



СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА НА РАННИХ СТАДИЯХ

Мамурова Мавлудахон Мирхамзаевна
Касимов Арслонбек Атабаевич
Омонов Шерзод Урол угли
Ахтамова Шахлола Эркинжоновна

Кафедра неврологии

Самаркандский государственный медицинский университет
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8103395>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 25-June 2023 yil
Ma'qullandi: 28-June 2023 yil
Nashr qilindi: 30-June 2023 yil

KEY WORDS

болезнь Паркинсона, ранние
стадии, диагностика,
биомаркеры.

ABSTRACT

В последние годы в связи с увеличением численности пожилого населения в развитых странах отмечается неуклонный рост нейродегенеративных заболеваний, к числу которых относится болезнь Паркинсона (БП). Распространенность БП колеблется от 100 до 300 человек на 100 000 населения. В возрастной группе старше 65 лет распространенность характеризуется более высокими показателями — от 1280 до 1500 на 100 000 населения.

Введение. Несмотря на достаточную изученность заболевания, его диагностика часто бывает запоздалой. Одной из причин поздней диагностики является несвоевременное обращение к врачу. Анализ обращаемости пациентов с БП в одном из округов Москвы показал, что большинство больных впервые обратились за медицинской помощью в период, когда имелись уже достаточно выраженные проявления заболевания: у 67% отмечалась 2-2,5 стадия болезни с двусторонней симптоматикой; 5% — находились на 3-й стадии и только 28% имели 1-ю стадию БП. По данным исследования, проведенного в США, 25% больным диагноз БП не был поставлен в течение 2 лет с момента появления первых симптомов, при этом 46% из них обратились к врачу в течение 6 мес. после развития клинических проявлений. Второй важнейший фактор несвоевременной диагностики — несовершенство диагностических критериев.

На сегодняшний день диагноз БП основывается исключительно на клинической картине заболевания. Для постановки диагноза БП используются критерии Общества БП Великобритании, которые включают диагностику синдрома паркинсонизма, а также критерии, исключающие и подтверждающие БП. Однако их использование дает до 24% неправильных диагнозов БП. Поэтому встает вопрос о поиске дополнительных критериев (биохимические, нейровизуализационные, нейрофизиологические, генетические), способных повысить точность диагностики.

Методы функциональной нейровизуализации

Поскольку при БП речь идет о гибели нейронов в определенной структуре — черной субстанции, то методы нейровизуализации обоснованно рассматриваются как единственные дополнительные методы, которые могут прижизненно выявить наличие патологического процесса, характерного для БП. К таким методам относят позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), протонную магнитно-резонансную спектроскопию (^1H)-МРС).

При помощи ПЭТ с [F]-флюородопой можно метить пресинаптические дофаминергические терминалы, количество которых при БП прогрессирующе уменьшается. Для БП характерно уменьшение захвата [F]- флюородопы нейронами скорлупы на стороне, противоположной двигательным симптомам. Аналогичные изменения отмечаются и на другой стороне, но в меньшей степени, отражая асимметричность нейродегенеративного процесса. Скорость аккумуляции [F]-флюородопы в стриатуме отражает процесс транспорта флюородопы в стриатные везикулы и ее последующее декарбоксилирование. Критерием БП является снижение захвата этого радиолиганда на 30% и более. При обследовании близнецов, один из которых страдал БП, снижение захвата меченой флюородопы в стриатуме обнаружено у 44% клинически здоровых монозиготных и 11% дизиготных близнецов. При обследовании здоровых родственников больных БП в 7 семьях выявлены случаи бессимптомного заболевания. ПЭТ-индекс прогнозирования показал вероятность клинического дебюта БП на IV-VII декаде жизни у 34% обследованных. Уже через 1 год этот прогноз подтвердился в 36% случаев.

Использование ПЭТ позволило рассчитать скорость потери дофаминергических нейронов в год. Это количество, по данным разных авторов, составляет от 2 до 9% ежегодно, а соответственно рассчитанная продолжительность доклинической стадии БП — $6,0 \pm 3,0$ года.

