



Т
И
В
В
И
У
О
Т
И

O'ZBEKISTON HARBIY

2024-YIL 5-SON

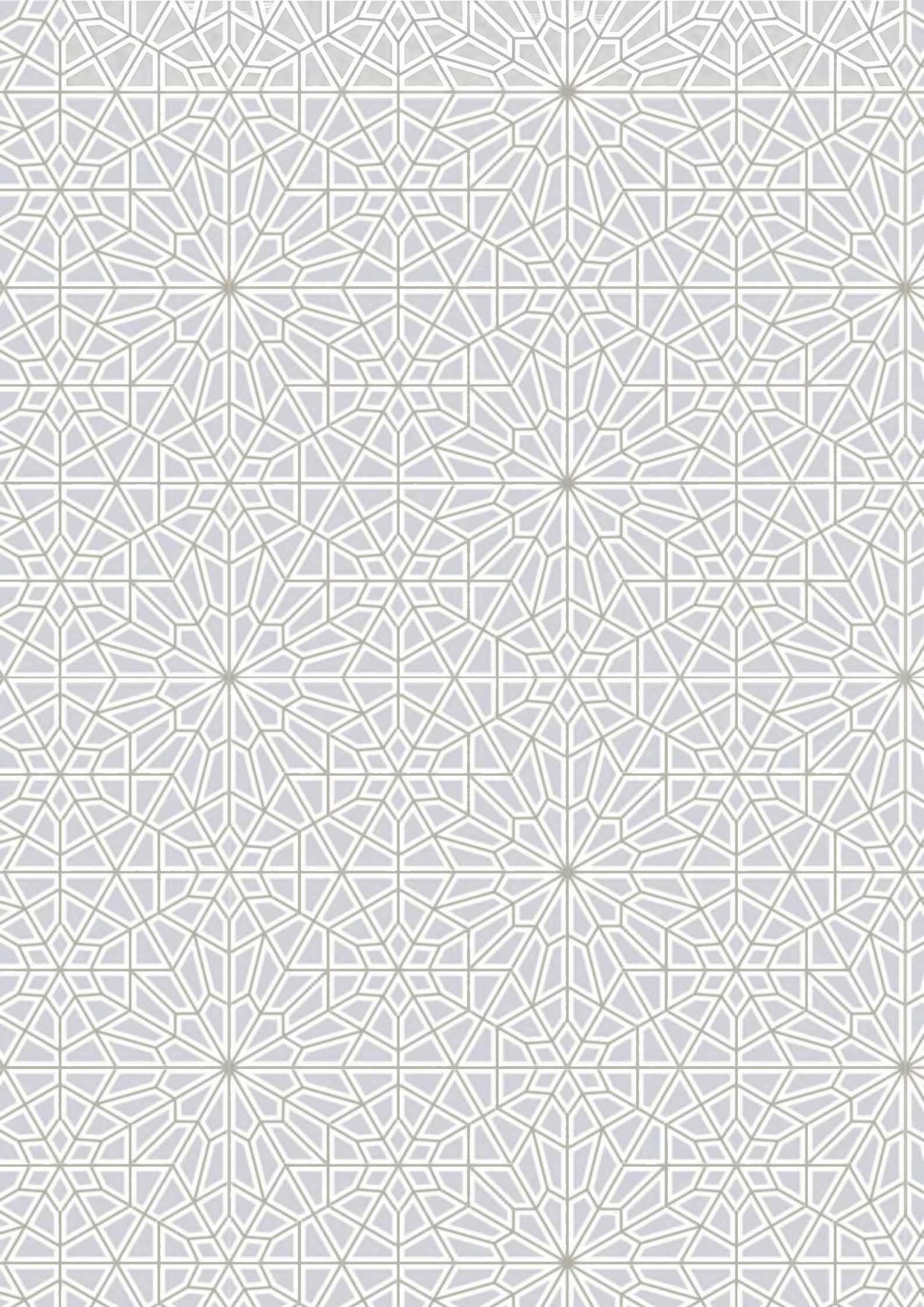
ЎЗБЕКИСТОН RESPUBLIKASI ҚУРОЛЛИ
КУЧЛАРИ ОФИЦЕРЛАР ОРАСИДА ЮРАК
ИШЕМИК КАСАЛЛИГИНИ ЭРТА
ДИАГНОСТИКАСИ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

4



ALKOGOLNING YURAK
KASALLIKLARIGA SALBIY
TA'SIRI VA UNING OQIBATLARI

22



«O‘zbekiston Harbiy Tibbiyoti» ilmий-амалий журналі Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, Фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг 2023 йил 29 августдаги № 01-07/1410/33 сонли маълумотномасига асосан, тиббиёт фанлари бўйича диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган миллий илмий нашрлар рўйхатига киритилган.

