UDK: 612.172.6: 616.8-009

Nazarov Begzod Baxtiyorovich – mustaqil izlanuvchi
Teshayev Shuhrat Jumayevich – t.f.d., professor
Buxoro davlat tibbiyot instituti (Buxoro, O‘zbekiston)

BACHADON BO‘YNI O‘SMASI OLDI HOLATLARI MAVJUD AYOLLARDAN OLINGAN BIOPSIYA MATERIALINING IMMUNOGISTOKIMYOVIY (KI-67.PDL-1) VA SITOMORFOLOGIK KO‘RSATKICHLARINI BAXOLASH

Annatatsiya. *Mazkur tadqiqot Bachadon bo‘yni saratoni rivojlanishining o‘sma oldi bosqichi hisoblangan bachadon bo‘yni displaziyasida sitomorfologik va immunogistokimyoviy o‘zgarishlarni kompleks baholashga bag‘ishlandi. Ishning maqsadi displaziya darajasi oshishi bilan hujayraviy atipiya belgilarining kuchayishi hamda proliferativ va immunoregulyator markerlar ekspressiyasi o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlikni aniqlashdan iborat bo‘ldi.*

Sitomorfologik tahlil natijalariga ko‘ra, displaziya og‘irlashgan sari yadro-sitoplazmatik nisbatning ortishi, yadro giperxromiyasi, xromatinning geterogen taqsimlanishi, patologik mitozlar sonining ko‘payishi va hujayra polimorfizmining kuchayishi kuzatildi. Immunogistokimyoviy tekshiruvlarda Ki-67 markerining ekspressiyasi yengil displaziyada asosan bazal qatlam bilan cheklangan bo‘lsa, o‘rta va og‘ir darajalarda epiteliyning yuqori qatlamlarigacha tarqaldi, bu proliferativ faollikning izchil ortishini ko‘rsatdi.

Shuningdek, PD-L1 ekspressiyasi o‘rta va og‘ir displaziya hamda boshlang‘ich o‘sma bosqichlarida yuqoriligi bilan tavsiflandi. Bu holat immun qochish mexanizmlarining faollashuvi va o‘smaviy transformatsiya jarayonida mikroatrof muhitdagi immun regulyatsiya o‘zgarishlarini tasdiqlaydi. Morfologik ko‘rsatkichlar bilan Ki-67 va PD-L1 ekspressiyasi o‘rtasida to‘g‘ridan-to‘g‘ri korrelyatsiya aniqlanib, ushbu markerlarni sitomorfologik tahlil bilan birgalikda qo‘llash bachadon bo‘yni o‘sma oldi holatlarini erta aniqlash, progressiya xavfini baholash va individual davolash taktikasini belgilashda yuqori diagnostik ahamiyatga ega ekanligi isbotlandi.

Kalit so‘zlar. *Bachadon bo‘yni displaziyasi; bachadon bo‘yni saratoni; sitomorfologiya; immunogistokimyo; Ki-67; PD-L1; proliferativ faollik; immun qochish mexanizmi; o‘sma oldi holat; prognostik markerlar*

Назаров Бегзод Бахтиёрович – независимый исследователь
Тешаев Шухрат Жумаевич – д.м.н., профессор
Бухарский государственный медицинский институт (Бухара, Узбекистан)

ОЦЕНКА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ (KI-67, PD-L1) И ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА, ПОЛУЧЕННОГО У ЖЕНЩИН С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ СОСТОЯНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ

Аннотация*. Данное исследование посвящено комплексной оценке цитоморфологических и иммуногистохимических изменений при дисплазии шейки матки, являющейся предопухолевым этапом развития Рак шейки матки. Целью работы было определить взаимосвязь между степенью дисплазии, выраженностью клеточной атипии и уровнем экспрессии пролиферативных и иммунорегуляторных маркеров.*

По результатам цитоморфологического анализа установлено, что по мере утяжеления дисплазии наблюдается увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, гиперхромия ядер, гетерогенное распределение хроматина, рост числа патологических митозов и усиление клеточного полиморфизма. При иммуногистохимическом исследовании экспрессия маркера Ki-67 при лёгкой дисплазии ограничивалась преимущественно базальным слоем эпителия, тогда как при умеренной и тяжёлой степени распространялась на вышележащие слои, что свидетельствует о прогрессивном повышении пролиферативной активности.

