УДК: 616.831-005.1

# ЎТКИР ИШЕМИК ИНСУЛЬТДА ЁШ ВА ЖИНСГА КЎРА БИОМАРКЕРЛАРНИНГ РОЛИ

**Вахабова Н.М., Боқиева Ф.А., Қодирова С.А., Назирова А.Ш.**
*Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент Ўзбекистон)*

***Аннотация.*** *Ангионеврологлар олдида ишемик инсультнинг нафақат ўткир, балки эрта тикланиш даврида бўлган беморларга юқори даражали самарадор ва мос ёрдам беришни принципиал вазифаларини ташкил этиш вазифаси долзарбдир. Бу ҳолат мия инсультидан кейинги эрта муддатларда келгусидаги церебрал тузилмаларнинг шикастланиш патогенези механизмларини чуқур ўрганиш заруриятини таъкидлайди*

*Сўнгги йилларда, бош мия қон томир деворлари, тўқималаридаги турғун дисметаболик жараёнларини ривожланишига туртки бўлувчи, "янги" хавф омилларига янада катта аҳамият қаратилмоқда. Улар орасида гипергомоцистеинемияга алоҳида ўрин ажратилмоқда, бир қатор муаллифларнинг фикрича у нафақат интракраниал ҳамда ички органлар қон томирларини зарарланиши билан чамбарчас боғланган, балки церебрал қон томир ҳалокатларини ривожланишига асос бўлиш хусусиятига ҳам эга. ГГЦ қон томир ауторегуляция механизмларига, липидлар алмашинувига ва қоннинг коагуляцион имкониятлари ҳолатига нохуш таъсир кўрсатади.Баъзи тадқиқотчилар кўрсатган маълумотларга кўра, ўткир ишемик инсультдан кейин зудлик билан эндотелиал дисфункция маркерларининг концентрациясини ортиши кузатилади. Бу холат эндотелиал дисфункция плазмадаги умумий гомоцистеин миқдорий кўрсаткичини ортиш самараси билан боғлиқ бўлган, оксидланиш билан эса қисман боғлиқ бўлиши мумкин. Баъзи муаллифлар томонидан кўрсатилдики, тромбомодулин цереброваскуляр ишемик ҳолатлар билан боғлиқ ва ишемик инсультнинг ўткир бошланишини муҳим биомаркери деб ҳисобланиши мумкин.*

***Калит сўзлар:*** *ишемик инсульт, эндотелий дисфункцияси, гомоцистеин, тромбомодулин, эндотелин-1, биокимёвий маркерлар, ёшга боғлиқ ўзгаришлар, жинсий фарқлар, неврологик танқислик, прогноз, цереброваскуляр патология, мия қон айланиши, эндотелиал фаолият, гипергомоцистеинемия, патогенез.*

# THE ROLE OF BIOMARKERS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE BY AGE AND GENDER

**Vakhabova N.M., Bokiyeva F.A., Kodirova S.A., Nazirova A.Sh.**
*Tashkent State Medical University, (Tashkent, Uzbekistan)*

***Abstract.*** *Angioneurologists face the urgent task of organizing fundamental approaches to provide highly effective and appropriate care to patients with ischemic stroke (IS), not only in the acute phase but also in the early recovery period. This situation emphasizes the need for in-depth study of the pathogenic mechanisms of cerebral structure damage in the early post-stroke period.*

*In recent years, increasing importance has been attached to "new" risk factors that contribute to the development of persistent dysmetabolic processes in the cerebral blood vessel walls and tissues. Among these, hyperhomocysteinemia (HHC) occupies a special place, which, according to several authors, is closely associated not only with damage to intracranial and internal organ blood vessels but also has the potential to be the basis for the development of cerebrovascular catastrophes. HHC negatively affects vascular autoregulation mechanisms, lipid metabolism, and blood coagulation capabilities. According to data reported by some researchers, an increase in the concentration of endothelial dysfunction markers is observed immediately after*

*an acute ischemic stroke. This condition was associated with the effect of endothelial dysfunction on the increase in plasma total homocysteine levels and may be partially related to oxidation. Some authors have shown that thrombomodulin is associated with cerebrovascular ischemic conditions and can be considered an important biomarker for the acute onset of ischemic stroke.*