Муассис:
ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ҚУРОЛЛИ КУЧЛАРИ ҲАРБИЙ
ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

Бош муҳаррир:
т/х полковниги
ФОЗИЛОВ Носиржон Хошимович.

Бош муҳаррир ўринбосари: PhD, т/х
полковниги АБДУЛАХАТОВ
Баходир Шарифжонович.

Масъул котиб:
PhD. Пўлатова З.А.

Ўзбекистон ҳарбий тиббиёти илмий-
амалий журналі Ўзбекистон
Республикаси Президенти
Администрацияси ҳузуридаги Ахборот
ва оммавий коммуникациялар
агентлигида 2022 йил 5 августдаги
1691-сонли гувоҳнома билан рўйхатга
олинган.

Таҳририят манзили:
Тошкент шаҳри,
Зиёлилар кўчаси, 4-уй
Телефонлар: (71) 262-42-41

Таҳрир хайъати:

Т.ф.д, профессор Муяссар
Гафурджановна Мухамедова.
Т.ф.д., доц. Нуралиева Д.М.
Т.ф.д., доц. Миррахимова С.Ш.
Т.ф.д., проф. Валиев Э.Ю.
Т.ф.д., проф. Каюмов У.К.
Т.ф.д., проф. Ибрагимов А.Ю.
Т.ф.д., доц Хидоятова М.Р.
Т.ф.д., Бозорова С.А.
Т.ф.д., доц. Расулова З.Д.
Т.ф.д. доц. Куртиева Ш.А.
Т.ф.д., доц. Талипова Ю.Ш.
Т.ф.д., доц. Раимкулова Н.Р.
PhD., доц. Файзиева Д.Б.
PhD., доц. Махмудова Н.Р.
PhD., доц. т/х подполковниги
Қутлиев Ж.А
PhD., доц. Буранкулова Н.М.
PhD., т/х., полковниги Расулов У.А
PhD., Рустамов А.А.
PhD., Пўлатова З.А.
Т.ф.н., Мирзаев Д.А.
Т.ф.н., Ибрагимова Н.Х
Т.ф.н., Рахимов А.Ф..
Т.ф.н., Атамуродов Ш.И.

Дизайнер:

Райхона ОЧИЛОВА.

Таҳририятига юборилган мақола ва
қўлёзмаларда берилган
маълумотларнинг ҳаққонийлиги ва
ишончлилиги учун
тўлиқ жавобгарликни муаллифлар
ўз зиммасига олади.

Журнал 10.12.2024 йилда босмахонага
тонширилди.

Қоғоз бичими 60x84 1/8.
Офсет усулида босилди.
Шартли 6,75 босма табок.
“Ўзбекистон Республикаси Ҳарбий тиббиёт
академияси”нинг босмахонасида чоп
этилди

РОЛЬ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ КРОВИ В РАЗВИТИИ И ПРОГНОЗЕ ИНСУЛЬТА ИШЕМИЧЕСКОГО ТИПА

МУРАДИМОВА А.Р¹, ГУЛОМКОДИРОВ М.М.²

¹ PhD, доцент, заведующая кафедрой Неврологии и психиатрии Ферганского
медицинского института общественного здоровья

² ассистент кафедры Неврологии и психиатрии Ферганского медицинского
института общественного здоровья.

*В статье представлены результаты количественного анализа содержания биомаркеров нервной системы в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом, выполненного методом иммуноферментного анализа. Объектом исследования стали нейронспецифическая енолаза, глиальный нейротрофический фактор (GDNF), белок S-100 ($\alpha\beta$ - $\beta\beta$), сialiрированный углеводный антиген (KL-6), васкулоэндотелиальный фактор роста и супероксиддисмутаза. В исследовании участвовали 75 пациентов с нарушениями мозгового кровообращения и 20 практически здоровых лиц. Уровни биомаркеров измерялись в динамике: в первые 3–6 часов, а также через 2, 3 и 4 недели от начала заболевания. В период до некроза и на этапе формирования некроза наблюдалось повышение уровней нейронспецифической енолазы, белка S-100 и супероксиддисмутазы, а также снижение содержания глиального нейротрофического фактора, что отражало процессы повреждения структур головного мозга, вызванные нарушением кровообращения. На более поздних этапах исследования отмечено увеличение содержания глиального нейротрофического фактора, фактора роста эндотелия сосудов и сialiрированного углеводного антигена, свидетельствующее об активации процессов регенерации центральной нервной системы. **Вывод.** Уровни биомаркеров в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом отражают стадии заболевания и могут быть использованы для мониторинга процессов восстановления нервной системы.*

Ключевые слова: ишемический инсульт; сывороточные маркеры.

