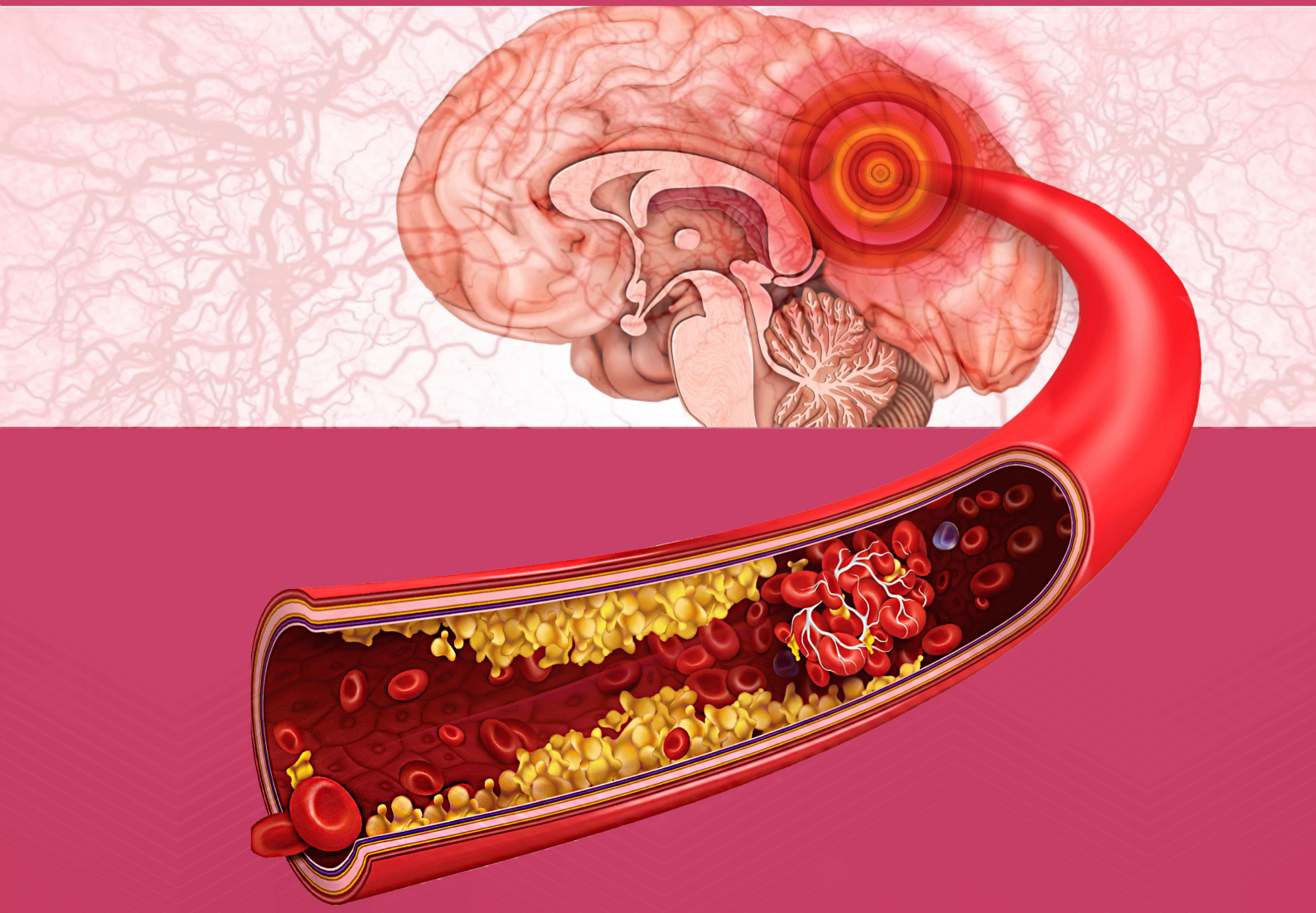
JILD: 1 | SON: 3 | WWW.TNMU.UZ | ISSN 3060-4931

XALQARO JURNAL

QON AYLANISH KASALLIKLARI

БОЛЕЗНИ КРОВООБРАЩЕНИЯ | CIRCULATORY DISEASES



2025

Tadqiqot va ishlanmalar orqali butun dunyo bo'ylab ilmiy amaliyotlarni xabardor qilish

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЖУРНАЛ

БОЛЕЗНИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

XALQARO JURNAL

QON AYLANISH KASALLIKLARI

INTERNATIONAL JOURNAL

CIRCULATORY DISEASES

Научно-практический журнал издается с 2024 г.