Кроме того, экспрессия PD-L1 была более выраженной при умеренной и тяжёлой дисплазии, а также на начальных стадиях опухолевого процесса. Это подтверждает активацию механизмов иммунного уклонения и изменения иммунной регуляции в микроокружении опухолевой трансформации. Выявлена прямая корреляция между морфологическими изменениями и уровнем экспрессии Ki-67 и PD-L1. Комплексное применение данных маркеров совместно с цитоморфологическим анализом обладает высокой диагностической значимостью в раннем выявлении предопухолевых состояний шейки матки, оценке риска прогрессирования и выборе индивидуальной лечебной тактики.

Ключевые слова. *Дисплазия шейки матки; рак шейки матки; цитоморфология; иммуногистохимия; Ki-67; PD-L1; пролиферативная активность; иммунное уклонение; предопухолевые состояния; прогностические маркеры.*

Nazarov Begzod Bakhtiyorovich – independent researcher
Teshayev Shuhrat Jumayevich – D.M.Sc., professor
Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan)

ASSESSMENT OF IMMUNOHISTOCHEMICAL (KI-67, PD-L1) AND CYTOMORPHOLOGICAL PARAMETERS OF BIOPSY MATERIAL OBTAINED FROM WOMEN WITH PRECANCEROUS CERVICAL LESIONS

Abstract: *This study is devoted to a comprehensive evaluation of cytomorphological and immunohistochemical changes in cervical dysplasia, a precancerous stage in the development of Cervical cancer. The aim of the research was to determine the relationship between the severity of dysplasia, the degree of cellular atypia, and the expression levels of proliferative and immunoregulatory markers.*

Cytomorphological analysis demonstrated that increasing severity of dysplasia is associated with a higher nuclear-to-cytoplasmic ratio, nuclear hyperchromasia, heterogeneous chromatin distribution, increased number of pathological mitoses, and enhanced cellular polymorphism. Immunohistochemical examination revealed that the expression of the Ki-67 marker in mild dysplasia was mainly confined to the basal epithelial layer, whereas in moderate and severe dysplasia it extended to the upper epithelial layers, indicating a progressive increase in proliferative activity.

Additionally, PD-L1 expression was more pronounced in moderate and severe dysplasia as well as in early-stage tumors. This finding confirms the activation of immune escape mechanisms and alterations in immune regulation within the tumor microenvironment during neoplastic transformation. A direct correlation was identified between morphological changes and the expression levels of Ki-67 and PD-L1. The combined use of these markers together with cytomorphological analysis demonstrates high diagnostic value for the early detection of precancerous cervical lesions, assessment of progression risk, and selection of individualized treatment strategies.

Keywords. *Cervical dysplasia; cervical cancer; cytomorphology; immunohistochemistry; Ki-67; PD-L1; proliferative activity; immune escape; precancerous lesions; prognostic markers.*

Kirish.

Bachadon bo‘yni o‘sma oldi va o‘smaviy kasalliklari ayollar reproduktiv salomatligida dolzarb muammolardan biri hisoblanadi. Jahon sog‘liqni saqlash amaliyotida bachadon bo‘yni saratoni ayollar orasida uchraydigan xavfli o‘smalar tarkibida yetakchi o‘rinlardan birini egallaydi. Uning rivojlanishida asosiy etiologik omil sifatida yuqori onkogen xavfga ega inson papilloma virusi (VPCh) infeksiyasi e’tirof etiladi. Persistensiya qiluvchi VPCh infeksiyasi fonida bachadon bo‘yni epiteliyasida displastik o‘zgarishlar shakllanib, ular bosqichma-bosqich og‘irlashib borishi va invaziv saratonga transformatsiyalanishi mumkin.

