



**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EISSN 2181-2187

**3 (89) 2026**

**Сопредседатели редакционной коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:  
М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
М.А. АБДУЛЛАЕВА  
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ  
Б.З. АБДУСАМАТОВ  
У.О. АБИДОВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОИВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
С.М. АХМЕДОВА  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Д.Т. АШУРОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.А. ДЖАЛИЛОВ  
Н.Н. ЗОЛотова  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВА  
А.С. ИЛЪЯСОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
А.М. МАННАНОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
М.Р. МИРЗОЕВА  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Ф.С. ОРИПОВ  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОВЕВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Ш.Т. САЛИМОВ  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
Б.Б. ХАСАНОВ  
Д.А. ХАСАНОВА  
Б.З. ХАМДАМОВ  
Э.Б. ХАККУЛОВ  
Г.С. ХОДЖИЕВА  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**3 (89)**

**2026**  
*март*

www.bsmi.uz  
https://newdaymedicine.com  
E: ndmuz@mail.ru  
Тел: +99890 8061882

## CADASIL BEMORLARIDA DEMENSIYA RIVOJLANISH XAVFINING KLINIK, NEYROVIZUAL VA IMMUNOGENETIK PREDIKTORLARI

Ismatov Alimardon Nabijon o'g'li <https://orcid.org/0000-0003-3747-5897>

Tolibov Dilshod Sirojovich <https://orcid.org/0000-0002-4283-2628>

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti, 100109 Toshkent, O'zbekiston Farobiy ko'chasi 2,  
Tel: +998781507825 E-mail: [info@tdmu.uz](mailto:info@tdmu.uz)

### ✓ Rezyume

**Kirish.** CADASIL irsiy serebral mikroangiopatiyalar guruhiga kirib, u kognitiv funksiyalarning pasayishi va vaskulyar demensiya rivojlanishi bilan xarakterlanadi. Ushbu tadqiqotning maqsadi CADASIL bilan og'riqan bemorlarda kognitiv buzilishlar bilan bog'liq bo'lgan klinik, neyrovizual hamda immunogenetik markerlarni aniqlash va baholashdan iborat.

**Material va metodlar.** Tadqiqotga jami 106 nafar ishtirokchi jalb qilindi: 31 nafar CADASIL tashxisi qo'yilgan bemor, 45 nafar disirkulyator ensefalopatiya bilan og'riqan bemor va 30 nafar sog'lom nazorat shaxslari. Barcha ishtirokchilarda kompleks tekshiruv o'tkazilib, u klinik baholash, neyropsixologik testlar, bosh miya MRT tasvirlari tahlili hamda NOTCH3 genidagi mutatsiyalar va TNF G308A polimorfizmini aniqlashga qaratilgan genetik tekshiruvlarni o'z ichiga oldi.

**Natijalar.** CADASIL guruhi ishtirokchilarida SDMT testi natijalari nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada past ekani aniqladi (mos ravishda  $33.8 \pm 7.1$  va  $48.6 \pm 6.3$ ;  $p < 0.001$ ). Fazekas shkalasi bo'yicha  $\geq 2$  darajadagi oq modda shikastlanishlari 74.2% bemorlarda kuzatilib, SDMT natijalari bilan o'rtacha darajadagi manfiy korrelyatsiya qayd etildi ( $r = -0.52$ ;  $p < 0.001$ ). TNF G308A polimorfizmining A-alleliga ega bemorlarda yallig'lanish markerlari yuqoriroq bo'lib, kognitiv ko'rsatkichlar pastroq ekanligi aniqlandi. Diagnostik model ROC-tahlil asosida yuqori aniqlik darajasini namoyon etdi ( $AUC = 0.90$ ).

**Xulosa.** CADASIL bilan og'riqan bemorlarda kognitiv buzilishlar miya oq moddasidagi struktur o'zgarishlar hamda immunogenetik omillar bilan uzviy bog'liq ekanligi aniqlandi.

**Kalit so'zlar:** CADASIL, kognitiv buzilishlar, NOTCH3, TNF G308A, Fazekas shkalasi.

## КЛИНИЧЕСКИЕ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ДЕМЕНЦИИ ПРИ CADASIL

Исмаатов Алимардон Набижон угли <https://orcid.org/0000-0003-3747-5897>

Толибов Дилшод Сирожович <https://orcid.org/0000-0002-4283-2628>

Ташкентский государственный медицинский университет, 100109 Ташкент, Узбекистан,  
ул. Фаробия, 2, Тел: +998781507825 E-mail: [info@tdmu.uz](mailto:info@tdmu.uz)

### ✓ Резюме

**CADASIL** является наследственной церебральной микроангиопатией, характеризующейся развитием когнитивных нарушений и сосудистой деменции. Целью исследования была оценка клинических, нейровизуальных и иммуногенетических маркеров, связанных с когнитивными нарушениями у пациентов с CADASIL.