Ежегодно в мире от инсульта умирает более 5 миллионов человек, а у каждого шестого выжившего развивается повторный ишемический инсульт в течение последующих пяти лет [1]. Ряд исследователей подчеркивает важную роль молекулярных биомаркеров в диагностике и прогнозе ишемического инсульта. В частности, мозговой натрийуретический пептид (BNP) и белок S-100 β являются перспективными биомаркерами в диагностике ишемического инсульта и могут использоваться в случаях диагностической неопределенности [2]. Bindung Protein 4 (RBP4) и глиальный фибриллярный кислотный белок (GFAP) обладают высокой чувствительностью и специфичностью для дифференцировки ишемического и геморрагического инсультов [3]. Биологические маркеры обеспечивают важную информацию о ключевых биологических процессах,

происходящих во время церебральной ишемии. Они позволяют оценить риск развития геморрагической трансформации, выявить пациентов с риском неврологических осложнений и развития неблагоприятных исходов ишемического инсульта, отличить ишемический инсульт от имитаторов инсульта, уточнить этиологию инсульта, оценить риск развития инсульта в той или иной популяции людей [4]. Общеизвестно, что компьютерная томография является наиболее важным методом диагностики ишемического инсульта. Однако в первые часы заболевания она позволяет обнаружить зону ишемии только в одной трети наблюдений. В этом случае терапевтическое окно является непродолжительным по времени, что оказывает влияние на точность диагностики. В связи с этим выявление молекулярных маркеров повреждения

ЦНС может оказать существенную помощь в распознавании ишемического инсульта [5–7]. В последнее время пристальное внимание уделяется исследованию ДНК и микро-РНК в качестве биомаркеров ишемического и геморрагического инсультов [8, 9]. Однако, несмотря на значительное число биологических маркеров, исследуемых при нарушениях мозгового кровообращения, их клиническая оценка требует более масштабных исследований [10, 11].

Целью исследования явилось изучить роль в клинической практике биологических сывороточных маркеров у пациентов с церебральным ишемическим инсультом.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в 2022–2024 годы. В исследование включены 95 исследуемых. Все исследуемые были поделены на 2 группы: основная – 75 пациентов с ишемическим инсультом, и контрольная – 20 практически здоровых добровольцев 75 пациента. Возраст всех исследуемых варьировал от 45 до 75 лет, при чем в основной группе женщин составляло — 38, мужчин — 37. Все пациенты основной группы находились на лечении в отделениях реанимации в Ферганском филиале Научного центра Республиканской экстренной медицинской помощи. В качестве исследуемых биомаркеров анализировали уровни нейронспецифической енолазы, глиального нейротрофического фактора (GDNF), общего белка S-100 ($\alpha\beta$ - $\beta\beta$), сиалированного углеводного антигена (KL-6), васкулоэндотелиального фактора роста, супероксиддисмутазы. Определение концентрации субстратов выполнялось с использованием реактивов ведущих производителей:

- Нейронспецифическая енолаза: CanAg NSE EIA «FUJIREBIO» (Швеция);

- GDNF: Human GDNF ELISA «ABfrontier» (Корея);

- Белок S-100 ($\alpha\beta$ - $\beta\beta$): CanAg S 100 EIA «FUJIREBIO» (Швеция);

- KL-6: KL-6 KIT «Sekisui Medical CO» (Япония);

- Васкулоэндотелиальный фактор роста: Human VEGF-A Platinum ELISA «eBioscience» (Австрия);

- Супероксиддисмутаза: Superoxide Dismutase Assay Kit «Cayman Chemical» (США).

Анализы проводились в научно-исследовательской лаборатории Ферганского медицинского института общественного здоровья. Все лабораторные исследования проводились на автоматическом микропланшетном иммуноферментном анализаторе Immunomat™. Определение уровни сывороточных биомаркеров измеряли в 4 временных этапа: в первые 3–6 часов, через 2, 3 и 4 недели после начала заболевания.

