

19. Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики / Н.В. Верещагин, З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин. М.: Медпресс, 2006. 256с.
20. Варакин Ю.Я. Эпидемиология сосудистых заболеваний головного мозга и операций / Ю.Я. Варакин // Очерки ангионеврологии. М., 2005. С. 66-82.
21. Xaydarov Nodirjon Kadirovich, Khaydarova Dildora Kadirovna. *Clinical And Etiological Factors Of Atopic Stroke (Literature Review)*. NVEO - Natural Volatiles & Essential Oils. 2021.P. 12049-12058
22. Д.К. Хайдарова, А.У. Самадов. Совершенствование нейропротекторной терапии при остром ишемическом инсульте. Журнал "Медицина и инновации. №3. 2021. С. 92-98.
23. Ходжиева Д.Т., Бобокулов Г.Д., Хайдарова Д.К. Дифференциальная диагностика геморрагического и ишемического инсульта, пути оптимизации реабилитационных мероприятий. Неврология. – Ташкент, 2021. - №3 – С. 21-25
24. Khaydarova Dildora Kadirovna, Khodjyeva Dilbar Tadjiyevna, Bobokulov Gulmurod Dilmurodovich. *Optimization Of Neuroprotective Therapy Of Ischemic Stroke In The Acute Period*. European Journal of Molecular & Clinical Medicine. Volume 07, Issue 03, 2020. P. 3720-3723
25. Ходжаева Д.Т. *Clinical - Neurophysiological Characterization Of Postinsular Cognitive Disorders And Issues Of Therapy Optimization*. International Journal of Bio-Science and Bio-Technology Vol-11-Issue-9-September - 2019. P.27-35.
26. Ходжиева Д.Т. *Ways To Optimize Therapy For Post-Stroke Cognitive Disorders*. International Journal of Bio-Science and Bio-Technology Vol-11-Issue-9-September. - 2019 P.36-45.
27. Ходжаева Д.Т. *Low-dose neuroprotection in case of cognitive disorders in patients with ischemic stroke*. International Journal of Pharmaceutical Research | July – 2019. С.1167-1170.
28. Khodjyeva D. T., Khaydarova D. K., Khaydarov N. K. *Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Hemorrhagic Stroke*. International Journal of Psychosocial Rehabilitation, Vol. 24, 2020. P 434-438
29. Khodjyeva D. T. *Review clinical assessment of the manifestations of social disadaptation in patients with cerebral stroke*. Journal of Critical Reviews. 2020. P 203-204

УДК 616.511-005.1.03

**РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ, РОЛЬ
ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ.**

Хайдарова Дилдора Кадировна¹, Хатамова Сарвиноз Муйитдиновна²

¹Доцент кафедры неврологии Ташкентской медицинской академии.

²Бухарский государственный медицинский институт

**SURUNKALI ISHEMIK INSULTDA KOGNITIV BUZILISHLARNING
RIVOJLANISHI, GIPERGOMOTSISTEINEMIYANING ROLI.**

Xaydarova Dildora Kadirovna¹, Xatamova Sarvinoz Muyitdinovna²

¹Toshkent tibbiyot akademiyasi nevrologiya kafedrasi dotsenti. t.f.d.

²Buxoro davlat tibbiyot institute

THE ROLE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN THE DEVELOPMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA.

Khaydarova Dildora Kadirovna¹, Xatamova Sarvinoz Muyitdinovna²

¹*Associate professor of the Department of neurology of the Tashkent Medical Academy.*

²*Bukhara State Medical Institute*

АННОТАЦИЯ

Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и гипергомоцистеинемия рассматриваются как самостоятельные факторы поражения эндотелия и развития атеросклероза. Вялый воспалительный процесс, протекающий в эндотелии, обычно не связан с инфекциями. Накопление гомоцистеина приводит к расслаблению стенок артерий, появлению местных дефектов эндотелия. Люди с высоким уровнем гомоцистеина в этой группе имеют повышенный риск болезни Альцгеймера и когнитивных нарушений.

