6 ва TNF- $\alpha$  миқдорини ўргандик.

АГ фониди СМИ билан оғриган беморлардаги яллиғланишолди цитокинлари миқдори таҳлили IL-1 $\beta$ , IL-6 ва TNF- $\alpha$  кўрсаткичларини назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 1,51 (P<0,05); 2,65 (P<0,001) ва 2,56 (P<0,001) марта ошишини кўрсатди (2-жадвал). Атеросклероз фониди СМИ билан беморларда кўрсаткичларнинг бундай ошиши мос равишда 1,28; 1,59 (P<0,01) ва 1,37 (P<0,001) марта ташкил қилди.

2-жадвал

Турли генезли СМИ билан оғриган беморларда яллиғланишолди цитокинларининг (пг/мл) ўртача кўрсаткичлари, M $\pm$ m

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи, n=29	1-гуруҳ, n=53	P <sub>1</sub>	2-гуруҳ, n=31	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
IL-1 $\beta$	9,94 $\pm$ 1,78	14,96 $\pm$ 0,86	<0,05	12,71 $\pm$ 0,58	<0,05	<0,05
IL-6	3,42 $\pm$ 0,28	9,06 $\pm$ 0,54	<0,001	6,94 $\pm$ 0,34	<0,001	<0,01
TNF- $\alpha$	4,58 $\pm$ 0,81	11,70 $\pm$ 0,64	<0,001	8,04 $\pm$ 0,36	<0,001	<0,001

АГ даражасига мос равишда цитокинлар миқдорининг таҳлили патологик жараённинг чуқурлашиб бориши билан цитокинлар миқдорининг ошишини кўрсатди, лекин АГнинг давомийлигига боғлиқ ҳолда цитокинлар миқдори ўзгаришининг ўзига хослиги қайд этилмади. Биз аниқлаган АГ фониди СМИ билан оғриган беморларда IL-1 $\beta$ , IL-6 ва TNF- $\alpha$  кўрсаткичларининг ошиши мазкур гуруҳ беморларидаги клиник манзара ва когнитив доира кўрсаткичларининг сезиларли пасайиши билан корреляцияланувчи иммун-патологик жараён динамикасини ишонарли акс эттиради. Кўпинча цереброваскуляр етишмовчиликнинг ривожланиши метаболик ва гемодинамик бузилишларнинг ривожланишига олиб келувчи микро- ва макроангиопатияларнинг шаклланиши билан белгиланади. Гипертоник генезли СМИда аниқланувчи майда артерияларнинг диффуз жароҳатланиши бош миядаги ўзгаришларнинг кенг спектри билан бирга кечади. Бош миянинг жароҳатланиши турли томир бассейнари, авваламбор, майда артерия ва артериолалар қон билан таъминлайдиган соҳаларда қайтарилувчи ишемик эпизодлар билан боғлиқ миядаги ишемик ва иккиламчи дегенератив ўзгаришларнинг секин-аста тўпланиши билан тавсифланади.

Шу билан бирга атеросклеротик генезли СМИ билан оғриган беморларда цитокинлар миқдорини ўрганиш уларнинг кам ўзгаришини кўрсатди. Фикримизча, бу IL-6 ва TNF- $\alpha$  таъсири остида томирларда яллиғланишнинг ривожланиши капиллярлар ўтказувчанлигининг ошиши,

эндотелийни жароҳатланиши ва томиричи тромбозининг ривожланиши билан боғлиқ. Кўп миқдорда IL-6 ҳосил бўлиши СМИнинг атеросклеротик генезида патологик жараённинг фаоллашуви маркери ҳисобланади, чунки маълумки, IL-6 оралиқ цитокин бўлиб, унинг узоқ фаоллашуви патологик жараённинг сурункалашуви ва организмнинг аутоиммунлашуви билан клиник намоён бўлади.

Турли генезли СМИ билан оғриган беморларда ўрганилаётган цитокинларнинг прогноз аҳамиятини аниқлаш учун биз сезгирлик, хусусийлик, олдиндан билишлик ва ташхисий самарадорлик коэффицентларини ҳисоблаб чиқдик. Ўтказилган тадқиқотларнинг кўрсатишича, СМИнинг 1-гурухи учун IL-1 $\beta$  ни аниқлаш кучсиз сезгирликка эга, уни АГ фонида СМИ мавжудлигини скрининг текширувлари учун қўллаш мақсадга мувофиқ эмас, бу усул кучсиз ташхис самарадорликка эга. Тахминан шундай натижалар 2-гурух беморларида ҳам олинди.

Қон зардобида IL-6 миқдорини аниқлаш учун юқорида қайд этилган кўрсаткичлар таҳлили натижасида унинг ҳар иккала гуруҳда ҳам юқори эканлиги аниқланди. Бироқ, қайд этиб ўтиш жоизки, қон зардобидаги IL-6 миқдори атеросклеротик генезли СМИ билан оғриган беморлар учун индикатор ҳисобланади: ташхис сезгирлиги=93,5%, ташхис хусусийлиги=85%, олдиндан билишлик=90,6% ва ташхис самарадорлиги=90,2%. Шунини асосида, айтиш лозимки, IL-6 миқдорининг ошиши атеросклерозда СМИ ривожланиши хавфини баҳолаш мезони бўлиши мумкин. Шу билан бирга, АГ фонида СМИ ривожланиш хавфини баҳолаш учун мазкур цитокин миқдори ўрганилганда, бу кўрсаткич паст бўлиб 76,7% ни ташкил этди.

TNF- $\alpha$  миқдорининг ошиши гипертоник ва атеросклеротик генезли СМИни бир-биридан фарқлаш имконини бермайди, чунки башорат кўрсаткичлари ҳар иккала гуруҳ учун юқори бўлиб, гипертоник ва атеросклеротик генезли СМИда дифференциал ташхис самарадорлигининг мавжуд эмаслигидан далолат беради.

Юқорида қайд этилганлардан келиб чиққан ҳолда, биз цитокин тизимининг ҳам гемодинамик, ҳам нейровизуал кўрсаткичлар билан корреляцион таҳлилинини ўтказдик. Мазкур йўналишда ўтказилган тадқиқотлар гипертоник генезли СМИ билан оғриган беморларда IL-1 $\beta$ нинг IL-6 билан ( $r=0,89$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,96$ ), IL-6нинг TNF- $\alpha$  ( $r=0,92$ ) билан кучли ижобий алоқа мавжудлигини кўрсатди. Бунда цитокинларнинг кўрсаткичлари миянинг гемодинамик кўрсаткичлари билан корреляцияланди. Масалан, IL-1 $\beta$ , IL-6 ва TNF- $\alpha$  цитокинлари миқдори УУАда қон оқимининг чизиқли тезлиги билан корреляцияланди:  $r=0,24$ ,  $r=0,21$  ва  $r=0,20$ , яъни ўрганилаётган цитокинларнинг миқдори қанчалик кўп бўлса, бош мия томирларида қон ҳаракатининг чизиқли тезлиги шунча тезлашди. Қайд этиш лозимки, лейкоареоз ўчоқлари ва қоринча ўлчамлари ва цитокинларнинг юқори қийматлари ҳамда когнитив бузилишлар орасида кучли салбий корреляцион алоқа мавжуд (MMSE,  $r=-0,73$ ). Шундай ўртача алоқа MMSE ва лейкоареоз ўчоқлари сатҳи ( $r=-0,62$ ), шунингдек қоринчалар ўлчамлари ( $r=-0,47$ ) кўрсаткичлари орасида ҳам аниқланди.

Шундай қилиб, корреляцион таҳлил асосида олинган натижалар АГ билан оғриган беморларда ўрганилган барча яллиғланишолди цитокинларининг когнитив, гемодинамик бузилишлар, субарахноидал бўшлиқ, қоринчалардаги ҳажмий ўлчовларнинг ўзгаришлари ва лейкоареознинг ривожланишида катта аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади.

Шу билан бирга СМИнинг атеросклеротик генезида интерлейкинлар миқдорининг лейкоареоз ўчоқлари сатҳи ва қоринчаларнинг ўлчамлари билан кучсиз ижобий корреляцион ўзаро алоқаси қайд этилди. Аҳамият бериш лозимки, лейкоареоз ўчоқлари сатҳи ва қоринчаларнинг ўлчамлари MMSE қийматлари билан ўртача салбий корреляцияланди, бунда цитокинлар, айниқса IL-6 миқдори MMSE ( $r=-0,82$ ) кўрсаткичлари билан кучли салбий корреляцияланди, яъни ушбу гуруҳ беморларида яллиғланишолди цитокинларининг миқдори қанча юқори бўлса, когнитив доирадаги бузилишлар шунчалик кучлироқ ривожланган.

Биз тадқиқотларимизда S100 ва АМО оқсилларига нисбатан аутоантитаначалар миқдорини ўргандик. Ўтказилган текширувларнинг кўрсатишича, АГ фонида СМИ билан оғриган беморларда шартли birlikларда ифодаланган S100 ва АМО оқсилларига нисбатан аутоантитаначалар миқдори амалдаги соғлом кишилар кўрсаткичларига нисбатан 1,76 ( $P<0,001$ ) ва 2,25 ( $P<0,001$ ) марта статистик аҳамиятли ошди (3-жадвал). Шу билан бирга, атеросклеротик генезли СМИ билан оғриган беморларда юқорида қайд этилган оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар миқдорида мос равишда кўтарилиш тенденцияси кузатилди, яъни 1,13 ва 1,25 марта ( $P<0,01$ ).

3-жадвал

Турли генезли СМИ билан оғриган беморларда нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар миқдори,  $M\pm m$

Гуруҳлар	S100 оқсили		АМО	
	Опт.зичлик	Шарт.бирл./мл	Опт.зичлик	Шарт.бирл./мл
назорат, n=10	0,246±0,012	68,22±3,53	0,028±0,002	55,69±4,74
1-гуруҳ, n=33	0,431±0,011***	119,85±3,38***	0,063±0,002***	124,42±3,00***
2-гуруҳ, n=31	0,276±0,021	76,62±5,93	0,036±0,002**	69,70±3,90*

Изоҳ: \* - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончлик фарқлари (\* -  $P<0,05$ , \*\* -  $P<0,01$ , \*\*\* -  $P<0,001$ ).

Бу мазкур гуруҳ беморларида ушбу оқсиллар вариацион қаторининг кенг ўзгарувчанлиги билан боғлиқ. Атеросклеротик генезли СМИ билан беморларда S100 оқсалига нисбатан аутоантитаначалар миқдорини чуқур таҳлил қилиш 19,3% текширилувчиларда унинг паст қийматларини кўрсатди, 35,5% беморларда ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳидаги кўрсаткичлар

атрофида ўзгариб турди, 45,2% беморларда биз меъёр кўрсаткичларидан юқори қийматларни кузатдик. Эҳтимол, бу уйқу артерияси сиқилишининг турли даражаси ва илгари ўтказилган юрак-томир халокатларининг мавжудлиги билан боғлиқ.

Аутоантитаначаларнинг бошқа нейроспецифик оқсил – АМОга нисбатан миқдорини жиддий таҳлили шуни кўрсатдики, гипертоник генезли барча СМИ билан оғриган беморларда у сезиларли юқори бўлди. Шу билан бирга атеросклеротик генезли СМИ билан оғриган беморларда ушбу кўрсаткичнинг ўзгарувчанлиги қайд этилди: 16,1% беморда – паст кўрсаткичлар, 32,3% беморда ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳи шахсларидаги кўрсаткичлар атрофида ўзгариб турди, 51,6% беморда эса – меъёр кўрсаткичларидан ошиши кузатилди. Адабиёт маълумотларига асосан, АМО миелин пардаларнинг деструкциясини акс эттиради.

Гипертоник генезли СМИ билан оғриган беморлар учун S100 оқсалига нисбатан ташхис сезгирлиги, ижобий натижаларни башоратлаш имконияти, салбий натижаларни башоратлаш имконияти ва ташхис самарадорлиги аутоантитаначалар миқдори аниқланганда уларнинг жуда юқори кўрсаткичлари қайд этилди, атеросклероз фонидаги СМИ билан оғриган беморларда эса мазкур кўрсаткичларнинг паст қийматлари кузатилди. Олинган маълумотлар қонга нейроспецифик оқсилларнинг кўп миқдорда чиқиши кўп жиҳатдан бош мия томирлари эндотелийсининг дисфункцияси туфайли ГЭТнинг бузилиши билан боғлиқ.

Юқорида қайд этилганлардан келиб чиқиб, беморлар қон зардобидидаги нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначалар миқдори ҳамда когнитив сфера, церебрал гемодинамика, нейровизуаллаш ва цитокинлар кўрсаткичлари орасида корреляцион ўзаро алоқаларнинг мавжудлигини аниқлаш қизиқиш уйғотди.

Мазкур йўналишда амалга оширилган тадқиқотлар гипертоник генезли СМИ билан оғриган беморларда S100 оқсалига нисбатан аутоантитаначалар миқдори когнитив бузилишлар билан салбий корреляцияланди ( $r=-0,32$ ). Биз мазкур оқсилнинг айниқса, чап томонлама ички уйқу артериясидаги қон оқимининг чизиқли тезлиги орасида кучсиз салбий алоқа ( $r=-0,31$ )нинг мавжуд эканлигини аниқладик, лекин МРТ кўрсаткичлари билан бундай алоқалар қайд этилмади.

S100 оқсалига нисбатан аутоантитаначалар миқдори IL-1 $\beta$  ( $r=-0,24$ ), IL-6 ( $r=-0,20$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=-0,26$ ) миқдори билан салбий корреляцияланди. Афтидан, мазкур оқсил гипертоник генезли СМИ билан оғриган беморларда бош мия томирлари спазмида кўп миқдорда қонга чиқарилади ва мияда ишемик жароҳат ўчоқларининг юзага келишини белгилайди.

АМОга нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг гипертоник генезли СМИ билан оғриган беморларда когнитив бузилишлар билан ўзаро алоқасининг математик таҳлили MMSE билан салбий алоқа ( $r=-0,43$ )нинг мавжудлигини кўрсатди, бу мазкур оқсилнинг ушбу гуруҳ беморларида когнитив бузилишларни шаклланишида аҳамиятга эга эканлигидан далолат беради.

Биз шунингдек, мазкур оқсилнинг айниқса, чап томонлама ички уйқу артериясидаги қон оқимининг чизиқли тезлиги орасида кучсиз салбий алоқа ( $r=-0,32$ )нинг мавжуд эканлигини аниқладик, бу миелин пардалар деструкциясининг ривожланишида қон оқимининг пасайиши муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади ва у лейкоареоз билан кучсиз ижобий алоқа ( $r=0,26$ )нинг мавжудлиги билан исботланади, яъни АМО оқсилга нисбатан аутоантитаначалар миқдори қанчалик юқори бўлса, лейкоареознинг умумий сатҳи шунча катталашади. Шу билан бир вақтда, биз S100 оқсилга нисбатан аутоантитаначалар ва интерлейкинлар миқдори орасида корреляцион алоқаларни кузатмадик, тасаввуримизча, бу миелин толаларнинг деструкциясида цитокинлар роль ўйнамаслигидан далолат беради.

Атеросклеротик генезли СМИ билан оғриган беморларда нейроспецифик оқсилларнинг когнитив ва гемодинамик бузилишлар билан корреляцион таҳлилини кўрсатишча, S100 оқсилга нисбатан аутоантитаначалар миқдори когнитив бузилишлар кўрсаткичлари ва церебрал гемодинамика бузилишлари билан кучсиз корреляцияланади. Биз мазкур оқсилга нисбатан аутоантитаначалар миқдори ва ён қоринчанинг олдинги ( $r=-0,25$ ) ва орқа ( $r=-0,20$ ) шохлари, таналари ( $r=-0,24$ ) ўлчамлари орасида ўртача ижобий корреляцион алоқа мавжуд эканлигини аниқладик.

Шу билан бирга TNF- $\alpha$  ( $r=0,37$ ) орасида ўртача ижобий корреляцион алоқанинг мавжудлиги мазкур цитокиннинг S100 оқсилга экспрессиясида муҳим аҳамиятга эга эканлигидан далолат беради. Афтидан, мазкур оқсил атеросклеротик генезли СМИ билан оғриган беморларда мазкур оқсил TNF- $\alpha$  миқдори ошганда кўп миқдорда қонга ажралади ва бош мия тўқимасида яллиғланиш жараёнларининг мавжудлигини кўрсатади.

АМОга нисбатан аутоантитаначалар миқдори ва S100 оқсилга нисбатан аутоантитаначалар миқдори орасидаги ўзаро алоқаларни таҳлил қилиш натижасида улар орасида кучсиз ижобий алоқа ( $r=0,22$ ), когнитив бузилишлар билан алоқанинг йўқлиги аниқланди. Шу билан бирга, мазкур оқсилга нисбатан аутоантитаначаларнинг ўнг ( $r=0,34$ ) ва чап ички уйқу артериялари ( $r=0,23$ )да қон оқимининг чизиқли тезлиги билан ижобий корреляцион алоқанинг мавжудлиги кузатилди, бу миелин пардаларнинг деструкциясини ривожланишида қон оқимининг пасайиши муҳим роль ўйнашидан даолат беради. Шу билан бир қаторда АМОга нисбатан аутоантитаначалар миқдори ва ён қоринча, жумладан унинг олдинги ( $r=-0,35$ ) ва орқа ( $r=-0,37$ ) шохлари, шунингдек танаси ( $r=-0,36$ ) ўлчамлари орасида ўртача салбий алоқа аниқланди. Биз АМОга нисбатан аутоантитаначалар ва интерлейкинлар миқдори орасида корреляцион алоқаларни кузатмадик, фикримизча, бу миелин толаларнинг деструкциясида цитокинларнинг роли йўқлигидан далолат беради.

Диссертациянинг олтинчи «СМИли беморларнинг клиник ва параклиник кўрсаткичларини даволаш динамикаси» бобида СМИни даволаш натижалари тақдим этилган. Гипертоник ва атеросклеротик генезли СМИда антигипертензив дори воситалари ( $\beta$ -блокаторлар, ААФИ, диуретиклар ва статинлар билан моно- ёки уларнинг комбинацияси) билан

базис фармакотерапия бош оғриғига шикоятларнинг камайиши, бош айланиши, уйқунинг бузилиши, холсизлик каби шикоятларнинг бир мунча пасайишини таъминлади. 60-80% даволанганларда юқорида қайд этилган шикоятлар сақланди, 70%дан ортиқ беморларда диққат ва хотиранинг пасайиши белгилари сақланди. Бунда бош оғриқлари интенсивлиги бирмунча камайди, когнитив сфера бирмунча яхшиланди. Шунингдек, қайд этиб ўтиш лозимки, СМИ билан беморларда базис терапиянинг ўтказилиши ялғизлиқлариди цитокинлари ва нейроспецифик оқсилларнинг юқори даражасига сезиларли таъсир кўрсатмади.

СМИнинг базис терапиясига Нивалинни киритилиши айниқса, АГ билан беморларда кучлироқ ижобий таъсир кўрсатди. 2а гуруҳча беморларидан фарқ қилиб, 1а гуруҳча беморларида бош оғриғи, бош айланиши, уйқунинг бузилиши, кулоқлардаги шовқин, тез чарчаш, иш қобилиятининг пасайиши каби шикоятларни дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 5-9 марта, 1в гуруҳчага нисбатан – 2,5 марта камайишини таъминлади. Шунингдек, диққат ва хотирани пасайишига шикоятлар ҳам камайди. Атеросклероз фониди СМИ билан оғриган беморларга Нивалинни тайинлаш самарадорлиги бирмунча паст бўлди. СМИнинг клиник белгилари 25-40% беморларда сақланди. Нивалинни киритиш билан фармакотерапияда АГ ва атеросклероз фониди СМИга мос равишда бош оғриқлари 3,33 ва 1,69 марта камайди.

Нивалин кўшилганда VII ва XII жуфт мия нервларининг марказий парези частотаси, анизорефлексия, аккомодациянинг заифлиги, орал автоматизм рефлекслари, Ромбер ҳолатидаги беқарорлик, бармоқ-бурун синамаси ва тизза-товон синамасидаги интенция ҳам 1- ва 2-гуруҳ беморларида ишончсиз пасайди. Препарат гипертоник ва атеросклеротик генезли СМИ билан оғриган беморлар когнитив сферасига кучли тўғирловчи таъсир кўрсатди. Нивалин билан даволашдан сўнг когнитив функция бузилишлари нивелирлашувининг ижобий динамикаси аниқланди: MMSE шкаласи, Шульте жадвали бўйича ақлий ҳолат кўрсаткичларининг ошиши, Бурдон синамаси бўйича диққатни жамлаш вабарқарорлашуви, қисқа муддатли ва узок муддатли хотира, шунингдек сўзларни эслаб қолиш қобилияти кўрсаткичларининг ошиши. Бу асосан АГ фониди СМИ билан оғриган беморлар учун хос.

АГ фониди СМИни базис даволашга қўшимча Нивалинни киритилиши АГ фониди СМИ билан оғриган беморларда цитокинлар миқдорининг кучлироқ пасайишини таъминлади. Масалан, IL-1 $\beta$ , IL-6 ва TNF- $\alpha$  миқдори дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 1,41; 2,18 ва 2,36 марта, 1в гуруҳ қийматларига нисбатан 1,56; 2,32 ва 2,5 марта ишонарли камайди ва меъёр қийматларига яқинлашди.