Для статистического анализа использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Результаты считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

В контрольной группе содержание нейронспецифической енолазы составило 6,1 (5,8–6,4) мкг/л, глиального нейротрофического фактора — 30,2 (26,7–52,8) пг/мл, белка S-100 — 41,1 (38,8–42,9) нг/л, сиалированного углеводного антигена (KL-6) — 215,0 (198,0–298,8) ЕД/мл, васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) — 318,0 (133,0–406,0) пг/мл, супероксиддисмутазы — 0,6 (0,56–0,75) ЕД/мл.

В первые 3–6 часов после инсульта наблюдались следующие изменения:

- Уровень нейронспецифической енолазы увеличился до 7,5 (6,8–9,1) мкг/л;

- Концентрация глиального нейротрофического фактора оставалась на уровне контрольной группы: 31,7 (28,2–41,8) пг/мл;

- Уровень белка S-100 существенно вырос до 125,4 (48,7–219,6) нг/л, тогда как значения KL-6 статистически значимо не изменялись: 231,0 (182,0–445,0) ЕД/мл;

- Концентрация VEGF-A снизилась до 269,0 (221,0–467,0) пг/мл, а

супероксиддисмутаза увеличилась до 0,92 (0,69–1,13) ЕД/мл;

Через 7 дней после инсульта:

- Уровень нейронспецифической енолазы не отличался от контрольной группы: 5,9 (5,4–6,4) мкг/л;

- Глиальный нейротрофический фактор значительно увеличился до 67,7 (47,9–102,8) пг/мл;

- Уровни белка S-100 (43,4 [39,5–49,6] нг/л) и KL-6 (216,5 [188,5–445,3] ЕД/мл) статистически значимо не изменялись;

- VEGF-A показал значительное повышение до 655,0 (309,5–842,5) пг/мл, тогда как супероксиддисмутаза снизилась до 0,43 (0,35–0,58) ЕД/мл.

Через 14 дней:

- Концентрация нейронспецифической енолазы оставалась сопоставимой с контрольной группой: 6,1 (5,6–6,7) мкг/л;

- Глиальный нейротрофический фактор существенно увеличился до 67,0 (43,1–99,5) пг/мл;

- Показатели белка S-100 (46,7 [37,7–49,5] нг/л) и KL-6 (220,0 [194,0–447,8] ЕД/мл) оставались стабильными;

- Уровень VEGF-A продолжал превышать контрольные значения, достигая 538,5 (384,8–827,5) пг/мл, а супероксиддисмутаза оставалась на сниженном уровне: 0,42 (0,36–0,58) ЕД/мл.

Через 30 дней:

- Уровень нейронспецифической енолазы не изменился: 6,1 (5,5–6,8) мкг/л.

Таким образом, динамика биологических маркеров отражает сложные процессы нейрорегенерации, воспаления и оксидативного стресса, характерные для острого и восстановительного периодов ишемического инсульта.

Наблюдалось статистически значимое повышение уровня глиального нейротрофического фактора по сравнению с контрольной группой и первыми сутками заболевания: 60,9 (56,5–42,6) пг/мл. Концентрация белка S-100 оставалась сопоставимой с показателями контрольной группы: 41,8 (38,9–49,2) нг/л. В этот

период отмечено увеличение содержания сialiрированного углеводного антигена в сыворотке крови пациентов как относительно контрольной группы, так и в сравнении с первыми сутками заболевания: 332,0 (202,3–461,0) ЕД/мл. Также регистрировались высокие уровни васкулоэндотелиального фактора роста, превышающие показатели контрольной группы и первых суток заболевания: 791,0 (413,3–905,8) пг/мл. При этом содержание супероксиддисмутаза оставалось сниженным относительно контрольной группы: 0,4 (0,35–0,48) ЕД/мл.

Нейронспецифическая енолаза.

Нейронспецифическая енолаза (фосфопируватгидратаза) представляет собой фермент, участвующий в завершающем этапе гликолиза, где катализирует превращение 2-фосфо-D-глицериновых кислот в фосфоенолпируват. В норме концентрация этого фермента в сыворотке крови не превышает 13,2 нг/мл. Нейронспецифическая енолаза локализуется в цитоплазме нейронов головного мозга и периферических нейроэндокринных клетках, а также обнаруживается в эритроцитах, что может привести к завышению показателей в случае гемолиза.