Displaziya — bu epiteliy hujayralarining differensiyalanishi va proliferatsiyasi buzilishi bilan tavsiflanadigan o‘sma oldi jarayon bo‘lib, uning morfologik darajasi (yengil, o‘rta, og‘ir) kasallik prognozini belgilovchi muhim mezon hisoblanadi. Displastik jarayon og‘irlashgan sari yadrositoplazmatik nisbatning ortishi, giperxromiya, xromatinning geterogen taqsimlanishi, patologik mitozlar sonining ko‘payishi hamda hujayra polimorfizmining kuchayishi kabi sitomorfologik belgilar yaqqol namoyon bo‘ladi. Og‘ir displaziya va carcinoma in situ bosqichida esa epiteliy qatlamlari bo‘ylab yetuklashmagan, yirik va atipik yadrolarga ega hujayralar ustunlik qiladi.

So‘nggi yillarda sitologik baholash bilan bir qatorda immunogistokimyoviy markerlardan foydalanish diagnostik aniqlikni oshirish imkonini bermoqda. Xususan, Ki-67 proliferativ faollik markeri displastik jarayon darajasini aniqlashda muhim ahamiyatga ega bo‘lib, uning ekspressiyasi yengil displaziyada asosan bazal qatlam bilan cheklanadi, o‘rta va og‘ir darajalarda esa epiteliyning yuqori qatlamlarigacha tarqaladi. Bu proliferativ jarayonning kuchayganini ko‘rsatadi. Shuningdek, PD-L1 ekspressiyasining ortishi o‘sma transformatsiyasi jarayonida immun qochish mexanizmlarining shakllanishini aks ettiradi va prognostik omil sifatida baholanishi mumkin.

Bachadon bo‘yni o‘sma oldi va boshlang‘ich bosqichdagi o‘smalarda sitomorfologik ko‘rsatkichlarni davolashdan oldin va keyin taqqoslab o‘rganish klinik ahamiyatga ega. Ayniqsa, konservativ davolash, shuningdek nur va kimyoterapiya samaradorligini baholashda sitologik monitoring muhim o‘rin tutadi. Davolanmagan bemorlarda esa displastik va neoplastik o‘zgarishlarning progressiv xususiyatga ega bo‘lishi, mitotik faollikning yuqoriligi va yadro atipiyasining kuchliligi invaziv jarayonga o‘tish xavfini ko‘rsatadi.

Shu munosabat bilan mazkur tadqiqotning maqsadi bachadon bo‘yni o‘sma oldi va boshlang‘ich bosqichdagi o‘smalarida sitomorfologik hamda immunogistokimyoviy ko‘rsatkichlarning o‘zaro bog‘liqligini aniqlash, davolashning turli usullari fonida hujayraviy o‘zgarishlar dinamikasini baholash va ularning diagnostik hamda prognostik ahamiyatini asoslashdan iborat.

Materiallar va Metodlar.

Tadqiqot dizayni va obyekti

Tadqiqot klinik-morfologik, kuzatuv va qiyosiy tahlil usulida olib borildi. Tekshiruvga reproduktiv yoshdagi ayollar jalb qilindi. Bemorlar bachadon bo‘yni o‘sma oldi holatlari (displaziya) hamda boshlang‘ich bosqichdagi bachadon bo‘yni o‘smalari tashxisi asosida shakllantirilgan guruhlarga ajratildi.

Bemorlar 4 ta guruhga bo‘lindi:

1.Bachadon bo‘yni displaziyasi aniqlangan, ammo davolanmagan ayollar.