Оценить состояние пресинаптических структур можно, используя другие радиофармакологические препараты, например [C]-дигидротетрабенезин. Этот радиолиганд позволяет метить переносчиков везикулярного моноамина. Более доступная методика — ПЭТ с F- дезоксиглюкозой, однако ее информативность невысока. Ожидаемой редукции локальной скорости утилизации глюкозы в полосатом теле не выявлено. У пациентов на начальных стадиях БП наблюдается мелкоочаговый незначительный гипометаболизм в различных структурах коры головного мозга мозаичного характера или отсутствие патологических изменений метаболизма.

Выполнение ОФЭКТ с препаратами на основе тропана ([I]- β -CIT, I]-FP-CIT или [C]-CFT позволяет определить количество переносчика дофамина в синоптической щели. Эти радиолиганды связываются в окончаниях нигростриарных нейронов с мембранным дофаминовым транспортером, обеспечивающим обратный захват дофамина. Для БП характерно асимметричное снижение захвата в скорлупе. Связывание с мембранным переносчиком дофамина является более чувствительным маркером раннего периода болезни с большим снижением захвата в начале заболевания по сравнению с дигидротетрабенезином и флюородопой. Менее выраженное снижение захвата [F]-флюородопы в раннем периоде, возможно, отражает компенсаторное повышение активности декарбоксилазы. Когда же эта компенсация

становится недостаточной, появляется симптоматика.

Оценить состояние дофаминовых рецепторов можно, выполнив ПЭТ или ОФЭКТ с лигандом дофаминовых D2-рецепторов [С]-раклопридом. Установлено, что на начальных стадиях болезни отмечается увеличение плотности D2-рецепторов (плотность постсинаптических D1-рецепторов при этом не меняется). Считают, что такого рода сдвиги отражают механизмы компенсации в условиях дефицита дофамина. На поздних стадиях в большей степени уменьшается плотность D1-рецепторов, при относительной сохранности D2-рецепторов. Эти изменения происходят в контралатеральном по отношению к стороне проявления симптомов стриатуме.

Метод (¹H)-МРС позволяет оценить метаболизм в практически любой зоне головного мозга. По данным И.В. Литвиненко, при БП в первую очередь в проекции компактной части черной субстанции выявляется снижение уровня N-ацетиласпартата (NAA) и повышение концентрации холина (Cho), что приводит к достоверному снижению соотношения NAA/Cho. У больных на ранних стадиях БП (I—II стадии по шкале Хена и Яра) эти метаболические сдвиги были единственными изменениями по данным (¹H)-МРС. В проекции скорлупы и бледного шара изменений на начальных стадиях БП не было.

Несмотря на высокую информативность методов функциональной нейровизуализации, они, к сожалению, не могут быть использованы в практической медицине из-за технологически сложного оборудования, которое может быть доступно лишь крупным медицинским центрам. Поэтому во всем мире эти исследования используют преимущественно с научной целью.

Методы структурной нейровизуализации

В этом случае речь идет о рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной компьютерной томографии (МРТ). Следует признать, что эти методы являются малоинформативными в плане подтверждения диагноза БП, но могут быть важны для исключения вторичного паркинсонизма, вызванного черепно-мозговыми травмами, опухолевыми образованиями, сосудистым поражением и др.

Основными структурными изменениями у больных с БП является церебральная атрофия в виде расширения корковых борозд и желудочковой системы мозга. Выраженность атрофии нарастает параллельно увеличению тяжести и продолжительности заболевания. Так, при I-III стадии заболевания церебральная атрофия выявляется в 23,5%, при IV-V стадии — в 100% случаев. Выраженность атрофического процесса при акинетико-ригидной форме БП выше, чем дрожательной.