Нейронспецифическая енолаза считается одним из ключевых биомаркеров, используемых для прогнозирования исходов инсульта. Исследования продемонстрировали положительную корреляцию между ее уровнем в сыворотке крови на момент поступления пациента, объемом инфаркта мозга, тяжестью инсульта и функциональными показателями спустя 30 дней после его начала. Отмечена сильная отрицательная корреляция между содержанием нейронспецифической енолазы и оценкой по шкале комы Глазго в первый день заболевания. Также выявлена положительная корреляция между уровнем енолазы и результатами функциональных тестов по модифицированной шкале Ранкина на 30-й день после инсульта [12].

Поскольку нейронспецифическая енолаза отражает степень повреждения головного мозга при ишемическом инсульте, в исследованиях рассматривался феномен второго пика ее повышения, связанного с нарушениями проницаемости гематоэнцефалического барьера и геморрагическими осложнениями [13].

Кроме того, анализ влияния уровня нейронспецифической енолазы на исходы ишемического инсульта после тромболитической терапии с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) показал, что более низкая концентрация фермента коррелирует с благоприятным прогнозом [14].

Определение уровня нейронспецифической енолазы в сыворотке крови является ценным методом для оценки степени повреждения мозга, диагностики и прогнозирования результатов лечения как при ишемическом, так и при геморрагическом инсультах [15].

В исследовании, посвященном субклиническим проявлениям повреждений мозга у пациентов с гипертонической болезнью, отмечены более высокие концентрации нейронспецифической енолазы при артериальном давлении выше 140/90 мм рт. ст., длительности заболевания более 10 лет и концентрации фермента в сыворотке на уровне 13 мкг/л, с чувствительностью 80% и специфичностью 94,4%. Эти данные подтверждают, что нейронспецифическая енолаза может служить маркером субклинических повреждений мозга и потенциальных нарушений мозгового кровообращения при гипертонии [16].

Комбинированный анализ вызванных соматосенсорных потенциалов и содержания нейронспецифической енолазы у пациентов с острым ишемическим инсультом подтверждает целесообразность использования как функциональных, так и биохимических показателей для оценки исходов заболевания [17].

Белок S-100. Оценка содержания белка S-100 в сыворотке крови у пациентов с ишемическим инсультом имеет важное клиническое значение, позволяя выявить корреляции с клиническими показателями и прогнозом заболевания. Исследования показали, что у пациентов с инфарктом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии концентрация белка S-100 достигает максимума на 2–3 сутки после инсульта. Уровень белка значительно выше у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом, обширными инфарктами и тяжелым ишемическим отеком мозга. Однако содержание белка S-100 не демонстрировало корреляции с функциональным прогнозом заболевания. Повышение его уровня в сыворотке связано с утечкой белка из некротизированных глиальных клеток через поврежденный гематоэнцефалический барьер [3].

Особый интерес представляет изоформа белка — S-100 β , которая используется как биомаркер для дифференциальной диагностики ишемического инсульта и внутримозгового кровоизлияния. Установлено, что уровень S-100 β в сыворотке у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями значительно превышает аналогичные показатели у пациентов с ишемическим инсультом, особенно у пациентов с неблагоприятным функциональным исходом. Анализ кривой ROC продемонстрировал 100% чувствительность и 76,2% специфичность для выявления пациентов с негативным функциональным прогнозом при геморрагическом инсульте [14].

Кроме того, уровни белка S-100 β достоверно коррелируют с показателями модифицированной шкалы Ранкина (mRS) спустя 12 недель после начала инсульта. Предельное значение концентрации S-100 β , равное 140,5 нг/дл, позволяет оценить тяжесть острого инсульта и прогнозировать функциональный исход

через 12 недель после развития заболевания [15].

Глиальный нейротрофический фактор (GDNF). Глиальный нейротрофический фактор обладает выраженной трофической активностью в отношении дофаминергических нейронов, что обеспечивает его нейропротективный эффект. Этот эффект реализуется через активацию специфического рецептора GDNF-альфа1. Исследования показали, что данный рецептор активируется на ранних этапах ишемии, что приводит к увеличению содержания GDNF [16].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Фактор роста эндотелия сосудов играет ключевую роль в ангиогенезе и обладает нейропротективными свойствами. У пациентов с различными формами ишемического инсульта уровень VEGF сохраняется повышенным в течение первых 90 дней после заболевания по сравнению с контрольной группой. Уровень VEGF положительно коррелирует с тяжестью неврологического дефицита, однако его влияние на функциональные исходы варьирует в зависимости от формы инсульта [17].