ISSN 3060-4931

Журнал зарегистрирован Агентством информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан 01 августа 2024 г. (регистрационное свидетельство № 334962)
Решением Президиума ВАК No 374/6 от 25 августа 2025 года включен в перечень национальных научных изданий, рекомендованных для публикации научных результатов диссертаций по медицинским наукам

ВЫПУСК № 03, ТОМ I
2025 год

Адрес редакции или журнала:
Ташкентская медицинская академия, 100109
Ташкент, Узбекистан, Алмазарский район, ул. Фараби 2,
тел.: +99878-150-7825, факс: +998 78 1507828,
электронная почта: asmehrid@gmail.com

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., профессор, акад. РАМТН и международной академии наук “Турон”
Асадуллаев Максуд Махмудович

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

д.м.н. Вахабова Наргиза Максудовна
к.м.н. Ботирова Нигина Акрам кизи

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тураев Аббосхон Собирхонович
д.х.н., профессор, академик (Узбекистан)

Кариев Гайрат Маратович
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Исмаилов Ильхом Исмаилович
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Сагдуллаев Шамансур Шахсаидович
д.тех.н., профессор, академик (Узбекистан)

Рахимбоева Гульнара Саттаровна
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Нишонов Дониёр Анорбоевич
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Иноятов Амрилло Шодиевич
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Турсунходжаева Феруза Муратовна
д.б.н. (Узбекистан)

Валиев Эркин Йўлдошевич
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Мухторов Шухрат Турсунович
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Миржураев Элбек Миршавкатович
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Kotaro Nagatsu
Ph.D., Tokyo University of Science (Japan)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА:

Каримов Шавкат Ибрагимович
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Халимова Ханифа Мухсиновна
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Исмаилов Уктам Сафоевич
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Бахритдинов Фазлитдин Шамситдинович
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Костко Семьён Захарович
д.м.н., профессор (США)

Юлбарисов Абдурасул Абдужалилович
д.м.н. (Узбекистан)

Гусакова Светлана Димитриевна
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Manzoor Ahmad Mir
Ph.D., доцент (India)

Шомуродов Шавкат Абдуганиевич
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Асадуллаев Улугбек Мақсудович
д.м.н., с.н.с. (Узбекистан)

Халимова Замира Юсуповна
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Садикова Гулчехра Кабуловна
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Маджидова Ёкутхон Набиевна
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Юсупов Фуркат Абдулахатович
д.м.н., профессор (Киргизстан)

Шомансуров Шоанвар Шомурадович
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Саидвалиев Фаррух Саидакрамович
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Матмурадов Рустам Жуманазарович
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Муратов Фахмиддин Хайриддинович
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Ирискулов Бахтиёр Уктамович
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Курбонов Саид Сафарович
д.м.н., профессор (Таджикистан)

Ишигов Ибрагим Агаевич
д.м.н., профессор (Казахистон)

Кариев Шухрат Маратович
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Филатова Альбина Васильевна
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Данилова Елена Артаваздовна
к.м.н. (Узбекистан)

Межлумян Лариса Гайковна
к.х.н. (Узбекистан)

Якупов Эдуард Закирзянович
д.м.н., профессор (Россия)

Чутко Леонид Семенович
д.м.н., профессор (Россия)

Туруспекова Сауле Тлеубергановна
д.м.н., профессор (Казахстан)

Рачин Леонид Семенович
д.м.н., профессор (Россия)

Нургужаев Еркин Смагулович
д.м.н., профессор (Казахстан)

Ковальчук Виталий Владимирович
д.м.н., профессор (Россия)

Ахмадеева Лейла Ринатовна
д.м.н., профессор (Россия)

Новикова Лилия Бареевна
д.м.н., профессор (Россия)

Азизова Дильзода Маратовна
д.м.н., доцент (Узбекистан)

Ибодуллаев Зарифбой Ражабович
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Пинхасов Роберт Абрамович
к.м.н., доцент (США)

Мусаева Юлдуз Алписовна
д.м.н., доцент (Узбекистан)

Nasir Ullah
Consultant Cardiologist (Pakistan)

Джурабекова Азиза Тахировна
д.м.н., профессор (Узбекистан)

Мухамедова Барно Фархадовна
д.м.н. (Узбекистан)

Отажонов Шухрат Ибрайимжанович
д.э.н., профессор (Узбекистан)

Ядгаров Иосиф Семенович
д.м.н., профессор (США)

Вахабова Наргиза Максудовна
д.м.н., доцент (Узбекистан)

Амир Мухаммад
доктор (Афганистан)

Жаркинбекова Назира Асановна
д.м.н., профессор (Казахстан)

Иллариошкин Сергей Николаевич
д.м.н., профессор (Россия)

Шермухамедова Феруза Кабильджановна
д.м.н., доцент (Узбекистан)

Абдурахманова Наргиза Мирза-Бахтияр-
хоновна д.м.н., доцент (Узбекистан)

Ботирова Нигина Акрам кизи
к.м.н. (Узбекистан)

Тахмина Саидий
доктор (Голландия)

СОДЕРЖАНИЕ – МУНДАРИЖА

Филатова А.В., Выпова Н.Л., Шомуротов Ш.А., Джурабаев Д.Т., Тураев А.С. / Исследование гиполипидемической и антикоагуляционной активности экстракта Medicago sativa L. На твиновой модели 7

Шомуротов Ш.А., Филатова А.В., Мамадрахимов А.А., Джурабаев Дж.Т., Тураев А.С., Асадуллаев М.М. / Таргетные препараты против атеросклеротических бляшек: механизм действия и перспективы 17