Попытки использовать морфометрическую оценку ширины зоны, соответствующей компактной части черной субстанции, как диагностический критерий БП не увенчались успехом — происходит «перекрытие» по этому показателю между больными БП и контрольной группой. По данным F. Lallement и соавт., на МРТ при БП может обнаруживаться двустороннее снижение интенсивности сигнала в задней части скорлупы. Однако этот признак неспецифичен и может выявляться при других нейродегенеративных заболеваниях.

Биохимические маркеры БП

В качестве биохимического маркера может выступать снижение активности

митохондриального комплекса I, которое выявляется не только в черной субстанции, но и в тромбоцитах и клетках скелетной мускулатуры. Предпринимаются попытки определять уровень тирозин-гидроксилазы, дофамина и рецепторов дофамина в лимфоцитах периферической крови, количество которых может снижаться уже при начальных проявлениях БП.

В последние годы повышенное внимание уделяется механизмам оксидантного стресса в патогенезе БП. В качестве маркера оксидантного стресса в периферической крови выявляют повышение активности фермента супроксиддисмутазы в эритроцитах, относящегося к естественным антиоксидантам. Согласно другим исследованиям, в сыворотке крови и моче повышается содержание 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, являющегося одним из продуктов окислительного повреждения ДНК.

При БП показано повышение уровня глицина, глутамата и аспартата в плазме крови, что объясняют механизмами эксайтотоксичности, вовлеченными в процесс дегенерации нейронов. Также выявлено снижение уровня глутамата (в том числе и на ранних стадиях), аспартата, ГАМК в ликворе. Для БП считается характерным снижение в спинномозговой жидкости изолейцина, аланина, лизина и умеренное повышение глутамина. У пациентов с БП нередко отмечается увеличение концентрации пирувата в плазме крови, связанное с изменением активности пируват-дегидрогеназы. Об усилении дофаминового катаболизма свидетельствует достоверное снижение соотношения дофамин/ДОФУК (3,4-диоксифенилуксусной кислоты) в моче и уменьшение экскреции дофамина, 3,4-диоксифенилаланина (ДОФА), норадреналина, что коррелирует со степенью тяжести симптоматики. Недавние экспериментальные исследования подтвердили, что снижение содержания в моче ДОФА, особенно ДОФУК, прямо коррелирует со степенью разрушения дофаминергических нейронов в мозге крыс.

Таким образом, на сегодняшний день нельзя говорить о каком-то специфическом биохимическом маркере заболевания. Выявлен ряд характерных изменений, специфичных не только для БП, но и ряда других заболеваний. Работа в этом направлении продолжится, и, возможно, через какое-то время удастся отобрать маркеры, обнаружение которых позволит включить пациента в группу риска по БП.

Транскраниальное ультразвуковое сканирование головного мозга

Применение транскраниальной сонографии (ТКС) при БП основано на получении гиперэхогенного сигнала от черной субстанции за счет увеличенного в ней содержания железа. Гиперэхогенность на начальных стадиях БП выявляется на стороне, контралатеральной двигательным нарушениям, более чем у 90% больных. Приблизительно у 40% родственников первой степени пациентов с БП обнаруживаются изменения при ТКС. Гиперэхогенность черной субстанции может быть также выявлена и у 9% клинически здоровых людей. Дополнительно заметим, что у здоровых лиц с усиленной эхогенностью черной субстанции при ПЭТ было обнаружено значительное снижение накопления [F]-флюородофы в полосатом теле в 60% случаев по сравнению с контролем. Несмотря на небольшой опыт применения ТКС в диагностике БП, в литературе уже описано 8 случаев обнаружения гиперэхогенности черной субстанции с последующей манифестацией симптомов БП в

течение нескольких лет. Несомненными преимуществами метода являются низкая стоимость, неинвазивность, короткое время проведения исследования, возможность многократного повторения исследования в динамике. Возможно, при накоплении достаточного опыта этот метод может быть использован в качестве скрининг обследования, однако его результаты нуждаются в подтверждении другими методиками.