Предварительное кондиционирование и повышение уровня VEGF после острой фазы заболевания оказывают нейропротективное действие. В то же время в острой фазе заболевания высокие концентрации VEGF ассоциируются с нарушением гематоэнцефалического барьера, что способствует увеличению сосудистой проницаемости, развитию отека мозга и повышению внутричерепного давления [18].

Различные изоформы VEGF оказывают неодинаковое воздействие:

-VEGF-A, обладая мощными ангиогенными свойствами, может дестабилизировать микроциркуляторное русло мозга.

-VEGF-B, напротив, способствует стабилизации микроциркуляции в зоне повреждения и взаимодействию между эндотелиальными клетками и перицитами. Эти эффекты опосредуются через рецептор

VEGFR-1, преимущественно экспрессируемый в перицитах мозга [19].

У пациентов с острым ишемическим инсультом выявлено подавление экспрессии VEGF-A, что может отражать компенсаторные механизмы в ответ на повреждение.

Супероксиддисмутаза (SOD). Супероксиддисмутаза — антиоксидантный фермент, защищающий нервные клетки от повреждающего действия активных форм кислорода. Этот фермент предотвращает повреждение ДНК, белков и липидов, разлагая активные формы кислорода. Препараты, стимулирующие экспрессию супероксиддисмутазы, способствуют защите нейронов от оксидативного стресса [4].

Гипергомоцистеинемия рассматривается как фактор риска развития сосудистых заболеваний головного мозга. Повышенный уровень гомоцистеина приводит к увеличению продукции супероксида, нарушению реакции мозговых сосудов на вазодилататоры, гипертрофии сосудистых стенок и, как следствие, способствует развитию ишемического инсульта [2].

Интересно, что через месяц после инсульта повышенная активность супероксиддисмутазы ассоциируется с проявлениями тревожности, что указывает на возможную роль фермента в механизмах формирования аффективных расстройств.

Сиалированный углеводный антиген. Гликокаликс, покрывающий клетки организма, состоит из гликолипидов, гликопротеинов и протеогликанов, выполняя защитную функцию от повреждений различной природы. Сиаловые кислоты, входящие в состав гликокаликса, играют ключевую роль в межклеточных взаимодействиях, а также служат рецепторами для патогенов и токсинов [4]. Сиаловые кислоты присутствуют в структуре лектинов (сиглосов), которые являются рецепторами клеточной поверхности микроглии и

олигодендроцитов. Сиглесы подразделяются на две основные группы:

- Сиглес-4 (миелин-ассоциированный гликопротеин), экспрессируемый на олигодендроцитах и клетках Шванна, защищает нейроны от острой токсичности благодаря взаимодействию с сialовыми кислотами, связанными с нейрональными ганглиозидами.

- Вторая группа, представленная сиглесами CD33, экспрессируется на иммунных клетках, включая микроглию. Специфичной для человека является микроглиальная экспрессия сиглеса-11, который предотвращает нейротоксичность, взаимодействуя с олигомерами сialовой кислоты, расположенными на гликокаликсе нейронов.

Микроглия играет ключевую роль в распознавании поврежденных клеток посредством экспрессии рецепторов, включая TREM2 и рецептор-комplement-3. Эти рецепторы активируют сигналы через иммунорецептор на основе тирозина (ITAM), что приводит к активации микроглии, миграции и фагоцитозу. Лектины суперсемейства иммуноглобулинов (Siglecs), связывающие сialовые кислоты, распознают "шапку" сialовых кислот здоровых нейронов и запускают сигналы через ITIM, подавляя иммунные реакции микроглии и фагоцитоз. В случае десалирования активация микроглии происходит через адаптерный белок, содержащий ITAM.

Заключение. Динамика изменения содержания биомаркеров в сыворотке крови отражает стадии ишемического инсульта. В донекротический период и на начальном этапе формирования некроза повышение уровней нейронспецифической енолазы, белка S-100, супероксиддисмутазы, а также снижение концентрации нейротрофического фактора головного мозга и глиального нейротрофического фактора свидетельствуют о процессах повреждения мозговых структур, вызванных нарушениями кровообращения. В период с 7 по 30 день заболевания наблюдается рост содержания

нейротрофического фактора головного мозга, глиального нейротрофического фактора, фактора роста эндотелия сосудов и сialированного углеводного антигена, что указывает на активацию процессов регенерации центральной нервной системы. Одновременно сниженная активность супероксиддисмутазы указывает на недостаточную эффективность системы антиоксидантной защиты в нейтрализации активных форм кислорода.