**Материалы и методы.** В исследование включено 106 пациентов: 31 пациент с CADASIL, 45 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и 30 здоровых лиц контрольной группы. Всем участникам проведены клиническое обследование, нейropsихологическая оценка, магнитно-резонансная томография головного мозга, а также генетический анализ мутаций гена NOTCH3 и полиморфизма TNF G308A.

**Результаты.** В группе CADASIL показатели SDMT были значительно ниже по сравнению с контрольной группой ( $33.8 \pm 7.1$  и  $48.6 \pm 6.3$ ;  $p < 0.001$ ). Поражения белого вещества степени Fazekas  $\geq 2$  выявлены у 74.2 % пациентов и показали отрицательную корреляцию с результатами SDMT ( $r = -0.52$ ;  $p < 0.001$ ). У носителей А-аллеля полиморфизма TNF G308A отмечались более высокие показатели воспаления и более низкие когнитивные результаты. Диагностическая модель показала высокую точность при ROC-анализе ( $AUC = 0.90$ ).

**Заключение.** Когнитивные нарушения у пациентов с CADASIL связаны со структурными изменениями белого вещества мозга и иммуногенетическими факторами.

**Ключевые слова:** CADASIL, когнитивные нарушения, NOTCH3, TNF G308A, шкала Fazekas.

## CLINICAL, NEUROIMAGING, AND IMMUNOGENETIC PREDICTORS OF DEMENTIA IN CADASIL PATIENTS

Ismatov Alimardon Nabijon o'g'li <https://orcid.org/0000-0003-3747-5897>

Tolibov Dilshod Sirojovich <https://orcid.org/0000-0002-4283-2628>

Tashkent State Medical University, 100109 Tashkent, Uzbekistan, 2 Farobiy Street,  
Tel: +998781507825 E-mail: [info@tdmu.uz](mailto:info@tdmu.uz)

### ✓ Resume

*CADASIL belongs to the group of hereditary cerebral microangiopathies and is characterized by progressive cognitive decline and the development of vascular dementia. The aim of this study was to identify and evaluate clinical, neuroimaging, and immunogenetic markers associated with cognitive impairment in patients with CADASIL.*

*Materials and Methods.* A total of 106 participants were enrolled in the study, including 31 patients diagnosed with CADASIL, 45 patients with dyscirculatory encephalopathy, and 30 healthy control subjects. All participants underwent a comprehensive evaluation, which included clinical assessment, neuropsychological testing, brain MRI analysis, and genetic testing aimed at detecting mutations in the NOTCH3 gene as well as the TNF G308A polymorphism.

*Results.* The CADASIL group demonstrated significantly lower SDMT scores compared to the control group ( $33.8 \pm 7.1$  vs.  $48.6 \pm 6.3$ ;  $p < 0.001$ ). White matter lesions of Fazekas grade  $\geq 2$  were observed in 74.2% of patients and showed a moderate negative correlation with SDMT scores ( $r = -0.52$ ;  $p < 0.001$ ). Carriers of the A allele of the TNF G308A polymorphism exhibited higher levels of inflammatory markers and poorer cognitive performance. The diagnostic model demonstrated high accuracy based on ROC analysis ( $AUC = 0.90$ ).

*Conclusion.* Cognitive impairment in patients with CADASIL is closely associated with structural changes in cerebral white matter as well as immunogenetic factors.

**Keywords:** CADASIL, cognitive impairment, NOTCH3, TNF G308A, Fazekas scale.

### Dolzarbligi

Demensiya kognitiv funksiyalarning progressiv buzilishi bilan kechuvchi nevrologik sindrom bo'lib, global sog'liqni saqlash tizimi uchun muhim klinik muammo hisoblanadi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, 2023 yil holatiga ko'ra dunyoda demensiya bilan yashayotgan shaxslar soni 55 milliondan oshgan va har yili taxminan 10 million yangi holat qayd etiladi. Epidemiologik tadqiqotlar demensiya etiologiyasida serebrovaskulyar omillar muhim ulushga ega ekanini ko'rsatadi. Tadqiqotlarda vaskulyar yoki aralash etiologiyali demensiya barcha demensiya holatlarining 15–30 % ini tashkil etadi [1]. MRT asosidagi kuzatuvlarda miya kichik qon tomir kasalliklari bilan bog'liq oq modda o'zgarishlari katta yoshdagi populyatsiyaning sezilarli qismida aniqlanishi qayd etilgan [2].