Исследование обоняния

Согласно концепции Н. Вгаака и соавт., нейродегенеративный процесс при БП первоначально захватывает обонятельную луковицу, переднее ольфакторное ядро, дорсальное ядро вагусного нерва (I стадия), затем он распространяется по мозговому стволу, вовлекая голубое пятно, ядра шва, зоны, ответственные за REM-сон (II стадия), и только потом переходит на черную субстанцию полосатого тела (III стадия). Поэтому обонятельная дисфункция (гипосмия, anosmia) является одним из первых признаков БП. Для диагностики проводят оценку обонятельного порога, способности к различению и отождествлению запахов. При исследовании типа «случай — контроль» были выявлены изменения у 68% пациентов с начальными стадиями БП, тогда как в контроле потеря обоняния наблюдалась только у 3%. При обследовании 30 человек с идиопатической потерей обоняния с помощью ТКС и ОФЭКТ у 11 был выявлен усиленный эхосигнал от черной субстанции, а у 5 из этих 11 пациентов показано снижение захвата радиолиганда при ОФЭКТ. Обонятельная дисфункция также наблюдается у 10-23% здоровых родственников пациентов с БП. При наблюдении за близнецами, один из которых страдал БП, описаны случаи развития симптомов паркинсонизма и у до того здоровых близнецов, у которых за несколько лет до этого фиксировались более низкие показатели по тестам на обоняние по сравнению с другими здоровыми близнецами.

Транскраниальная магнитная стимуляция

В ряде исследований было показано уменьшение времени центрального моторного поведения (ВЦМП) и повышение амплитуды вызванного моторного ответа (ВМО). Увеличение амплитуды оказалось тем большим, чем более выраженными были симптомы заболевания. Укорочение ВЦМП связывали с возможной активацией наиболее быстро проводящих мотонейронов, а инкремент амплитуды ВМО — с повышенной возбудимостью корковых и/или спинальных мотонейронов. В основе этих изменений, вероятно, лежит дисбаланс возбуждающих и тормозных влияний с преобладанием, возбуждающих холин и глутаматергических систем.

Регистрация саккадических движений глаз

Для БП характерно изменение параметров саккадических движений глаз, что объясняется снижением тормозных связей ретикулярной части черной субстанции с верхними буграми четверохолмия на фоне падения выработки дофамина. Саккады — скачкообразные быстрые содружественные фиксирующие движения глаз, возникающие при переводе взора с одного неподвижного предмета на другой. При окулографическом обследовании пациентов с начальными стадиями БП (I—II стадия по шкале Хена и Яра) выявляются большие, чем в норме, средние значения латентных периодов (интервал времени от смены положения значимых зрительных стимулов до начала осуществления саккады), а также времени перемещения взора, что связано с

увеличением доли особой группы движений глаз — мультисаккад, когда достижение глазом цели осуществляется не одной, а несколькими (двумя, тремя и более) последовательными саккадами.

Электроэнцефалография (ЭЭГ)

На ЭЭГ у пациентов с БП наблюдается снижение α -активности и увеличение мощности медленных ритмов (θ - и δ -) в обоих полушариях. Наибольшую представленность в спектре имеет θ -ритм. Замедление электрической активности головного мозга выявляется уже на ранних стадиях заболевания, более выражено при акинетикоригидной форме и усиливается по мере прогрессирования БП и усугубления двигательного дефекта у больных. Главной особенностью α -ритма при БП является его приближение к нижней границе спектра. Обнаруживается корреляция между выраженностью акинезии и замедлением α -ритма в состоянии бодрствования. Напротив, ряд авторов при паркинсонизме указывали на тенденцию к десинхронизации фоновой ЭЭГ с появлением быстрых ритмов с частотой до 100 в 1 с. У пациентов с легкими и умеренными стадиями заболевания обнаружено снижение мощности β - и γ -активности наряду с ее повышением в θ - и α_1 -диапазонах частот, а у пациентов с поздними стадиями БП — усиление β -активности.