Литература

1. Misra S., Kumar A., Kumar P., Yadav A.K., Mohania D., Pandit A.K., Prasad K., Vibha D. Blood-based protein biomarkers for stroke differentiation: A systematic review/ *Proteomics Clin. Appl.* 2017; 11 (9–10). DOI: 10.1002/prca.201700007.
2. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C., Arumugam T.V., Seet R.C.S. Stroke biomarkers in clinical practice: A critical appraisal. *Neurochem Int.* 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005.
3. Sonderer J., Katan Kahles M. Aetiological blood biomarkers of ischemic stroke. *Swiss Med. Wkly.* 2015; 145: w14138. PMID: 26024210. DOI: 10.4414/sm.v.2015.14138.
4. Monbailliu T., Goossens J., Hachimi-Idrissi S. Blood protein biomarkers tool for ischemic stroke: a systematic review. *Biomark. Med.* 2017; 11 (6): 503–512. DOI:10.2217/bmm-2016-0232.
5. Stanca D.M., Marginean I.C., Soritau O., Muresanu D.F. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke. *J. Med. Life.* 2015; 8: 21–25. PMID: 26366222. PMCID: PMC4564040.
6. Lu G., He Q., Shen Y., Cao F. Potential biomarkers for predicting hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Int. J. Neurosci.* 2018; 128 (1): 79–89. DOI: 10.1080/00207454.2017.1349766.
7. Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Антонова В.В., Захарченко В.Е., Петрова М.В., Гречко А.В. Молекулярные биомаркеры прогнозирования неврологического исхода после внезапной остановки кровообращения (обзор). *Общая*

реаниматология. 2018; 14 (3): 68–81. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-68-81.

8. Jolana L., Kamil D. The Role microRNA in ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr. Drug Deliv.* 2017; 14 (6): 816–831. DOI: 10.2174/1567201813666160919142212.

9. Chen W., Sinha B., Benowitz L., Chen Q., Zhang Z., Patel N.J., AzizSultan A.M, Chiocca A.E., Wang X. Monogenic, Polygenic R.N.A., Micro R.N.A. Markers for Ischemic stroke. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56 (2):1330–1343. DOI: 10.1007/s12035-018-1055-3.

10. Branco J.P., Costa J.S., Sargento-Freitas J., Oliveira S., Mendes B., Lains J., Pinheiro J. Neuroimaging and Blood Biomarkers in Functional Prognosis after Stroke. *Acta Med. Port.* 2016; 29 (11): 749–754. DOI: 10.20344/amp.7411.

11. Makris K., Haliassos A., Chondrogianni M., Tsivgoulis G. Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018; 55 (5): 294–328. DOI: 10.1080/10408363.2018.1461190.

12. Zaheer S., Beg M., Rizvi I., Islam N., Ullah E., Akhtar N. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2013; 16 (4): 504–508. DOI: 10.4103/0972-2327.120442.

13. Kim B.J., Kim Y.J., Ahn S.H., Kim N.Y., Kang D.W., Kim J.S., Kwon S.U. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (9): 2437–2443. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020.

14. Lu K., Xu X., Cui S., Wang F., Zhang B., Zhao Y. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis. *J. Neurol. Sci.* 2015; 359 (1–2): 202–206. DOI: 10.1016/j.jns.2015.10.034.

15. Isgro M.A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 867: 125–143. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_9.

16. Gonzalez-Quevedo A., Gonzalez-Garcia S., Hernandez-Diaz Z., Fernandez Concepcion O., Fernandez-Flvirall I., Menendez-Sainz MC., Fernandez-Carriera R. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension. *J. Neurool. Sci.* 2016; 363: 158–163. DOI: 10.1016/j.jns.2016.02.052.

17. Haupt W.F., Chopan G., Sobesky J., Liu W.C., Dohmen C. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase? And S100 for short-term outcome in ischemic stroke. *J. Neurophysiol.* 2016; 115 (3): 1273–1278. DOI: 10.1152/jn.01012.2015.