Ключевые слова: С-реактивный белок, гипергомоцистеинемия, когнитивные нарушения, гомоцистеин.

ANNOTATSIYA

C-reaktiv oqsil (CRP) va gipergomosisteinemiya darajasining oshishi endotelial shikastlanish va ateroskleroz rivojlanishining mustaqil omillari sifatida qaraladi. Endoteliyada yuzaga keladigan sust yallig'lanish jarayoni odatda infeksiyalar bilan bog'liq emas. Gomosistein to'planishi arteriyalar devorlarini bo'shashtirishiga, endoteliyada mahalliy nuqsonlarning paydo bo'lishiga olib keladi. Ushbu guruhdagi gomosistein darajasi yuqori bo'lgan odamlarda Altsgeymer kasalligi va kognitiv buzilish xavfi ortadi.

Kalit so'zlari: C-reaktiv oqsil, gipergomosisteinemiya, kognitiv buzilish, Gomosistein.

ANNOTATION

Increased levels of C-reactive protein (CRP) and hyperhomocysteinemia are considered as independent factors for the development of endothelial damage and atherosclerosis. The sluggish inflammatory process that occurs in the endothelium is usually not associated with infections. The accumulation of homocysteine leads to loosening of the walls of the arteries, the appearance of local defects in the endothelium. People with high homocysteine levels in this group have an increased risk of Alzheimer's disease and cognitive impairment.

Key words: C-reactive protein, hyperhomocysteinemia, cognitive impairment, homocysteine.

Ишемия головного мозга является нейродегенеративным процессом, который вызывает стойкие окислительные повреждения ткани мозга, подавление тканевой системы антиоксидантной защиты и существенные нарушения функций памяти [1]. К факторам, отягощающим степень развития окислительного стресса, относят гомоцистеин и продукты его аутоокисления, главным образом гомоцистеиновую кислоту. Концентрация в кровяном русле общего уровня гомоцистеина возрастает при развитии нейродегенеративных процессов, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [2—4]. В настоящее время повышенный уровень гомоцистеина расценивают как самостоятельный независимый фактор риска сердечнососудистых и нейродегенеративных заболеваний [3, 4].

Исследования последних лет показали, что гомоцистеин является более информативным показателем развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем общий холестерин, и является независимым фактором в формировании как стеноокклюзирующих поражений магистральных артерий [4], тромбоза глубоких вен [2] и микроангиопатии [3], так и последующих цереброваскулярных событий, особенно у пациентов с заболеваниями коронарных артерий, почек, больных сахарным диабетом 2 типа [8].

У 9,6% пациентов с венозным тромбозом из известных факторов риска тромбообразования выявляется только гипергомоцистеинемия [17]. По данным ряда авторов, повышение уровня гомоцистеина всего на 20-30% может приводить к необратимым последствиям, в том числе к ишемическому инсульту. Повышение уровня гомоцистеина крови на 5 мкмоль/л от верхней границы нормы приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 60% у мужчин и 80% у женщин [2]. Также известно, что гипергомоцистеинемия сопровождает ряд онкологических заболеваний.

Гипергомоцистеинурии и гипергомоцистеинемии связаны с дефектами в молекулах цистатионин-бетасинтазы и метилентетрагидрофолатредуктазы.

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (С677Т) замена цитозина на тимидин в позиции 677, что приводит к замене в апобелке этого фермента аланина на валин. Это наиболее изученный вариант полиморфизма гена МТГФР, при котором повышается гомоцистеин в крови. Дефекты М5, М10-МТГФР в зрелом возрасте отмечаются в 54% случаев среди всех тромбофилических нарушений и приводят к гипергомоцистеинемиям промежуточного и среднего уровня (больше 15 мкмоль/л). Однако, по некоторым данным, связь этой мутации в развитии цереброваскулярных заболеваний отмечена в 16% случаев [13].