Kichik qon tomir kasalliklari spektrida irsiy serebral mikroangiopatiyalar alohida o'rin tutadi. Ular orasida CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) eng ko'p o'rganilgan genetik model hisoblanadi. CADASIL autosom-dominant tarzda irsiylanadigan serebral arteriopatiya bo'lib, aura bilan kechuvchi migren, takroriy lakunar insultlar va kognitiv buzilishlar bilan namoyon bo'ladi [3]. Populyatsion tadqiqotlarda CADASIL

tarqalishi 100 000 aholiga 2–5 holat atrofida deb baholangan [4]. Bemorlarning 60–70 % ida ishemik insult epizodlari, 70–90 % ida kognitiv buzilishlar qayd etilgan [5].

CADASIL patogenezining molekulyar asosini NOTCH3 genidagi mutatsiyalar tashkil qiladi. Ushbu gen tomir silliq mushak hujayralarida Notch3 retseptorini kodlaydi. EGFr domenlarida yuzaga keladigan mutatsiyalar oqsil konformatsiyasini o'zgartirib, tomir devorida Notch3 ekstrassellyulyar fragmentlarining to'planishiga olib keladi [6,14]. MRT tekshiruvlarida periventrikulyar va chuqur oq modda o'zgarishlari, ayniqsa oldingi chakka bo'lagi va tashqi kapsula hududlaridagi zararlanishlar CADASIL uchun xos radiologik belgilar sifatida tavsiflangan [7].

Kognitiv buzilishlar CADASILda asosan frontal-subkortikal neyron tarmoqlari shikastlanishi bilan bog'liq. Neyropsixologik tadqiqotlarda diqqat, axborotni qayta ishlash tezligi va ijro funksiyalarining pasayishi qayd etilgan [8]. Serebral mikroangiopatiyada yallig'lanish mediatorlari va endoteliy disfunktsiyasi bilan bog'liq jarayonlar ham aniqlanmoqda. TNF- $\alpha$  va IL-6 kabi sitokinlarning oshishi tomir devori shikastlanishi va mikrotsirkulyatsiya buzilishi bilan bog'liqligi ko'rsatilgan [9].

CADASIL bilan kasallangan bemorlarda kognitiv buzilishlar, MRT markerlari va yallig'lanish bilan bog'liq genetik omillar o'rtasidagi bog'liqlik bo'yicha klinik ma'lumotlar cheklangan.

**Ushbu tadqiqot maqsadi:** CADASIL sindromi bilan kasallangan bemorlarda kognitiv buzilishlar bilan bog'liq klinik, neyropsixologik, neyrovizual va immunogenetik ko'rsatkichlarni baholashga qaratilgan.

### Material va usullar

Mazkur tadqiqotda CADASIL sindromi bilan bog'liq kognitiv buzilishlarning klinik, neyropsixologik, neyrovizual va immunogenetik omillari kompleks tarzda baholandi. Tadqiqot kesimiy (cross-sectional) dizaynga ega bo'lib, unda turli etiologiyaga ega serebrovaskulyar kasalliklar fonida kognitiv funksiyalar o'zgarishi qiyosiy tahlil qilindi. Tadqiqotda jami 106 nafar shaxs ishtirok etdi. Asosiy guruhga CADASIL sindromi tashxisi tasdiqlangan 31 nafar bemor kiritildi. Qiyosiy guruh sifatida surunkali serebrovaskulyar yetishmovchilik bilan namoyon bo'luvchi disirkulyator ensefalopatiyaning II–III bosqichi tashxisi qo'yilgan 45 nafar bemor tekshirildi. Nazorat guruhi nevrologik va somatik kasalliklari bo'lmagan 30 nafar amaliy sog'lom shaxslardan tashkil topdi. Tadqiqotga kiritish mezonlari sifatida 18 yoshdan yuqori bo'lish, klinik tekshiruvlardan to'liq o'tish va MRT tekshiruvining mavjudligi qabul qilindi. Tadqiqotdan chiqarish mezonlari sifatida og'ir somatik kasalliklar, markaziy nerv tizimining boshqa degenerativ patologiyalari, psixik buzilishlar hamda tekshiruv jarayoniga to'sqinlik qiluvchi og'ir nevrologik defitsit mavjudligi hisobga olindi.

Barcha bemorlarda kasallikning davomiyligi, irsiy anamnez, migren epizodlari, insultlar tarixi, psixoemotsional o'zgarishlar va nevrologik status baholandi. Nevrologik statusni baholashda kranial nervlar funksiyasi, piramidal belgilar, sezgi sferasi buzilishlari, koordinatsiya hamda vegetativ disfunktsiya elementlari tahlil qilindi. Shuningdek, bemorlarda kognitiv buzilishlar rivojlanishiga ta'sir etuvchi asosiy vaskulyar xavf omillari, jumladan arterial gipertenziya, dislipidemiya va qandli diabet mavjudligi ham qayd etildi.