Шу билан бирга атеросклероз фониди СМИ билан оғриган беморларда Нивалинни қўшиш билан комплекс терапия цитокинлар миқдорига сезиларли таъсир кўрсатмади. Уларнинг, айниқса IL-6 миқдори амалдаги соғлом кишилар кўрсаткичлардан юқори бўлган ҳолда дастлабки кўрсаткичлар ва 2в гуруҳчаси қийматларига нисбатан пасайиш тенденциясига эга бўлди. Нивалинни қўшиш билан ўтказилган комплекс терапия S100 оқсили ва АМО



миқдорини дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 1,87 ва 2,27 марта, 1в гуруҳ-часи кўрсаткичларига нисбатан 1,7 ва 1,72 марта пасайишини таъминлади. Шу билан бирга, мазкур дори воситаси атеросклеротик генезли СМИда нейротрофик оксиллар айниқса, АМО миқдорига сезиларли таъсир кўрсатмади, уларнинг миқдори амалдаги соғлом шахслар кўрсаткичларидан статистик аҳамиятли юқорилигича қолди.

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, СМИни даволаш чораларига Нивалинни қўшилиши касалликнинг гипертоник генезида мақсадга мувофиқдир. Фикримизча, препаратнинг ижобий таъсири рецептор-эффектор реакцияларнинг фаоллашуви, хужайра мембранасида ион тоқлари интенсивлигининг ошиши, Н-холинорецепторларнинг аллостерик модуляцияси туфайли ацетилхолиннинг нерв толасидан синапс бўшлиғига ажралишини кучайиши билан боғлиқ.

Гипертоник генезли СМИни базис даволаш таркибига Кортексинни қўшилиши бош оғриғи, бош айланиши, уйқунинг бузилиши, кулоқлардаги шовқин, тез чарчаш, иш қобилиятининг пасайиши каби шикоятларни 2-3 марта камайишини таъминлади. Диққат ва хотирани пасайишига шикоятлар 2-2,5 марта камайди. Бироқ, 1а гуруҳчаси беморлари кўрсаткичларига нисбатан даволаш самарадорлиги кучсизроқ бўлди, 30-40% беморларда клиник белгилар сақланиб қолди. Атеросклероз фонидаги СМИ билан оғриган беморларда юқорида қайд этилган белгилар сезиларли камайди (дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 3-9,5 марта ва 2в гуруҳига нисбатан 2-5 марта). Диққат ва хотиранинг пасайишига шикоятлар мос равишда 7,33 ва 3,6 марта пасайди. Базис терапияга Кортексинни киритилиши 1- ва 2-гуруҳларда бош оғриқларини ривожланганлиги даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 1,49 ( $P < 0,05$ ) ва 3,75 ( $P < 0,001$ ) марта камайди. Бунда айниқса атеросклеротик генезли СМИда объектив кўрсаткичларнинг пасайиши тенденцияси қайд этилди. Препарат гипертоник ва атеросклеротик генезли СМИ билан беморлар когнитив сферасига тўғирловчи таъсир кўрсатди. Когнитив функция бузилишлари нивелирлашувининг ижобий динамикаси аниқланди: MMSE шкаласи, Шульте жадвали бўйича ақлий ҳолат кўрсаткичларининг ошиши, Бурдон синамаси бўйича диққатни жамлаш вабарқарорлашуви, қисқа муддатли ва узоқ муддатли хотира, шунингдек сўзларни эслаб қолиш қобилияти кўрсаткичларининг ошиши. Бу асосан церебрал атеросклероз фонидаги СМИ билан оғриган беморлар учун хос.

АГ фонидаги СМИни базис даволашга қўшимча Кортексинни киритилиши мос равишда IL-1 $\beta$ , IL-6 ва TNF- $\alpha$  миқдорининг дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 1,21; 1,38 ва 1,35 марта, 1в гуруҳ қийматларига нисбатан 1,16; 1,42 ва 1,72 марта камайишига олиб келди. Бунда, агар IL-1 $\beta$  миқдори амалда соғлом кишилар кўрсаткичларига яқинлашса, IL-6 ва TNF- $\alpha$  миқдори эса мос равишда улардан 1,76 ва 1,56 марта ишонарли ошди ва 1а гуруҳчанинг мазкур кўрсаткичларига нисбатан бирмунча юқори бўлди.

Атеросклероз фонидаги СМИ билан оғриган беморларда IL-1 $\beta$ , IL-6 ва TNF- $\alpha$  миқдори дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 1,25; 1,88 ва 1,74 марта,

2в гуруҳчаси кўрсаткичларига нисбатан 1,15; 1,67 ва 1,6 марта пасайди ва меъёр қийматларига яқинлашди.

Шубҳасиз, бу мазкур патологияда Кортексиннинг патогенетик асосланган яллиғланишга қарши таъсири билан боғлиқ. Шу билан бирга, препарат дастлабки кўрсаткичларга нисбатан S100 оксили ва АМОнинг юқори қийматларини пасайтирди. Лекин, агар АГ фондаги СМИда улар меъёр кўрсаткичларига етмаган бўлса, атеросклероз фондаги СМИда меъёр қийматларига эришди. СМИни даволашнинг турли усуллари самарадорлигини баҳолаш учун биз даволашдан сўнг 3 ой ўтгач катамнестик текширувлар ўтказдик. Катамнестик текширувда қатнашдилар: 73 бемор, жумладан, 1-гуруҳдан – 37 бемор ва 2-гуруҳдан – 36 бемор. Биз шикоятлар частотаси, бош оғриғини балл бўйича баҳоси ва когнитив бузилишларни таҳлил қилдик. Ўтказилган тадқиқотларнинг кўрсатишича, базис даволанган СМИ билан беморларда бош оғриқлари интенсивлиги визуал шкала бўйича юқори даражада сақланди. СМИнинг клиник, объектив ва когнитив кўринишлари деярли барча беморларда сақланиб, у даволашнинг кам самарадорлигидан далолат беради.

Қўшимча Нивалин қабул қилган беморларда бош оғриқлари интенсивлиги паст: базис даво қабул қилган беморларга нисбатан 4,36 ва 1,32 марта кам. Ақлий ҳолат таҳлили MMSE шкаласи бўйича катамнезда 28,3±0,3 ва 27,0±0,5 баллни, Шульте жадвали бўйича – 31,3±0,4 ва 33,8±0,9 сек.ни ташкил қилди, АГ фондаги СМИ билан оғриган беморларда қисқа муддатли ва узок муддатли хотира кўрсаткичлари, эслаб қолиш самарадорлигининг юқори кўрсаткичлари сақланиб қолган, атеросклеротик генезли СМИда эса улар пасайган.

Кортексин самарадорлигининг сақланиши СМИ генезига боғлиқ бўлди. АГ фондаги СМИда самарадорлик паст, атеросклеротик генезли СМИда – юқори. Кортексин қабул қилган 16 беморлар гуруҳчасида бош оғриғи интенсивлиги ВАШ бўйича – 3,7±0,6 балл, атеросклерози беморларда – 0,8±0,2 баллни ташкил қилди. MMSE шкаласи бўйича ақлий ҳолат кўрсаткичлари 24,9±0,5 ва 29,2±0,3 баллни ташкил қилди, Шульте жадвали бўйича – 41,8±1,3 ва 31,1±0,5 сек, қўшимча Кортексин қабул қилган АГ фондаги СМИ билан оғриган беморларда қисқа муддатли ва узок муддатли хотира кўрсаткичлари, эслаб қолиш самарадорлиги атеросклеротик генезли СМИ га нисбатан бирмунча паст.

Шундай қилиб, СМИ айниқса, АГ фондаги беморларда яхши ривожланган кучли клиник-неврологик белгилар, когнитив функцияларнинг пасайиши билан намоён бўлади. Бу ўзгаришлар церебрал гемодинамиканинг бузилиши, яллиғланишолди цитокинлари экспрессияси билан боғлиқ бўлиб, у нейротрофик функциянинг бузилишига олиб келади. Юқорида қайд этилган ўзгаришлар АГ фондаги СМИ билан оғриган беморларда лейкоареознинг йирик қўшилган перивентрикуляр ўчоқлари ва ички церебрал атрофия билан оқ модданинг диффуз жароҳатланиши, атеросклеротик СМИда эса кўпроқ субкортикал жойлашган майда ўчоқлар билан кўп ўчоқли манзара ва ташқи церебрал атрофиянинг ривожланишини белгилайди.

## ХУЛОСА

1. Гипертоник ва атеросклероз фонидаги СМИ муҳим клиник фарқларга эга бўлиб, улар АГ билан оғриган беморларда субъектив симптомлар ва атеросклероз билан оғриган беморларда эса объектив симптомларнинг устунлиги билан ифодаланади. АГ даражасининг ошиб бориши билан психоневрологик бузилишлар жадаллигини кескин ортиши қайд этилди.

2. Текширувлар асосида АГ, айниқса давомийлиги 5 йилдан ортиқ III даражадаги АГ фонидаги СМИ билан оғриган беморларда когнитив функцияларни кучлироқ ёмонлашуви аниқланиб, у гипертензия таъсирида пўстлоқоти тузилмаларининг жароҳатланиши билан боғлиқлиги қайд этилди. Гипертоник генезли СМИ билан оғриган беморларда когнитив етишмовчилик атеросклеротик генезли СМИ билан оғриган беморларга нисбатан кучлироқ ривожланиши кузатилди.

3. Гипертоник генезли СМИда церебрал гемодинамикани текшириш натижасида доплеросонограммада қон оқими чизиқли тезлигининг анча ошиши, маҳаллий стенозланишнинг кучайиши, интима-медиа комплексининг чегараланган зичлашуви ва экстракраниал бассейн томирларининг патологик эгри-бугрилиги билан Пурсело ва Гослинг индексларининг ошиши қайд этилади. Атеросклеротик жароҳатланишда каротид БЦА бўйича қон оқиши тезлигининг диффуз камайиши, БЦТ интима-медиа комплексининг диффуз зичлашуви, ригидлиги ва тонусининг ошиши билан икки томонлама диффуз стенотик жароҳатлар устунлик қилади.

4. АГ фонидаги СМИ билан оғриган беморларда МРТда лейкоареознинг йирик кўшилган перивентрикуляр ўчоқлари ва ички церебрал атрофия билан оқ модданинг диффуз жароҳатлари шаклланиши аниқланди, атеросклеротик СМИ учун эса ташқи церебрал атрофиянинг устунлиги билан асосан субкортикал жойлашган майда ўчоқлар билан кўп ўчоқли ўзгаришлар кузатилади.

5. Нейро-иммунологик текширувлар бўйича СМИ яллиғланишолди цитокинлари, айниқса IL-6 миқдорининг ошиши билан тавсифланади. Энг кўп ўзгаришлар гипертоник генезли СМИ билан оғриган беморларда қайд этилиб, улар миқдорининг ўзгариши динамикаси АГ даражасига бевосита боғлиқдир. Корреляцион таҳлил цитокинлар миқдори кўтарилишининг қон оқими чизиқли тезлиги қийматлари билан кучсиз ижобий ҳамда МРТ нейровизуал кўрсаткичлари билан салбий ўзаро алоқасини аниқлади. СМИнинг атеросклеротик генезида эса цитокинлар, айниқса IL-6нинг когнитив бузилишлар билан кучли салбий корреляцияси қайд этилди.

6. Клиник-биокимёвий текширувлар, айниқса, АГ генезли СМИ билан оғриган беморларда S100 оқсили ва АМОга нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг кўтарилишини аниқлади. S100 оқсилига нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг кўтарилиши асосан вазоспазм билан боғлиқ бўлиб, унинг юқори қийматлари когнитив, гемодинамик ва нейровизуаллаш кўрсаткичлари билан корреляцияланади, АМОга нисбатан аутоантитаначаларнинг юқори миқдори эса лейкоареоз умумий сатҳининг ошиши, шунингдек когни-

тив бузилишлар билан ижобий корреляцияланади ва бу мазкур тоифадаги беморларда башорат аҳамиятига эга. Атеросклероз фонида ривожланган СМИ билан оғриган беморларда S100 оксигенига нисбатан аутоантитаначалар миқдорининг IL-6 миқдори билан кучсиз ижобий алоқасининг мавжудлиги унинг мазкур оксилни қонга чиқишидаги муҳим аҳамияти ва церебрал гемодинамиканинг ўзгаришлари билан АМО миелин пардалар деструкциясини ривожланишида қон оқими пасайишининг муҳим аҳамиятини кўрсатади.

7. АГ фонида ривожланган СМИда бош миёда нейродеструктив жараёнларнинг шаклланишида гемодинамик бузилишлар ва IL-1 $\beta$ , IL-6 ҳамда TNF- $\alpha$  экспрессияси туфайли диффуз иммун яллиғланишнинг ривожланиши муҳим роль ўйнайди, бу ички церебрал атрофиянинг шаклланиши билан диффуз жароҳатланиш ва қонда нейроспецифик оксилларга нисбатан аутоантитаначаларнинг пайдо бўлишини белгилайди; шу билан бирга атеросклеротик генезли СМИда – фақат IL-6 цитокини ва S100 оксигенига нисбатан аутоантитаначалар.

8. Ишлаб чиқилган СМИ билан оғриган беморлар ҳолатини баҳолашнинг диагностик ва башорат омиллари алгоритми касалликнинг ривожланиш генезига мос равишда дифференциал ташхис ўтказиш имконини беради. АМОга нисбатан аутоантитаналарнинг ошиши (>70 шарт бирл./мл; ташхис сезгирлиги=96,9%, ташхис самарадорлиги=86,0%) гипертоник генезли СМИ билан оғриган беморларда кузатилиб, у MMSE кўрсаткичлари ва лейкоареоз майдони билан корреляцияланади, атеросклеротик генезли СМИда IL-6 нинг кўтарилиши (>3,42; ташхис сезгирлиги=93,5%, ташхис самарадорлиги=90,2%) қайд этилиб, ундан касаллик ривожланишининг илк даврларида прогноз мезони сифатида фойдаланилади.

9. Нивалин ва Кортексинни киритиш билан ўтказилган комплекс терапия билвосита иммуномодуляторлик хусусиятига эга, носпецифик яллиғланишга қарши ва нейротрофик таъсир кўрсатади. Ривожланиш генезига мос равишда СМИни даволашга дифференциаллашган ёндошув асосланган: СМИнинг гипертоник генезида нейромодуляторлик таъсирга эга дори воситаси сифатида – Нивалин, СМИнинг атеросклеротик генезида нейротрофик таъсирга эга дори воситаси сифатида – Кортексин. Улар СМИ билан беморлар ҳолатини яхшилаб, ВАШ, нейропсихологик ва когнитив сфера кўрсаткичларини тўғирлашда муҳим аҳамиятга эга.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА НАУК 16.07.2013.Tib.19.01 при ТАШКЕНТСКОМ  
ИНСТИТУТЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

**УСМАНОВА ДУРДОНА ДЖУРАБАЕВНА**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ  
ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА**

**14.00.13-Неврология  
14.00.25 – Клинико-лабораторная и функциональная диагностика  
(медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**ТАШКЕНТ – 2016**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована за №30.09.2014/Б2014.3-4.Тib55 в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан.**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Полный текст докторской диссертации размещён на веб-сайте Научного совета 16.07.2013.Тib.19.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей по адресу [www.tipme.uz](http://www.tipme.uz)

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский) размещён на веб-странице по адресу [www.tipme.uz](http://www.tipme.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу [www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)

**Научные консультанты:**

**Маджидова Якутхон Набиевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Арипов Абдумалик Нигматович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Липатова Людмила Валентиновна**  
доктор медицинских наук

**Рахимбаева Гульнора Саттаровна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Хайбуллина Зарина Руслановна**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:**

Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. И.П. Павлова  
(Российская Федерация)

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_ часов на заседании научного совета 16.07.2013.Тib.19.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей по адресу: 100007, г. Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44, [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz).

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей за №\_\_\_, с которой можно ознакомиться в ИРЦ (100007, г. Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года  
(протокол рассылки \_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2016 г.).

**Д. М. Сабиров**

Председатель научного совета по присуждению  
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

**Н. Н. Убайдуллаева**

Учёный секретарь научного совета по присуждению  
учёной степени доктора наук, к.м.н., доцент

**Б. Г. Гафуров**

Председатель научного семинара при научном  
совете по присуждению учёной степени  
доктора наук, д.м.н., профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время в мире цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) занимают второе место в ряду главных причин смертности. На сегодняшний день в мире ЦВЗ страдают около девяти миллионов человек. Ведущую роль среди этих заболеваний занимают инсульты, поражающие от 5,6 до 6,6 миллионов человек ежегодно и уносящие 4,6 миллионов жизней. По материалам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), частота инсульта колеблется от 1,5 до 7,4 на тысячу человек. Летальность на острой стадии всех видов инсульта составляет примерно 35%, возрастая еще на 12-15% к концу первого года. Наряду с высокой смертностью социально значимыми являются и последствия инсультов – развитие инвалидизации с утратой трудоспособности. Инвалидизация после инсульта занимает первое место среди всех причин первичной инвалидизации, так как менее 20% выживших возвращаются к прежней социальной и трудовой деятельности. Помимо этого, наносится огромный ущерб экономике, с учетом расходов на лечение, медицинскую реабилитацию, потерь в сфере производства. Среди ЦВЗ хроническая ишемия мозга (ХИМ) является основным фактором риска развития инсульта и причиной постепенного нарастания неврологических и психических расстройств<sup>1</sup>.

По данным ВОЗ, число лиц пожилого и старческого возраста неуклонно растёт, составляя к настоящему времени 10-14%, а к двадцатым годам текущего столетия эта цифра удвоится. Рост общей продолжительности жизни происходит за счёт увеличения численности людей старших возрастов, что ведёт к дальнейшему демографическому старению и повышению демографической нагрузки, а это обуславливает необходимость пересмотра основ организации и финансирования действующих здравоохранительных и социальных служб. Для популяции пожилого возраста характерным является наличие сопутствующих заболеваний как артериальная гипертензия и атеросклероз, что обуславливает прогрессирование ХИМ. Учитывая вышеизложенное, прогнозирование последствий ХИМ, выяснение факторов риска, углубленные исследования гемодинамических, морфологических, иммунологических и биохимических изменений, позволяют разработать индивидуальную терапию, создать алгоритм, повысить эффективность консервативных методов лечения.

Путём углубленного исследования молекулярных основ развития ХИМ гипертонического и атеросклеротического генеза можно добиться повышения эффективности лечебных мероприятий, улучшить показатели качества жизни больных, совершенствовать методы консервативного лечения, что способствует снижению заболеваемости ХИМ. При этом, выяснение молекулярных механизмов ХИМ играет важную роль в разработке нейропротекции.

---

<sup>1</sup> [www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/)

В настоящее время применяемые для лечения ХИМ лекарства, улучшающие микроциркуляцию, метаболические, холинергические и другие препараты не в полной мере отражают патогенетические механизмы и зачастую приводят к полипрагмазии. Учитывая специфические особенности мозгового кровообращения, а также особенности течения артериальной гипертензии и атеросклероза диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению. С учётом патогенеза ХИМ для повышения эффективности терапии целесообразным является включение нейротрофического (кортексин) и антихолинэстеразного (нивалин) препаратов в лечебные мероприятия.

В связи с этим, работы направленные на изучение клинических, гемодинамических, нейровизуализационных, иммунологических, биохимических исследований и разработка на их основе патогенетически обоснованной терапии у пациентов с ХИМ являются актуальными.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных Постановлением Президента Республики Узбекистан от 28 ноября 2011 г. за №ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения».

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

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.** Научные исследования направленные на изучение патогенетических аспектов ХИМ осуществляются в таких ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе, Hospital Universitario Infanta Cristina (Испания), Carlo Besta Neurological Institute (Италия), University of Uppsala, Department of Public Health (Швеция), Department of Neurology (Китай), Royal North Shore Hospital (Австралия), Институте мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской Академии Наук (Российская Федерация).

В результате исследований, проведенных в мире подтвердили участие АГ и атеросклероза в формировании когнитивного дефицита, который оказывает значимое негативное влияние на социальную и экономическую сферы общественной жизни (Hospital Universitario Infanta Cristina, Испания); усовершенствованы современные методы диагностики и терапии ХИМ (Carlo Besta Neurological Institute, Италия); научно обосновано достоверное снижение когнитивных расстройств у 4964 пациентов с ХИМ, принимавших гипотензивные препараты (Department of Public Health, Швеция); применение антагонистов кальция в комбинации с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в 50% случаев удалось предотвратить развитие деменции (Department of Neurology, Китай); доказано снижение риска развития постинсультной деменции и когнитивных нарушений у 6105 больных с перенесенными ранее нарушениями мозгового кровообращения, получавших периндоприл в сочетании с индопамидом (Royal North Shore Hospital, Австралия); доказано сохранение когнитивных расстройств у пациентов, принимавших диуретики (Институт мозга человека им. Н.П.



Бехтеревой, Российская Федерация).

В настоящее время проводятся исследования по изучению нейротрофических механизмов, клинико-иммунологических и гемодинамических особенностей ХИМ, в частности, по ряду приоритетных направлений: углубление дифференцированного подхода в уточнении патогенеза и клиники ХИМ; совершенствование методов диагностики; выяснение роли нейротрофических факторов в прогрессировании заболевания; совершенствование тактики дифференцированного лечения и предупреждение нежелательных последствий ХИМ.