***Keywords:*** *ischemic stroke, endothelial dysfunction, homocysteine, thrombomodulin, endothelin-1, biochemical markers, age-related changes, sex differences, neurological deficit, prognosis, cerebrovascular pathology, cerebral circulation, endothelial activity, hyperhomocysteinemia, pathogenesis.*

## РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛА ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

**Вахабова Н.М., Бокиева Ф.А., Кодирова С.А., Назирова А.Ш.**
*Ташкентский государственный медицинский университет, (Ташкент, Узбекистан)*

***Аннотация.*** *Перед ангионеврологами стоит актуальная задача организации принципиального подхода к оказанию высокоэффективной и адекватной помощи пациентам с ишемическим инсультом (ИИ) не только в остром, но и в раннем восстановительном периоде. Это обстоятельство подчеркивает необходимость углубленного изучения механизмов патогенеза повреждения церебральных структур в ранние сроки после мозгового инсульта.*

*В последние годы все большее значение придается "новым" факторам риска, способствующим развитию стойких дисметаболических процессов в стенках сосудов и тканях головного мозга. Среди них особое место отводится гипергомоцистеинемии (ГГЦ), которая, по мнению ряда авторов, не только тесно связана с поражением интракраниальных сосудов и сосудов внутренних органов, но и способна стать основой для развития церебральных сосудистых катастроф. ГГЦ оказывает неблагоприятное влияние на механизмы сосудистой ауторегуляции, липидный обмен и коагуляционные свойства крови. По данным некоторых исследователей, сразу после острого ишемического инсульта наблюдается повышение концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции. Это состояние связано с эффектом эндотелиальной дисфункции, выражающимся в повышении количественного показателя общего гомоцистеина в плазме, и может быть частично обусловлено окислительными процессами. Некоторыми авторами показано, что тромбомодулин ассоциируется с цереброваскулярными ишемическими состояниями и может считаться важным биомаркером острого начала ишемического инсульта.*

***Ключевые слова:*** *ишемический инсульт, дисфункция эндотелия, гомоцистеин, тромбомодулин, эндотелин-1, биохимические маркеры, возрастные изменения, половые различия, неврологический дефицит, прогноз, цереброваскулярная патология, мозговое кровообращение, эндотелиальная функция, гипергомоцистеинемия, патогенез.*

**Тадқиқот мақсади**

Ишемик инсультнинг (ИИ) ўта ўткир ва ўткир даврларида эндотелий дисфункцияси биомаркерлари, яъни гомоцистеин, тромбомодулин, эндотелин I миқдори кўрсаткичларини турлик (ёшлик, ўрта, кекса ва нуроний) ёшларда жинслар аро ўзгариш муносабатларини аниқлаш.

Ўткир ишемик инсультларда эндотелий дисфункциясининг биокимёвий маркерларини (гомоцистеин, тромбомодулин, эндотелин I) ўрганиш 165 нафар беморларда ўтказилди, улардан 29 нафари сурункали мия ишемияси (СМИ)ли беморлар бўлди. Назорат гуруҳини 30 нафар, бош

мия қон айланишининг сурункали бузилиш белгилари бўлмаган амалий жиҳатдан соғлом одамлар ташкил этди.

Ўткир даврдаги ИИ билан оғриган 136 нафар беморлар орасида ёшлик давридаги шахслар сони 26,5% (36 нафар беморлар), ўрта ёшдаги беморлар 40,4% (55 нафар беморлар), кекса ва қари ёшдаги беморлар 33,1% (45 нафар беморлар) ни ташкил этди.

**Тадқиқот натижалари**

Олиб борилган таҳлиллар натижасида маълум бўлдики, ўткир даврдаги ИИ билан оғриган беморларда тромбомодулин (ТМ) кўрсаткичлари назорат гуруҳидаги беморларга (p<0,05) ва СМИ бўлган беморларга (p<0,05) нисбатан ишончли равишда юқори эканлиги аниқланди. Бу натижа, ИИ билан оғриган беморларда эндотелий дисфункцияси даражаси юқорилигини кўрсатади (1-жадвал).

Бунда беморларнинг ёши катталашиб борган сари мазкур кўрсаткичларнинг ортиши қайд этилади, демак агар ёшлик даврида ТМ даражаси ўртача 58,9±5,6 мкг/лни ташкил этган бўлса, кекса ва қари ёшда 2,2 мартага ошди (p<0,05).