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (A1298C) вариант полиморфизма гена МТГФР с заменой аденина на цитозин в позиции 1298, не опровергающийся повышением уровня гомоцистеина в крови. Однако сочетание гетерозиготности аллелей 677T и 1298C сопровождается повышением уровня гомоцистеина в плазме, снижением уровня фолата и активности фермента МТГФР.

Различия в генотипах: разница между TT и CC генотипами МТГФР приводит к средней разнице гомоцистеина в 2 мкмоль/л, которые в свою очередь, по данным исследований, имеют 20% различие в риске развития инсульта. Самостоятельная разница между TT и CC генотипами по инсульту составляет 26% [17].

Генотип TT имеет худший прогноз развития инсульта (по сравнению с CT и CC). Относительный риск развития инсульта при носительстве аллели T увеличивается на 17% (ОШ=1,17, 95% ДИ 1,09-1,26), при генотипе TT риск инсульта увеличивается на 37% (ОШ=1,37; 95% ДИ 1,15- 1,64), совместно с другими факторами риска прогноз ухудшается в большей степени (аллель T: ОШ=1,18; 95% ДИ 1,09-1,29; TT генотип: ОШ 1,48; 95% ДИ 1,22-1,8) [10].

Ген метионин-синтазы МТР (A2756G) - вариант полиморфизма с заменой аргинина на глутамин приводит к устойчивости V фактора к активированному протеину-С, и, как следствие, - к повышению образования тромбина и устойчивости фибринового сгустка, это ведет к неуправляемому процессу свертываемости крови, что повышает риск возникновения острой почечной недостаточности и сердечнососудистых заболеваний.

Снижение в пище уровня пиридоксина, цианкобаламина, фолиевой кислоты вызывает гипергомоцистеинемию не только у гомозиготных носителей, но и у людей без мутации в генах обмена гомоцистеина (малобелковое питание ведет к усилению путей реметилирования гомоцистеина и торможению реакций транссульфирования) [2]. Значимая роль в развитии вторичной гипергомоцистеинемии отводится пищевым факторам, так как диета с низким содержанием витаминов может приводить к блокаде соответствующих метаболических путей. Сопутствующими факторами являются образ жизни, различные заболевания, прием препаратов, приводящих как к изменению концентрации витаминов в плазме крови, изменению активности ферментов, так и функции почек [13].

На уровень гомоцистеина в крови влияют:

- курение - вызывает снижение в крови витаминов В₆, В₁₂ за счет воздействия цианидов, содержащихся в сигаретном дыме. Каждая выкуренная за день сигарета увеличивает уровень гомоцистеина на 1% у женщин и на 0,5% у мужчин [15]. Более того, самая высокая корреляция

гипергомоцистеинемии выявлена с артериальной гипертензией и курением;

- употребление кофе - кофеин способен угнетать метионинсинтазу. Среди мужчин 40-42 лет, употребляющих более 6 чашек крепкого кофе в день, концентрация гомоцистеина в крови на 19% выше, чем у непьющих; у женщин - на 28%;

- злоупотребление алкоголем - у страдающих алкоголизмом значительно снижено содержание витамина В6 в плазме крови и фолатов в эритроцитах; кроме того, этанол ингибирует активность метионинсинтазы в печени, способствуя увеличению концентрации гомоцистеина в плазме крови;

- нарушения функции почек - у пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдается снижение экскреции креатинина, увеличение экскреции фолатов;

- богатая белком пища увеличивает уровень гомоцистеина в плазме крови на 10-15% через 6-8 ч, что в том числе объясняет и более высокие показатели гомоцистеина в вечернее время [15];

- недостаточность пиридоксина, кобаламинов и фолатов может быть усилена, например, паразитированием *Helicobacter pylori*, что в случае малой эффективности пероральной терапии требует парентерального введения препаратов, а также подтверждения микробного паразитирования, затрудняющего усвоение препаратов [2].

