



НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

¹Зарипов Самариддин Шарибович

²Маматов Жамшид Хусниддинович

³Касимов Арслонбек Атабаевич

⁴Мамурова Мавлудахон Мирхамзаевна

Кафедра неврологии

Самаркандский государственный медицинский университет

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8103431>

ARTICLE INFO

Received: 24th June 2023

Accepted: 29th June 2023

Online: 30th June 2023

KEY WORDS

Митохондрии,
нейродегенеративные
процессы,
программированная гибель
клетки, стресс
эндоплазматического
ретикулула.

ABSTRACT

Структурно - функциональные нарушения митохондрий являются одним из основных патогенетических звеньев, связующих нарушение структуры, функций перечисленных белков и накопление их в нейронах с развитием дегенеративных нарушений в нервной ткани. К основным проявлениям митохондриальной дисфункции относят снижение синтеза АТФ, продукцию активных форм кислорода, активизацию механизмов программированной гибели клетки (ПГК), включая апоптоз, аутофагию и некрозоподобные изменения.

Введение. К основным нейродегенеративным заболеваниям относят болезнь Альцгеймера (БА), боковой амиотрофический склероз (БАС), хорею Гентингтона, болезнь Паркинсона (БП). Известно, что основной причиной развития этих патологических процессов являются мутации различных белков с образованием внутриклеточных агрегатов. К таким белкам относят предшественник β -амилоида (БА), пресенилин 1 и 2 (БА), τ -белок (БП), α -синуклеин (БП), хантингтин (хорея Гентингтона), паркин (БП), супероксиддисмутаза-1 (БАС), убиквитин (БА, БП, БАС), фратаксин (атаксия Фридрейха) и др.

Следствием этих процессов являются подавление энергоемких процессов в нейронах, повреждение свободными радикалами мембранных структур клеток, развитие процесса воспаления в нервной ткани, гибель функциональных нервных клеток, нарушение синаптической передачи сигналов, увеличение высвобождения глутамата из пресинаптических терминалей, снижение пластичности синаптических контактов, активизация воспаления. Дальнейшее изучение механизмов формирования дисфункции митохондрий в патогенезе нейродегенеративных процессов должно способствовать уточнению патогенетических механизмов, вовлеченных в развитие нейродегенеративных заболеваний.

Развитие митохондриальной дисфункции под влиянием дефектных белков, специфичных для нейродегенеративных процессов, было установлено в



экспериментах *in vitro* на клеточных линиях, внеклеточных системах, и *in vivo* на трансгенных животных и в опытах с использованием ингибиторов функций митохондрий. Значительный интерес представляет увеличение уровня дефектных белков в клетке под воздействием митохондриальной дисфункции, что свидетельствует о возможности формирования «порочного круга» между продукцией дефектных протеинов и дисфункцией митохондрий. Установлено, что хроническое воздействие низкими дозами ротенона (25—50 нМ, 8 дней) способствует аккумуляции убиквитинилированных белков, активизации E1- убиквитина и увеличению активности протеасом. Генерация митохондриями АФК способствует агрегации α -синуклеина, что подтверждается в экспериментах на культурах клеток, обработанных ротеноном. Показана возможность индукции нейродегенеративных изменений у крыс воздействием ротенона. При этом нарушения активности дыхательного комплекса I могут инициировать накопление в нервных клетках гиперфосфорилированного τ -белка и в меньшей степени — α -синуклеина.

Изложенные факты характеризуют митохондриальную дисфункцию как активное звено патогенеза нейродегенеративных процессов. Это предопределяет необходимость изучения механизмов развития структурно-функциональных нарушений митохондрий в условиях развития нейродегенеративных заболеваний. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о значительном многообразии процессов, способствующих формированию структурно-функциональных нарушений в митохондриях нервных клеток.

В данном обзоре обсуждаются следующие механизмы повреждений и дисрегуляторных воздействий на митохондрии: активизация неспецифических механизмов ответа на нарушение нативной структуры белков — unfolded protein response (UPR); утрата функции митохондриальных белков; непосредственные токсические эффекты дефектных белков на митохондрии; активация митохондриальных механизмов ПГК; дисрегуляция процессов утилизации, деления и слияния митохондрий; нарушение транспорта и внутриклеточного распределения митохондрий.