Ўткир даврда ИИли беморларда ЕТ-I миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ўртача 3,4 мартага ишончли равишда ошди (P<0,01). СМИли беморларда ЕТ-I миқдори назорат гуруҳига нисбатан 1,7 мартага ишончли равишда ошди (p<0,05).Ўткир даврдаги ИИ беморларида ёш катталашиб бориши билан ЕТ-I миқдори, ёш беморларда 8,6±0,12 пг/млгача, кекса ва қари ёшдагиларда эса 10,8±0,55 пг/мл гача (p<0,001) ошди.

Шунингдек гомоцистеиннинг ошган даражаси аниқланди, демак назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан солиштирилганда, агар ёш беморларда унинг 2,6 мартага ошган даражаси қайд этилган бўлса (P<0,05), кекса ва қари ёшга келиб унинг ошган даражаси 4,8 мартани ташкил этди (p<0,001).

***1-жадвал.***

**Ёшга боғлиқ холда текширилган беморларда эндотелий дисфункциясининг биокимёвий маркерларини (гомоцистеин, тромбомодулин, энтотелин I) миқдорий ўзгаришлари**

| Кўрсаткичлар | Назорат гуруҳи, n=16 | СМИли беморлар, n=29 | ЎИИ беморлари, n=136 | Ёшлик даври, n=36 | Ўрта ёш, n=55 | Кекса ва нуроний ёш, n=45 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ТМ (2,5 - 40 мкг/л) | 21,25±0,73 | 25,6±0,33 | 94,0±5,7***^^^ | 58,9±5,6**^ | 91,4±6,8***^^ | 131,75±9,7***^^^ |
| ЕТ (0,7-5 пг/мл) | 2,85±0,09 | 4,92±0,07* | 9,7±0,41***^^^ | 8,6±0,12**^ | 9,69±0,21***^^ | 10,8±0,55***^^^ |
| Гомоцистеин (0,5-8,0 мкмоль/л) | 4,25±0,41 | 5,84±0,29* | 19,9±1,3***^^^ | 10,9±0,47*^ | 17,2±0,86***^^ | 20,6±2,2***^^^ |

***Изоҳ.*** ** – назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001); ^ – СМИли беморлар кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги (^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; ^^^ – p<0,001).*

Назорат белгиларига нисбатан таққосланганда, СМИ билан оғриган беморларда гомоцистеиннинг ошганлиги қайд этилди (p<0,05). ИИнинг ўткир давридаги беморларда мазкур кўрсаткич миқдори ёш беморларда 1,9 мартага ошган бўлса, кекса ва қари ёшда бу кўрсаткич 3,5 мартага юқори бўлди (p<0,001).

Корреляцион таҳлил олиб борилганда, ёши катта бўлган беморларда гомоцистеин (r=0,568; p=0,002), тромбомодулин (r=0,732; p=0,003), энтотелин-1 (r=0,668; p=0,003) даражалари билан бевосита ўртача ва кучли корреляцион алоқа аниқланди. Тадқиқотда беморларнинг жинсий ўзига хосликларига боғлиқ ҳолда

эндотелий дисфункциясининг биокимёвий маркерлари (гомоцистеин, тромбомодулин, эндотелин-I) ўртасидаги ўзаро алоқаларни аниқлашда маълум бир қонуниятлар ажратиб кўрсатилди. Ушбу қонуниятлар 2-жадвалда келтирилган бўлиб, улар беморларнинг жинсига боғлиқ ҳолда эндотелий дисфункциясининг турли даражада намоён бўлиши ва унинг биокимёвий кўрсаткичлар билан боғлиқлигини кўрсатади. Бу маълумотлар келгусида эндотелий дисфункциясини даволаш ва профилактика чораларини янада аниқроқ белгилашда муҳим аҳамиятга эга.

Тақдим этилган материаллардан кўриниб турибдики, аёл жинсидаги беморларга нисбатан солиштирилганда барча ёш гуруҳидаги эркакларда ТМ ва гомоцистеин даражаларининг ортиб бориши қайд этилади (2-жадвал).