**Степень изученности проблемы.** Проведены научные исследования по современным представлениям о патогенезе цереброваскулярных заболеваний, которые подчеркивают ключевую роль нарушений микроциркуляции и клеточных процессов в нервной ткани, сопряженных с недостаточностью трофического обеспечения и развитием аутоиммунных реакций при ишемии мозга. В исследованиях Б.Г. Гафурова, З.Р. Ибодуллаева, Е.Н. Маджидовой, Э.М. Мирджураева, Г.С. Рахимбаевой, Ш.Ш. Шамансурова доказано, что инструментальные исследования указывают лишь степень повреждения нервной ткани при достаточно выраженном атеросклеротическом процессе, либо на поздних стадиях гипертонической болезни.

Поэтому в последние годы, по мнению В.И. Скворцовой, А.А. Скоромца для оценки выраженности патологических процессов в головном мозге в медицинскую практику всё чаще внедряются новые иммунологические и биохимические методики, которые обеспечивают значительную часть диагностической информации и являются наиболее перспективными в верификации биологических дефектов на ранних этапах течения заболевания, что доказывает огромное значение в предупреждении их развития.

В исследованиях Е.И. Гусева, О.С. Левина, М.Ю. Максимовой, Ю.А. Морозовой, Е.В. Нечунаевой, Н.Н. Яхно и других учёных доказана роль иммунных изменений в развитии одного из основных факторов нарушений функции мозга - церебральной ишемии. По мнению авторов, ишемия приводит к гиперпродукции цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6), которые в свою очередь регулируют функцию гипоталамо-гипофизарной системы, непосредственно воздействуя на переднюю долю гипофиза и осуществляя стыковку между нервной и иммунной системами.

Согласно сведениям зарубежных учёных D. Amantea, A.M. Buga, S. Erbay, T.D. Fagg научные достижения последних лет в современной науке, усовершенствование и разработка новых методов нейровизуализации, внедрение их в медицинскую практику внесло огромный вклад в изучение клиники, патогенеза и разработку дифференциально-диагностических критериев хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний мозга, позволило установить гетерогенный характер этой патологии нервной системы.

Актуальность современных исследований ХИМ, в силу её распространенности не вызывает сомнений. Однако в нашей республике не проводились исследования по изучению таких факторов, как цитокины,

нейротрофический белок S100, а также основной белок миелина, непосредственно вовлеченных в обеспечение сердечно-сосудистых, нервных и иммунных функций, в регуляцию интегративных функций мозга.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей по фундаментальному проекту по теме: №010900112 «Внутренняя медицина и ЦНС: патогенез, диагностика, методы коррекции и профилактики» (2009-2013 гг.)

**Целью исследования** является уточнение роли иммунологических, гемодинамических и нейротрофических механизмов течения и прогрессирования хронической ишемии мозга, совершенствование терапевтической тактики, методов диагностики и прогнозирования.

**Задачи исследования:**

оценить клиническую характеристику больных с хронической ишемией мозга, в зависимости от основного патогенетического фактора ее развития (артериальная гипертензия и атеросклероз);

провести ультразвуковое (доплерографическое и дуплексное) исследование брахиоцефальных сосудов и нейровизуализационное исследование головного мозга у пациентов с хронической ишемией мозга;

оценить роль иммунологических показателей (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) в сыворотке крови больных при хронической ишемии мозга в зависимости от основной причины ее развития;

выявить значимость исследований нейротрофического белка S100 и основного белка миелина в сыворотке крови больных с хронической ишемией мозга;

разработать алгоритм диагностических и прогностических критериев оценки состояния больных с хронической ишемией мозга;

на основании патогенетически обоснованных методов исследования оптимизировать терапевтическую тактику ведения больных с хронической ишемией мозга с включением нейротропных препаратов, влияющих на иммуно-патобиохимические механизмы.

**Объектом исследования** являются 244 больных ХИМ I-II стадий, в возрасте от 39 до 74 лет. Для адекватной оценки нарушений функций когнитивной сферы в исследования были включены 30 практически здоровых людей сопоставимого возраста.

**Предмет исследования** кровь и сыворотка крови, доплерограммы, МРТ-томограммы, шкала ВАШ, проба Шульте, тест Бурдона, тест на запоминание 10 слов, анкета MMSE.

**Методы исследования.** Исследования диссертации проведены с использованием существующих стандартов диагностики и лечения ХИМ, клиничко-неврологических, ультразвуковые доплерографии (УЗДГ) церебральных сосудов, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, иммунологические, биохимические, статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказана прогностическая значимость клинико-инструментальных, патобиохимических и иммунопатологических показателей в дифференциальной диагностике ХИМ различного (гипертонического и атеросклеротического) генеза полученных на основании математического расчёта коэффициентов чувствительности, специфичности, прогностической значимости и диагностической эффективности;

доказаны специфические особенности органических поражений мозга в зависимости от генеза ХИМ ультразвуковыми и нейровизуализационными методами;

доказана роль определения цитокинов и нейроспецифических белков для ранней диагностики и прогнозирования ХИМ, определения патогенеза ее развития;

доказана эффективность применения антихолинэстеразной терапии при ХИМ гипертонического генеза, проведение нейропептидной терапии при ХИМ атеросклеротического генеза.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработаны алгоритмы дифференциальной диагностики и лечения ХИМ в соответствии с патогенетическими механизмами развития;

дифференцированный подход к лечению ХИМ с учетом генеза заболевания имеет высокий экономический эффект, заключающийся в сокращении сроков пребывания в стационаре на 4 дня, уменьшении когнитивных расстройств.

**Достоверность полученных результатов.** Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что исследования проведены с использованием современных методов и средств, на основании утвержденных стандартов диагностики и терапии, с применением методов математической статистики результатов исследования, адекватностью полученных результатов теоретических и практических исследований, внедрением в практическую деятельность.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования состоит в уточнении патогенеза ХИМ в Узбекистане, ранней её диагностики, с помощью современных лабораторных и инструментальных исследований контролировать прогрессирование заболевания, прогнозировать течение заболевания, оценить эффективность лечения и усовершенствовать индивидуальный подход к проводимой терапии.

Практическая значимость работы заключается в том, что разработанные алгоритм и прогностическая таблица стационарного и амбулаторного ведения пациентов с ХИМ позволили сократить на 4-5 дней терапию, уменьшить экономические затраты и предупредить развитие осложнений.

**Внедрение результатов исследования.** Научные результаты применения дифференцированной терапии больных с ХИМ на основании методических рекомендаций на тему «Дифференцированный подход к лечению хронической ишемии головного мозга с учетом генеза» внедрены в

практическую деятельность здравоохранения, в частности, в лечебно-консультативную практику отделений неврологии и терапии Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра и Ургенчского районного медицинского объединения (заключение Министерства здравоохранения за №8Н/19 от 26 ноября 2015 г.). При этом отмечено сокращение сроков временной нетрудоспособности в среднем на 4,6 млн. сум за год на 40 больных, сроков пребывания в стационаре до 4 дней при стоимости однодневного койко-дня 23 тысяч сум на 40 больных. Это позволило снизить стоимость лечения за счет быстреего восстановления в отличие от традиционной терапии (для ХИМ гипертонического генеза), удлинить период перехода ХИМ в третью стадию, предотвратить инвалидности на 701,8 млн. сум за год на 40 больных.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований каждый год были апробированы на апробационной комиссии ТашИУВ и оценены положительно, отчеты обсуждены на учёном совете и проблемном семинаре терапевтического факультета института. Вместе с тем, апробированы на 19 научно-практических конференциях и семинарах, в том числе 18 на международных: «Achievement of high school - 2011» (Белгород, 2011), «Нейрокогнитивные расстройства» (Ташкент, 2012), 16<sup>th</sup> Congress of the European federation of neurological societies (Stockholm, Sweden, 2012), «Инновации в клинической неврологии» (Зеленогорск, 2013), «Актуальные вопросы неврологии» (Ташкент, 2013), «Безопасность лекарственных средств и рациональная фармакотерапия» (Киев, 2013), «XXI World Congress of Neurology» (Vienna, Austria, 2013), «Нейродегенеративные и хронические сосудистые заболевания нервной системы» (Ташкент, 2013), 20<sup>th</sup> World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders (Geneva, Switzerland, 2013), «Иммунология – междисциплинарные проблемы» (Ташкент, 2014), 5-съезд неврологов Узбекистана (Ташкент, 2014); «Joint Congress of European Neurology» (Istanbul, Turkey, 2014), «Актуальные проблемы неврологии» (Алматы, 2014), «Фармацевтическое образование, наука и производство – ориентир на стратегию «Казахстан-2020» (Чимкент, 2014), «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины» (Самарканд, 2014), «Современные унифицированные подходы к диагностике и лечению заболеваний нервной системы» (Ургенч, 2014), «Диагностика и лечение заболеваний нервной системы у взрослых и у детей в современных условиях» (Ташкент, 2015), «Кайшибаевские чтения» (Алматы, 2015).

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 41 печатных работ, из них 14 научных статей, в том числе 9 в республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 194 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние вопроса о патофизиологических механизмах хронической ишемии мозга, обусловленной артериальной гипертензией и атеросклерозом»** выполнен анализ сегодняшнего состояния проблемы клинико-функциональных особенностей хронической ишемии мозга, изучены особенности иммунологических и нейротрофических факторов при хронической ишемии головного мозга, проанализированы проведенные научно-исследовательские работы по лечению хронической ишемии головного мозга на фоне артериальной гипертонии и атеросклероза, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика обследованных больных и методы исследования»** приведены результаты исследования проведенные за период 2010-2014 гг. в отделении неврологии городской клинической больницы №6 (138 пациентов), Центральной Клинической Больницы Государственной Акционерной Железнодорожной Компании «Ўзбекистон темир йўллари» (24 пациента) и семейной поликлиники №56 (82 пациента) г. Ташкента. В обследование включено 244 лиц, в том числе 84 (34,4%) мужского и 160 (65,6%) женского пола в возрасте от 39 до 74 ( $55,3 \pm 0,5$ ) лет с ХИМ I-II стадий. Часть больных обследовалась стационарно (162 пациента), другая часть больных (82), исходно обследовалась и далее наблюдалась в амбулаторных условиях. Контрольную группу составили 30 (10,9%) практически здоровых людей (средний возраст  $52,2 \pm 0,9$  года) без объективных проявлений ХИМ, не предъявлявших жалобы на состояние здоровья.

Диагноз устанавливался согласно классификации сосудистых заболеваний головного мозга (Шмит Е. В., 1985), что по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10 пересмотр, 1995), соответствует «хронической ишемии мозга». Согласно рекомендациям узбекских ученых Б.Г. Гафурова и Ё.Н. Маджидовой, данная патология классифицируется следующим образом: «ХИМ, дисциркуляторная энцефалопатия II ст. на фоне атеросклероза церебральных сосудов, гемодинамический стеноз внутренней сонной артерии», утвержденной УМС МЗ РУз в 2007 году и принятой на 4-м съезде неврологов Узбекистана в 2008 году. Используя эти рекомендации,

у обследованных нами больных ХИМ I-й стадии была установлена у 117 (47,9%) пациентов, ХИМ II-й стадии – у 127 (52,1%) больных. Критериями исключения из исследования являлись: возраст менее 35 и более 75 лет, ХИМ III стадии, энцефалопатия другой этиологии, инсульт, сахарный диабет, эпилепсия, органические заболевания головного и спинного мозга (наследственные, демиелинизирующие, дегенеративные, опухоли), заболевания крови и аутоиммунные заболевания.

Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от патогенеза развития ХИМ. 1-ю группу составили 124 (45,3%) пациентов с ХИМ, развившейся преимущественно на фоне АГ и атеросклероза, 2-ю группу – 120 (43,8%) пациентов с ХИМ, развившейся на фоне церебрального атеросклероза без АГ.

Верификация диагноза осуществлялась согласно классификации АГ по уровню АД в соответствии с рекомендациями Российского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (3-й пересмотр, 2008 г). По данным наших исследований: АГ - I степени (систолическое артериальное давление (САД) –  $147,5 \pm 1,6$  мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) –  $93,4 \pm 1,1$  мм рт. ст., пульс –  $85,0 \pm 0,8$  ударов в мин) была выявлена у 53 (42,7%) больных, АГ - II степени (САД –  $163,1 \pm 1,5$  мм рт. ст., ДАД –  $100,4 \pm 1,6$  мм рт. ст., пульс –  $88,6 \pm 1,1$  ударов в мин.) - у 56 (45,2%), АГ - III степени (САД –  $184,7 \pm 4,8$  мм рт. ст., ДАД –  $110,7 \pm 3,6$  мм рт. ст., пульс –  $88,9 \pm 3,4$  ударов в мин.) – у 15 (12,1%) пациентов. В зависимости от длительности АГ, больные были условно разделены на 2 группы: с АГ до 5 лет и более 5 лет.

Пациенты 1-й группы принимали антигипертензивные препараты: в виде монотерапии ( $n=88$ ; 72,1% больных) и комбинированной терапии ( $n=34$ ; 27,9% пациентов) в сочетании с гиполипидемическими препаратами. В качестве монотерапии пациенты получали биспролол - конкор в дозе  $6,8 \pm 0,12$  мг в сутки ( $n=39$ ; 44,3% больных), карвидилол принимали 4 (4,5%) в дозе  $12,5 \pm 0,8$  мг/сутки и 4 (4,5%) пациента принимали небиволол в среднесуточной дозе  $5,5 \pm 0,16$  мг, 22 (25%) больных получали ингибиторы АПФ - эналаприл в среднесуточной дозе  $12,0 \pm 0,37$  мг, диротон в дозе  $10,05 \pm 0,44$  мг/сутки принимали 13 (14,8%) пациентов, амприлан в дозе  $6,5 \pm 0,08$  мг/сутки принимали 6 (6,8%) больных. Комбинированная терапия включала назначение вышеперечисленных гипотензивных препаратов в сочетании с диуретиками (12,5 мг/сутки). Чаще всего это были сочетание гипотиазида с диротонном, гипотиазид+эналаприл,  $\beta$ -блокаторы+ИАФП.

Во 2-ю группу вошли 120 (43,8%) больных с ХИМ, развившейся преимущественно на фоне церебрального атеросклероза, без АГ. В ходе исследования у пациентов данной группы не отмечалось повышение АД (САД –  $119,3 \pm 0,7$  мм.рт.ст., ДАД –  $79,0 \pm 0,5$  мм.рт.ст., пульс –  $79,2 \pm 0,3$  ударов в мин.).

Протокол исследования включал: клинико-неврологический осмотр, исследование функций когнитивной сферы, проведение ультразвуковой

доплерографии (УЗДГ) церебральных сосудов, оценку толщины КИМ, проведение МРТ головного мозга, иммунологических исследований провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ), определение аутоантител к нейротрофическим белкам S100 и ОБМ в сыворотке крови больных.

Для адекватной оценки динамики лечения, методом случайной выборки все пациенты 1-й группы были разделены на 3 подгруппы: Ia - 30 пациентов, которым был назначен препарат Нивалин 5 мг - 1,0 мл в/м в течении 10 дней, затем по 1 табл. (5мг) 2 раза в день в течении 20 дней; Ib – 30 пациентов, которые получали препарат Кортексин 10 мг разведенного в растворе новокаина 0,5% - 2,0 мл в/м в течении 10 дней; Iv – 64 пациентов, которые получали только базисную нейропротективную терапию (Кавинтон, Актовегин, Пирацетам, витамины группы В).

2-ю группу для сопоставления результатов лечения также разделили всех пациентов на 3 подгруппы: Па - 30 пациентов, которым был назначен препарат Нивалин 5 мг - 1,0 мл в/м в течении 10 дней, затем по 1 табл. (5мг) 2 раза в день в течении 20 дней; Пб – 30 пациентов, которые получали препарат Кортексин 10 мг разведенного в растворе новокаина 0,5% - 2,0 мл в/м в течении 10 дней; Пв – 60 пациентов, которые получали только базисную нейропротективную терапию (Кавинтон, Актовегин, Пирацетам, витамины группы В).

Обследование проводилось до лечения, на 10-й день терапии и у 73 (30%) пациентов проведены катamnестические исследования.

В третьей главе диссертации **«Клинические особенности хронической ишемии мозга»** представлены результаты клинко-неврологического обследования и показатели когнитивной сферы больных с ХИМ. Проведенные исследования показали, что ХИМ, ДЭ I и II стадии у больных с ХИМ на фоне АГ выявлялись с равной частотой, а у пациентов с церебральным атеросклерозом преобладала ХИМ, ДЭ II стадии (у 54,2% больных). Несмотря на высокую частоту ДЭ II стадии субъективные клинические проявления ХИМ у пациентов с атеросклерозом менее выражены, чем у больных с АГ, зачастую жалобы пациентов были скудными, диагноз устанавливался на основании более выраженной объективной симптоматики и функциональных исследований. Жалобы на головные боли различной интенсивности предъявляли 97,4 $\pm$ 1,5% пациентов ХИМ на фоне АГ. Они чаще локализовались в затылочной области с появлением ощущения сдавливания, ломящую или тупую боль, дурноту или тошноту, несистемное головокружение, потемнение в глазах, «чёрные мушки» перед глазами, побледнение кожных покровов, усиливающиеся под воздействием факторов, ухудшающих венозный отток из полости черепа. Выраженность головной боли по ВАШ у данной группы составила 5,4 $\pm$ 0,2 балла (P<0,001). Полученные нами данные совпадают с литературными (Белова Л.А., 2010) и были обусловлены спазмом артерий, сопутствующим отёком сосудистой ткани и ишемической гипоксией тканей. На наш взгляд, суточная вариабельность

АД и нагрузка давлением является предиктором хронической цереброваскулярной патологии, их оценка позволит дифференцированно подходить к формированию групп больных АГ, нуждающихся в наблюдении и целенаправленном этиопатогенетическом лечении. Вместе с тем следует сказать, что частота и выраженность головных болей не зависела от стадии и длительности АГ и, видимо, связано с адаптацией сосудистой стенки к колебаниям АД. На наш взгляд, головные боли вызваны срывом ауторегуляции мозгового кровообращения, раздражением рецепторов твердой мозговой оболочки, вызванной внутричерепной гипертензией, что может привести к появлению головной боли. Таких изменений не наблюдается у больных ХИМ атеросклеротического генеза, что, видимо, и обуславливает несколько меньшую частоту жалоб на головные боли ( $80,3 \pm 3,6\%$ ) и ее интенсивность ( $3,9 \pm 0,1$  балла,  $P < 0,001$ ).

Клинико-неврологическими обследованиями нами были установлены существенные клинические различия, заключающиеся в преобладании субъективных симптомов при ХИМ гипертонического и объективных симптомов при ХИМ атеросклеротического генеза. Кроме того, можно отметить более быстрый темп нарастания психоневрологических расстройств у пациентов с ХИМ на фоне АГ.

Более выраженное ухудшение темпа сенсомоторных реакций и внимания было характерно для больных 1-й группы, больным с АГ III степенью требовалось более продолжительное время на выполнение задания, они чаще совершали ошибки из-за рассеянности внимания и ухудшения способности запомнить полученную информацию. Так, кратковременная и долговременная память снижались у  $53,7$  и  $48,4\%$  обследованных лиц 1-й группы, составляя соответственно  $3,7 \pm 0,1$  и  $4,8 \pm 0,1$  слов, тогда как у пациентов 2-й группы они были выявлены у  $32,5$  и  $24,7\%$ , составляя  $5,4 \pm 0,1$  и  $7,0 \pm 0,1$  слов, соответственно. Средние показатели концентрации и устойчивости внимания по данным корректурной пробы Бурдона составили  $85,3 \pm 3,7$  и  $3,2 \pm 0,03$  у больных 1-й группы,  $147,6 \pm 3,9$  и  $3,6 \pm 0,03$  у пациентов 2-й группы, тогда как в контрольной группе они составили  $500,4 \pm 21,9$  и  $4,4 \pm 0,04$ , соответственно. Средние показатели умственного состояния по шкале MMSE составили  $19,9 \pm 0,3$  и  $24,3 \pm 0,2$  балла, соответственно в 1-й и 2-й групп, при значении нормы  $29,4 \pm 0,1$  балл. Как видно из приведенных данных, когнитивные расстройства более выражены у больных ХИМ на фоне АГ. Это подтверждает тот факт, что АГ повреждает подкорковые структуры и ухудшает интеллектуально-мнестические процессы, что в свою очередь приводит к замедлению темпа сенсомоторных реакций и снижению скорости переключения внимания.

Полученные нами результаты указывают, что в основе когнитивных расстройств при ХИМ лежит наблюдаемый в подавляющем большинстве клинических случаев феномен корково-подкоркового и корково-коркового разобщения. Ведущая роль при этой патологии предположительно принадлежит поражению белого вещества головного мозга, особенно связей лобных отделов с другими структурами центральной нервной



системы, особенно у пациентов с АГ. Это приводит к развитию феномена разобщения корково-подкорковых структур и тем самым к более грубым нарушениям когнитивной функции, основным условием для функционирования которого является целостность связи от лобной коры с лимбическими структурами, отвечающими за модальную неспецифическую память, внимание и другие когнитивные функции. У пациентов ХИМ атеросклеротического генеза диффузного поражения белого вещества головного мозга, видимо, не отмечается. На наш взгляд, выявленные нарушения у данной группы больных связаны с поражением крупных экстракраниальных артерий и их основных интракраниальных ветвей.