Развитие UPR и стресс эндоплазматического ретикулума. Известна взаимосвязь нарушений функций протеасом с развитием различных нейродегенеративных заболеваний. Установлено, что формирование депозитов дефектных белков при нейродегенеративных процессах приводит к развитию UPR и как следствие — стрессу эндоплазматического ретикулума (ЭР). Установлено, что ЭР, находящийся в состоянии опосредованного UPR- стресса, способствует развитию дегенеративных изменений в митохондриях. На культуре клеток линии PC12 показано, что экспрессия A53T α -синуклеина способствует снижению активности протеасом, развитию стресса ЭР, увеличению продукции АФК и возрастанию частоты ПГК, сопровождающейся высвобождением цитохрома C из митохондрий и активацией каспаз-9 и -3. Известно, что результатом пролонгированного UPR является индукция апоптоза за счет высвобождения цитохрома C из митохондрий и активации каспаз. Основная роль при передаче суицидного сигнала от ЭР митохондриям отводится высвобождению в цитоплазму Ca^{2+} и белка Ire1. Увеличение концентрации Ca^{2+} в



цитоплазме может индуцировать высвобождение факторов ПГК из митохондрий посредством различных механизмов. Одним из таких процессов является активация белков, способствующих формированию митохондриальных каналов: Bax и Bid за счет активизации кальпаинов, а также Bad и Bik посредством активизации кальцинейрина. Следующий механизм заключается в стимуляции Ca^{2+} -чувствительной изоформы нитросинтазы, способствующей увеличению окислительного стресса в клетке. Другим механизмом является активизация мегаканалов митохондрий за счет воздействия избыточного количества Ca^{2+} . Еще один из известных механизмов заключается в повреждении митохондриальной мембраны вследствие активизации фосфолипазы A2. Возможно участие UPR в интенсификации утилизации митохондрий посредством индукции в клетке процессов макроаутофагии. Показано увеличение в условиях стресса ЭР уровня проапоптотического фактора HtrA2 в митохондриях, что способствует возрастанию интенсивности опосредуемого ими суицидного сигнала. Таким образом, в условиях развития нейродегенеративных процессов митохондрии являются одним из звеньев, интегрирующих сигналы ЭР, находящегося в состоянии стресса, и определяют судьбу клетки в зависимости от состояния данной системы.

Токсический эффект мутантных белков на митохондрии. Показана возможность прямого влияния дефектных белков и их депозитов на функции митохондрий. Существует мнение, что на начальных этапах развития БА накопление β -амилоида и гиперфосфорилирование τ -белка могут служить в качестве естественных механизмов защиты клетки от окислительного стресса, развивающегося как следствие прогрессирования митохондриальной дисфункции и накопления редоксактивных металлов. Тем не менее превышение определенного порогового уровня концентрации данных белков в клетке способствует развитию в митохондриях структурнофункциональных нарушений. Установлено, что в мозге пациентов с БА пептид β -амилоида способен в высокой степени накапливаться в митохондриях и нарушать активность ферментов гликолиза и цикла Кребса, активизировать продукцию АФК. Интересной является способность внеклеточного домена белка-предшественника амилоида и пептида β -амилоида ингибировать синтез АТФ комплексом АТФ-синтазы в условиях *in vitro*. Это определяется сходством структуры этого домена с естественным ингибитором F(1)-субъединицы АТФ-синтазы в митохондриях (IF(1)). Показано, что фибриллы β -амилоида и его белок-предшественник способны связываться с митохондриальной мембраной. Установлено, что белок — предшественник β -амилоида накапливается преимущественно на каналах импорта белков в митохондриях ткани мозга пациентов с БА. Взаимодействуя с митохондриальной мембраной, данный белок формирует стабильные комплексы массой 480 кДа с транслоказой TOM40 и комплексы 620 кДа как с транслоказой TOM40, так и с TIM23. Это обуславливает подавление импорта в митохондрии кодируемых ядерным геномом белков: субъединиц IV и Vb цитохром-оксидазы, что приводит к ингибированию данного белкового комплекса и увеличению продукции митохондриями H_2O_2 . С помощью трансмиссионной электронной микроскопии высокого разрешения подтверждена возможность формирования пор в мембранах митохондрий и других органелл из олигомеров белка — предшественника β -амилоида,