***2-жадвал.***

**Ёш ва жинсига боғлиқ холда ўткир даврда ИИли беморлардаги эндотелий дисфункцияси биокимёвий маркерларининг (гомоцистеин, тромбомодулин, энтотелин I) миқдорий ўзгаришлари**

| Эндотелин маркерлари | Ёш беморларда, n=36 | | | Ўрта ёшлиларда, n=55 | | | Кекса ва нуроний ёшдагиларда, n=45 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | жами | Э., n=21 | А., n=15 | жами | Э., n=34 | А., n=21 | жами | Э., n=26 | А., n=19 |
| Гомоцистеин (0,5-8 мкмоль/л) | 10,9± 0,47 | 11,2± 0,21 | 9,5± 0,12^ | 17,2± 0,86* | 18,3± 1,4* | 12,4± 1,2^* | 20,6± 2,2**# | 22,3± 1,5**# | 13,9± 1,1^***# |
| ТМ (2,5 - 40 мкг/л) | 58,9± 5,6 | 62,3± 5,1 | 46,6± 4,8^ | 91,4± 6,8* | 98,3± 5,3* | 85,6± 5,9^* | 131,75± 9,7*# | 138,3± 8,2*# | 125,2± 8,4^**# |
| ЕТ-1 (0,7-5 пг/мл) | 8,6± 0,12 | 7,5± 0,13 | 9,3± 0,18^ | 9,69± 0,21* | 8,9± 0,15* | 10,4± 0,17^* | 10,8± 0,55*# | 9,6± 0,24**# | 11,3± 0,31^**# |

***Изоҳ.*** ** – ёш беморлардаги кўрсаткичларга нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001); ^ – эркак ва аёл жинсидаги беморлар ўртасидаги маълумотларнинг ишончлилиги (^ – p<0,05); # – ўрта ёшдаги беморлар кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги (p<0,05)*

Эркакларга нисбатан аёлларда ЕТ-1 нинг миқдори етарли даражада юқори бўлди (p<0,01), ушбу тенденция барча ёш гуруҳларида кузатилди.

Бизлар томонимиздан ИИнинг ўткир давридаги неврологик танқисликнинг намоён бўлиши ва эндотелий дисфункциясининг биокимёвий маркерларини (гомоцистеин, тромбомодулин, энтотелин I) миқдорига боғлиқ ҳолда баҳолаш ўтказилди. Маълум бўлди, ўткир даврдаги ИИли беморларда оғир неврологик танқислик ривожланганда гомоцистеин миқдорини (10,5±1,2 мкмоль/л дан 21,3±3,1 мкмоль/л гача; p<0,001), тромбомодулинни (65,6±3,2 мкг/л дан 140,3±6,3 мкг/лгача; p<0,01) ва эндотелин-1ни (8,9±0,21 пг/мл дан 12,5±0,27 пг/млгача; p<0,01) 2 мартага ортиши қайд этилади (3-жадвал).

***3-жадвал.***

**ИИнинг ўткир давридаги беморларда неврологик танқислик даражасига боғлиқ ҳолда эндотелий дисфункциясининг биокимёвий маркерлари кўрсаткичларини (гомоцистеин, тромбомодулин, энтотелин- I) миқдори**

| Кўрсаткичлар | Гомоцистеин (0,5-8 мкмоль/л) | ТМ (2,5-40 мкг/л) | ЕТ-1 (0,7-5 пг/мл) |
|---|---|---|---|
| Неврологик танқисликнинг енгил даражаси | 10,5±1,2^# | 65,6±3,2^^### | 8,9±0,21^^# |
| Неврологик танқисликнинг ўрта даражаси | 17,4±2,3*# | 111,5±4,5*## | 10,7±0,24*# |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Неврологик танқисликнинг оғир даражаси | 21,3±3,1**^ | 140,3±6,3**^^ | 12,5±0,27**^ |

***Изоҳ.*** ** – неврологик танқисликнинг енгил даражаси бўлган ИИ беморларининг кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги (* – p<0,05; ** – p<0,01);^ – неврологик танқисликнинг ўрта даражаси бўлган ИИ беморларининг кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги (^ – p<0,05; ^^ – p<0,01); # – неврологик танқисликнинг оғир даражаси бўлган ИИ беморларининг кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги (# – p<0,05; ## – p<0,01).*

Бундан ташқари, оғир неврологик танқислик ривожланишининг прогнозловчи аҳамиятига гомоцистеин даражасининг 16,59 мкмоль/л (AUC= 0,878, сезувчанлик - 77,3%, махсуслик – 89,2%; p<0,001) даражасидан ортиқ бўлиши, тромбомодулинни 70,0 мкг/л (AUC=0,869, сезувчанлик – 87%, махсуслик – 86,3%; p<0,001) дан юқори бўлиши ва эндотелин-1 даражасини 9,2 пг/мл дан ортиқ бўлиши (AUC=0,889, сезувчанлик - 86%, махсуслик - 84%; p<0,001) эга бўлди.