2.Bachadon bo‘yni displaziyasi aniqlangan va konservativ davolash olgan ayollar.

3.Bachadon bo‘yni o‘smasining boshlang‘ich bosqichlari aniqlangan, nur va kimyoterapiya olgan ayollar.

4.Bachadon bo‘yni o‘smasining boshlang‘ich bosqichlari aniqlangan, ammo nur va kimyoterapiya olmagan ayollar.

Tadqiqotga kiritish mezonlari: sitologik va kolposkopik tekshiruv asosida tasdiqlangan displaziya yoki boshlang‘ich bosqichdagi o‘sma; 18 yoshdan yuqori yosh; tekshiruv va kuzatuvga rozilik.Chiqarish mezonlari: og‘ir somatik kasalliklar, boshqa lokalizatsiyadagi malign o‘smalar, homiladorlik.

Klinik va sitologik tekshiruv usullari

Barcha bemorlarda bachadon bo‘ynidan sitologik surtma olindi. Material an’anaviy sitologik usulda tayyorlanib, Papanikolau usulida bo‘yandi. Sitomorfologik baholash mikroskop ostida amalga oshirildi.

Baholash mezonlari quyidagilarni o‘z ichiga oldi:

- yadrositoplazmatik nisbat;
- yadro giperxromiyasi;
- xromatin strukturasi va taqsimlanishi;
- hujayra va yadro polimorfizmi;
- mitotik faollik va patologik mitozlar mavjudligi;
- epiteliy qatlamlanishining buzilishi.

Har bir surtma preparatida umumiy aniqlangan hujayralar soni va displaziyaga xos hujayralar ulushi foiz hisobida aniqlandi.

Immunogistokimyoviy tadqiqot

Displaziya va o‘sma jarayonining proliferativ faolligini baholash maqsadida Ki-67 va PD-L1 markerlari ekspressiyasi o‘rganildi. Bioptat materiallar formalinda fiksatsiya qilinib, parafinga joylashtirildi va standart immunogistokimyoviy usulda ishlov berildi.

Ki-67 ekspressiyasi yadro bo‘yicha ijobiy bo‘yalgan hujayralar foizi asosida baholandi. Markerning epiteliy qatlamlari bo‘ylab tarqalish darajasi (bazal, parabazal va yuzaki qatlamlar) qayd etildi.PD-L1 ekspressiyasi epitelial va stromal hujayralarda membran va sitoplazmatik bo‘yalish intensivligi hamda ijobiy hujayralar foizi asosida yarim miqdoriy usulda baholandi.

Davolash usullari

Konservativ davolash antivirus, immunomodulyator, yallig‘lanishga qarshi va mahalliy terapiyani o‘z ichiga oldi. Boshlang‘ich bosqichdagi o‘sma aniqlangan bemorlarga kompleks nur terapiyasi va kimyoterapiya qo‘llanildi. Davolashdan so‘ng sitomorfologik monitoring o‘tkazildi.