что способствует нарушению ионного баланса в клетке и служит причиной развития ПГК. Показана способность белка — предшественника β -амилоида стимулировать активность фосфолипазы D, что приводит к изменению фосфолипидного спектра митохондриальных мембран: увеличивается концентрация фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидной кислоты. Установлено, что связывание гема пептидом β -амилоида приводит к его дефициту в клетке, способствуя развитию нарушений в содержащем гем IV комплексе электронтранспортной цепи митохондрий. У трансгенных крыс, экспрессирующих хантингтин человека, наблюдали агрегацию данного белка в митохондриях, что способствовало развитию митохондриальной дисфункции. Показано, что N-концевой фрагмент α -синуклеина человека несет скрытый сигнал, определяющий его локализацию в митохондриях. Импортированный в митохондрии α -синуклеин преимущественно ассоциирован с внутренней митохондриальной мембраной. Накопление α -синуклеина в митохондриях дофаминергических нейронов человека способствует снижению активности I дыхательного комплекса и как следствие увеличению продукции митохондриями АФК. Установлено, что еще одним следствием взаимодействия α -синуклеина с митохондриями является высвобождение из них цитохрома C в цитозоль. В целом изложенные выше данные объективно показывают возможность накопления мутантных белков и их агрегатов в матриксе митохондрий и их ассоциации с митохондриальными мембранами. Данные белки способны непосредственно взаимодействовать на различные структуры митохондрий: АТФ-синтазу, транслоказы TOM40 и TIM23, мембраны митохондрий (формирование пор из олигомеров белка — предшественника β -амилоида).

Активация митохондриальных механизмов ПГК. Помимо прямого влияния указанных выше дефектных белков на функции митохондрий, установлена их способность активизировать высвобождение митохондриальных апоптотических факторов за счет прямого или косвенного воздействия на регуляторные белки: p53, Akt, Bad, Bax, Bcl-x(L), кальциейрин и др. Показано, что мутантный гентингтин взаимодействует с p53, что способствует увеличению его уровня в ядре. Нарушение активности p53 под воздействием РНК-интерференции, делеции гена способствовало предотвращению деполяризации мембран митохондрий и компенсировало цитотоксический эффект митохондриальной дисфункции. Установлено, что пептид β -амилоида индуцирует апоптоз цереброваскулярных клеток эндотелия за счет инактивации протеинкиназы Akt, препятствующей активизации сигналов апоптоза с участием Bad. Следствием этих событий является развитие митохондриальной дисфункции, сопровождающейся высвобождением из митохондрий эндонуклеазы G и Smac. Установлено, что пептид β -амилоида активизирует высвобождение цитохрома C из митохондрий за счет дефосфорилирования Bad под воздействием кальциейрина. Показана способность фосфорилированной формы τ -белка активизировать механизмы апоптоза, характеризуемые снижением трансмембранного потенциала митохондрий, увеличением уровня JNK, Vim, Bad, Bax и каспазы-3. В эксперименте с культурой нейронов из мозжечка, стриатума и черной субстанции, трансфицированных мутантным геном атаксина-3, показано, что последний активизирует высвобождение



цитохрома C и Smac за счет активации экспрессии Вах и подавления экспрессии Bcl-x(L). Накопление в нейронах церамидов, наблюдаемое при различных нейродегенеративных процессах, может способствовать активизации ПГК за счет индукции выхода некоторых проапоптотических белков митохондрий: цитохрома C, Omi, SMAC и AIF. Резюмируя изложенное выше, в условиях развития нейродегенеративных процессов дефектные протеины оказывают влияние на различные звенья системы ПГК, взаимодействующих с митохондриями. Увеличение интенсивности воздействия суицидных сигналов на митохондрии способствует снижению трансмембранного митохондриального потенциала, продукции митохондриями АФК и высвобождению из данных органелл факторов, инициирующих механизмы реализации запрограммированной клеточной гибели.