В четвертой главе «Гемодинамические и нейровизуализационные особенности хронической ишемии мозга» представлены результаты исследования состояния церебральной гемодинамики по данным УЗДГ и нейровизуализационные показатели по данным МРТ. Ведущее место в диагностике цереброваскулярных заболеваний и при длительном наблюдении за больными на разных этапах их лечения занимают ультразвуковые методы. Комплексное исследование сосудов пациентов с ХИМ гипертонического генеза первого структурно-функционального уровня сосудистой системы головного мозга показало увеличение линейной скорости кровотока по ОСА, на фоне тенденции к снижению в ПА, их извитости, увеличение периферического сопротивления в сосудах, выраженность которых зависела от степени АГ. При исследовании сосудов второго функционального уровня установлено повышение линейного кровотока и индексов Пурсело и Гослинга в ВСА, снижение в надблоковой артериях на фоне увеличения периферического сопротивления. В данной группе наиболее часто встречались локальные стенозы. Наиболее характерные изменения доплерографической кривой ОСА характеризовались увеличением систолической линейной скорости кровотока расширением систолического пика, «зазубриванием» вершины, преобладанием низких частот спектральной мощности, инверсией спектрального «окна», являющееся проявлением постстенотического завихрения, появлением свистящего звука, смещение максимума спектральной мощности в область низких частот, «лохматая» вершина, редукция спектрального «окна», являющиеся проявлениями постстенотической турбулентности, появление свистящего звука (рис. 1а). Наибольшие изменения были характерны для больных с АГ III степенью.

ХИМ, развившаяся преимущественно на фоне атеросклероза, характеризовалась диффузными двухсторонними атеросклеротическими изменениями доплерографической кривой ОСА и ВСА со снижением уровня ЛСК, повышением ригидности сосудистой стенки, повышение индекса Пурсело и Гослинга, что свидетельствует о повышении сопротивления кровотоку и повышении периферического сопротивления и ригидности БЦС (рис. 1б).

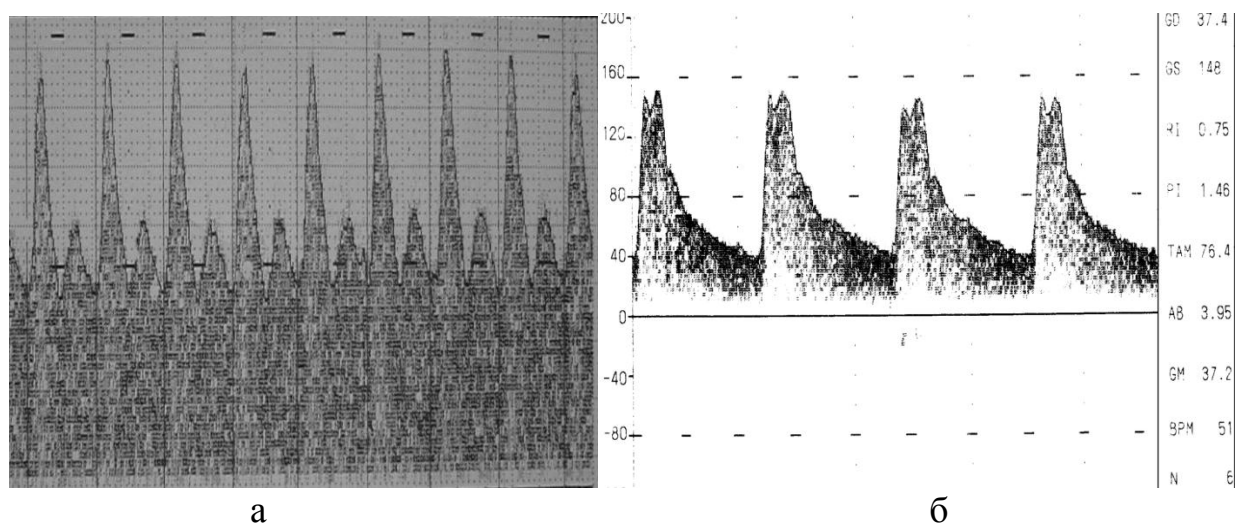


Рис. 1. Допплерограмма ВСА больных ХИМ гипертонического генеза, ангиоспазм (а) и атеросклеротический тип кривой ВСА больного с ХИМ (б).

Степень стенозирования достигала критических значений у 30% заболевших, у 70% - выявлено снижение реактивности сосудов в ответ на компрессионную пробу. Допплерографическая кривая ОСА характеризовалась изменениями спектра с выраженным снижением систолического пика, выраженным разбросом спектра и урежением высоких частот, отсутствием спектрального окна, концентрацией яркостей спектра в зоне средних и особенно низких частот, появление низкочастотного спектра выше и ниже нулевой линии, повышение индекса циркуляторного сопротивления, появление высокочастотного «свистящего шума», иногда в сочетании с низкочастотным или повышение RI с появлением грубого низкочастотного шума. Результаты проведенного исследования показали значительные различия в гемодинамических показателях по экстракраниальным сосудам каротидного бассейна при ХИМ, развившейся на фоне преимущественно артериальной гипертензии и атеросклероза.

Видимо, такие различия и определяли особенности клинических и объективных различий, указывая на необходимость более детального исследования механизмов дисфункции эндотелия сосудов головного мозга, так как согласно данным литературы в патогенезе АГ придают нарушению эндотелиальной выстилки артериального русла. В исследованиях Беловой Л.А. (2010) у 76,1% больных гипертонической энцефалопатией была выявлена дисфункция эндотелия. Эндотелий зависимая вазодилатация была статистически значимо снижена в зависимости от степени АГ. Эти обстоятельства могут приводить к формированию структурно-функциональных изменений клеток головного мозга. Для выяснения их мы провели МРТ-томография головного мозга у 77 больных с ХИМ I-II стадии, из них у 32 больных 1-й группы и у 45 больных 2-й группы.

На МРТ-томограммах нами были выявлены признаки поражения белого вещества головного мозга и ликворопроводящей системы с характерной триадой признаков: расширение желудочковой системы и

субарахноидальных ликворных пространств, наличие зон перивентрикулярной гиперинтенсивности и мелких гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга. Частота и выраженность их зависела от генеза ХИМ. Для пациентов ХИМ гипертонического генеза были характерны наличие перивентрикулярных очагов с поражением базальных ядер. В основном очаги были крупных и средних размеров, располагались диффузно, общая площадь лейкоареоза составила  $8,6 \pm 1,2$  см<sup>2</sup> (табл. 1), в основном передней или задней локализации. Размеры субарахноидального пространства были расширены до  $3,1 \pm 0,1$  мм, размеры передних рогов боковых желудочков, тела боковых желудочков, задние рога боковых желудочков и ширина третьего желудочка были достоверно расширены, свидетельствуя о наличии внутренней церебральной атрофии.

Таблица 1

Размеры лейкоареоза у больных с ХИМ различного генеза

Параметры		1-я группа, n=32		2-я группа, n=45		Р
Лейкоареоз:	нет	0	0,0	8	17,8	<0,01
	локальный	12	37,5	31	68,9	<0,01
	Диффузно-сливающийся	20	62,5	6	13,3	<0,001

Для атеросклеротического генеза ХИМ в основном были характерны наличие очагов в субкортикальных зонах без поражения базальных ядер. Выявлялись единичные, локальные, средних размеров очаги, общая площадь лейкоареоза составила  $3,5 \pm 0,5$  см<sup>2</sup>, очаги лейкоареоза локализовались в основном в боковой поверхности (40%), в 22,2% они были расположены в передней, 20% - задней поверхности, а в 17,8% случаях они не выявлялись, т.е. во всех отделах, преобладая в боковой поверхности. Размер субарахноидального пространства у данной группы был несколько больше, составляя  $3,6 \pm 0,1$  мм, свидетельствуя о наличии наружной церебральной атрофии. Размеры передних рогов боковых желудочков, тела боковых желудочков, задние рога боковых желудочков и ширина третьего желудочка были несколько расширены (рис. 2).

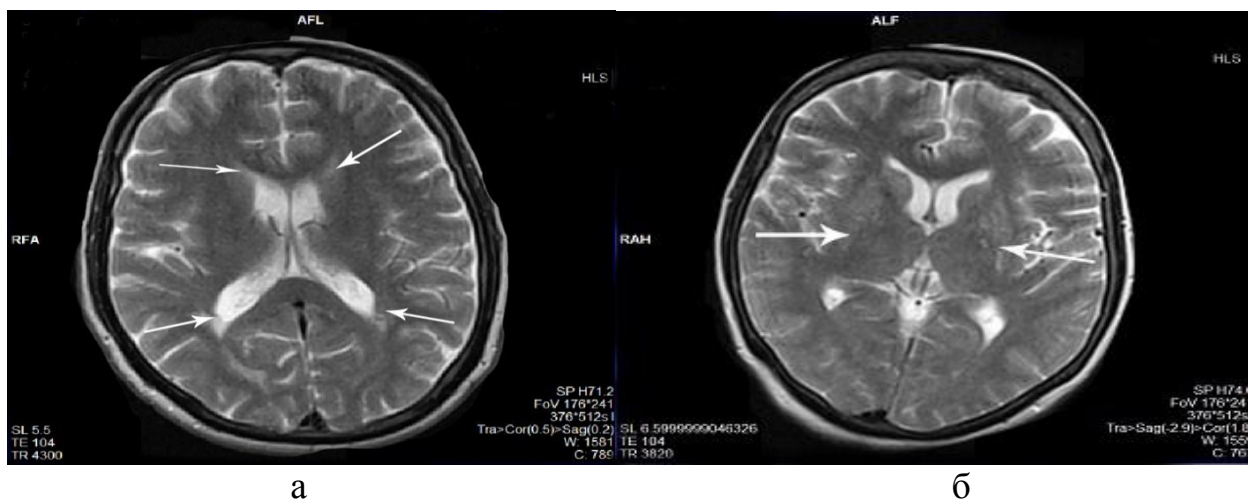


Рис. 2. а) МРТ головного мозга пациента 1-й группы, с АГ в трансверсальной проекции в режиме T2: передняя и задняя локализации лейкоареоза, б) МРТ головного мозга пациента 2-й группы с атеросклерозом в трансверсальной проекции в режиме T2: боковая локализация лейкоареоза.

Как видно из приведенных данных, во всех наблюдениях в той или иной степени выявлялись атрофические изменения корковых или подкорковых отделов головного мозга. При ХИМ на фоне АГ наружная церебральная атрофия нами была определена как лёгкая, а внутренняя – как выраженная, при ХИМ на фоне атеросклероза наружная церебральная атрофия определена как выраженная, внутренняя – как легкая степень атрофии. Полученные результаты необходимо учитывать при проведении лечебных мероприятий ХИМ различного генеза.

В пятой главе «Роль иммунологических и нейротрофических механизмов прогрессирования и течения заболевания у больных с хронической ишемией мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза» представлены результаты исследования провоспалительных цитокинов и нейроспецифических белков в патогенезе хронической ишемии мозга. Выявленные изменения в МРТ-томограммах могут быть обусловлены воспалением и аутоиммунизацией к структурным компонентам нервной ткани, которая зависит как от выхода антигенов за пределы ГЭБ, так и от нарушения регуляции нейроиммунной системы. Для выяснения данного вопроса мы исследовали содержание IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6, в сыворотке периферической крови 84 больных ХИМ в зависимости от её генеза.

Анализ уровня провоспалительных цитокинов у больных ХИМ на фоне АГ показал достоверное увеличение содержания IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в 1,51 (P<0,05); 2,65 раза (P<0,001) и 2,56 (P<0,001) раза соответственно, относительно значений контрольной группы (табл. 2). У пациентов с ХИМ на фоне атеросклероза это повышение составило 1,28; 1,59 (P<0,01) и 1,37 (P<0,001) раза, соответственно.

Таблица 2

Средние показатели провоспалительных цитокинов(пг/мл) у больных с ХИМ различного генеза,  $M \pm m$

Показатель	Контрольная группа, n=29	1-я группа, n=53	$P_1$	2-я группа, n=31	$P_1$	$P_2$
IL-1 $\beta$	9,94 $\pm$ 1,78	14,96 $\pm$ 0,86	<0,05	12,71 $\pm$ 0,58	<0,05	<0,05
IL-6	3,42 $\pm$ 0,28	9,06 $\pm$ 0,54	<0,001	6,94 $\pm$ 0,34	<0,001	<0,01
TNF- $\alpha$	4,58 $\pm$ 0,81	11,70 $\pm$ 0,64	<0,001	8,04 $\pm$ 0,36	<0,001	<0,001

Анализ уровня цитокинов в зависимости от степени АГ показал повышение их уровня по мере усугубления патологического процесса, однако определенной зависимости изменений уровня цитокинов в зависимости от длительности АГ мы не выявили. Установленное нами повышение уровней IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  у пациентов ХИМ на фоне АГ, убедительно отражают динамику иммунопатологического процесса, коррелируя с клинической картиной и выявленным более выраженным снижением показателей когнитивной сферы у данной группы больных. Во многом развитие цереброваскулярной недостаточности определяется формированием микро- и макроангиопатий, приводящих к формированию метаболических и гемодинамических нарушений. Диффузное поражение мелких артерий, наблюдаемое при ХИМ гипертонического генеза сопровождается широким спектром изменений в головном мозге. Поражение головного мозга характеризуется постепенным накоплением ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, обусловленных повторяющимися ишемическими эпизодами в различных сосудистых бассейнах, прежде всего в зонах кровоснабжения мелких пенетрирующих мозговых артерий и артериол.

В то же время изменения содержания цитокинов у пациентов с ХИМ атеросклеротического генеза показал менее выраженные их изменения. На наш взгляд, это связано с развитием воспалительных сосудистых эффектов под влиянием IL-6 и TNF- $\alpha$ : повышение проницаемости капилляров, повреждение эндотелия и развитие внутрисосудистого тромбоза. Значительное повышение продукции IL-6 явилось маркером активации патологического процесса при атеросклеротическом генезе ХИМ, т.к. известно, что IL-6 является промежуточным цитокином, длительная активация которого клинически проявляется хронизацией и аутоиммунизацией организма.

Для выяснения прогностической значимости изучаемых цитокинов у больных ХИМ различного генеза, нами были рассчитаны коэффициенты чувствительности, специфичности, прогностической значимости и диагностической эффективности. Проведенные исследования показали, что

определение содержания IL-1 $\beta$  для 1-й группы ХИМ имеет слабую чувствительность, его не целесообразно использовать для скрининговых исследований на фоне АГ наличия ХИМ, хотя однако предсказательная ценность положительных результатов оказалась высокой, а отрицательных результатов – низкой, что определило слабую диагностическую эффективность метода. Такие же приблизительно результаты были получены и для пациентов 2-й группы.

Анализ вышеперечисленных показателей для определения уровня IL-6 в сыворотке крови оказалась высокой для больных обеих групп. Однако, следует сказать, что определение уровня IL-6 в сыворотке крови был более предсказательным для пациентов с ХИМ атеросклеротического генеза: ДЧ=93,5%, ДС=85%, предсказуемость=90,6% и ДЭ=90,2%. На основании этого мы можем сказать, что повышение уровня IL-6 может быть использован для оценки риска развития ХИМ при атеросклерозе. В то же время ДЭ определения данного цитокина для оценки риска развития ХИМ на фоне АГ была низкой и составила 76,7%.

Повышение содержания TNF- $\alpha$  не позволяет дифференцировать ХИМ гипертонического и атеросклеротического генеза, так как прогностические показатели оказались высокими для обеих групп, что свидетельствует об отсутствии дифференциально-диагностической эффективности ХИМ гипертонического и атеросклеротического генеза.

В связи с вышеизложенными, мы провели корреляционный анализ показателей цитокиновой системы и гемодинамическими и нейровизуализационными показателями. Проведенные в этом плане исследования показали наличие сильной положительной связи с повышением уровня IL-1 $\beta$  с IL6 ( $r=0,89$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,96$ ), IL-6 с TNF- $\alpha$  ( $r=0,92$ ) у пациентов ХИМ гипертонического генеза. При этом показатели цитокинов коррелировали с гемодинамическими показателями мозга. Так, уровень цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  слабо положительно коррелировал с линейной скоростью кровотока в ОСА:  $r=0,24$ ,  $r=0,21$  и  $r=0,20$ , т. е. чем выше содержание исследуемых цитокинов, тем ускорялась линейная скорость кровотока в сосудах головного мозга. Следует сказать, что размеры очагов лейкоареоза и желудочков отрицательно коррелировали с высокими значениями цитокинов, отмечена сильная отрицательная коррелятивная связь между уровнем цитокинов и показателем когнитивных расстройств (MMSE,  $r=-0,73$ ). Такие же связи, но умеренные, были выявлены и между показателем MMSE и площадью очагов лейкоареоза ( $r=-0,62$ ), а также размерами желудочков ( $r=-0,47$ ).

Таким образом, полученные нами результаты корреляционного анализа указывают на важную роль всех изученных провоспалительных цитокинов в развитии когнитивных, гемодинамических нарушений, изменении объемных измерений субарахноидального пространства, желудочков и лейкоареоза у пациентов с АГ. В то же время при атеросклеротическом генезе ХИМ нами была выявлена слабая положительная коррелятивная взаимосвязь уровня интерлейкинов с площадью очагов лейкоареоза и размерами желудочков.

Следует сказать, что площадь очагов лейкоареоза и размеры желудочков умеренно отрицательно коррелировали со значениями MMSE, тогда как уровень цитокинов, особенно IL-6, сильно отрицательно коррелировал со значениями MMSE ( $r=-0,82$ ), т.е. у данной группы больных, чем выше содержание провоспалительных цитокинов, тем выраженнее нарушения в когнитивной сфере.

Мы в своих исследованиях определили уровень аутоантител к белкам S100 и ОБМ. Проведенные исследования показали, что у больных с ХИМ на фоне АГ уровень аутоантител к белкам S100 и ОБМ, выражаемые в условных единицах, статистически значимо возрастали в 1,76 ( $P<0,001$ ) и 2,25 ( $P<0,001$ ) раза относительно значений практически здоровых лиц (табл. 3). В то же время уровень аутоантител к вышеперечисленным белкам у пациентов ХИМ атеросклеротического генеза мы наблюдали лишь тенденцию к увеличению: в 1,13 и 1,25 раза ( $P<0,01$ ), соответственно.

Таблица 3

Уровень аутоантител к нейроспецифическим белкам у больных ХИМ различного генеза,  $M\pm m$

Группы	Белок S100		ОБМ	
	Опт.плотность	Усл.ед./мл	Опт.плотность	Усл.ед./мл
Контроль, n=10	0,246±0,012	68,22±3,53	0,028±0,002	55,69±4,74
1-я группа, n=33	0,431±0,011***	119,85±3,38***	0,063±0,002***	124,42±3,00***
2-я группа, n=31	0,276±0,021	76,62±5,93	0,036±0,002**	69,70±3,90*

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P<0,05$ , \*\* -  $P<0,01$ , \*\*\* -  $P<0,001$ ).

Видимо, это было связано с широкой вариабельностью вариационного ряда этих белков в данной группе больных. Так, более глубокий анализ уровня аутоантител к белку S100 у пациентов ХИМ атеросклеротического генеза показал низкие его значения у 19,3% обследованных, у 35,5% пациентов они колебались в пределах значений контрольной группы лиц, а у 45,2% больных мы наблюдали превышение нормативных значений. Возможно, это было связано с различной степенью стенозирования сонной артерии или наличием ранее перенесенных сердечнососудистых катастроф.

Детальный анализ уровня аутоантител к другому нейроспецифическому белку – ОБМ у всех пациентов ХИМ гипертонического генеза был существенно повышен. В то же время у пациентов ХИМ атеросклеротического генеза нами была выявлена широкая вариабельность: низкие значения его были отмечены у 16,1% обследованных, у 32,3%

пациентов они колебались в пределах значений контрольной группы лиц, а у 51,6% больных мы наблюдали превышение нормативных значений. Согласно данным литературы, ОБМ отражает деструкцию миелиновых оболочек.

ДЧ, ПЦПР, ПЦОР и ДЭ определение уровня аутоантител к белку S100 оказалась очень высокой для пациентов с ХИМ гипертонического генеза, тогда как эти показатели оказались слабыми для пациентов с ХИМ атеросклеротического генеза. Анализ указанных параметров для ОБМ совпадал со значениями аутоантител к белку S100. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что повышенный выход нейроспецифических белков в кровотоки в большей степени связан с нарушением ГЭБ вследствие дисфункции эндотелия сосудов головного мозга.

Учитывая вышеизложенное, представлял интерес выяснение наличия коррелятивных взаимосвязей между уровнем аутоантител к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови больных с показателями когнитивных сферы, церебральной гемодинамики, нейровизуализации и цитокинов. Проведенные в этом плане исследования у больных ХИМ гипертонического генеза показали, что уровень аутоантител к белку S100 отрицательно коррелировал с когнитивными расстройствами ( $r=-0,32$ ). Нами было выявлено наличие слабой отрицательной связи данного белка с линейной скоростью кровотока во внутренней сонной артерии, особенно с левой стороны ( $r=-0,31$ ), тогда как с МРТ-показателями таких связей не выявлено. Вместе с тем, уровень аутоантител к белку S100 отрицательно коррелировал с содержанием IL-1 $\beta$  ( $r=-0,24$ ), IL-6 ( $r=-0,20$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=-0,26$ ). Видимо, данный белок у больных с ХИМ гипертонического генеза выбрасывается в кровь в больших количествах при вазоспазмах сосудов головного мозга, определяя наличие очагов ишемического повреждения.

Математический анализ взаимосвязей уровня аутоантител к ОБМ с когнитивными расстройствами у больных ХИМ гипертонического генеза показал наличие отрицательной связи с MMSE ( $r=-0,43$ ), что свидетельствует о важной роли данного белка в формировании когнитивных расстройств у данной группы больных.