Вызванные потенциалы (ВП)

При обследовании пациентов с помощью зрительных ВП (ЗВП) на стадии гемипаркинсонизма показано снижение максимальной амплитуды поздних компонентов и увеличение латентности раннего позитивного компонента ответа P100 по сравнению с «интактным» полушарием. Асимметрия амплитуд и латентностей исчезала по мере прогрессирования заболевания. При БП увеличивается латентность не только компонента P100, но и N75 и N145, при этом ее значения коррелируют с тяжестью моторных проявлений и длительностью заболевания. Изменения ЗВП объясняют биохимическими и электро-физиологическими изменениями в сетчатке, нейроны которой богаты дофамином, что подтверждается данными электроретинографии. В то же время другое исследование ЗВП на реверсивный шахматный паттерн у пациентов с БП, проведенное S. Ozden и соавт., не обнаружило значимой амплитудно-временной асимметрии компонентов между более и менее пораженной сторонами при стимуляции соответствующего глаза. Также не было выявлено и корреляций между этими показателями и клиническими проявлениями БП за исключением брадикинезии. При анализе результатов исследования ЗВП на вспышку света отмечено отсутствие разницы показателей у пациентов в зависимости от стадии заболевания.

При исследовании соматосенсорных ВП (ССВП) при БП обнаруживается уменьшение амплитуд и увеличение латентностей отдельных пиков, в частности, снижение амплитуды пиков P37 и N50 при стимуляции нижних конечностей, уменьшение амплитуды компонента N31 и увеличение латентности P44, коррелирующие с возрастом пациентов. Изучались изменения показателей ССВП на стадии односторонних клинических проявлений, отмечено снижение пика N30, при этом связи между амплитудно-временными характеристиками данного компонента и стороной клинических проявлений выявлено не было.

При исследовании коротколатентных стволовых ВП на акустическую

стимуляцию было выявлено достоверное увеличение латентности и снижение амплитудных параметров V компонента. Однако увеличение интерпиковой латентности компонентов I и V характерно только для БП в сочетании с деменцией, а группа пациентов без деменции (т.е. начальные стадии заболевания) и контроль вообще не имели достоверных различий по данному показателю. Отмечено увеличение латентного периода пиков I и III при БП.

При изучении когнитивных вызванных потенциалов при БП отмечается снижение амплитуды потенциала P300 в теменных отделах с максимальными ее значениями в лобных отведениях и удлинение латентного периода. Изменения потенциала P300 характерны только для пациентов с деменцией, а пациенты без деменции по этим показателям не отличаются от контрольной группы. При БП без деменции отмечается отсутствие межполушарной асимметрии при невербальной стимуляции, что может свидетельствовать о дисфункции субдоминантного полушария.

Для БП характерно снижение амплитуд основных компонентов обонятельных вызванных потенциалов вплоть до их исчезновения и увеличение латентностей пиков даже при отсутствии нарушений по основным обонятельным тестам.

Электромиография и электронейромиография

Проведение электромиографического исследования с помощью накожных электродов позволяет выявить ряд изменений на ЭМГ у больных с БП. У пациентов с дрожательной формой заболевания регистрируется залповая активность с высоковольтными колебаниями биопотенциала мышц в покое по типу залпов с частотой 4-8 в 1 с, что отражает ритм тремора. Электромиографическая регистрация тремора показала, что залповая активность носит реципрокный характер, т.е. на момент паузы в агонисте приходится залповый разряд в антагонисте. При акинетикоригидной форме заболевания электромиограмма носит стационарный тип и формируется на основе ритмической асинхронной стационарной активности двигательных единиц. При прогрессировании БП амплитуда тремора увеличивается, а частота залпов снижается. Считается, что низкочастотный тремор имеет более высокую амплитуду и большую продолжительность залпа. По мере нарастания мышечного тонуса в поздних стадиях заболевания происходит подавление залповой активности.