Недостаточность функций митохондриальных белков. Установлено, что одним из механизмов развития БАС может являться катализ мутантным вариантом специфичной для митохондрий супероксиддисмутазы-1 атипичных биохимических реакций, продуктом которых могут быть различные свободные радикалы, в том числе супероксидный анион, гидроксильный радикал, перекись водорода и пероксинитрит. Высокий уровень активных форм кислорода может повреждать митохондриальные структуры и участвовать в развитии митохондриальной дисфункции. Установлено, что мутации данного фермента способствуют ослаблению антероградного транспорта митохондрий в отростках нейронов. В смешанной первичной культуре из астроцитов и мотонейронов показано, что экспрессия мутантной формы супероксиддисмутазы-1 SOD1(G93A) астроцитами способствует снижению митохондриального потенциала и редокс-статуса митохондрий как в самих астроцитах, так и культивируемых совместно мотонейронах. Установлено, что развитию рецессивно наследуемого паркинсонизма способствуют нарушения структуры белка DJ-1 (PARK7) — компонента антиоксидантной защиты митохондрий, ядра и модулятора транскрипционной активности. Показано, что точечные мутации митохондриального белка HtrA2 (PARK13) являются фактором восприимчивости к БП. Низкий уровень экспрессии митохондриального железосвязывающего белка фратаксина, наблюдаемый при атаксии Фридрейха, способствует накоплению железа в митохондриях, нарушениям железосерных кластеров и высокой чувствительности к окислительному стрессу. У пациентов, страдающих аутосомно-доминантной формой наследственной спастической параплегии, выявлены мутации гена HSPD1, кодирующего митохондриальный шаперонин Hsp. Это, вероятно, является причиной нарушения системы утилизации дефектных белков митохондрий. Таким образом, функциональная недостаточность различных митохондриальных белков способствует нарушению в митохондриях систем антиоксидантной защиты, гомеостаза железа, утилизации дефектных протеинов, что способствует развитию структурно-функциональных нарушений митохондрий в условиях развития нейродегенеративных процессов.

Нарушение процессов деления и слияния митохондрий. В настоящее время показана тесная взаимосвязь процессов фрагментации и слияния митохондрий с активацией митохондриальных механизмов ПГК. Установлено, что PINK1 (PTEN-



induced putative kinase 1) и паркин являются компонентами системы слияния деления митохондрий и принимают участие в поддержании их целостности и сохранности функций. Мутации генов PINK1 и паркина наблюдаются у пациентов с рецессивными формами БП. Моделирование таких нарушений на *Drosophila melanogaster* показало наличие структурных нарушений митохондрий (увеличение, набухание) различных тканей организма, включая мышцы и дофаминергические нейроны. Установлено, что мутации паркина (PARK2) способствуют нарушению элиминации дефектных форм митохондрий аутофагосомам. Сверхэкспрессия белка — предшественника β -амилоида клетками линии M17 сопровождается нарушениями системы слияния деления митохондрий: значительно снижаются уровни динаминоподобного белка-1 и OPA-1, в то время как уровень Fis-1 существенно возрастает. Резюмируя изложенное выше, врожденные и приобретенные дефекты системы фрагментации слияния митохондрий, способствуя развитию митохондриальной дисфункции и активизации процессов ПГК, принимают участие в формировании нейродегенеративных процессов.

Нарушение утилизации митохондрий. Предполагается, что избыточная активность аутофагических процессов может приводить к снижению численности митохондрий в клетке. При нейродегенеративных заболеваниях выявлено ингибирование активности протеасом, что нарушает гомеостаз митохондрий в клетке и способствует прогрессированию митохондриальной дисфункции. Это объективно подтверждается возможностью индукции митохондриальной дисфункции с помощью ингибиторов функций протеасом. Следствием этих процессов является активизация макроаутофагии митохондрий и накопление в лизосомах липофусцина — продукта неполной деградации митохондриальных компонентов, что приводит к снижению активности деградации белков посредством аутофагии. Накопление липофусцина по мере старения показано для клеток микроглии, сопровождаясь увеличением концентрации мРНК провоспалительных (ФНО- α , Ил-1 β , Ил-6) и противовоспалительных (Ил-10, ТФР- β 1) цитокинов. В целом нарушения процессов утилизации митохондрий приводят к снижению количества функционально полноценных митохондрий, накоплению продуктов их неполного распада в нервных клетках, ослаблению резистентности, развитию нейродегенеративных изменений.