Нами также было выявлено наличие слабой отрицательной связи данного белка с линейной скоростью кровотока в общей сонной артерии, особенно с левой стороны ( $r=-0,32$ ), указывая на важную роль снижения кровотока в развитии деструкции миелиновых оболочек, что подтверждается, наличием слабой положительной связи с лейкоцитарозом ( $r=0,26$ ), т.е. чем выше уровень аутоантител к белку ОБМ, тем больше увеличивается общая площадь лейкоцитароза. В то же время мы не выявили корреляционных связей между уровнем аутоантител к белку S100 и содержанием интерлейкинов, что, на наш взгляд, свидетельствует об отсутствии роли цитокинов в деструкции миелиновых волокон.

Корреляционный анализ нейроспецифических белков с показателями когнитивных и гемодинамических расстройств у больных ХИМ атеросклеротического генеза показал, что уровень аутоантител к белку S100 слабо коррелировал с показателями когнитивных расстройств и



нарушениями церебральной гемодинамики. Нами было выявлено наличие слабой коррелятивной связи уровня аутоантител к данному белку с размерами переднего ( $r=-0,25$ ) и заднего ( $r=-0,20$ ) рогов, тела ( $r=-0,24$ ) боковых желудочков. Вместе с тем было отмечено наличие умеренной положительной коррелятивной связи с уровнем TNF- $\alpha$  ( $r=0,37$ ), что свидетельствует о важной роли данного цитокина в экспрессии белка S100.

Видимо, данный белок у больных с ХИМ атеросклеротического генеза выбрасывается в кровь больших количествах при увеличении уровня TNF- $\alpha$ , определяя наличие воспалительных процессов в ткани головного мозга.

Анализ взаимосвязей уровня аутоантител к ОБМ с уровнем аутоантител к белку S100 показал наличие слабой положительной связи ( $r=0,22$ ), отсутствие связей с когнитивными расстройствами. В то же время нами было выявлено наличие положительной коррелятивной связи аутоантител к данному белку с линейной скоростью кровотока в правой ( $r=0,34$ ) и левой внутренней сонной артериях ( $r=0,23$ ), указывая на важную роль снижения кровотока в развитии деструкции миелиновых оболочек. Наряду с этим было установлено наличие умеренной отрицательной связи между уровнем аутоантител к ОБМ с размерами боковых желудочков, в частности переднего ( $r=-0,35$ ) и заднего ( $r=-0,37$ ) рогов, а также тела ( $r=-0,36$ ) боковых желудочков. В то же время мы не выявили корреляционных связей между уровнем аутоантител к ОБМ и содержанием интерлейкинов, что, на наш взгляд, свидетельствует об отсутствии роли цитокинов в деструкции миелиновых волокон.

В шестой главе **«Клинические и параклинические показатели больных хронической ишемией мозга в динамике лечения»** представлены результаты лечения ХИМ. Базисная фармакотерапия антигипертензивными препаратами (моно- или комбинация -  $\beta$ -блокаторы, ИАПФ, диуретики и статины) ХИМ гипертонического и атеросклеротического генеза способствовала уменьшению жалоб на головные боли, некоторому снижению головокружения, жалоб на нарушение сна, утомляемости и других проявлений болезни. У 60-80% пролеченных сохранялись вышеперечисленные жалобы, у свыше 70% больных сохранялись признаки снижения внимания и памяти. При этом несколько уменьшалась интенсивность головных болей, некоторое улучшение когнитивных расстройств.

Следует сказать, что у больных ХИМ проведение базисной терапии не оказывало заметного влияния на высокий уровень провоспалительных цитокинов и нейроспецифических белков.

Включение в базисную терапию ХИМ Нивалина оказывало более выраженное положительное действие, особенно у пациентов с АГ. В отличие от пациентов 2а подгруппы, у больных 1а подгруппы жалобы на головные боли, головокружение, нарушение сна, шум в ушах, утомляемость и снижение работоспособности уменьшились в 5-9 раза относительно исходных значений, в 2-5 раза – с 1в группы. Снизилась также жалобы на снижение внимания и памяти. У пациентов с ХИМ на фоне атеросклероза

эффективность назначения Нивалина была несколько слабой. Клинические проявления ХИМ сохранялись у 25-40% больных. При фармакотерапии с включением Нивалина выраженность головных болей снизилась в 3,33 и 1,69 раза, соответственно на фоне АГ и атеросклероза. Частота центрального пареза VII и XII пары черепно-мозговых нервов, анизорефлексии, слабости аккомодации, рефлексы орального автоматизма, неустойчивость в позе Ромберга, интенция при пальце-носовой пробе и коленно-пяточной пробе при включении Нивалина не достоверно снижались как у пациентов 1-й группы, так – у пациентов 2-й группы.

Препарат оказывал выраженное корригирующее действие когнитивной сферы у больных с ХИМ гипертонического и атеросклеротического генеза. После лечения Нивалином была установлена положительная динамика нивелирования нарушений когнитивной функции: повышение значений умственного состояния по шкале MMSE, по таблицам Шульте, концентрации и устойчивости внимания, оцениваемой по корректурной пробы Бурдона, показателей кратковременной и долговременной памяти, а также продуктивности запоминания слов. В большей степени это было характерно для пациентов с ХИМ на фоне АГ и в меньшей – атеросклерозом.

Включение в комплекс базисной терапии Нивалина способствовало более выраженному снижению уровня цитокинов у больных с ХИМ на фоне АГ. Так, содержание IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  статистически значимо снизились в 1,41; 2,18 и 2,36 раза относительно исходных параметров, в 1,56; 2,32 и 2,5 раза по сравнению с показателями 1в подгруппы и приблизились к нормативным значениям. В то же время у больных ХИМ на фоне атеросклероза комплексная терапия с включением Нивалина не оказывал заметного влияния на уровень цитокинов. Их содержание имело тенденцию к снижению относительно исходных значений и показателей 2в подгруппы, достоверно превышая значения практически здоровых лиц, особенно уровень IL-6. Наряду с этим комплексная терапия с включением Нивалина способствовала снижению уровня белка S100 и ОБМ в 1,87 и 2,27 раза относительно исходных параметров, в 1,7 и 1,72 раза – по сравнению с показателями 1в подгруппы, приближая их к нормативным значениям. В то же время данный препарат не оказывал заметного влияния на уровень нейротрофических белков при ХИМ атеросклеротического генеза, значения их статистически значимо превышали показатели практически здоровых лиц, особенно ОБМ.

Как видно из приведенных данных, включение Нивалина в комплекс лечебных мероприятий ХИМ является целесообразным при гипертоническом генезе заболевания. На наш взгляд, положительное действие препарата связано с активизацией рецептор-эффекторных реакций, повышением интенсивности ионных токов в клеточной мембране, усилением выброса ацетилхолина из нервного волокна в синаптическую щель, вследствие аллостерической модуляции Н-холинорецепторов.

Включение кортексина в базисную терапию ХИМ гипертонического генеза способствовало уменьшению в 2-3 раза жалоб на головные боли,

головокружение, нарушение сна, шум в ушах, утомляемость, снижение работоспособности. Жалобы на снижение внимания и памяти уменьшились в 2-2,5 раза. Однако по сравнению с показателями 1а подгруппы больных эффективность лечения была слабой, у 30-40% больных сохранялись клинические проявления. У пациентов ХИМ атеросклеротического генеза вышеперечисленные клинические проявления существенно уменьшились (в 3-9,5 раза относительно исходных параметров и 2-5 раза значениям 2в группы). Жалобы на снижение внимания и памяти уменьшились в 7,33 и 3,6 раза, соответственно. При включении в базисную терапию Кортексина выраженность головных болей уменьшилась в 1,49 ( $P < 0,05$ ) и 3,75 ( $P < 0,001$ ) раза у пациентов 1-й и 2-й групп, соответственно относительно значений до лечения. При этом отмечена тенденция к уменьшению объективных показателей ХИМ, особенно при атеросклеротическом генезе ХИМ.

Препарат оказывал корригирующее действие на когнитивную сферу больных с ХИМ гипертонического и атеросклеротического генеза. Установлена положительная динамика нивелирования нарушений когнитивной функции: повышение значений умственного состояния по шкале MMSE, по таблицам Шульце, концентрации и устойчивости внимания, оцениваемой по корректурной пробы Бурдона, показателей кратковременной и долговременной памяти, а также продуктивности запоминания слов. В основном это было характерно для пациентов с ХИМ на фоне церебрального атеросклероза и в меньшей – на фоне АГ.

Дополнительное включение в базисную терапию ХИМ на фоне АГ Кортексина способствовало снижению уровня IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в 1,21; 1,38 и 1,35 раза относительно исходных параметров, в 1,16; 1,42 и 1,72 раза – относительно значений 1в группы, соответственно. При этом, если уровень IL-1 $\beta$  приблизился к значениям практически здоровых лиц, то содержание IL-6 и TNF- $\alpha$  все еще достоверно превышали их в 1,76 и 1,56 раза, соответственно, и были несколько выше значений 1а подгруппы. У больных ХИМ на фоне атеросклероза содержание IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  достоверно снизилось в 1,25; 1,88 и 1,74 раза относительно исходных параметров, в 1,15; 1,67 и 1,6 раза по сравнению с показателями 2в подгруппы и приблизились к нормативным значениям. Очевидно, это связано с патогенетически обоснованным противовоспалительным действием препарата при данной патологии. Вместе с тем препарат снижал высокие значения белка S100 и ОБМ относительно исходных параметров. Однако если при ХИМ на фоне АГ они не достигали нормативных значений, то на фоне атеросклероза достигали значений нормы.

Для оценки сохранения эффективности различных видов лечения ХИМ мы провели катамнестические исследования через 3 месяцев после лечения. В катамнестическом обследовании участвовали: 73 пациентов: 37 больных 1-й и 36 пациентов 2-й группы. Мы анализировали частоту жалоб, балльную оценку головной боли и когнитивные расстройства. Проведенные исследования показали, что у пациентов с ХИМ, получавших базисное лечение, интенсивность головных болей по визуальной шкале сохранялась

высокой. Клинические, объективные и когнитивные проявления ХИМ сохранялись почти у всех больных, что указывало на слабую эффективность терапии.

У пациентов, получавших дополнительно Нивалин, интенсивность головных болей сохранялась низкой: в 4,36 и 1,32 раза ниже значений больных, получавших базисное лечение. Анализ умственного состояния по шкале MMSE в катамнезе составили  $28,3 \pm 0,3$  и  $27,0 \pm 0,5$  балла, по таблицам Шульте -  $31,3 \pm 0,4$  и  $33,8 \pm 0,9$  сек, показатели кратковременной, долговременной памяти и продуктивности запоминания у больных ХИМ на фоне АД сохранялись высокими, тогда как при атеросклеротическом генезе – их снижение.

Сохранение эффективности Кортексина зависела от генеза ХИМ. При ХИМ на фоне АГ была низкой, однако на фоне атеросклероза – высокой. У пациентов 1б подгруппы, получавших Кортексин, интенсивность головной боли по ВАШ составила  $3,7 \pm 0,6$  балла, у больных с атеросклерозом -  $0,8 \pm 0,2$  балла. Показатели умственного состояния по шкале MMSE составили  $24,9 \pm 0,5$  и  $29,2 \pm 0,3$  балла, по таблицам Шульте -  $41,8 \pm 1,3$  и  $31,1 \pm 0,5$  сек, показатели кратковременной и долговременной памяти, продуктивности запоминания у больных ХИМ на фоне АГ, получавших дополнительно Кортексин были несколько ниже, чем при атеросклеротическом генезе ХИМ.

Таким образом, ХИМ проявляется выраженными клинико-неврологическими проявлениями, снижением когнитивных функций, особенно выраженными у пациентов на фоне АГ. Эти изменения связаны с нарушением церебральной гемодинамики, экспрессией провоспалительных цитокинов, способствуя нарушению нейротрофической функции. Вышеперечисленные изменения определяли наличие диффузного поражения белого вещества с наличием крупных сливных перивентрикулярных очагов лейкоареоза и внутренней церебральной атрофии при ХИМ на фоне АГ, тогда как при ХИМ атеросклеротического генеза оказалась характерной многоочаговая картина с мелкими очагами преимущественно субкортикальной локализации и развитием наружной церебральной атрофии.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Установлены существенные клинические различия ХИМ гипертонического и атеросклеротического генеза, заключающиеся в преобладании субъективных симптомов у пациентов с АГ, и объективных проявлений – у пациентов с атеросклерозом. Выявлен более быстрый темп нарастания психоневрологических расстройств по мере нарастания степени АГ.

2. Исследование когнитивных функций выявило более выраженное их ухудшение у больных с ХИМ на фоне АГ, особенно при АГ III степени с длительностью более 5 лет, что связано с повреждением подкорковых структур под влиянием гипертензии. У пациентов ХИМ гипертонического генеза когнитивный дефицит был более выраженным по отношению к

больным с атеросклеротическим генезом.

3. Исследование церебральной гемодинамики при ХИМ гипертонического генеза характеризовалось преимущественным увеличением линейной скорости кровотока на доплеросонограмме, индексов Пурсело и Гослинга, с превалированием локального стенозирования, ограниченным уплотнением комплекса интима-медиа и патологической извитости сосудов экстракраниального бассейна. При атеросклеротическом поражении доминировало диффузное снижение скорости кровотока по каротидным БЦА, диффузные двухсторонние стенотические поражения, с повышением ригидности и тонуса, диффузным уплотнением комплекса интима-медиа БЦС.

4. У больных ХИМ на фоне АГ на МРТ выявлена тенденция к формированию картины диффузного поражения белого вещества с наличием крупных сливных перивентрикулярных очагов лейкоареоза и внутренней церебральной атрофии, тогда как при ХИМ атеросклеротического генеза оказалась характерной многоочаговая картина с мелкими очагами преимущественно субкортикальной локализации, с преобладанием наружной церебральной атрофии.

5. По результатам нейро-иммунологических исследований ХИМ характеризовалось повышением уровня провоспалительных цитокинов, особенно IL-6. Наибольшие изменения отмечены у больных с ХИМ гипертонического генеза и динамика изменения их уровня находилась в прямой зависимости от степени АГ. Корреляционный анализ выявил слабopоложительную взаимосвязь повышения уровня цитокинов со значениями линейной скорости кровотока и отрицательную корреляцию с нейровизуализационными показателями МРТ. При атеросклеротическом же генезе ХИМ выявлена сильная отрицательная корреляция цитокинов, особенно IL-6 с когнитивными расстройствами.

6. Клинико-биохимические исследования выявили повышение уровня аутоантител к белку S100 и ОБМ у пациентов с ХИМ, наиболее выраженные у больных с АГ. Повышение уровня аутоантител к белку S100 в основном связано с вазоспазмом, его значения коррелировали с когнитивными, гемодинамическими и нейровизуализационными показателями, тогда как высокий уровень аутоантител к ОБМ коррелирует с увеличением общей площади лейкоареоза и также положительно коррелирует с когнитивными расстройствами, тем самым имеет прогностическую значимость у данного контингента больных. Наличие слабо положительной связи уровня аутоантител к белку S100 с уровнем IL-6 у больных ХИМ на фоне атеросклероза указывает на значимую роль его в выходе данного белка в кровь, и ОБМ с изменениями церебральной гемодинамики, указывает на важную роль снижения кровотока в развитии деструкции миелиновых оболочек.

7. В формировании нейродеструктивных процессов в головном мозге при ХИМ на фоне АГ важная роль принадлежит гемодинамическим нарушениям и развитию диффузного иммунного воспаления в результате

экспрессии IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , что определяет диффузное поражение с формированием внутренней церебральной атрофии и появления аутоантител к нейроспецифическим белкам в крови; в то время как при атеросклеротическом генезе – только цитокина IL-6 и аутоантител к белку S100.

8. Разработанный алгоритм диагностических и прогностических критериев оценки состояния больных с хронической ишемией мозга позволяет провести дифференциальную диагностику в зависимости от ее генеза. Рост аутоантител к ОБМ (>70 усл.ед/мл; ДЧ=96,9%, ДЭ=86,0%) наблюдается у больных с ХИМ гипертонического генеза, который коррелирует с показателями MMSE и площадью лейкоареоза, при ХИМ атеросклеротического генеза отмечается увеличение IL-6 (>3,42; ДЧ=93,5%, ДЭ=90,2%), которое используется в качестве прогностического критерия в ранних стадиях развития заболевания.

9. Комплексная терапия с включением Нивалина и Кортексина оказывают опосредованно иммуномодулирующее, неспецифическое противовоспалительное и нейротрофическое действие. Обоснован дифференцированный подход к лечению ХИМ в зависимости от ее генеза развития: Нивалин, как препарат нейромодуляторного действия – при гипертоническом генезе ХИМ, Кортексин, как препарат нейротрофического действия – при атеросклеротическом генезе ХИМ. Они оказывают существенное влияние на коррекцию показателей ВАШ, нейропсихологической и когнитивной сферы, улучшая состояние больных с ХИМ.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE  
OF DOCTOR OF SCIENCES 16.07.2013.TIB.19.01 AT  
TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

---

**TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

**USMANOVA DURDONA DJURABAEVNA**

**CLINICAL-IMMUNOLOGICAL, HEMODYNAMIC FEATURES AND  
NEUROTROPHIC MECHANISMS OF PATHOGENESIS OF THE  
CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA**

**14.00.13 – Neurology  
14.00.25 - Clinical laboratory and functional diagnostics  
(Medical sciences)**

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION**

**TASHKENT – 2016**

**The subject of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in №30.09.2014/Б2014.3-4.Tib.55**

The doctoral dissertation was carried out in Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is available on web-page of Scientific Council ([www.tipme.uz](http://www.tipme.uz)) and on Informational-educational portal "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific consultant:**

**Madjidova Yakuthon Nabievna**

Doctor of medicine, professor

**Aripov Abdumalik Nigmatovich**

Doctor of medicine, professor

**Official opponents:**

**Lipatova Lyudmila Valentinovna**

Doctor of medicine

**Rahimbaeva Gulnora Sattarovna**

Doctor of medicine, professor

**Haybullina Zarina Ruslanovna**

Doctor of medicine

**Leading organization:**

St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov (Russian Federation)

The defense will take place "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2016 \_\_\_ at \_\_\_\_\_ at the meeting of Scientific Council 16.07.2013.Tib.19.01 at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 100007, Uzbekistan, Tashkent, street Parkent, 51. Phone/fax: (+99871) 2681744), e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz))

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

Abstract of dissertation sent out on "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2016 year.  
(mailing report № \_\_\_\_\_ on \_\_\_\_\_ 2016 year)

**D.M. Sabirov**

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

**N.N. Ubaydullaeva**

Acting as Scientific secretary of Scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, C.M.S., senior lecturer

**B.G. Gafurov**

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



## INTRODUCTION (Annotation of doctoral dissertation)

**The relevance and essentiality of the theme of the dissertation.** In the world currently cerebrovascular diseases (CVD) are occupied the second place among the major causes of death. Today in the world, CVD affects about ten million people. The leading role among these diseases is occupied stroke, affecting between 5.6 to 6.6 million people each year, and carrying away 4.6 million lives. Based on materials from the World Health Organization (WHO), the incidence of stroke ranges from 1.5 to 7.4 per thousand. Mortality during the acute phase of all types of stroke is about 35%, still increasing by 12-15% by the end of the first year. Along with high mortality the effects of stroke as the development of disability with disability are socially significant. Disability after stroke ranks first among all causes of primary disability, as less than 20% of the survivors returned to the former social and labor activity. In addition, it causes enormous damage to the economy, taking into account the cost of treatment, medical rehabilitation, and losses in manufacturing. Among CVD, chronic cerebral ischemia (CCI) is a major risk factor for stroke and cause gradual increase of neurological and psychiatric disorders<sup>1</sup>.

According to WHO, the number of elderly people is growing steadily, amounting to 10-14% now, and to the twenties of the present century, this figure will double. Total life expectancy growth is due to increasing the number of older people, which leads to a further improvement of demographic aging and demographic burden, and this makes it necessary to review the basics of organizing and financing the existing health and social services. For the elderly population characteristic is the presence of concomitant diseases such as hypertension and atherosclerosis, which leads to the progression of the CCI. Given the above, forecasting the effects of CCI, the elucidation of risk factors, in-depth study of hemodynamic, morphological, immunological and biochemical changes that allow the development of individual therapy, to create an algorithm to increase the effectiveness of conservative treatments

Through in-depth study of the molecular basis CCI hypertensive and atherosclerotic genesis, you can improve the efficiency of medical measures to improve the quality of life indicators of patients, improve the methods of conservative treatment, thereby reducing the incidence of CCI. Thus, the elucidation of the molecular mechanisms of CCI plays an important role in the development of neuroprotection.

Currently used to treat CCI drugs that improve the microcirculation, metabolism, cholinergic and other drugs do not fully reflect the pathogenetic mechanisms and often lead to polypharmacy. Taking into account the specific features of cerebral circulation, as well as features of arterial hypertension and atherosclerosis dictates the need for a differentiated approach to the treatment. Considering of the pathogenesis of CCI to improve the effectiveness of therapy is

---

<sup>1</sup> [www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/)

appropriate inclusion of neurotrophic (cortexin) and anticholinesterase (nivalin) drugs in the therapeutic measures.

In this regard, the work aimed at studying the clinical, hemodynamic, neuroimaging, immunological, biochemical research and development on their basis of pathogenesis-based therapy in patients with CCI are relevant.