18. Qiao H.J., Li Z.Z., Wang L.M, Sun W., Yu J.C., Wang B. Association of lower serum Brain-derived neurotrophic factor levels with larger infarct volumes in acute ischemic stroke. *J. Neuroimmunol.* 2017; 307: 69–73. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.04.002.

19. Casas S., Perez A.F., Mattiazzi M., Lopez J., Folgueira A., Gargiulo Monachelli G.M Potential Biomarkers with Plasma Cortisol, Brain-derived Neurotrophic Factor and Nitrites in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Curr. Neurovasc. Res.* 2017; 14 (4): 338–346.

DOI:10.2174/1567202614666171005122925.

39.	АХМЕДОВА Е.А. РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИИ: ПРИМЕНЕНИЕ ПРО- И ПРЕБИОТИКОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	104
40.	КАМОЛОВА Л.Я. АНАЛИЗ МЕТОДОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ	109
41.	ҚОСИМОВ Ш.Х. ТАҚИМ ОСТИ СОХАСИ ЮЗА ВЕНАЛАРИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШИ	113
42.	MALIKOVA SH.A., QODIROV D.A., SHOKIROVA N.I TEMIR TANQISLIGI ANEMIYASINI DAVOLASH VA PROFILAKTIKASI	115
43.	МАМАТҚУЛОВА М.Т САЛЬМОНЕЛЛЁЗ КАСАЛЛИГИНИ ЭПИДЕМИОЛОГИК ТАХЛИЛИ ВА ЭПИДЕМИЯГА ҚАРШИ ЧОРА ТАДБИРЛАР ТИЗИМИ	116
44.	АХМАДБЕКОВ Ж., МАХМУДОВА Н. Р. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ВЛИЯНИЯ ОЗОНОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕТГЕМОГЛАБИНА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	118
45.	МУХУТДИНОВА Г.А., НАДЖИМУТДИНОВА Д.Ш. ВЫЯВЛЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ И СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ ВОЕННО-ВРАЧЕБНОЙ-КОМИССИИ У КАНДИДАТОВ НА ВОЕННУЮ СЛУЖБУ	119
46.	МУХУТДИНОВА Г.А. ВЫЯВЛЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ И СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ ВОЕННО-ВРАЧЕБНОЙ-КОМИССИИ У КАНДИДАТОВ В УСЛОВИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ПОЛИКЛИНИКИ СГБ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН	121
47.	НАБИЕВ А.М., СОДИКОВ Ш.А ЗНАЧЕНИЕ ВЫБОРА МЕСТНОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ГОН ПРИ ЮВЕНИЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ НА ФОНЕ МИОПИИ	124
48.	НАДЖИМУТДИНОВА Д.Ш. О СОСТОЯНИИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ	133
49.	ЗОКИРОВ М НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ИММУНОДЕФИЦИТА	134
50.	ДОНИЁРОВ С.К., ЭРГАШЕВ А.А. ЧТО ТАКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ?	141
51.	NISHONOVA O'G'., MIRZADJONOVA Z.A., TO'YCHIZODA D.I. ALLERGIK KASALLIKLARNING TARQALGANLIGI TURLARI VA OLDINI OLISH CHORA-TADBIRLARI	143
52.	МУЙДИНОВ А, ПУЛАТОВА З.А. ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ	144
53.	ТУРСУНМЕТОВ И.Р., РОЗИБАЕВ Б.И., ГАИБНАЗАРОВ С., МАШКУРОВА З.Т. ВЛИЯНИЕ PM2.5 НА ФИБРИЛЛЯЦИЮ ПРЕДСЕРДИЙ: РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ В СНИЖЕНИИ РЕЦИДИВОВ АРИТМИЙ	145
54.	МИРДЖУРАЕВ Э.М., АДАМБАЕВ З.И., КОРАЕВА Л.К., ДЖАББАРОВ А.М. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОПРЕПАРАТА NeuroAiD II В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	152
55.	BURANKULOVA N.M., MURODOV K.X., TURSUNALIYEV N.M, PRIMOV X.N., SAYDAXMEDOV M.Q. ERKAKLARDA UCHRAYDIGAN SEMINOMA TO'G'RISIDA VA UNI GISTOLOGIK TASHXISLASH	156
56.	МУРАДИМОВА А.Р., ГУЛОМКОДИРОВ М.М. РОЛЬ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ КРОВИ В РАЗВИТИИ И ПРОГНОЗЕ ИНСУЛЬТА ИШЕМИЧЕСКОГО ТИПА	161