Изменения на ЭМГ могут выявляться на субклинических и ранних стадиях БП. Они могут также выявляться у 17,3% здоровых людей среднего и 26,2% пожилого возраста, что отражает наличие скрытой экстрапирамидной недостаточности и ослабление тормозных надсегментарных влияний с возрастом. У здоровых родственников больных паркинсонизмом, в 45% случаев обнаруживается наличие залповой активности на ЭМГ. Обследование клинически интактных конечностей у пациентов с I стадией БП с помощью ЭМГ со спектральным анализом выявило изменения в 71% случаев в верхних и 58% — в нижних конечностях. Эти данные представляют определенный интерес в качестве перспективной возможности применения данной методики как инструмента, облегчающего раннюю диагностику БП.

Результаты применения стимуляционной миографии — электронейромиографии у больных с БП противоречивы. Некоторые авторы отмечали

снижение амплитуды М-ответа на ЭНМГ. По результатам наших исследований, для ранних стадий БП характерно увеличение амплитуды М-ответа в мышцах кистей и стоп на стороне дебюта двигательных нарушений, что подтверждается результатами других исследований. У больных с БП амплитуда М-ответа в мышцах кисти выше, чем у больных с сосудистым паркинсонизмом. Скорость проведения импульса (СПИ) по периферическим нервам у больных с БП также претерпевает изменения: имеется снижение СПИ при БП, связанное, вероятно, с ослаблением нисходящих супраспинальных и интрасегментарных тонических импульсаций и облегчением функции α -мотонейронов. Описано повышение СПИ при БП. По нашим данным, у пациентов с начальными стадиями БП происходит усиление проведения по двигательным волокнам периферических нервов, что проявляется в увеличении СПИ и уменьшении показателей латентности М-ответа. Высокие значения СПИ, по-видимому, объясняются уменьшением нисходящих тормозных влияний со стороны нигроспинального тракта на интернейроны тонического рефлекса растяжения и повышением возбудимости спинальных мотонейронов. Для оценки функционального состояния мотонейронного аппарата спинного мозга используют и моносинаптическое тестирование (Н-рефлекс), исследование которого, как правило, указывает на повышенную возбудимость спинального α -мотонейронного аппарата. При БП отмечается снижение латентного периода, уменьшение порога вызывания и увеличение амплитуды Н-ответа.

Выводы: Приведенный обзор показывает, что на сегодняшний день не существует ни одного метода (за исключением малодоступных вариантов ПЭТ и ОФЭКТ), который позволил бы выявлять определенные признаки (критерии) заболевания. Возможно, в ближайшее десятилетие удастся определить круг дополнительных исследований, которые будут обладать достаточным уровнем доказательности, чтобы рекомендовать их в список необходимых методов диагностики БП. Вероятно, это будут несколько биомаркеров, легко доступных для анализа. На данный момент, согласно протоколу ведения больных с БП, утвержденного Минздравом РФ (2005), в перечень медицинских услуг при БП включен лишь сбор анамнеза и неврологический осмотр. МРТ и КТ рекомендовано проводить при наличии симптомов, не характерных для БП, с целью исключения других заболеваний. Разработка биомаркеров значительно повысит точность диагностики на ранних стадиях болезни и позволит выделить группу риска по данному заболеванию при выявлении изменений у клинически здоровых людей.

Литература:

1. Akramova D. et al. Stroke incidence and association with risk factors in women in Uzbekistan //Cerebrovascular Diseases. – Allschwilerstrasse 10, Ch-4009 Basel, Switzerland : Karger, 2017. – Т. 43.
2. Bobomuratov T.A., Sharipova O.A., Akramova N.T. Assessing the impact of secondary prevention among boys with bronchiectasis and delayed pubertal development // Science and Innovations in the Globalized world. San Diego, 2016. Vol. 1. P. 114-119.
3. Khamdamov B.Z. Indicators of immunocytocine status in purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus.//American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020 10(7) 473-478.
4. M. I. Kamalova, N.K.Khaidarov, Sh.E.Islamov, Pathomorphological Features of hemorrhagic