This dissertation research to a certain extent is the implementation of the tasks defined by the Decree of the President of the Republic of Uzbekistan from November 28, 2011 for the PP-1652 "On measures to further deepen the reform of the health system."

**Appropriateness of the research to the priority areas of Science and Technology of the Republic of Uzbekistan.** This study was performed in accordance with the priority areas of science and technology of the Republic VI «Medicine and Pharmacology".

**The review of international research on the theme of the dissertation.** Research aimed at studying the pathogenic aspects CCI performed in such leading research centers and higher educational institutions of the world, including, Hospital Universitario Infanta Cristina (Spain), Carlo Besta Neurological Institute (Italy), University of Uppsala, Department of Public Health (Sweden), Department of Neurology (China), Royal North Shore Hospital (Australia), the Human Brain Institute named NP Bechtereva Russian Academy of Sciences (Russian Federation).

As a result of research carried out in the world have confirmed their participation hypertension and atherosclerosis in the formation of cognitive deficit, which has a significant negative impact on the social and economic spheres of social life (Hospital Universitario Infanta Cristina, Spain); improved modern methods of diagnosis and therapy CCI (Carlo Besta Neurological Institute, Italy); scientifically proved a significant decrease in cognitive disorders in patients with CCI 4964, taking antihypertensive drugs (Department of Public Health, Sweden); the use of calcium channel blockers in combination with inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in 50% of cases could prevent the development of dementia (Department of Neurology, China); proven to reduce the risk of post-stroke dementia and cognitive decline in 6105 patients with a history of previous cerebrovascular accident, receiving perindopril combined with indopamid (Royal North Shore Hospital, Australia); proved preservation of cognitive disorders in patients treated with diuretics (Human Brain Institute named NP Bechtereva, Russian Federation).

Currently conducted studies on neurotrophic mechanisms, clinical, immunological and hemodynamic features of CCI, in particular, on a number of priority areas: deepening of differentiated approach to clarify the pathogenesis and clinical of CCI; improvement of diagnostic methods; clarification of the role of neurotrophic factors in the progression of the disease; improving tactics of differentiated treatment and prevention of adverse effects of CCI.

**The degree of scrutiny of the problem.** Conducted research on the modern concepts of the pathogenesis of cerebrovascular disease, which emphasize the key role of microcirculatory and cellular processes in the nervous tissue, coupled with

lack of trophic support and the development of autoimmune reactions in cerebral ischemia. In studies of B.G. Gafurov, Z.R. Ibodullaev, Y.N. Madjidova, E.M. Mirdzhuraev, G.S. Rahimbaeva, Sh.Sh. Shamansurov proved that instrumental studies indicate a degree of damage to the nervous tissue at sufficiently pronounced atherosclerotic process, or in the later stages of hypertension.

Therefore, in recent years, according to V.I. Skvortsova, A.A. Skoromets to assess the severity of the pathological processes in the brain in the practice of medicine increasingly introducing new immunological and biochemical techniques that provide a significant portion of the diagnostic information and are the most promising in the verification of biological defects in the early stages of the disease, which proves crucial in preventing their development.

In studies of E.I. Gusev, O.S. Levin, M.J. Maximova, Yu.A. Morozova, E.V. Nechunaeva, N.N. Yahno and other scientists proved the role of immune changes in the development of one of the main factors of brain function disorders - cerebral ischemia. According to the authors, ischemia leads to overproduction of cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6), which in turn regulate the function of the hypothalamic-pituitary system, directly affecting the anterior pituitary and performing docking between the nervous and immune systems.

According to the data of foreign scientists D. Amantea, A.M. Buga, S. Erbay, T.D. Farr scientific advances of recent years in modern science, the improvement and development of new imaging techniques, their introduction into medical practice has made a huge contribution to the study clinic, pathogenesis and development of differential diagnostic criteria for chronic progressive vascular diseases of the brain, it has allowed to establish the heterogeneous nature of the pathology of the nervous system.

The relevance of current research of CCI, because of its prevalence is not in doubt. However, in our country we are not carried out a study on the factors such as cytokines, neurotrophic protein of the S100, as well as myelin basic protein directly involved in the maintenance of cardiovascular, nervous and immune functions in the regulation of the integrative functions of the brain.

**Communication of the dissertation topics with research projects of research institutions, which carried out the thesis.** The dissertation research was carried out within the framework of the plan of research works Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education at the fundamental project on the theme: №010900112 «Internal Medicine and the central nervous system: pathogenesis, diagnostics, methods of correction and prevention" (2009-2013.)

**The aim of this study** is to clarify the role of the immune, hemodynamic flow and neurotrophic mechanisms and progression of chronic brain ischemia, improvement of treatment strategies, methods of diagnosis and prognosis.

**Research objectives:**

evaluate the clinical characteristics of patients with chronic ischemia of the brain, depending on the underlying pathogenetic factor of its development (hypertension and arteriosclerosis);

conduct an ultrasound (Doppler and duplex) study brachiocephalic vessels and brain imaging in patients with chronic brain ischemia patients;

evaluate the role of immunological parameters (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) in serum of patients with chronic ischemia of the brain depending on the underlying cause of its development;

reveal the significance of studies S100 neurotrophic protein and myelin basic protein in serum of patients with chronic cerebral ischemia;

design an algorithm of diagnostic and prognostic criteria for assessing the condition of patients with chronic ischemia of the brain;

based on the pathogenetic research methods to optimize the therapeutic management of patients with chronic ischemia of the brain with the inclusion of neurotropic drugs that affect the immune-pathobiochemical mechanisms.

**The object of the study** are 244 patients CCI stage I-II, aged 39 to 74 years. For an adequate assessment of disorders of cognitive functions in the scope of the study included 30 healthy subjects of comparable age.

The subject of the study are the blood and the serum, Dopplerograms, the MRI tomography, VAS scale, Schulte sample Bourdon test, test to memorize 10 words, the MMSE questionnaire.

**Methods of research.** The dissertation studies were conducted using the existing diagnostic and treatment standards CCI, clinical, neurological, Doppler ultrasound (Doppler ultrasound) of cerebral vessels, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, immunological, biochemical, statistical methods.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

It proved prognostic value of clinical and instrumental, pathobiochemical and immunopathological parameters in the differential diagnosis of various CCI (hypertensive and atherosclerotic) genesis obtained on the basis of a mathematical calculation of coefficients of sensitivity, specificity, predictive value, and diagnostic efficiency;

It proved specific characteristics of organic brain damage, depending on the origin CCI ultrasound and neuroimaging methods;

It proved the role of certain cytokines and proteins neurospecific for early diagnosis and prognosis of CCI, determining the pathogenesis of its development;

It proved efficacy of anticholinesterase therapy in hypertensive origin of CCI holding neuropeptide therapy for atherosclerotic genesis of CCI.

**Practical results of the study** are as follows:

It was developed algorithms for differential diagnosis and treatment of CCI in accordance with the pathogenetic mechanisms of development;

differentiated approach to the treatment of CCI based genesis of the disease has a high economic effect is to reduce the length of stay in the hospital for 4 days, a decrease in cognitive disorders.

**The reliability of the results.** The reliability of the results of research supported by the fact that the research was carried out with the use of modern methods and means, on the basis of approved standards of diagnosis and therapy, using mathematical statistical methods of research results, the adequacy of the results of theoretical and practical studies, introduction into practice.

**The scientific and practical significance of the study results.**

The scientific significance of the research results is to clarify the pathogenesis

of CCI in Uzbekistan, its early diagnosis, by means of modern laboratory and instrumental studies to monitor the progression of the disease, predict the course of disease, to evaluate the effectiveness of treatment and improve individual approach to therapy.

The practical significance of the work consists in the fact that developed predictive algorithm and table inpatient and outpatient management of patients with CCI have reduced by 4-5 days of treatment, to reduce the economic costs and prevention of complications.

**Implementation of the research results.** The scientific results of the application of differentiated treatment in patients with CCI on the basis of guidelines on "Differentiated approach to the treatment of chronic ischemia of the brain based on origin" introduced into practical health activities particularly in the medical and advisory practice of departments of neurology and therapy of the Khorezm regional diversified medical center and the Urgench district medical association (opinion of the Ministry of Health for №8N/19 of 26 November 2015). This was a decrease in terms of temporary incapacity for work by an average of 4.6 million. Soms per year for 40 patients, length of stay in the hospital up to 4 days at the cost of a one-day bed-day 23 million soums on 40 patients. This has reduced the cost of treatment by a rapid recovery in contrast to the conventional therapy (for CCI hypertensive origin), to extend the period of transition to the third stage of CCI, prevent disability 701.8 million. Sum 40 patients per year.

**Appliance of the results of the study.** The results of research each year were tested on approbation commission of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education and positively evaluated, the reports discussed at the Academic Council and problem seminars therapeutic institute faculty. At the same time, approved on 19 scientific and practical conferences and seminars, including 18 international: «Achievement of high school - 2011" (Belgorod, 2011), "Neurocognitive Disorder" (Tashkent, 2012), 16<sup>th</sup> Congress of the European federation of neurological societies (Stockholm, Sweden, 2012), "Innovations in Clinical Neurology" (Zelenogorsk, 2013), "Topical issues of neurology" (Tashkent, 2013), "The safety of medicines and rational pharmacotherapy" (Kyiv, 2013), «XXI World Congress of Neurology» (Vienna, Austria, 2013), "Neurodegenerative and chronic disease of the nervous system" (Tashkent, 2013), 20<sup>th</sup> World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders (Geneva, Switzerland, 2013), "Immunology - interdisciplinary problem" (Tashkent, 2014), 5<sup>th</sup> the Congress of Neurologists of Uzbekistan (Tashkent, 2014); «Joint Congress of European Neurology» (Istanbul, Turkey, 2014), "Actual problems of neurology" (Almaty, 2014), "Pharmaceutical education, science and production - a landmark in the strategy" Kazakhstan-2020 "(Shymkent, 2014)," Recent medical rehabilitation problems, physiotherapy and sports Medici-us "(Samarkand, 2014 ), "modern standardized approaches to diagnosis and treatment of diseases of the nervous system" (Urgench, 2014), "diagnosis and treatment of nervous system diseases in adults and children in modern conditions" (Tashkent, 2015) "Kayshibaev's reads" (Almaty, 2015 ).

**Publication of the research results.** On the topic of the dissertation is published in all 41 publications, including 14 scientific articles, including 9 republican and 5 in international journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publication of basic scientific results of doctoral theses.

**The structure and scope of the thesis.**

Structure of the thesis consists of an introduction, four chapters, conclusions, list of literature. Volume of the dissertation is 194 pages.

## THE MAIN CONTENT OF THE DISSERTATION

**In the introduction** are provided the urgency and relevance of the study, the purpose and objectives of the study, characterized by the object and the subject, research indicated the priority areas of Science and Technology of the Republic, describes the scientific novelty and practical results of the study revealed the scientific and practical significance of the results, implementation of the results research, information on published works and the dissertation structure.

The first chapter «**The current state of the question of the pathophysiological mechanisms of chronic cerebral ischemia due to arterial hypertension and atherosclerosis**» provides an overview of the available scientific information on clinical and functional characteristics, especially immunological and neurotrophic factors and treatment of CCI with concurrent of arterial hypertension and atherosclerosis as well as identify in gun resolved or required clarification aspects of this issue .

The second chapter «**Clinical characteristics of patients examined and methods**» describes the materials and methods. Clinical studies conducted over the 2010-2014 period. At the Department of Neurology's Clinical Hospital №6 (138 patients), the Central Clinical Hospital of the Railway State Joint Company «O'zbekiston Temir Yullari» (24 patients) and Family polyclinic №56 (82 patients) in Tashkent. The survey included 244 individuals, including 84 (34,4%) male and 160 (65,6%) females aged from 39 to 74 ( $55,3 \pm 0,5$ ) years from the CCI, stage I-II. Some of the patients surveyed stationary (162 patients), other part of patients (82), initially surveyed and then observed in an outpatient setting. The control group consisted of 30 (10,9%) healthy subjects (mean age  $52,2 \pm 0,9$  years) with no objective manifestations CCI and without complain to the health condition.

The diagnosis is established according to the classification of vascular diseases of the brain (E. Schmidt, 1985), which based to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health (revision 10, 1995) proved to be the «chronic cerebrovascular ischemia». According to the recommendations of Uzbek scientists B.G. Gafurov and Ya.N. Madjidova, this pathology is classified as follows: «CCI, II degree encephalopathy. Concurrent with of atherosclerosis and cerebral vascular hemodynamic stenosis of the internal carotid artery», approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan UMC in 2007 and adopted at the 4th Congress of Neurologists of Uzbekistan in 2008.

Using these guidelines, we surveyed patients .CCI in I-st stage has been diagnosed at in (47,9%) patients, II- stage - in 127 (52,1%) patients. Exclusion criteria were: age less than 35 and more than 75 years, CCI stage III encephalopathy another etiology, stroke, diabetes, epilepsy, organic diseases of the brain and spinal cord (hereditary demyelinating degenerative, tumor), blood diseases and autoimmune diseases.

All examined patients were divided into 2 groups according to the pathogenesis of CCI. 1st group consisted from 124 (45,3%) patients with CCI, which developed mainly in the background of hypertension and atherosclerosis, Group 2 - 120 (43,8%) patients with CCI, had developing cerebral atherosclerosis

without hypertension.

Verification of the diagnosis carried out according to the classification of hypertension of blood pressure levels in accordance with the recommendations of the Russian Society of Hypertension and the Russian Scientific Society of Cardiology (3rd revision, 2008). According to our research: AH - I degree (systolic blood pressure (SBP) -  $147,5 \pm 1,6$  mm hg. art., diastolic blood pressure (DBP) -  $93,4 \pm 1,1$  mm hg. art., pulse -  $85,0 \pm 0,8$  beats per min) was detected in 53 (42.7%) patients with hypertension - II degrees (SBP -  $163,1 \pm 1,5$  mm hg. art., DBP -  $100,4 \pm 1,6$  mm hg. art., pulse -  $88,6 \pm 1,1$  beats per min.) - 56 (45,2%), agro-III degree (SBP -  $184,7 \pm 4,8$  mm hg. v., DBP -  $110,7 \pm 3,6$  mm hg. art., pulse -  $88,9 \pm 3,4$  beats per min.) - in 15 (12,1%) patients. Depending on the duration of hypertension, patients were arbitrarily divided into two groups: those who has hypertension up to 5 years and more than 5 years.

Patients in Group 1 received antihypertensives: monotherapy (n=88; 72,1% of patients) and combination therapy (n=34; 27,9% of patients), in combination with lipid-lowering drugs. As monotherapy patients received bisoprolol - konkor dose  $6,8 \pm 0,12$  mg per day (n=39; 44,3% of patients), karvedilol took 4 (4,5%) at a dose of  $12,5 \pm 0,8$  mg/day and 4 (4,5%) patients received an average daily dose of nebivolol  $5,5 \pm 0,16$  mg, 22 (25%) patients receiving an ACE inhibitor - enalapril mean daily dose  $12,0 \pm 0,37$  mg, diroton at a dose of  $10,05 \pm 0,44$  mg/day taken 13 (14,8%) patients at a dose of amprilan  $6,5 \pm 0,08$  mg/day taken 6 (6,8%) patients. Combination therapy included prescription above antihypertensive agents in combination with a diuretic (12,5 mg/day). Most often, it was the combination with hydrochlorothiazide diroton, hydrochlorothiazide + enalapril,  $\beta$ -blockers + IAFP.

The 2nd group consisted of 120 (43,8%) patients with CCI, which developed mainly in the background of cerebral atherosclerosis without hypertension. In the study, patients in this group were observed increasing blood pressure (SBP -  $119,3 \pm 0,7$  mm Hg, diastolic blood pressure -  $79,0 \pm 0,5$  mm Hg, heart rate -  $79,2 \pm 0,3$  beats per min.).

The study protocol included: clinical and neurological examination, investigation functions of the cognitive sphere, carrying Doppler ultrasound, cerebral vascular assessment of IMT, MRI of the brain, immunological studies of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ ), determination of autoantibodies to neurotrophic S100 protein and MBP in serum of patients.

To adequately assess the dynamics of treatment, all patients in randomized Group 1 were divided into 3 subgroups: Ia - 30 patients who had been appointed drug Nivalin 5 mg-1,0 ml/m within 10 days, then 1 tablet 2 times a day for 20 days; Ib - 30 patients who received the drug Cortexin 10 mg diluted in 0,5% solution of novocaine – 2,0 ml/m within 10 days; Ic-64 patients who received only basic neuroprotective therapy (Cavinton, Actovegin, Piracetam, B vitamins).

2nd group to compare the results of treatment and all patients were divided into 3 subgroups: IIa - 30 patients who had been appointed drug Nivalin 5 mg – 1,0 ml/m within 10 days, then 1 tablet 2 times a day for 20 days; IIb - 30 patients who received the drug Cortexin 10 mg diluted in 0,5% solution of novocaine – 2,0 ml/m



within 10 days; IIb - 60 patients who received only basic neuroprotective therapy (Cavinton, Actovegin, Piracetam, B vitamins).

The survey was conducted before treatment, on the 10th day of therapy and in 73 (30%) patients follow-up studies.

The third chapter «**The clinical features of chronic brain ischemia**» presents the results of clinical and neurological examination and cognitive function parameters in patients with CCI. Studies have shown that the CCI, DE stage I and II patients with CCI on a background of hypertension detected with equal frequency and in patients with cerebral atherosclerosis dominated CCI, DE phase II (from 54.2% of patients). Despite a high frequency of DE stage II CCI subjective clinical manifestations in patients with atherosclerosis was less profound than in patients with hypertension and often complaints of patients were scarce, the diagnosis was established on the basis of more severe symptoms and objective functional studies. Complaints of headaches of varying intensity imposes  $97,4 \pm 1,5\%$  of patients with hypertensive CCI frequency. They are most localized in the occipital region with the emergence of the feeling of compression, bursting or dull pain, lightheadedness or nausea, non-systemic dizziness, darkening of the eyes, «black patches» before their eyes, blanching of the skin, worse under the influence of factors that worsen the venous outflow from the cranial cavity. Severity of headaches in this group was  $5,4 \pm 0,2$  points ( $P < 0,001$ ).

Our findings agree with the literature (Belova L.A., 2010y.) and were due to spasm of the arteries, concomitant vascular tissue edema and ischemic tissue hypoxia. In our opinion, the daily variability of blood pressure and the load pressure is a predictor of chronic cerebrovascular disease, their assessment would allow a differentiated approach to the formation of groups of hypertensive patients in need of supervision and targeted etiopathogenetic treatment. However, it should be said that the frequency and severity of headaches did not depend on the stage and duration of hypertension apparently, due to the adaptation of the vascular wall to fluctuations in blood pressure. In our opinion, the headaches are caused by disruption of auto-regulation of cerebral blood flow, stimulation of the receptors of the dura -mater caused by intracranial hypertension, which can lead to headache. Such changes were observed in patients with atherosclerotic CCI that, apparently, leads to a slightly lower frequency of complaints of headaches ( $80,3 \pm 3,6\%$ ) and its intensity ( $3,9 \pm 0,1$  points,  $P < 0,001$ ).

In clinical and neurological examination was indicated significant clinical differences, the predominance of the subjective symptoms of hypertensive CCI and objective symptoms of atherosclerotic CCI. In addition, it is possible to note a more rapid rate of increasing of neuropsychiatric disorders in patients with CCI on a background of hypertension.

A more profound aggravation in the rate of sensorimotor reactions and attention was typical of patients in Group 1, patients with hypertension grade III required a longer time to complete the task, they often made mistakes because of absent-mindedness, and the deterioration of the ability to remember the information. Thus, short-term and long-term memory was reduced in 53,7 and 48,4% of those surveyed in Group 1, respectively, accounting for  $3,7 \pm 0,1$  and

4,8±0,1 words, while patients in group 2, they were found in 32,5 and 24,7%, amounting to 5,4±0,1 and 7,0±0,1 words, respectively. The average values of concentration and stability of attention according proofreading probes of Bourdon made 85,3±3,7 and 3,2±0,03 patients in Group 1, 147,6±3,9 and 3,6±0,03, patients in group 2, while in the control group, they was amounted to 500,4±21,9 and 4,4±0,04, respectively. Averages mental state on the MMSE made 19,9±0,3 and 24,3±0,2 points, respectively, in the 1st and 2nd groups at a value rate of 29,4±0,1 points. As can be seen from the above data, the cognitive disorders are more profound in patients with CCI on a background of hypertension.

This confirms the fact that hypertension affects subcortical structures and impairs intellectual-mental processes, which in turn slows down the pace of sensorimotor reactions and reduce the speed of switching attention.

Our results indicate that the basis of cognitive disorders in CCI is observed in the vast majority of clinical cases, the phenomenon of cortical-subcortical and cortical-cortical separation. The leading role in this pathology presumably belongs to the defeat of the white matter of the brain, particularly the frontal areas of relations with other structures of the central nervous system, especially in patients with hypertension. This leads to the development of the phenomenon of separation of cortical-subcortical structure as well as thus to a gross violation of the cognitive functions, the basic condition for the functioning of which is to the integrity of the communication from the frontal cortex to the limbic structures responsible for modal nonspecific memory, attention and other cognitive functions.

Patients CCI diffuse atherosclerotic lesions of the white matter of the brain, apparently was not observed. In our view, the violations in this group of patients are associated with damage to major extra cranial arteries and their major branches of intracranial.