Kognitiv funksiyalarni baholash uchun neyropsixologik testlar qo'llanildi. Axborotni qayta ishlash tezligini baholash uchun Symbol Digit Modalities Test (SDMT) qo'llanildi. Ushbu test frontal-po'stloqosti kognitiv disfunktsiyani aniqlashda yuqori sezgirlikka ega bo'lib, diqqat, ishchi xotira va ma'lumotlarni qayta ishlash tezligini baholash imkonini beradi. Qo'shimcha ravishda global kognitiv funksiyani aniqlash maqsadida Mini-Mental State Examination (MMSE) testi qo'llanildi. MMSE yordamida orientatsiya, eslab qolish, hisoblash, nutq va konstruktiv praktsiya ko'rsatkichlari baholandi.

Neyrovizual tekshiruv sifatida barcha bemorlarda bosh miya magnit-rezonans tomografiyasi o'tkazildi. MRT tekshiruvlari 1,5 Tesla magnit maydon kuchiga ega apparatda T1, T2 va FLAIR sekvensiyalari yordamida amalga oshirildi. Oq modda zararlanishlari darajasi Fazekas shkalasi asosida baholandi. Bundan tashqari, MRT tasvirlarida lakunar infarktlar, mikroqon ketishlar va leykoensefalopatiya o'choqlarining lokalizatsiyasi qayd etildi. CADASIL uchun xos bo'lgan oldingi chakka bo'lagi va tashqi kapsula hududlaridagi o'zgarishlar aniqlandi.

Genetik tahlillar molekulyar-genetik laboratoriya sharoitida o'tkazildi. CADASIL tashxisini tasdiqlash maqsadida NOTCH3 genidagi mutatsiyalar aniqlash uchun polimeraza zanjir reaksiyasi (PCR) va sekvenirlash usullaridan foydalanildi. NOTCH3 genining epidermal growth factor-like repeat (EGFr) domenlariga tegishli ekzonlari tahlil qilindi. Bundan tashqari, yallig'lanish mediatorlari bilan

bog'liq immunogenetik faktor sifatida TNF geni promotor mintaqasidagi G308A polimorfizmi genotiplash yo'li bilan aniqlanib, uning kognitiv buzilishlar bilan bog'liqligi o'rganildi.

Laborator tekshiruvlar periferik venoz qon namunalariida o'tkazildi. Qon zardobida umumiy yallig'lanish faolligini aks ettiruvchi ko'rsatkichlar, jumladan neytrofillar va limfotsitlar nisbatiga asoslangan neytrofil-limfosit nisbati (NLN) ko'rsatkichi hisoblab chiqildi. Bundan tashqari, lipid spektri va glyukoza darajalari kabi asosiy biokimyoviy parametrlar ham aniqlanib, vaskulyar xavf omillari bilan bog'liqligi baholandi.

Statistik tahlil SPSS Statistics (26.0) dasturiy paketi yordamida amalga oshirildi. Ma'lumotlarning taqsimlanishi Kolmogorov–Smirnov testi yordamida tekshirildi. Normal taqsimlangan ko'rsatkichlar o'rtacha qiymat va standart og'ish ( $M \pm SD$ ) ko'rinishida ifodalandi. Guruhlar o'rtasidagi farqlarni baholash uchun Student t-testi yoki Mann–Whitney U testi qo'llanildi. Kategoriyali o'zgaruvchilar  $\chi^2$  testi yordamida tahlil qilindi. Kognitiv ko'rsatkichlar, MRT parametrlari va genetik markerlar o'rtasidagi bog'liqlik Spearman korrelyatsiya koeffitsienti orqali baholandi. Diagnostik modelning aniqligini aniqlash maqsadida ROC-tahlil (Receiver Operating Characteristic) qo'llanilib, egri chiziq ostidagi maydon hisoblab chiqildi. Statistik ahamiyatlilik darajasi  $p < 0,05$  deb qabul qilindi.

### Natija va tahlillar

Tadqiqotda jami 106 nafar shaxs tekshirildi: 31 nafar CADASIL sindromi bilan kasallangan bemor, 45 nafar disirkulyator ensefalopatiya bemori va 30 nafar sog'lom nazorat guruhi. CADASIL guruhida bemorlarning o'rtacha yoshi  $44.6 \pm 6.8$  yilni tashkil etdi, erkaklar ulushi 54.8 % ( $n = 17$ ), ayollar ulushi 45.2 % ( $n = 14$ ) bo'ldi. Disirkulyator ensefalopatiya guruhida o'rtacha yosh  $56.3 \pm 7.4$  yil, nazorat guruhida esa  $43.1 \pm 5.9$  yilni tashkil etdi.