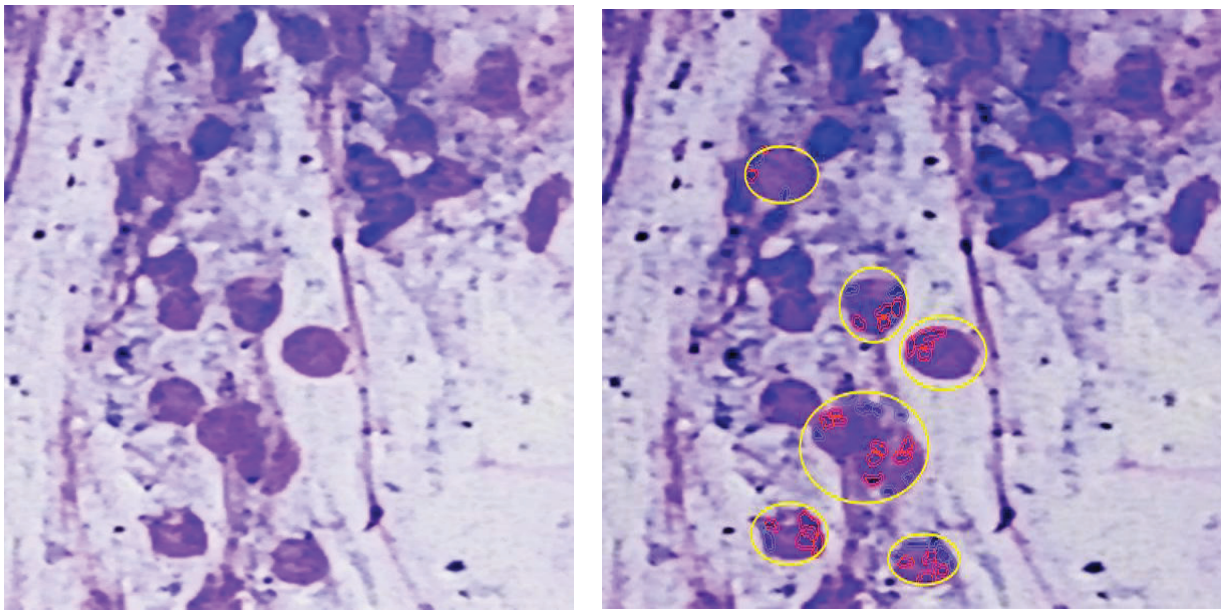
Statistik tahlil

Olingan natijalar variatsion-statistik usulda qayta ishlanib, o‘rtacha qiymat (M), standart og‘ish (SD) va foiz ko‘rsatkichlar hisoblandi. Guruhlar o‘rtasidagi farqlar ishonchliligi $p<0,05$ mezonida baholandi. Sitomorfologik va immunogistokimyoviy ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi bog‘liqlik korrelyatsion tahlil yordamida aniqlanib, to‘g‘ridan to‘g‘ri korrelyatsiya darajasi baholandi.

Natijalar.

Olib borilgan sitomorfologik va immunogistokimyoviy tadqiqotlar bachadon bo‘yni o‘sma oldi va o‘sma jarayonlarining bosqichma-bosqich rivojlanishini aniq morfologik hamda proliferativ o‘zgarishlar bilan tavsiflanishini ko‘rsatdi. Displaziya darajasi og‘irlashgan sari yadrositoplazmatik nisbatning ortishi, yadro giperxromiyasi, xromatinning geterogen taqsimlanishi, patologik mitozlar sonining ko‘payishi hamda hujayra polimorfizmining kuchayishi izchil ravishda ortib bordi. Morfologik ko‘rsatkichlar bilan immunogistokimyoviy markerlar o‘rtasida to‘g‘ridan-to‘g‘ri korrelyatsiya mavjudligi aniqlandi.

Proliferativ faollikni baholashda Ki-67 ekspressiyasi displaziya darajasiga mutanosib ravishda oshib borishi kuzatildi. Yengil displaziyada Ki-67 asosan bazal qatlam bilan cheklangan bo‘lsa, o‘rta va og‘ir darajalarda uning ekspressiyasi epiteliyning yuqori qatlamlarigacha tarqaldi. Bu ko‘rsatkich Ki-67 ni o‘sma oldi jarayonlar og‘irligini aniqlashda ishonchli proliferatsiya markeri sifatida qo‘llash mumkinligini tasdiqladi.