The fourth chapter «**Hemodynamic and neuroimaging features of chronic brain ischemia**» presents the results of studies of cerebral hemodynamics according to doppler ultrasound and neuroimaging parameters on MRI. The leading role in the diagnosis of cerebrovascular disease and long-term monitoring of patients at different stages of their treatment takes ultrasonic methods. Complex research vessels of hypertensive patients with CCI genesis of the first structural-functional level of the vascular system of the brain showed an increase in blood flow velocity of the CCA, against a downward trend in the PA, their tortuosity, increased peripheral vascular resistance, the severity of which depended on the degree of hypertension. In the study of vascular second function level set linear increase in blood flow and indexes Purcell and Gosling in the ICA, the decline in supra-trochlear arteries, with increased peripheral resistance. In this group, the most frequent local stenosis. The most characteristic changes dopplerographic curve CCA characterized by an increase in systolic blood flow velocity extension systolic peak, «indentation» of the top, the prevalence of low frequency spectral power inversion spectral «windows» is a manifestation of poststenotic swirl appearance whistling sound shift of the maximum spectral power in the low frequencies «shaggy» top, the reduction spectral «windows» is a manifestation of poststenotic turbulence, the appearance whistling sound (Fig. 1a). The greatest

changes were characteristic of patients with hypertension grade III.

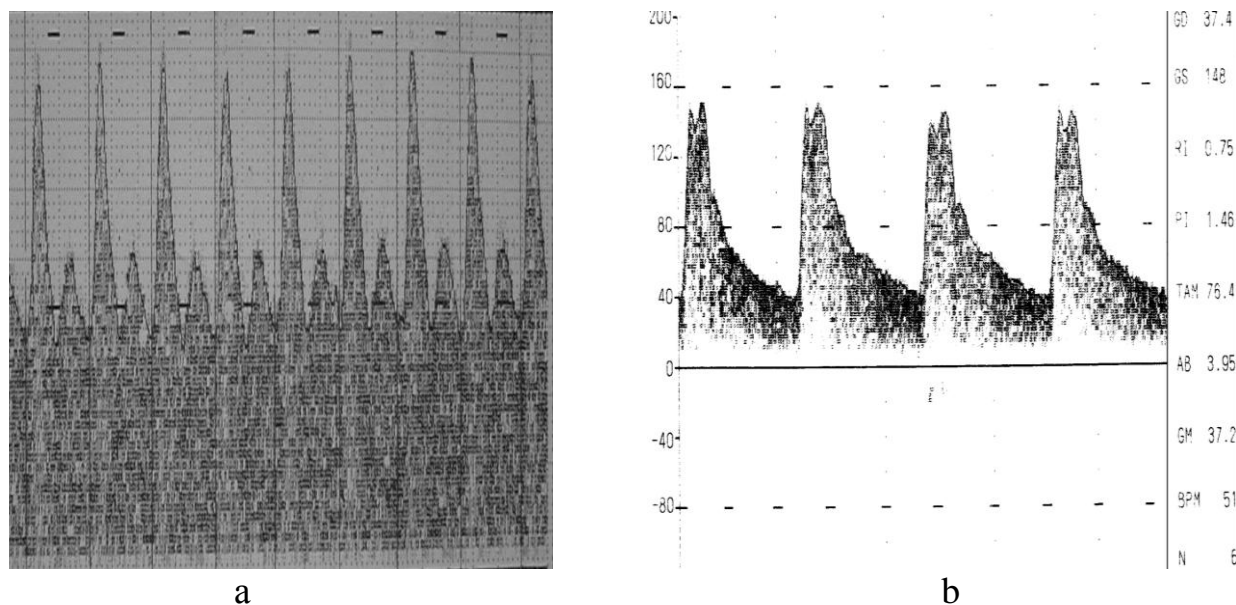


Fig.1. Dopplerogramma ICA patients with CCI hypertensive origin, vasospasm (a) and atherosclerotic type curve ICA patients with CCI (b)

CCI, which developed mainly concurrent with atherosclerosis characterized by diffuse bilateral atherosclerotic changes in doppler-graphic curve CCA and ICA with a reduction in the LCC, increasing the rigidity of the vascular wall, increasing the indexes Purcell and Gosling, which indicates an increase in resistance to blood flow and increase peripheral resistance and rigidity CC (Fig. 1b). The degree of stenosis reaches a critical value in 30% of cases, 70% - showed a reduction in vascular reactivity in response to a compression test. Doppler graphic curve CCA characterized by changes in the spectrum with a profound reduction in systolic peak, marked spread spectrum and slowing high frequencies, the lack of spectral windows, concentration brightness range in the area of medium and especially low frequencies, the emergence of low-frequency spectrum above and below the zero line, increasing the index circulatory resistance, appearance high «whistling noise», sometimes in combination with low-frequency or an increase in RI from the rough appearance of low frequency noise. Results of the study showed significant differences in hemodynamic parameters of extra cranial carotid vessels CCI, mostly developed against hypertension and atherosclerosis.

Apparently, these differences and determined features of clinical and objective differences, pointing to the necessity for more detailed study of the mechanisms of vascular endothelial dysfunction of the brain, according to the literature in the pathogenesis of hypertension violation attach endothelial lining of the arterial vessels. In studies L.A. Belova (2010) in 76,1% of patients with hypertensive encephalopathy was detected endothelial dysfunction. The endothelium-dependent vasodilation was significantly reduced, depending on the degree of hypertension. These circumstances can lead to the formation of structural and functional changes in the brain cells. To clarify them, we had a MRI imaging

of the brain in 77 patients with CCI stage I-II, including 32 patients in Group 1 and 45 patients in group 2.

On MRI tomograms have been identified signs of the white matter of the brain and liquor system with a characteristic triad of symptoms: the expansion of the ventricular system and the subarachnoid cerebrospinal fluid spaces, the presence of periventricular hypertensity areas and small hypertensity lesions in the white matter of the brain. The frequency and severity of them depended on the genesis CCI. For patients with CCI hypertensive origin were characterized by the presence of focuses periventricular lesions of the basal ganglia. The main centers were the large and medium size, have diffuse, total area leukoaraiosis was  $8,6 \pm 1,2 \text{ cm}^2$  (Table. 1), basically the front or back location. Dimensions subarachnoid space has been expanded to  $3,1 \pm 0,1 \text{ mm}$ , the size of the anterior horns of the lateral ventricles, the body of the lateral ventricles, posterior horns of the lateral ventricles and the third ventricle width was significantly extended, indicating the presence of internal cerebral atrophy.

CCI caused by atherosclerosis was mainly characterized by the presence of lesions in the subcortical regions and without injury of the basal ganglia. Identified individual, local, medium-sized lesions, total area leukoaraiosis was  $3,5 \pm 0,5 \text{ cm}^2$  leukoaraiosis lesions mainly has been localized in the lateral surface (40%), 22,2% anterior 20% - posterior surface and in 17,8% of cases they were not detected, i.e. in all departments, dominating in the lateral surface.

Table 1

Dimensions leukoaraiosis in patients with different genesis CCI

Parametrs		1-group, n=32		2-group, n=45		P
leukoaraiosis	not	0	0,0	8	17,8	<0,01
	Local	12	37,5	31	68,9	<0,01
	Diffuse – interflow	20	62,5	6	13,3	<0,001

The size of the subarachnoid space in this group was comparably higher, accounting for  $3,6 \pm 0,1 \text{ mm}$ , indicating the presence of the external cerebral atrophy. The sizes of the anterior horns of the lateral ventricles, the body of the lateral ventricles, posterior horns of the lateral ventricles and the width of the third ventricle were notable dilated (Figure 2).

As can be seen from the data, in all cases in varying degrees, identified atrophic changes of cortical and subcortical regions of the brain. In patients with CCI and AG external cerebral atrophy was defined as mild case and internal atrophy as high. The results could be taken into account when carrying out remedial measures of CCI with different genesis.

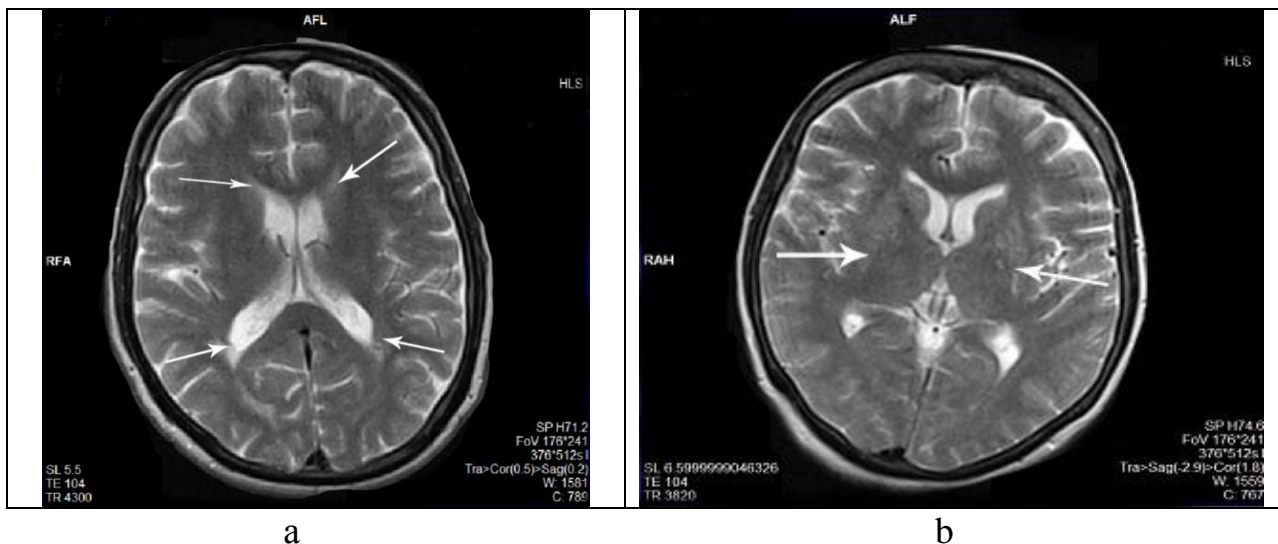


Fig. 2. a) MRI of the brain of the patient in 1 Group, with hypertension in the transversal projection regimen T2: Anterior and posterior localization of the leukoaraiosis; b) MRI of the brain of the patient in 2 Group with atherosclerosis in the transversal projection regimen T2: lateral localization of the leukoaraiosis

The fifth chapter «**The role of immunological and neurotrophic mechanisms and progression of disease in patients with chronic ischemia of the brain against the background of arterial hypertension and atherosclerosis**» presents the results of the study of proinflammatory cytokines and neurospecific proteins in the pathogenesis of CCI. The detected changes in MRI can be caused by inflammation and autoimmunity to the structural components of the nervous tissue, which depends on the antigen release beyond the HEB and from deregulations of the neuroimmune system. To clarify this issue, we investigated IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 in peripheral blood serum of 84 patients with CCI depending on its derivation.

Analysis of the level of proinflammatory cytokines in patients with CCI besides of hypertension showed a significant increase in IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  to 1,51 (P<0,05); 2,65-fold (P<0,001) and 2,56 (P<0,001) times, respectively, relative to the values of the control group (table. 2). In patients with CCI on the background of atherosclerosis is the increase was 1,28; 1,59 (P<0,01) and 1,37 (P<0,001) times, respectively.

Analysis of cytokine levels depending on the degree of hypertension showed increasing their level as aggravation of the pathological process, but certain changes in the level of cytokines depending on the duration of hypertension have not been identified. Increased levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in patients with CCI concurrent AH was installed by clearly reflecting the dynamics immune-pathologic process, correlating with clinic picture and revealed more profound decline in cognitive function of this group of patients.

Table 2

Average rate of proinflammatory cytokines (pg/ml) in patients with different causes of CCI

Indicators	Control,n=29	1-gr.,n=53	P <sub>1</sub>	2-gr., n=31	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
IL-1 $\beta$	9,94 $\pm$ 1,78	14,96 $\pm$ 0,86	<0,05	12,71 $\pm$ 0,58	<0,05	<0,05
IL-6	3,42 $\pm$ 0,28	9,06 $\pm$ 0,54	<0,001	6,94 $\pm$ 0,34	<0,001	<0,01
TNF- $\alpha$	4,58 $\pm$ 0,81	11,70 $\pm$ 0,64	<0,001	8,04 $\pm$ 0,36	<0,001	<0,001

Undoubtedly, the development of cerebrovascular insufficiency was determined by the formation of micro- and macro-angiopathology which led to the development of metabolic and hemodynamic disorders. Diffuse lesions of small arteries observed in patients with hypertensive origin of CCI is accompanied by a wide range of changes in the brain. Brain lesion characterized by a gradual accumulation ischemic and secondary degenerative changes in the brain caused by repeated ischemic episodes in various vascular regions, particularly penetrating small arteries and arterioles drainage basin of the brain.

At the same time changes in the rate of cytokines in patients with atherosclerotic CCI showed less profound change them. In our view, this is connected with the development of vascular inflammatory effects under the influence of IL-6 and TNF- $\alpha$ : increasing penetration of the capillary, endothelial damage and the development of intravascular thrombosis. Significant growing production of IL-6 was the activity marker of the pathological process in atherosclerotic CCI, as it is known that IL-6 is an intermediate cytokine, long-term activation of which causes clinically manifested chronicity and autoimmunity of the organism.

To determine the prognostic significance of the studied cytokines in patients with various origins CCI, we calculated the coefficients of sensitivity, specificity, predictive value as well as diagnostic efficiency. At studies have been shown that the determination of the rate of IL-1 $\beta$  in the 1st group CCI had low level sensitivity for this reason it is not advisable to use for screening the presence of AH in CCI, but positive predictive value was high and negative results – low level that identified insufficient diagnostic efficiency of the method. Similar results have been obtained for the 2 Group patients.

Analysis of the above parameters to determine the level of IL-6 in the blood serum was high for both groups. However, it should be noted that the determination of the level of IL-6 in the blood serum was more predictive for patients with atherosclerotic CCI: DS=93.5%, DC=85%, predictability=90.6% and DE=90.2%. On this basis, it could be pointed out that increased levels of IL-6 may be used to assess the risk of CCI in atherosclerosis. At the same time determining the DE of a cytokine for assessing the risk of developing hypertension patients with CCI was low and amounted at 76.7%.

Elevated levels of TNF- $\alpha$  could not be differentiae factor of determining CCI origin as hypertensive or atherosclerotic, as prognostic indicators were high for

both groups, leading to eliminating differential diagnostic efficiency of hypertensive and atherosclerotic genesis CCI.

In connection with the above mentioned, we conducted the correlation analysis of indicators of the cytokine system and hemodynamic parameters as well as neuroimaging. In this regard studies have shown a strong positive correlation with increased levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 ( $r=0,89$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,96$ ), IL-6 and TNF- $\alpha$  ( $r=0,92$ ) CCI patients with hypertensive genesis. At the same time indicators of cytokine correlated with the hemodynamic performance of the brain. Thus, the level of cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  was weakly positively correlated with the linear velocity of the blood flow in the CCA:  $r=0,24$ ,  $r=0,21$  and  $r=0,20$ , t. e. The higher the content of these cytokines, the linear velocity of the accelerated blood flow in vessels of the brain. It should be noted that the size of the centers of leukoaraiosis and ventricles were negatively correlated with high cytokine, marked by strong negative correlative relationship between the level of cytokines and an indicator of cognitive impairment (MMSE,  $r=-0,73$ ). The same connection, but moderates have been identified between the index and the MMSE and the area of centers of leukoaraiosis ( $r=-0,62$ ), as well as the size of the ventricles ( $r=-0,47$ ).

Thus, our results indicate a correlation analysis of the important role of all studied proinflammatory cytokines in the development of cognitive, hemodynamic disturbances, change in volume measurements subarachnoid space, ventricles and leukoaraiosis in patients with hypertension. At the same time, atherosclerotic CCI us was found weak positive correlative relationship of interleukin area with pockets of leukoaraiosis and size of the ventricles. It should be noted that the area of centers of leukoaraiosis and size of the ventricles moderately negatively correlated with the values of MMSE, whereas the levels of cytokines, particularly IL-6 is strongly negatively correlated with the values of MMSE ( $r=-0,82$ ), t. e. In this group of patients the higher the content of pro-inflammatory cytokines, the more pronounced cognitive impairment.

Recently, more attention has been paid to laboratory diagnostics including determination of the NRC. If MBP reflects the destruction of the myelin sheath, the S100 protein is a specific protein of astrocyte glial cells capable of binding with calcium. According to the above, we are in our studies determined the level of autoantibodies to S100 protein and MBP. Studies have shown that in patients with hypertension CCI the level antibodies to S100 protein and MBP, expressed in units, significantly increased in 1,76 ( $P<0,001$ ) and 2,25 ( $P<0,001$ ) times comparably to the healthy individuals (table 3). At the same time, we observed a increasing tendency: 1,13 and 1,25-fold ( $P<0,01$ ), respectively, in the level of autoantibodies to the above mentioned proteins in patients with atherosclerotic CCI.

Apparently, this was due to the wide variability of the number of variations of these proteins in this group of patients. In depth analysis of the level of autoantibodies to S100 protein in patients atherosclerotic CCI was established its lowest value at 19.3% of the patients, in 35.5% patients it's fluctuated within the range of the control group of persons and in 45.2% of patients was determined elevating of the regulatory norms. Perhaps, this was due to the different degrees of

stenosis of the carotid artery or the presence of the previously transferred cardiovascular accidents.

Table 3

The rate of antibodies to the neurospecific proteins in patients with different genesis of CCI

Groups	Protein S100		MBP	
	Opt.density	Nominal unit.ml.	Opt.density	Nominal unit./ml.
Control,n=10	0,246±0,012	68,22±3,53	0,028±0,002	55,69±4,74
1-Group, n=33	0,431±0,011***	119,85±3,38***	0,063±0,002***	124,42±3,00***
2-Group,n=31	0,276±0,021	76,62±5,93	0,036±0,002**	69,70±3,90*

Note: \* - the differences with respect to the data of the control group is significant (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ )

Detailed analysis of the level of autoantibodies to another neuron protein – MBP, which was significantly increased in all patients with «hypertensive CCI». At the same time, patients atherosclerotic CCI was revealed wide variability: low indicator shave been observed in 16.1% of the patients, in 32.3% of the patients they fluctuated within the range of the control group, while 51.6% of the patients we observed excess of regulatory norms. According to the literature, MBP represents the destruction of myelin sheaths.

Determining of the results of the diagnostic sensitivity, diagnostic specificity, positive predictive value, negative predictive value and the level of antibodies to S100 protein was very high in patients with hypertensive CCI, whereas these indicators were mild in patients with atherosclerotic CCI. The analysis of the parameters of MBP matched to the protein S100. Our data indicated that improved level of the neurospecific proteins in the bloodstream largely associated with dysfunction of the HEB due to the endothelial dysfunction of the brain.

Thus, it was interesting to ascertain whether there correlative relationship between the level of autoantibodies to neurospecific proteins in blood serum of patients with indicators of cognitive, cerebral hemodynamics, neuroimaging and cytokines. In this regard, the study showed, that the level of autoantibodies to S100 protein was negatively correlated with cognitive disorders ( $r=-0,32$ ) in «hypertensive CCI» group. We have identified the presence of a mild negative association of the protein with a linear velocity of blood flow in the internal carotid artery, especially the left side ( $r=-0,31$ ), whereas with MRI parameters such linkages had not been identified. However, the level of autoantibodies to the protein S100 was negatively correlated with the content of IL-1 $\beta$  ( $r=-0,24$ ), IL-6 ( $r=-0,20$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=-0,26$ ). It seems, the protein in patients with hypertonic genesis CCI released into the blood in large quantities in the vasospasm of cerebral vessels, determining the presence of CCI.

Mathematical analysis of the relationship level of autoantibodies to MBP with



cognitive disorders in patients with hypertonic genesis CCI showed the presence of the negative relationship with the MMSE ( $r=-0,43$ ), which indicates the important role of this protein in the formation of cognitive impairment in this group of patients. We have also revealed the presence of the mild negative association of this protein with a linear velocity of blood flow in the common carotid artery, especially the left side ( $r=-0,32$ ), which estimates the important role of reducing the blood flow and developing degradation of the myelin sheaths that confirms the presence of a mild positive connection with an leukoaraiosis ( $r=0,26$ ), which means as higher level of autoantibodies to MBP, as larger the total area of the leukoaraiosis increases. At the same time, we found no correlation between the level of antibodies to S100 protein and rate of the interleukin that indicates the absence of the role of cytokines in the destruction of myelin fibers.

Correlation analysis of the neurospecific proteins and hemodynamic parameters of cognitive disorders in patients with atherosclerotic CCI showed that level of antibodies to S100 protein mild correlated with indicators of cognitive disorders and aggravations of the cerebral hemodynamics. We have revealed the presence of the gentle correlative relationship between the level of autoantibodies of this protein to the size of the anterior ( $r=-0,25$ ) and posterior ( $r=-0,20$ ) horns and the body ( $r=-0,24$ ) of the lateral ventricles. However, it was noted the presence of a moderate positive correlative level with the level of TNF- $\alpha$  ( $r=0,37$ ), which indicates the important role of this cytokine in the expression of S100 protein. Apparently, the protein in patients with atherosclerotic CCI blood TNF- $\alpha$  released in large quantities to the blood, determining the presence of inflammation in the brain tissue.