ЛК повышению гомоцистеина в крови приводят заболевания, снижающие всасывание витаминов (гастрит, язвенная болезнь, язвенный колит, болезнь Крона, целиакия, энтерит и т.д.), а также сопровождающиеся большим числом делящихся клеток, которые расходуют огромное количество метильных групп (рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы; псориаз, системная красная волчанка, лимфобластный лейкоз и т.д.).

К временной гипергомоцистеинемии приводит применение закиси азота при выполнении общего наркоза (инактивирует метионинсинтазу); метотрексата (ингибирует дигидрофолатредуктазу); омепразола, метформина, антагонистов H₂-рецепторов (ингибируют абсорбцию кобаламина); изониазида, теofilлина (ингибируют пиридоксалькиназу); циклоспорина, фибратов (нарушают функцию почек); диуретиков (снижают клубочковую фильтрацию); метилпреднизолона (снижает концентрацию витамина В₆); сульфаниламидов (вызывают дефицит фолиевой кислоты); эстраген-содержащих контрацептивов, противосудорожных препаратов (нарушают обмен фолиевой кислоты в печени); препаратов L-ДОПА (повышают процесс метилирования). Также отмечается временное повышение гомоцистеина после применения высоких доз никотиновой кислоты [16], длительной физической нагрузки, что иногда связывается с

диетой, соблюдаемой спортсменами [3, 5].

К снижению гомоцистеина в плазме крови приводит использование в лечении д-пенициламина, н- ацетилцистеина (замена дисульфида), аналогов аденозина (ингибируют адогомощистеингидролазу), эстрогено (в менопаузе), симвастатина (до конца неизвестный механизм). У 20% пациентов с ишемическим инсультом также отмечается снижение концентрации гомоцистеина в плазме крови.

По результатам различных исследований [10], определение нижнего значения гомоцистеина в крови однозначно (5 мкмоль/л). Считается, что до периода полового созревания уровни концентрации гомоцистеина у мальчиков и девочек примерно одинаковы (около 5 мкмоль/л). В период полового созревания уровень аминокислоты повышается до 6-7 мкмоль/л, у взрослых - 5-15 мкмоль/л (абсолютная норма). В современной литературе присутствие метаболита в крови определяется как независимый фактор риска тромбоваскулярной болезни при уровне циркулирующего в крови гомоцистеина превышающего 8-10 мкмоль/л, и уровень гомоцистеина 10-12 мкмоль/л у лиц с сопутствующими заболеваниями следует квалифицировать как умеренную гипергомоцистеинемию. На основании многочисленных исследований, доказывающих связь между повышением содержания гомоцистеина и развитием некоторых заболеваний, концентрация порядка 10 мкмоль/л (относительная норма) у взрослых была признана Всемирной организацией здравоохранения пограничной при диагностике заболеваний, т.е. выше этого показателя у людей, входящих в группу риска, можно утверждать о наличии искомой болезни [3, 5, 50]. Считается, что после приема белковой пищи уровень гомоцистеина достигает пика в крови через 6-8 часов, а затем медленно (период полувыведения составляет 3-4 ч) выводится из плазмы. Поэтому забор крови следует осуществлять натощак примерно после 12-часового голодания [12].

Литература/ References

1. Lipton P // *Physiol. Rev.* 1999. V 79. P 1431-1568.
2. Seshadri S., Beiser A., Selhub J., Jacques P.F., Rosenberg I.H., D'Agostino R.B., Wilson P.W., Wolf PA. // *N. Engl. J. Med.* 2002. V 14. № 346. P. 476-478.
3. Miller J.W. // *Nutrition.* 2000. V 16. № 7-8. P. 675-677.
4. Quadri P., Tettamati M., Zanda E., Pezzati R., Panzeri S., Levorato A., Meroni F., Bonazzi J., Lucca U. // *Materials of 7th International conference on homocysteine metabolism Prague.* 2009. P. 21-25.
5. Zhang D. and Lipton S.A. // *Neurosci. Lett.* 1992. V 139. P 173-177.
6. De Blasi A., Conn P.J., Pin J., Nicoletti F. // *Trends Pharmacol. Sci.* 2001. V 22. № 3. P. 114-120.