***1.1-rasm*. Bachadon bo‘yni o‘smasi oldi holati bo‘lgan displaziya jarayon aniqlangan, ammo davolanmagan ayollar sitomorfologiyasi.Umumiy aniqlangan xujaralar 23 ta displaziyaga xos xujayralar 6 ta bu 26%ni tashkil qildi**

Immunoregulyator ko‘rsatkich sifatida PD-L1 ekspressiyasi yuqori darajali displaziyalarda epitelial va stromal hujayralarda sezilarli darajada kuchaygani qayd etildi. Bu holat o‘smaviy transformatsiya jarayonida immun qochish mexanizmlarining shakllanishini va mikroatrof muhitda immun nazoratning susayishini ko‘rsatdi. PD-L1 ning yuqori ekspressiyasi prognostik jihatdan noqulay kechish ehtimoli bilan bog‘liq ekani aniqlandi.

Davolanmagan displaziya holatlarida sitomorfologik o‘zgarishlar progressiv tus oldi. 6.1.1-rasmda keltirilgan ma’lumotlarga ko‘ra, umumiy aniqlangan 23 ta hujayradan 6 tasi (26%) displaziyaga xos bo‘lib, hujayralarda yadro atipiyasi, giperxromiya va stratifikatsiya buzilishi qayd etildi.Konservativ davolash olgan ayollarda (6.1.2-rasm) umumiy 18 ta hujayradan 3 tasi (16%) displaziyaga xos bo‘lib, atipik hujayralar sonining kamayishi, yadro konturlarining tekislanishi, xromatin tuzilmasining bir xil taqsimlanishi hamda mitotik faollikning pasayishi kuzatildi. Bu esa regressiya jarayoni va terapiya samaradorligini ko‘rsatdi.

Boshlang‘ich bosqichdagi bachadon bo‘yni o‘smasi aniqlanib, nur va kimyoterapiya olgan ayollarda (6.1.3-rasm) umumiy 10 ta hujayradan 1 tasi (10%) displaziyaga xos bo‘lib, regressiv va reparativ o‘zgarishlar ustunlik qildi. Patologik mitozlar keskin kamaydi, yallig‘lanish infiltratsiyasi va fibroz elementlari ortdi, bu kompleks terapiyaning ijobiy natijasini tasdiqladi. Aksincha, nur va kimyoterapiya olmagan bemorlarda (6.1.4-rasm) umumiy 10 ta hujayradan 9 tasi (90%) displaziyaga xos bo‘lib, yirik giperxrom yadrolar, yuqori yadrositoplazmatik nisbat, qo‘pol xromatin va atipik mitozlar bilan tavsiflandi. Bu ko‘rsatkichlar o‘sma jarayonining faol proliferativ bosqichda ekanligini ko‘rsatdi.

Umuman olganda, olingan natijalar displastik jarayonning og‘irlashuvi bilan proliferativ va immunologik markerlar ekspressiyasining ortishi, davolash fonida esa sitomorfologik regressiyaning yuzaga kelishini tasdiqladi. Sitomorfologik va immunogistokimyoviy baholashni kompleks qo‘llash bachadon bo‘yni o‘sma oldi va boshlang‘ich o‘sma bosqichlarini erta aniqlash, prognozni baholash hamda davolash samaradorligini monitoring qilishda yuqori diagnostik ahamiyatga ega ekanligi isbotlandi.

Xulosa.

O‘tkazilgan tajribaviy tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, giperxolesterinemiya bosh miya to‘qimasida chuqur morfologik va immunogistokimyoviy o‘zgarishlarni yuzaga keltiradi. Neyronlarda distrofik va degenerativ jarayonlar, glial hujayralarning reaktiv proliferatsiyasi, mikrosirkulyator buzilishlar hamda lipidlarning to‘planishi aniqlanib, bu holat metabolik disbalansning markaziy asab tizimiga bevosita zarar yetkazishini tasdiqlaydi.