Klinik tahlilda CADASIL bemorlarining 71.0 % ida ( $n = 22$ ) aura bilan kechuvchi migren epizodlari qayd etildi. Takroriy ishemik insultlar 61.3 % bemorda ( $n = 19$ ) aniqlangan bo'lib, birinchi insultning o'rtacha boshlanish yoshi  $45.2 \pm 4.9$  yilni tashkil etdi. Sensor nevrologik simptomlar 48.4 % ( $n = 15$ ), emotsional labilik 41.9 % ( $n = 13$ ) bemorda kuzatildi (1-jadval).

Neyropsixologik testlar natijalarida CADASIL guruhida kognitiv funksiyalar sezilarli darajada pasaygani qayd etildi. SDMT testi bo'yicha o'rtacha ko'rsatkich  $33.8 \pm 7.1$  ballni tashkil etdi, bu nazorat guruhidagi ko'rsatkichdan ( $48.6 \pm 6.3$  ball) statistik jihatdan past bo'ldi ( $p < 0.001$ ). Disirkulyator ensefalopatiya guruhida SDMT natijasi  $37.5 \pm 6.4$  ballni tashkil etdi. CADASIL va DE guruhlari o'rtasidagi farq ham statistik ahamiyatli bo'ldi ( $p = 0.018$ ).

MMSE testi natijalarida CADASIL guruhida o'rtacha ball  $25.9 \pm 2.3$  ni tashkil etdi, DE guruhida  $24.8 \pm 2.7$ , nazorat guruhida esa  $28.7 \pm 1.4$  bo'ldi. CADASIL va nazorat guruhlari o'rtasidagi farq statistik jihatdan ahamiyatli bo'ldi ( $p < 0.001$ ).

1-jadval. Tadqiqot ishtirokchilarining demografik va klinik tavsifi

Ko'rsatkich	CADASIL (n = 31)	DE II–III (n = 45)	Nazorat (n = 30)	p
Yosh, yil ( $M \pm SO$ )	$44.6 \pm 6.8$	$56.3 \pm 7.4$	$43.1 \pm 5.9$	<0.001
Erkaklar, n (%)	17 (54.8%)	24 (53.3%)	15 (50.0%)	0.88
Migren (aura bilan), n (%)	22 (71.0%)	6 (13.3%)	2 (6.7%)	<0.001
Ishemik insult tarixi, n (%)	19 (61.3%)	27 (60.0%)	0	<0.001
SDMT, ball ( $M \pm SO$ )	$33.8 \pm 7.1$	$37.5 \pm 6.4$	$48.6 \pm 6.3$	<0.001
MMSE, ball ( $M \pm SO$ )	$25.9 \pm 2.3$	$24.8 \pm 2.7$	$28.7 \pm 1.4$	<0.001
MIDAS (migren og'irligi)	$21.4 \pm 8.6$	$8.2 \pm 4.1$	$4.1 \pm 2.3$	<0.001
Fazekas $\geq 2$ (DWM), n (%)	23 (74.2%)	19 (42.2%)	0	<0.001
Periventrikulyar WMH, n (%)	21 (67.7%)	17 (37.8%)	1 (3.3%)	<0.001

<b>Oldingi chakka bo'lagi zararlanishi, n (%)</b>	14 (45.2%)	2 (4.4%)	0	<0.001
<b>Simmetrik oq modda o'choqlari, n (%)</b>	19 (61.3%)	11 (24.4%)	0	<0.001
<b>NLN (M ± SO)</b>	2.61 ± 0.78	2.24 ± 0.66	1.81 ± 0.54	0.011
<b>TNF G308A (A alleli), n (%)</b>	13 (41.9%)	11 (24.4%)	5 (16.7%)	0.035
<b>NOTCH3 EGFr 4–6 mutatsiya, n (%)</b>	12 (38.7%)	–	–	–
<b>NOTCH3 EGFr 7–15 mutatsiya, n (%)</b>	14 (45.2%)	–	–	–

SDMT ko'rsatkichi bilan yosh o'rtasida manfiy korrelyatsiya aniqlangan ( $r = -0.41$ ;  $p = 0.003$ ). SDMT natijasi migren og'irligi bilan ham manfiy bog'liqlik ko'rsatdi ( $r = -0.46$ ;  $p = 0.001$ ).

MRT tahlilida CADASIL bemorlarida oq modda o'zgarishlari yuqori chastotada aniqlangan. Fazekas shkalasi bo'yicha CADASIL guruhida DWM  $\geq 2$  daraja 74.2 % bemorda ( $n = 23$ ) qayd etildi. Periventrikulyar leukoensefalopatiya 67.7 % bemorda ( $n = 21$ ) aniqlangan. Oq modda o'choqlarining simmetrik lokalizatsiyasi 61.3 % holatda ( $n = 19$ ) kuzatildi. Oldingi chakka bo'lagi zararlanishi 45.2 % bemorda ( $n = 14$ ) aniqlangan. Fazekas ballari SDMT natijalari bilan manfiy korrelyatsiya ko'rsatdi ( $r = -0.52$ ;  $p < 0.001$ ) (2-jadval). Shuningdek, Fazekas ko'rsatkichi yosh bilan ijobiy bog'liqlik ko'rsatdi ( $r = 0.39$ ;  $p = 0.006$ ).