7. Shi Q., Hufeisen S.J., Wroblewski J.T., Nadeau J.H., Roth B.L. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003. V 1003. P. 461-463.
8. Obeid R., Herrmann W. // *EEBS Lett.* 2006. V 29. № 580. P. 2994-3005.
9. Boldyrev A.A., Carpenter D.O., Johnson P // *J. Neuro-chem.* 2005. V 95. № 4. P. 913-918.
10. Mashkina A.P., Tyulina O.V., Solovyova T.I., Kovalenko E.I., Kanevski L.M., Johnson P., Boldyrev A.A. // *Neurochem. Int.* 2007. V 51. № 6-7. P. 356-360.
11. Владыченская Е.А., Тюлина О.В., Болдырев А.А. // *Бюлл. эксп. биол. мед.* 2006. V 142. № 1. С. 47-50.
12. Pulsinelli W.A., Brierley J.B. // *Stroke.* 1979. V 10. № 3. P. 267-272.
13. Morris M.S., Jacques P.F., Rosenberg I.H., Selhub J. // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. V 73. № 5. P. 927-933.
14. Махро А.В., Машикина А.П., Соленая О.А., Трунова О.В., Тюлина О.В., Булыгина Е.Р., Болдырев А.А. // *Нейрохимия.* 2008. Т 25. № 3. С. 1-8.
15. Федорова Т.Н., Болдырев А.А., Ганнушкина И.В. // *Биохимия.* 1999. № 1. С. 94-98.
16. Kim S.H., Won S.J., Mao X.O., Jin K., Greenberg D.A. // *Mol. Pharmacol.* 2006. V 69. № 3. P. 691-696.
17. Parmentier-Batteur S., Jin K., Xie L., Mao X.O., Greenberg D.A. // *Mol. Pharmacol.* 2002. V 62. № 4. P. 828835.
18. Martinez-Orgado J., Fernandez-Frutos B., Gonzalez R., Romero E., Uriguen L., Romero J., Viveros M.P. // *Brain. Res. Mol. Brain. Res.* 2003. V 10. № 114. P. 132-139.
19. Nagayama T., Sinor A.D., Simon R.P., Chen J., Graham S.H., Jin K., Greenberg D.A. // *J. Neurosci.* 1999. V 15. № 19. P 2987-2995.

УДК : 616.858 - 008.6 - 085

**ВАСКУЛЯР ПАРКИНСОНИЗМДА АНТИОКСИДАНТ
ТЕРАПИЯНИНГ САМАРАДОРЛИГИ**

**Ханифа ХАЛИМОВА^{1,a}, Рустамбек, МАТМУРОДОВ^{2b}, Нилуфар
РАШИДОВА^{3c}, Бекзод МУМИНОВ^{4d}, Расулберди ЖУРАЕВ^{5e}**

¹ т.ф.д., профессор, Тошкент тиббиёт академияси

² т.ф.д., доцент, Тошкент тиббиёт академияси

³ т.ф.д., доцент, Тошкент тиббиёт академияси

⁴ Тошкент тиббиёт академияси

⁵ Тошкент тиббиёт академияси

Тошкент, Узбекистан

hanifa-1948@bk.ru, nevropatolog@mail.ru, tyli_uz@yahoo.com, muminov-bekzod@list.ru,
russelcrowe9112@gmail.com

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
СОСУДИСТОМ ПАРКИНСОНИЗМЕ**

**Ханифа ХАЛИМОВА^{1,a}, Рустамбек, МАТМУРОДОВ^{2b}, Нилуфар
РАШИДОВА^{3c}, Бекзод МУМИНОВ^{4d}, Расулберди ЖУРАЕВ^{5e}**

¹ д.м.н., профессор, Тошкентская медицинская академия