**Хулоса**

1. Шундай қилиб, гомоцистеин, тромбомодулин ва эндотелин I даражалари таҳлили ёшга боғлиқ ҳолда ортгани кузатилган ва бу ишемик инсультнинг ўткир босқичидаги беморларда эндотелиал дисфункциянинг яққол намоён бўлганлигини тасдиқлайди. Ушбу кўрсаткичларнинг ўсиши, хусусан, ёш катталашган сари кучайиб, эндотелий фаолиятининг жиддий бузилишларини кўрсатади, бу эса ишемик инсультнинг патогенезида муҳим роль ўйнайди.

2. Эндотелий дисфункцияси биокимёвий маркерлари кўрсаткичларини сақлашнинг жинсий ўзига хосликлари қуйидагилардан иборат, демак, эркакларда гомоцистеин ва ТМнинг ортиши аниқланса, бу вақтда аёлларда ЕТ-1 нинг ортиши қайд этилади. Кўрсаткичлар мажмуасидан фойдаланиш ИИнинг жуда ўткир даврида мия тўқимасининг функционал ҳолати тўғрисидаги маълумотларни тўлдиришга имкон беради ва якунини прогнозлайди.

**АДАБИЁТЛАР**

1. Беленькая Р.М. Инсульт и варианты артерий мозга. – М.: Медицина, 2022. – 176 с.

2. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Шеховцова К.В., Скворцова В.И.Постинсультный период: патофизиологические процессы, клинические проявления и лечение // Фарматека. – 2020. – №19 (134). – С. 12-15.

3. Захария А.Л., Тутунару Д., Опреа В.Д. и др. Уровни тромбомодулина в сыворотке крови – предсказуемый биомаркер острого начала ишемического инсульта // Curr. Mol. Biol. – 2024. – Vol. 46. – P. 677-688. https://doi.org/10.3390/cimb46010044

4. Зобова Д.А., Козлов Б.А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний // Изв. вузов. Поволжский регион. Мед. науки. – 2016. – №3 (39).э

5. Корниенко В.Н. Нейрорадиология – состояние и перспективы // Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. – 2016. – №1. – С. 3-5.

6. Abdulle A.M., Pathan J.Y., Moussa N., Gariballa S. Association between homocysteine and endothelial dysfunction markers in stroke disease // Nutr. Neurosci. – 2017. – Vol. 13, №1. – P. 2-6. doi: 10.1179/14768301 0X12611460763562. PMID: 20132648.

7. Gimbrone M.A., Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis // Circ. Res. – 2016. – Vol. 118, №4. – P. 620-636. https://doi.org/ 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301

8. Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions // Arterioscler. Throtnb. Vase Biol. – 2017. – Vol. 37, №9. – P. 108-114. https://doi.org/10.1080/14779072.2016.12 07527

9. Gattringer T., Posekany A., Niederkorn K. et al. Predicting early mortality of acute ischemic stroke // Stroke. – 2018. – Vol. 50, №2. – P. 349-356. DOI: 10.1161/strokeaha.118.022863. PMID: 30580732.

10. Girijala R.L., Sohrabji F., Bush R.L. Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence // Vase Med. – 2017. – Vol. 22, №2. – P. 135-145. DOI: 10.1177/1358863X16668263

11. Dcanfield J.E., Halcox J.P., Rabclink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation. – 2017. – Vol. 115, №10. – P. 1285-1295. https://doi.org/10.1161,

12. Jensen H.A., Mehta J.L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis // Exp. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2016. – Vol. 14, №9. – P. 1021-1033. https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1207527

13. Lyros E., Bakogiannis C., Liu Y., Fassbender K. Molecular links between endothelial dysfunction and neurodegencration in Alzheimer's disease // Curr. Alzheimer. Res. – 2014. – Vol. 11, №1. – P. 18-26.