Genetik tahlilda CADASIL guruhidagi barcha bemorlarda NOTCH3 geniga tegishli patogen mutatsiyalar aniqlandi. EGFr 4–6 domenlari bilan bog'liq mutatsiyalar 38.7 % ( $n = 12$ ) bemorda, EGFr 7–15 domenlari mutatsiyalari 45.2 % ( $n = 14$ ) bemorda aniqlangan. Qolgan 16.1 % ( $n = 5$ ) bemorda distal domenlarga tegishli variantlar aniqlangan. TNF geni G308A polimorfizmi tahlilida CADASIL guruhida A alleli tashuvchilari ulushi 41.9 % ni tashkil etdi ( $n = 13$ ). G/G genotipi 58.1 % ( $n = 18$ ), G/A genotipi 35.5 % ( $n = 11$ ) va A/A genotipi 6.4 % ( $n = 2$ ) bemorda aniqlangan. DE guruhida A alleli chastotasi 24.4 %, nazorat guruhida esa 16.7 % ni tashkil etdi ( $\chi^2 = 6.72$ ;  $p = 0.035$ ).

A alleli tashuvchilarida NLN ko'rsatkichi yuqoriroq bo'ldi ( $2.91 \pm 0.84$ ) va G/G genotipiga ega bemorlarga nisbatan sezilarli farq ko'rsatdi ( $2.14 \pm 0.63$ ;  $p = 0.012$ ). NLN ko'rsatkichi SDMT natijalari bilan manfiy korrelyatsiya ko'rsatdi ( $r = -0.44$ ;  $p = 0.002$ ).

Ko'p omilli tahlilda SDMT pasayishi bilan bog'liq asosiy faktorlar sifatida Fazekas ballari ( $\beta = -0.48$ ;  $p < 0.001$ ), TNF A alleli mavjudligi ( $\beta = -0.32$ ;  $p = 0.014$ ) va yosh ( $\beta = -0.27$ ;  $p = 0.021$ ) aniqlandi. ROC-tahlil natijasida klinik, neyropsixologik, MRT va immunogenetik ko'rsatkichlarni o'z ichiga olgan diagnostik modelning aniqligi yuqori bo'ldi. ROC egri chizig'i ostidagi maydon (AUC) 0.90 ni tashkil etdi (95 % CI: 0.84–0.96;  $p < 0.001$ ). Modelning sezgirligi 86.7 %, spetsifikligi 82.4 % bo'ldi (3-jadval).

### 2-jadval. Kognitiv ko'rsatkichlar, MRT markerlari va yallig'lanish indikatorlari o'rtasidagi korrelyatsion tahlil

Parametrlar	r	p
SDMT – Fazekas	-0.52	<0.001
SDMT – MIDAS	-0.46	0.001
SDMT – Yosh	-0.41	0.003
SDMT – NLN	-0.44	0.002

### 3-jadval. Kognitiv buzilishlarni erta aniqlash uchun integratsiyalangan diagnostik modelning ROC-tahlil natijalari

Faktor	$\beta$	p
Fazekas ball	-0.48	<0.001
TNF A allel	-0.32	0.014
Yosh	-0.27	0.021

**Muhokama;** ushbu tadqiqot natijalari CADASIL sindromida kognitiv buzilishlarning shakllanishi klinik, neyropsixologik, neyrovizual va immunogenetik omillar bilan bog‘liq kompleks jarayon ekanligini ko‘rsatdi. Olingan ma‘lumotlar kognitiv pasayish CADASIL bemorlarida klinik demensiya rivojlanishidan oldin paydo bo‘lishini hamda uning intensivligi miya oq moddasidagi struktur o‘zgarishlar va yallig‘lanish bilan bog‘liq markerlar bilan bog‘liqligini tasdiqladi. Tadqiqot natijalarida SDMT ko‘rsatkichlarining sezilarli pasayishi aniqlandi va ushbu ko‘rsatkich MRT da aniqlangan oq modda zararlanish darajasi bilan korrelyatsiya qildi.