Нарушение транспорта и внутриклеточного распределения митохондрий. Подавление аксонального транспорта митохондрий под влиянием дефектных форм τ -белка и хантингтина приводит к нарушению обеспечения энергией отростков нервных клеток, основным следствием чего является нарушение синаптической передачи и дегенерации синапсов. Установлено, что сверхэкспрессия человеческого τ -белка в моторных нейронах личинок *Drosophila melanogaster* приводит к редукции функционально-полноценных митохондрий в пресинаптических терминалях, способствуя при этом нарушению синаптической передачи сигналов. При трансфекции гена τ -белка в зрелые нейроны гиппокампа наблюдалось нарушение его распределения в клетках, подавление транспорта митохондрий и других органелл с последующей дегенерацией синапсов. Установлено, что экспрессия мутантного хантингтина ослабляет аксональный транспорт органелл нервных клеток, в том числе и митохондрий. Таким образом, нарушение транспорта и распределения митохондрий



в нейронах является дополнительным фактором, способствующим развитию дегенеративных процессов в нервной ткани.

Выводы: Таким образом, механизмы формирования митохондриальной дисфункции в условиях развития нейродегенеративных процессов характеризуются многогранностью и высокой сложностью. Это определяется разнообразием мутантных белков, ассоциированных с нейродегенеративными заболеваниями и комплексностью их негативного воздействия. Универсальным механизмом развития митохондриальной дисфункции в данном случае является стресс ЭР, способствующий увеличению концентрации Ca^{2+} в цитозоле, активизации митохондриальных механизмов ПГК и процесса митофагии. Ряд мутантных протеинов и их агрегаты (белок-предшественника β -амилоида, α -синуклеин) способны оказывать токсический эффект непосредственно на митохондрии. Данные белки образуют комплексы с митохондриальными структурами, подавляют активность АТФ-синтазы, нарушают процессы импорта в митохондрии белков из цитозоля транслоказами (ТОМ40, TIM23) и могут образовывать поры в мембранах. Это способствует снижению продукции АТФ, нарушению работы электронтранспортной цепи и падению трансмембранного потенциала митохондрий. Интересным является развитие нейродегенеративных процессов как следствия нарушений некоторых митохондриальных белков: супероксиддисмутаза-1, DJ-1, фратаксина, митохондриального Hsp60. Экспрессия данных протеинов способствует нарушению антиоксидантной защиты, гомеостаза железа, утилизации дефектных протеинов в митохондриях.

Наблюдаемые при нейродегенеративных процессах нарушения внутриклеточной динамики митохондрий также оказывают негативный эффект на функции данных органелл. Наследственная и приобретенная функциональная недостаточность системы фрагментации и слияния митохондрий, ассоциированная с развитием паркинсонизма и БА, приводит к формированию митохондриальной дисфункции и активизации процессов ПГК. Высокая активность в нервных клетках митофагии, как и ослабление элиминации органелл, имеющих структурнофункциональные нарушения, могут способствовать смещению баланса между функционально полноценными и дефектными митохондриями. Дополнительным фактором, способствующим развитию дегенеративных процессов в нервной ткани, является нарушение транспорта и распределения митохондрий в нейронах, что приводит к формированию в отростках нервной клетки областей с дефицитом митохондрий и нарушению синаптической передачи сигналов со снижением пластичности синаптических контактов.

Таким образом, в патогенезе нейродегенеративных заболеваний митохондрии являются важным звеном, интегрирующим сигналы ЭР, находящегося в состоянии стресса, прямые и косвенные воздействия мутантных протеинов. Рассмотренные в данном обзоре закономерности требуют дальнейшего изучения, что будет способствовать созданию более целостной картины патогенеза многих нейродегенеративных заболеваний. Многообразие механизмов развития митохондриальной дисфункции и универсальность принципов ее участия в патогенезе различных нейродегенеративных изменений представляет значительный научно-



практический интерес для формирования стратегии профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний.

References:

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. Khodjieva D. T., Khaydarova D. K., Khaydarov N. K. Complex evaluation of clinical and instrumental data for justification of optimal treatment activities in patients with resistant forms of epilepsy. American Journal of Research. USA. № 11-12, 2018. C.186-193.
7. Khodjieva D. T., Khaydarova D. K. Clinical and neurophysiological characteristics 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.