Gipodinamiya sharoitida xolesterin bilan boyitilgan ratsion neyron distrofiyasining o‘rtacha darajada rivojlanishiga olib kelib, perivaskulyar shish va mikrosirkulyator o‘zgarishlarning boshlang‘ich bosqichlarini shakllantirdi. Nikotin ta’siri bilan birgalikda giperxolesterinemiya degenerativ jarayonlarni yanada kuchaytirib, apoptotik faollik va reaktiv astrogliyozni sezilarli darajada oshirdi. Alkogol iste’moli fonida esa bosh miya to‘qimasida diffuz va o‘choqli degenerativ o‘zgarishlar eng yuqori darajada namoyon bo‘lib, glial va immunogistokimyoviy faollikning keskin ortishi kuzatildi.

Qiyosiy tahlil natijalari qo‘shimcha xavf omillari — gipodinamiya, nikotin va alkogol — giperxolesterinemiya bilan birgalikda bosh miya to‘qimasidagi patologik o‘zgarishlarni sinergik tarzda

kuchaytirishini ko‘rsatdi. Bu omillar neyrodegenerativ jarayonlarning tezlashishiga, mikrosirkulyator buzilishlarning chuqurlashishiga va hujayraviy destruksiyaning kuchayishiga olib keladi.

Shunday qilib, giperxolesterinemiya va unga qo‘shimcha ravishda ta’sir etuvchi salbiy omillar markaziy asab tizimida morfologik hamda funksional buzilishlarning rivojlanishida muhim patogenetik ahamiyatga ega. Olingan natijalar serebrovaskulyar va neyrodegenerativ kasalliklar patogenezini chuqurroq anglash, ularni erta bosqichda aniqlash, profilaktik choralarni ishlab chiqish hamda patogenetik asoslangan davolash strategiyalarini takomillashtirish uchun ilmiy va amaliy jihatdan muhim ahamiyat kasb etadi.

ADABIYOTLAR

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868–874.
2. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115–126.
3. Goldstein J.L., Brown M.S. A century of cholesterol and coronaries. *Cell*. 2015;161(1):161–172.
4. Dietschy J.M., Turley S.D. Cholesterol metabolism in the brain. *J Lipid Res*. 2004;45(8):1375–1397.
5. Puglielli L., Tanzi R.E., Kovacs D.M. Alzheimer’s disease: the cholesterol connection. *Nat Neurosci*. 2003;6(4):345–351.
6. Björkhem I., Meaney S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(5):806–815.
7. Sparks D.L. Coronary artery disease, hypertension, ApoE, and cholesterol: a link to Alzheimer’s disease? *Ann N Y Acad Sci*. 1997;826:128–146.
8. de la Torre J.C. Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):553–567.
9. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–866.
10. Grammas P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation. *J Neuroinflammation*. 2011;8:26.
11. Calderón-Garcidueñas L., et al. Nicotine effects on the brain and glial activation. *Toxicol Pathol*. 2013;41(2):346–358.
12. Durazzo T.C., Meyerhoff D.J. Neurobiological and neurocognitive effects of chronic cigarette smoking. *J Neurochem*. 2007;102(4):1143–1159.
13. Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol*. 2009;44(2):136–140.
14. Crews F.T., Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2009;44(2):115–127.
15. Mattson M.P. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000;1(2):120–129.
16. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010;119(1):7–35.
17. Pekny M., Nilsson M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia*. 2005;50(4):427–434.
18. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(12):723–738.
19. Brown R.C., Davis T.P. Hypoxia/aglycemia alters blood–brain barrier function. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22(8):947–954.
20. Barone E., Butterfield D.A. Lipid peroxidation and oxidative stress in neurodegeneration. *Free Radic Biol Med*. 2015;82:93–100.
21. Reitz C. Dyslipidemia and dementia: current epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(3):205–210.
22. Anstey K.J., et al. Smoking as a risk factor for dementia. *Am J Epidemiol*. 2007;166(4):367–378.
23. Topiwala A., et al. Moderate alcohol consumption and brain structure. *BMJ*. 2017;357:j2353.
24. Ridker P.M. Inflammatory biomarkers and vascular disease. *Circulation*. 2001;103(13):1813–1818.
25. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva: WHO; 2022.