CADASIL bemorlarida kognitiv funksiyalarning buzilishi frontal-po‘stloqosti neyron tarmoqlari disfunktsiyasi bilan bog‘liq ekani ilgari ham qayd etilgan. Bizning natijalarimizda SDMT testining past natijalari Fazekas shkalasi bo‘yicha aniqlangan oq modda o‘zgarishlari bilan manfiy bog‘liqlik ko‘rsatdi ( $r = -0.52$ ). Shu kabi natijalar Jokinen va hamkorlari tomonidan o‘tkazilgan LADIS tadqiqotida ham qayd etilgan bo‘lib, unda oq modda zararlanish darajasi axborotni qayta ishlash tezligi va ijro funksiyalari bilan kuchli bog‘liq ekani aniqlangan (10). Pantoni tomonidan olib borilgan klinik kuzatuvlarda ham kichik qon tomir kasalliklarida kognitiv buzilishlarning asosiy komponenti aynan frontal-po‘stloqosti tizimlarning shikastlanishi bilan izohlangan (11).

Bizning tadqiqotimizda MRT tekshiruvlari CADASIL bemorlarida oq modda zararlanishlari yuqori chastotada aniqlanishini ko‘rsatdi. Fazekas  $\geq 2$  darajadagi o‘zgarishlar bemorlarning 74 % ida aniqlangan bo‘lib, oldingi chakka pushtasi zararlanishlari 45 % holatda qayd etildi. Bu natijalar CADASIL uchun xos bo‘lgan radiologik fenotipni tasdiqlaydi. O’Sullivan va hamkorlari tomonidan o‘tkazilgan MRT tadqiqotida oldingi chakka pushtasi va tashqi kapsula hududlaridagi simmetrik o‘zgarishlar CADASIL uchun xarakterli radiologik belgilar sifatida tasvirlangan (7). Chabriat va hamkorlari CADASIL bilan kasallangan bemorlar kohortida oq modda zararlanishlari hamda lakunar infarktlar kognitiv pasayish bilan bog‘liq asosiy struktur o‘zgarishlar ekanini ko‘rsatgan (3).

Tadqiqot natijalarida CADASIL bemorlarida aura bilan kechuvchi migren epizodlari yuqori chastotada aniqlanishi ham qayd etildi. Migren epizodlari kognitiv ko‘rsatkichlar bilan manfiy korrelyatsiya ko‘rsatdi. CADASIL kasalligida migren, ayniqsa aura bilan kechuvchi epizodlar, kasallikning eng erta klinik belgilaridan biri sifatida qayd etilgan (3). Migren og‘irligi bilan kognitiv pasayish o‘rtasidagi bog‘liqlik mikroangiopatik jarayonlarning miya perfuziyasiga ta’siri bilan izohlanadi.

Genetik tahlil natijalari CADASIL bemorlarida NOTCH3 gen mutatsiyalarining turli domenlarda taqsimlanishini ko‘rsatdi. Eng ko‘p uchraydigan variantlar EGFr 4–6 va EGFr 7–15 domenlariga to‘g‘ri keldi. Bu natijalar ilgari o‘tkazilgan molekulyar-genetik tadqiqotlar bilan mos keladi. Rutten va hamkorlari tomonidan olib borilgan populyatsion tadqiqotlarda ham NOTCH3 mutatsiyalarining katta qismi aynan ushbu domenlarda joylashganligi ko‘rsatilgan (12).

Mazkur tadqiqotda aniqlangan muhim natijalardan biri yallig‘lanish markerlari va kognitiv ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi bog‘liqlik bo‘ldi. TNF geni G308A polimorfizmi tashuvchilarida NLN ko‘rsatkichlari yuqori bo‘lgani va SDMT natijalari past bo‘lgani aniqlangan. Bu natijalar CADASIL patogenezida yallig‘lanish mexanizmlarining ishtirokini ko‘rsatadi. Iadecola tomonidan taklif qilingan neyrovaskulyar birlik konsepsiyasiga ko‘ra, serebrovaskulyar kasalliklarda endotelij disfunktsiyasi, oksidlovchi stress va immun mediatorlari o‘zaro ta’sir qilib, neyron tarmoqlarining funksiyasiga salbiy ta’sir ko‘rsatadi (13).

Ko‘p omilli regressiya tahlilida Fazekas ko‘rsatkichi, TNF A allelining mavjudligi va yosh SDMT pasayishining mustaqil prediktorlari sifatida aniqlandi. Bu natijalar strukturaviy miya o‘zgarishlari va immunogenetik faktorlar kognitiv buzilish rivojlanishida birgalikda ishtirok etishini ko‘rsatadi. Shu bilan birga ROC-tahlil natijalarida klinik, neyropsixologik, MRT va genetik ko‘rsatkichlarni birlashtirgan modelning diagnostik aniqligi yuqori bo‘ldi ( $AUC = 0.90$ ). Bunday integratsiyalangan yondashuv kognitiv buzilishlarni klinik bosqichga yetmasdan aniqlash imkonini beradi.