Analysis of the relationship between the level of autoantibodies to MBP with the level of autoantibodies to S100 protein showed the presence of a mild positive correlation ( $r=0,22$ ), lack of connection with cognitive disorders. At the same time, we have revealed the presence of the autoantibody positive correlative relation to a given protein at a linear velocity of blood flow in right ( $r=0,34$ ) and the left internal carotid artery ( $r=0,23$ ), indicating the important role of reducing the blood flow in the development of degradation myelin sheaths. It was also revealed the presence of a moderate negative correlation between the level of autoantibodies to MBP with the size of the lateral ventricles, particularly the anterior ( $r=-0,35$ ) and posterior ( $r=-0,37$ ) horns and body ( $r=-0,36$ ) of the lateral ventricles. Moreover, we found no correlation between the level of autoantibodies to MBP and the amount of the interleukins that indicates the absence of the role of cytokines in the destruction of myelin fibers.

The sixth chapter «**Clinical and paraclinical indicators of patients with chronic ischemia of the brain during the treatment**» presents the results of treatment of CCI. Basic pharmacotherapy with the antihypertensive drugs (mono- or combination -  $\beta$ -blockers, IACE, diuretics, and statins) in hypertensive and atherosclerotic CCI contributed to the reduction of complaints about headaches, declines in dizziness, complaints of sleep disturbance, fatigue and other symptoms of the disease. In 60-80% of treated patients above complaints remained and more than 70% of patients had symptoms of reducing attention and memory.

Furthermore, the intensity of headaches decreased, the slight improvement of cognitive disorders was observed. It should be noted, that significant impact on the high levels of proinflammatory cytokines and neuron specific proteins was not established, in patients with CCI, whom was administered basic treatment.

Inclusion to the basic therapy CCI of Nivalin had stronger positive effect, particularly in patients with hypertension. Compare to the patients subgroup 2a, in subgroup 1a patients complaints to the headaches, dizziness, insomnia, tinnitus, fatigue and declining work ability decreased in 5-9 times in comparison with initial points as well as in 1c group 2-5 times. Reduced complaints also decreased attention and memory. In patients with atherosclerosis CCI efficiency of Nivalin was considerably lower. Clinical manifestations of CCI remained at 25-40% of patients. Pharmacotherapy with Nivalin severity of the headaches decreased by 3.33 and 1.69 times, respectively, in both hypertension and atherosclerosis origin. There was not significantly decrease in Nivalin administered groups in the frequency of the central paresis VII and XII cranial nerves, anisoreflexia, weakness of the accommodation, reflexes of oral automatism, instability in Romberg pose, the intention when the finger-nose test and knee-heel test. In patients in Group 1 so - patients of the 2nd group.

The drug has a profound corrective effect to the cognitive function in patients with CCI, hypertensive and atherosclerotic genesis. After treatment with Nivalin was established positive dynamics in the cognitive function: increasing the values of mental status according to the scale MMSE, Schulte's chart, concentration and stability of attention, assessed by proofreading Bourdon's test, indicators of short-term and long-term memory, as well as the productivity of memorizing words. In most case it was typical for patients with hypertension CCI and less - atherosclerosis.

Prescribing Nivalin to the complex basic therapy contributed to a more profound decreasing the cytokine levels in patients with hypertension CCI. Thus, the amount of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  significantly decreased 1,41; 2,18 and 2,36 times compare to the initial parameters, 1,56; 2,32 and 2,5 times compared with the subgroup 1b and came closer to standard points. At the same time, patients with atherosclerosis CCI complex therapy with Nivalin had no noticeable effect on cytokine levels. Their content tended to decrease correlating to primary values and indicators in 2c subgroups as well as showing significantly higher rates than the amounts of healthy individuals, especially in the level of IL-6. In addition, the complex therapy with Nivalin contributed to reducing S100 protein and MBP in 1,87 and 2,27 times, compare to the initial parameters, of 1,7 and 1,72 times - compared with the subgroup 1b, leading them closer to the normative values. At the same time the drug has no appreciable effect on the level of neurotrophic proteins in atherosclerotic CCI, their values significantly overlapped the indicators of healthy people, especially in the case of MBP.

As can be seen from the above provided data, the prescription of Nivalin to the complex therapeutic measures of the treatment CCI is appropriate for hypertensive genesis of the disease. In our view, the positive effect of this drug is associated with the activation of receptor-effector reactions by increasing the

intensity of the ion flow in the cell membrane, growing to release of acetylcholine from the nerve fibers in the synaptic end-feet, allosteric modulation of the N-cholinergic receptors.

Prescribing of the Cortexin to the basic therapy of CCI, hypertensive origin, led to reduce 2-3 times the complaints of headaches, dizziness, insomnia, tinnitus, fatigue, decreasing work ability. Complaints about digression of the attention and memory reduced at 2-2,5 times. However, compared with 1a subgroup treatment efficacy was moderate, clinical manifestations maintained in 30-40% of patients. Patients with atherosclerotic CCI above mentioned clinical manifestations significantly decreased (in 3-9,5 times compared to the primary points and 2-5 times concerning group 2b units). Complaints about decreased attention and memory reduced at 7,33 and 3,6 times, respectively. Including Cortexin to the basic therapy led to decreasing severity of headaches by 1,49 ( $P<0,05$ ) and 3,75 ( $P<0,001$ ) times, the 1st and the 2nd groups, respectively, relative to primary points before treatment. At the same time there was a trend to a decrease in objective indicators CCI, particularly in patients who has atherosclerosis.

The drug has a profound corrective effect to the cognitive function in patients with CCI, hypertensive and atherosclerotic genesis. After treatment with Cortexin was established positive dynamics in the cognitive function: increasing the values of mental status according to the scale MMSE, Schulte's chart, concentration and stability of attention, assessed by proofreading Bourdon's test, indicators of short-term and long-term memory, as well as the productivity of memorizing words. In most case it was typical for patients with atherosclerosis CCI and less - hypertension.

Additional inclusion of Cortexin to the basic therapy to hypertensive CCI assisted to reduce the level of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  1,21; 1,38 and 1,35 times compare to the initial parameters, 1,16; 1,42 and 1,72 times – regarding to the Group 1b, respectively. Thus, if the level of IL-1 $\beta$  approached the levels of healthy individuals, the rates of IL-6 and TNF- $\alpha$  still was significantly higher than their rates of 1,76 and 1,56 times, respectively and were notably higher of the subgroup 1a. Patients with atherosclerosis CCI the level IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  was significantly decreased 1,25; 1,88 and 1,74 times from the initial parameters, 1,15; 1,67 and 1,6 times compared to the subgroup 2c and closer to standard points. Obviously, this is due to the action of anti-inflammatory drug which is pathogenic reasonable in this disease. However, the drug reduced the high values of the S100 protein and MBP with respect to the initial indicators. Moreover, if the hypertensive CCI has not reached the standard values, in atherosclerosis CCI it reached normal rates.

To assess the effectiveness of various conservation treatments of CCI we conducted follow-up studies after 3 months treatment. In follow-up study were involved 73 patients: 37 patients in the 1group and 36 patients in the group 2. We analyzed the frequency of complaints, a score of headache and cognitive disorders. Studies have shown that patients with CCI receiving basic treatment, the intensity of headaches on a visual scale remained high. Clinical, objective and cognitive manifestations of CCI preserved in almost all patients, indicating a moderate

effectiveness of the therapy.

Patients receiving further Nivalin, the intensity of headaches remained in low rates: 4,36 and 1,32 times lower comparable to the patients who received basic treatment. Analysis of the mental condition by MMSE in catamnesis totaled at  $28,3\pm 0,3$  and  $27,0\pm 0,5$  points, Schulte's tables -  $31,3\pm 0,4$  and  $33,8\pm 0,9$  sec, short-term indicators, long-term memory and memory efficiency in patients with hypertensive CCI, whereas in atherosclerotic CCI – these indicators declined.

Keeping effectiveness of the Cortexin was depended on the genesis CCI, in hypertensive CCI was low, atherosclerotic CCI - high. In patients subgroup 1b who were received Cortexin, headaches intense according to the scale VAS amounted to  $3,7\pm 0,6$  points, in patients with atherosclerotic CCI-  $0,8\pm 0,2$  points. Indicators of mental state according to the MMSE was made  $24,9\pm 0,5$  and  $29,2\pm 0,3$  points, Schulte's tables -  $41,8\pm 1,3$  and  $31,1\pm 0,5$  seconds, the indicators of short-term and long-term memory, the productivity of memorization in patients with hypertensive CCI received additional Cortexin were moderate lower than in atherosclerotic CCI.

All in all, CCI was represented by markedly clinical and neurological manifestations, declining cognitive function of the brain, especially evidently in patients with AH. These changes involved disorders of the cerebral hemodynamics, the expression of proinflammatory cytokines, contributing to the neurotrophic function disorders. The above mentioned changes was determined by the diffuse lesions of the white matter with the presence of large fusion periventricular leukoaraiosis and internal cerebral atrophy in hypertensive CCI, whereas in the atherosclerotic CCI was characterized by multifocal focus as well as predominantly localization on the subcortical small focus area and with development of the external cerebral atrophy.

## CONCLUSION

1. The essential clinical differences between hypertensive CCI and atherosclerotic CCI was established, which was the predominating of subjective symptoms in patients with hypertension and objective manifestations - in patients with atherosclerosis. It was observed the rapid growth of neuropsychiatric disorders correlating with the growth of the degree of hypertension.

2. The study of cognitive function showed, more obviously aggravation in patients with hypertensive, especially in III degree hypertension with a duration of more than 5 years, which is associated with lesions of the subcortical structures under the influence of hypertension. In hypertensive CCI patients, cognitive deficit was more evidently with compare to the patients with atherosclerotic CCI.

3. Study of cerebral hemodynamics in hypertensive CCI was characterized by a predominant increasing the blood flow velocity in the Doppler-sonograms, Purcell's and Gosling's indices, with a predominance of local stenosis, limited induration of the intima-media complex and abnormal vascular serpentine of the extra-cranial pool. Atherosclerotic lesion was dominated by diffuse reduction in the rate of blood flow in the carotid BCA, diffuse bilateral stenotic lesions, with increased rigidity and tone, diffuse induration of the intima-media of

brachiocephalic arteries.

4. Patients with hypertensive CCI, in MRI showed a trend to the diffuse lesions of the white matter with the presence of large fusion periventricular leukoaraiosis and internal cerebral atrophy in hypertensive CCI, whereas in the atherosclerotic CCI was characterized by multifocal focus as well as predominantly localization on the subcortical small focus area and with development of the external cerebral atrophy.

5. According to the neuroimmunological studies results CCI characterized by increased levels of proinflammatory cytokines, especially IL-6. The greatest changes were observed in patients with hypertensive CCI and the dynamics of changes their rates were directly dependent on the degree of hypertension. In the correlation analysis was established moderate positive correlation with the increasing levels of cytokines points of the linear velocity of blood flow and with the negative correlation on the MRI neuroimaging figures. Atherosclerotic CCI found a strong negative correlation of cytokines, particularly IL-6, with the cognitive disorders.

6. Clinical and biochemical studies have investigated increasing levels of antibodies to S100 protein and MBP in patients with CCI, the most deep changes was observed in patients with hypertension. Raising antibodies to S100 protein was mainly due to vasospasm, its values were correlated with cognitive, hemodynamic and neuroimaging figures, while high levels of autoantibodies to MBP was correlated with an increasing in the total area of leukoaraiosis and also positively correlated with cognitive impairment. Therefore, it had the prognostic importance in this group of patients. The presence of the mild positive relationship between the level of autoantibodies to S100 protein and the level of IL-6 in patients with atherosclerosis CCI indicates its significant role to the releasing of this protein in the blood and the MBP with the changes of cerebral hemodynamics, points to the important role of reduced blood flow in the development of destruction myelin sheaths.

7. In the formation neuro-destructive processes in the brain in hypertensive CCI, the important role belongs to the development of hemodynamic disorders and diffuse immune inflammation with the expression of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ , which determines the formation of the diffuse lesion with internal cerebral atrophy and appearance autoantibodies to the neurospecific proteins in blood; while in atherosclerotic CCI - only cytokine IL-6 and autoantibodies to the protein S100.

8. The developed algorithm of diagnostic and prognostic criteria for assessment of patients with chronic ischemia of the brain allows for differential diagnosis, depending on its genesis. Height of autoantibodies to MBP (>70 conventional units/ml; DS=96,9%, DE=86,0%) was observed in patients with CCI hypertensive origin, which correlates with indicators of MMSE and leukoaraiosis area, CCI with atherosclerotic marked increase in IL-6 (>3,42; DS=93,5% DE=90,2%) which is used as a prognostic test in the early stages of disease development.

9. Combined therapy with the prescribing of Nivalin and Cortexin shows indirectly immune modulatory, nonspecific anti-inflammatory and neurotrophic

effect. Moreover, justified the differentiated approach to the treatment of CCI depending on its origin: Nivalin as neuromodulator action drug-in hypertonic genesis CCI, Cortexin as neurotrophic action drug - with atherosclerotic CCI. They have a significant impact on the correction of VAS scores, neuropsychological and to the cognitive function by improving the condition of patients with CCI.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д., Байтурсунова Ж.М. Терапия основных клинических проявлений хронической ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – Москва, 2011. – №8. – С. 60-62 (14.00.00; 01.07.2011 №83)

2. Madjidova Y.N., Usmanova D.D. Cognitive status in patients with chronic cerebral ischemia // International Journal of Biomedicine. – New York 11219, USA, 2013. – №3(4). – P. 244-246 Global IF - 0,654.

3. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д. Эффективность кортексина в коррекции когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга // Международный неврологический журнал. – Донецк, Украина, 2012. – №4 (50). – С. 48-50 (14.00.00; 01.07.2011 №70)

4. Madjidova Y.N., Usmanova D.D. Clinical and immunological aspects of chronic cerebral ischemia // Неврология. – Ташкент, 2012. – №3-4. – С. 99-100 (14.00.00; №4)

5. Усманова Д.Д., Исмаилова А.А. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе хронической ишемии мозга // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. – №3, Том 1. – С. 115-117 (14.00.00; №3)

6. Усманова Д.Д. Показатели когнитивной сферы у пациентов с хронической ишемией мозга // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – №5. – С. 89-90 (14.00.00; №3)

7. Усманова Д.Д., Абдумавлянова Н.А., Маджидова Ё.Н. Нивалин – корректор процесса нейропластичности при хронической ишемии мозга гипертонического генеза // Неврология. – Ташкент, 2014. – №2. – С. 7-9 (14.00.00; №4)

8. Усманова Д.Д. Особенности иммунологических и нейротрофических факторов при хронической ишемии головного мозга // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2014. – №6. – С. 178-183 (14.00.00; №15)

9. Усманова Д.Д. Допплерографическая характеристика гемодинамики у больных хронической ишемией мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. – №1. – С. 162-168 (14.00.00; №15)

10. Усманова Д.Д. Оценка влияния терапии с включением нивалина на уровень аутоантител к нейроспецифическим белкам у больных с хронической ишемией мозга гипертонического генеза // Бюллетень Ассоциации Врачей Узбекистана. – Ташкент, 2015. – №2. – С. 101-103 (14.00.00; №17)

11. Усманова Д.Д. Инструментальная количественная и качественная характеристика гемодинамических нарушений при хронической ишемии

мозга в зависимости от степени артериальной гипертензии // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. – №2. – С. 224-228 (14.00.00; №15)

12. Усманова Д.Д., Маджидова Ё.Н., Аъзамова Н.С., Абдумавлянова Н.А. Особенности показателей когнитивной сферы у пациентов с хронической ишемией мозга гипертонического генеза // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. – №2. – С. 228-233(14.00.00; №15)

13. Usmanova D.D. The role of immunological mechanisms in the progression of disease in patients with chronic ischemia of the brain against the background of hypertension and atherosclerosis // European Science Review. – Austria, 2015. – №5-6. – P. 87-90 (14.00.00; №19)

14. Усманова Д.Д. Роль нейротрофических факторов в патогенезе хронической ишемии мозга // Медицинские новости. – Беларусь, 2015. – №9. – С. 66-67 (14.00.00; №82)

## **II бўлим (II часть; II part)**

15. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д. Способ лечения хронической ишемии головного мозга. № IAP 2014 0372 от 05.09.2014г.

16. Усманова Д.Д., Маджидова Ё.Н., Расулова Х.А. Дифференцированный подход к лечению хронической ишемии головного мозга с учетом генеза: Методические рекомендации. – Ташкент, 2015. - 24 с.

17. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д. Клинико-иммунологическая характеристика хронической ишемии мозга в динамике лечения кортексином // Материали за VII Международна научна практична конференция «Achievement of high school - 2011». – София, Болгария, 2011. – Том 24. – С. 48-52.

18. Usmanova D.D. Neuroimmunological features of protection of chronic cerebral ischemia // 16<sup>th</sup> congress of the European federation of neurological societies (EFNS). –Stockholm, Sweden, September 8-11, 2012. – P. 2830.

19. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д. Клинико-иммунологические особенности хронической ишемии мозга // Международный неврологический журнал. – Донецк, Украина, 2013. –№3(57). – С. 135.

20. Усманова Д.Д. Влияние кортексина на уровень нейротрофического белка S100 при хронической ишемии мозга //Кайшибаевские чтения: Актуальные проблемы неврологии: материалы IV научно-практической конференции с международным участием. – Алматы, 2014. – С. 106-108.

21. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д. Клинические различия хронической ишемии мозга // Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. – Чимкент, 2014. – № 3 (68). – Том.4. - С. 196-198.

22. Madjidova Y.N., Usmanova D.D. Immunological mechanisms of pathogenesis of chronic brain ischemia // XXI World Congress of Neurology (WCN). –Vienna, Austria, September 21-26, – 2013. – P. 579.



23. Madjidova Y.N., Usmanova D.D. Proinflammatory cytokines of chronic brain ischemia // 20th World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. – Geneva, Switzerland, December 8-11. – 2013. – P. 105.

24. Usmanova D.D. Biochemical markers of the chronic brain ischemia // Abstract of the Joint Congress of European Neurology. – Istanbul, Turkey, 2014. – P. 704.

25. Usmanova D.D. Diagnostic role of immunological characteristics in chronic brain ischemia // Abstract of the Joint Congress of European Neurology. – Istanbul, Turkey, 2014. – P. 704.

26. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д. Патогенетическая значимость нейротрофического белка S100 в основе хронической ишемии мозга // Некоторые вопросы диагностики и лечения хронической сосудисто-мозговой недостаточности: материалы Республиканской научной конференции. – Ташкент, 2014. – С. 54-55.

27. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д. Реабилитация больных с хронической ишемией мозга в зависимости от этиологического фактора // Проблемы биологии и медицины: актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Самарканд, 2014. – №4(80), – С. 137-138.

28. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д., Таджиханов Н.Б., Насуллаева М.М. Антитела к основному белку миелина при хронической ишемии мозга // Неврология. – Ташкент, – 2011. – №4. – С. 103.

29. Усманова Д.Д., Маджидова Ё.Н. Клиническая характеристика терапии хронической ишемии мозга с включением препарата кортексин // Неврология. – Ташкент, 2011. – №4. – С. 113.

30. Усманова Д.Д. Патогенетические особенности хронической ишемии мозга и возможности нейропротекции // Неврология. – Ташкент, 2012. – №3-4. – С. 178.

31. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д., Максудова Х.Н., Насуллаева М.М. Хроническая ишемия мозга и Кортексин // Неврология. – Ташкент, 2012. – №3-4. – С. 170.

32. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д. Нейропротекция хронической ишемии мозга // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2012. – №2-3. – С. 187-188.

33. Усманова Д.Д. Влияние кортексина на клинико-иммунологические показатели у пациентов с хронической ишемией мозга // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2012. – №2-3. – С. 204.

34. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д. Коррекция клинико-иммунологических показателей препаратом нивалин у пациентов с хронической ишемией мозга // Неврология. – Ташкент, 2013. – №2. – С. 66.

35. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д. Патогенетическая значимость цитокинов в основе хронической ишемии мозга // Неврология. – Ташкент, 2014. – №2. – С. 70.

36. Усманова Д.Д. Роль нейровизуализации в распознавании генеза

хронической ишемии мозга // Неврология. – Ташкент, 2014. – №2. – С. 74-75.

37. Усманова Д.Д., Хамидова Н.А., Аъзамова Н.С. Показатели когнитивной сферы у пациентов с хронической ишемией мозга в зависимости от степени артериальной гипертензии // Неврология. – Ташкент, 2015. – №2. – С. 66.

38. Usmanova D.D., Madjidova Y.N., Rasulova K. Pathogenic role of proinflammatory cytokines in the development of chronic cerebral ischemia //abstracts of the 1st Congress of the European Academy of Neurology: European Journal of Neurology. – Berlin, Germany, 2015. – Vol.22. – P. 526.

39. Madjidova Y.N., Usmanova D.D. Neuroprotection in Chronic Brain Ischemia: clinical and immunological features // European Medical, Health and Pharmaceutical Journal. – Praha 16500, Czech Republic, 2012. – Vol.3. – P.29-31.

40. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д. Клинико-иммунологические аспекты нейропротекции хронической ишемии мозга // Научно-практический медицинский журнал «Доктор. Ру. Неврология, психиатрия». – Москва, 2012. – №5 (73). – С. 93-95.

41. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д. Магнитно-резонансная томография при хронической ишемии мозга гипертонического и атеросклеротического генеза // Международный неврологический журнал. – Донецк, Украина, 2014. – №2 (64). – С. 46-51.

Автореферат «Neurologiya» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди  
(20.04.2016 й.).

Босишга рухсат этилди: 30.04.2016 йил  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № 117.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ» ДУК