- brain strokes, *Journal of Biomedicine and Practice* 2020, Special issue, pp. 101-105
5. Kamalova Malika Ilkhomovna, Islamov Shavkat Eriyigitovich, Khaidarov Nodir Kadyrovich. Morphological Features Of Microvascular Tissue Of The Brain At Hemorrhagic Stroke. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*, 2020. 2(10), 53-59
 6. Khodjiev D. T., Khaydarova D. K., Khaydarov N. K. Complex evaluation of clinical and instrumental data for justification of optive treatment activites in patients with resistant forms of epilepsy. *American Journal of Research. USA. № 11-12, 2018. C.186-193.*
 7. Khodjiev D. T., Khaydarova D. K. Clinical and neuroph clinical and neurophysiological ch ogical characteristics of teristics of post-insular cognitive disorders and issues of therapy optimization. *Central Asian Journal of Pediatrics. Dec.2019. P 82-86*
 8. Kasimov, Arslanbek; Abdullaeva, Nargiza; Djurabekova, Aziza; Shomurodova, Dilnoza//Features of diagnosis and clinic of post-traumatic epilepsy against the background of concomitant somatic diseases. *International Journal of Pharmaceutical Research (09752366) . Jul-Sep2020, Vol. 12 Issue 3, p1788-1792. 5p.*
 9. Kasimov Arslanbek Atabaevich, Bozorova Sabohat Normo'min qizi, & Gulkhayo Eshmatovna Zhumanova. (2022). Results of a study of clinical and neurophysiological changes in patients with post-traumatic epilepsy with concomitant somatic diseases on the basis of complex drug therapy. *World bulletin of public health* 10, 186-190
 10. Kasimov Arslanbek Atabaevich. (2022). Dynamics of clinical and neurophysiological changes against the background of complex medical therapy in patients with posttraumatic epilepsy with concomitant somatic diseases. *Frontline Medical Sciences and Pharmaceutical Journal*, 2(03), 78–87.
 11. Khudaynazarova Muattar Tokhirjonovna, Ruziyev Jononbek Elmurodovich, & Kasimov Arslanbek Atabayevich. (2022). Peculiarities of diagnosis and clinical picture of posttraumatic epilepsy against the background of concomitant somatic diseases. *World bulletin of public health*, 10, 121-126.
 12. Uralov, F. S. , Khurramov, M. B. , Kasimov, A. A. , & Mamurova, M. M. . (2022). Modern Methods of Epilepsy Treatment and Prevention of Tactical and Therapeutic Errors in Epilepsy Treatment. *International Journal Of Health Systems And Medical Sciences*, 1(4), 374–377.
 13. Шомуродова Д. С., Джурабекова А. Т., Мамурова М. М. Особенности и прогноз поражения нервной системы у беременных женщин с преэклампсией характеризуемые методами функциональной диагностики //журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 2.
 14. Мамурова, М., Рузиева, Ш., Олланова, Ш., Хакимова, С., & Джурабекова, А. (2015). Клинико-неврологические особенности Хронических цереброваскулярных заболеваний, обусловленных Артериальной гипертензией, у пациентов молодого возраста. *Журнал вестник врача*, 1(4), 39–42.
 15. Мамурова М. М., Джурабекова А. Т., Игамова С. С. Оценка когнитивных вызванных потенциалов головного мозга (р-300) у лиц молодого возраста с артериальной гипотензией //журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 1.
 16. Rakhmonova H.N., Rakhmonov Z.M. Innervation Relationships of the Gallbladder Nerve Apparatus with Spinal and Rheumatic Nerve Ganglia (Literature Review). *Eurasian Medical Research Periodical*, 18, 105-108.

17. Рузиева, Ш., Мамурова, М., Хакимова, С., & Джурабекова, А. (2016). Клиническая характеристика больных с транзиторными ишемическими атаками. Журнал проблемы биологии и медицины, (2 (87), 79–82.



INNOVATIVE
ACADEMY