Mazkur tadqiqotning ayrim cheklovlari mavjud. Birinchidan, tadqiqot guruhidagi bemorlar soni nisbatan kichik bo‘lib, bu genetik polimorfizmlar ta’sirini keng populyatsiyada baholash imkoniyatini cheklaydi. Ikkinchidan, tadqiqot kesimiy dizaynga ega bo‘lgani sababli kognitiv buzilishlarning vaqt davomida progressiyasini baholash imkoniyati cheklangan. Shunga qaramay, tadqiqot natijalari CADASILda kognitiv buzilishlarni baholashda neyropsixologik testlar, MRI markerlari va immunogenetik ko‘rsatkichlarni birgalikda qo‘llash muhim ekanligini ko‘rsatadi.

## Xulosa

CADASIL sindromi bilan kasallangan bemorlarda kognitiv funksiyalar pasayishi MRT da aniqlangan oq modda o'zgarishlari va immunogenetik markerlar bilan bog'liq ekanligi aniqlandi. SDMT ko'rsatkichlari CADASIL guruhida nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada past bo'lib, Fazekas shkalasi bo'yicha oq modda zararlanish darajasi bilan manfiy korrelyatsiya ko'rsatdi. Genetik tahlilda NOTCH3 mutatsiyalari asosan EGFr 4–6 va EGFr 7–15 domenlarida aniqlanib, TNF G308A polimorfizmining A alleli yallig'lanish markerlari va kognitiv pasayish bilan bog'liqlik ko'rsatdi. Ko'p omilli tahlilda Fazekas ko'rsatkichi, TNF A alleli va yosh SDMT pasayishining mustaqil prediktorlari sifatida aniqlanib, klinik, neyropsixologik, MRT va genetik ko'rsatkichlarni birlashtirgan diagnostik model yuqori aniqlikni namoyon qildi.

## ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. Luo W, Dai Z, Wu W, Li H, Zhang Y. White matter hyperintensities and the risk of vascular dementia: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2025 Jun 16;13:e19460. doi:10.7717/peerj.19460
2. Singh A, Bonnell G, De Prey J, Buchwald N, Eskander K, Kincaid KJ, et al. Small-vessel disease in the brain. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract*. 2023 Mar;27:100277. doi:10.1016/j.ahjo.2023.100277
3. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. CADASIL. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):643–53. doi:10.1016/S1474-4422(09)70127-9
4. Yamamoto Y, Liao YC, Lee YC, Ihara M, Choi JC. Update on the epidemiology, pathogenesis, and biomarkers of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Clin Neurol*. 2023;19(1):12. doi:10.3988/jcn.2023.19.1.12
5. Choi JC. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a genetic cause of cerebral small vessel disease. *J Clin Neurol*. 2010;6(1):1. doi:10.3988/jcn.2010.6.1.1
6. Rutten JW, Dauwerse HG, Peters DJM, Goldfarb A, Venselaar H, Haffner C, et al. Therapeutic NOTCH3 cysteine correction in CADASIL using exon skipping: in vitro proof of concept. *Brain*. 2016 Apr;139(4):1123–35. doi:10.1093/brain/aww011
7. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology*. 2001 Mar 13;56(5):628–34. doi:10.1212/WNL.56.5.628
8. Jokinen H, Laakso HM, Arola A, Pajanen TI, Virkkala J, Särkämö T, et al. Executive functions and processing speed in covert cerebral small vessel disease. *Eur J Neurol*. 2025 Jan;32(1):e16533. doi:10.1111/ene.16533
9. Staszewski J, Skrobowska E, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, Stępień A. IL-1 $\alpha$  and IL-6 predict vascular events or death in patients with cerebral small vessel disease—data from the SHEF-CSVD study. *Adv Med Sci*. 2019 Sep;64(2):258–66. doi:10.1016/j.advms.2019.02.003
10. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, Van Der Flier WM, et al. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease—the LADIS study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(4):384–91. doi:10.1159/000207442
11. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689–701. doi:10.1016/S1474-4422(10)70104-6
12. Rutten JW, Van Eijnsden BJ, Duering M, Jouvent E, Opherk C, Pantoni L, et al. The effect of NOTCH3 pathogenic variant position on CADASIL disease severity: NOTCH3 EGFr 1–6 pathogenic variant are associated with a more severe phenotype and lower survival compared with EGFr 7–34 pathogenic variant. *Genet Med*. 2019 Mar;21(3):676–82. doi:10.1038/s41436-018-0088-3
13. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*. 2017 Sep;96(1):17–42. doi:10.1016/j.neuron.2017.07.030
14. Толибов Д.С. Subkortikal infarkt va leyko ensefalopatiya bilan kechadigan autosomal dominant miya arteriopatiyasi (CADASIL sindromi). 2024.

**Qabul qilingan sana 20.02.2026**