Садиков И.И., Рихсиев А.З., Алмурадов Ф.Ф. / Радионуклидная диагностика атерокальциноза с применением технеция-99m 30

Хажиев Л.О., Садиков И.И., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З. / Разработка методик определения содержания альбумина и радиохимической чистоты радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc-макроагрегат альбумина 37

Султонов О.А., Маханов Р.В., Аллаберганов Д.Ш., Нишанов Д.А. / Мултифокал атреосклерозда интракраниал артерияларда юзага келадиган мултиплексли конфокал морфометрик ўзгаришлар 44

Сабирова Р.А., Азизова Д.М. / Взаимосвязь морфологических исследований с содержанием фосфолипидов при развитии атеросклероза 55

Алимов Д.А., Турсунов С.Б., Мубараков Ш.Р., Аскаров И.Б., Мирсобитов М.М. / Ургентные эндоваскулярные вмешательства в остром периоде ишемического инсульта 61

Алимов Д.А., Турсунов С.Б., Мубараков Ш.Р., Аскаров И.Б., Мирсобитов М.М. / Современные аспекты эндоваскулярных методов реканализации сонных артерий у пациентов с острым ишемическим инсультом 72

Рахимбаева Г.С., Маллаев Ф.С. / Особенности состояния венозной циркуляторной системы при атеросклеротических поражениях магистральных церебральных артерий 82

Asadullayev M.M., Kalash Dwivedi, Srojidinov S.Sh., Vakhabova N.M. / Epidemiology and structure of stroke in India: a comprehensive systematic review 93

Асадуллаев М.М., Халимова З.Ю. , Мирахмедова Х.Т. , Ботирова Н.А. / Дисфункция щитовидной и паращитовидных желез в острой фазе ишемического инсульта: связь с мультифокальным атеросклерозом и остеопорозом 99

Asadullayev M.M., Kalash Dwivedi, Srojidinov S.Sh. / The impact of diabetes on ischemic stroke severity and outcomes: a retrospective study 107

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО



Международный журнал “Болезни кровообращения” посвящён развитию знаний в области фундаментальной науки, в частности изучению химического строения (липидного, белкового, ферментативного, минерального) атеросклеротической и особенно атерокальцинозной бляшки сосудов. Эти процессы способствуют формированию наиболее опасных заболеваний человека с высокой смертностью и инвалидизацией: острых мозговых инсультов, инфаркта миокарда, а также хронических нарушений мозгового и коронарного кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия, ишемическая болезнь сердца, стенокардия покоя и напряжения). Подобные патологии поражают значительную часть населения и представляют серьёзную социальную опасность.

В журнале также публикуются результаты клинических исследований специалистов различных областей: неврологов, кардиологов, эндокринологов, патологоанатомов, биохимиков, травматологов, специалистов ультразвуковой диагностики, урологов, офтальмологов, а также гигиенистов, разрабатывающих вопросы питания и формирования основ здорового образа жизни, направленного на профилактику болезней кровообращения. Особого внимания заслуживает мультифокальный (многоочаговый) атеросклероз, который, вызывая нарушения кровоснабжения многочисленных органов различной степени выраженности, одновременно поражает головной мозг и всю нервную систему, сердце, лёгкие, почки, органы мочевыделительной системы, эндокринные железы, а также костную ткань, приводя к развитию остеопороза. Нет ни одного органа, который не зависел бы от нормального кровоснабжения, обеспечивающего питание и снабжение кислородом. Широкое распространение сосудистых заболеваний, высокая смертность в результате них и инвалидизирующие последствия делают проблему актуальной во всем мире, особенно в нашей республике, где она является одной из ключевых для системы здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от болезней системы кровообращения умирают около 19,8 млн человек, что составляет примерно 32% всех случаев смерти в мире. Наибольшую долю составляют инсульты и другие сосудистые катастрофы, включая тромбоэмболические осложнения и аневризматические поражения. Особую тревогу вызывает высокая доля преждевременной смерти: среди умерших от неинфекционных заболеваний в возрасте до 70 лет, не менее 38% случаев связано с сосудистой патологией. Это свидетельствует об огромном социально-экономическом бремени инсульта, инфаркта миокарда, хронической венозной недостаточности, периферического атеросклероза и других заболеваний.

Следует отметить, что в республике смертность от острого инфаркта миокарда значительно снизилась благодаря созданной системе высокотехнологичной медицинской помощи. Под руководством Республиканского специализированного научно-практического кардиологического центра успешно функционируют специализированные кардиореанимационные отделения, проводятся тромболизис, стентирование, существуют и хорошо развиваются центры кардиореабилитации, а также областные и городские диспансеры, обеспечивающие длительное наблюдение за пациентами. К сожалению, пациенты с острым инсультом пока не имеют таких адекватных тактических возможностей. В остром периоде они лечатся в общих реанимационных отделениях, как правило, под руководством анестезиологов-реаниматологов. При Республиканском центре скорой

медицинской помощи фактически существуют нейрореанимационные подразделения, однако и в них работают в основном анестезиологи. В то время как во всем мире в первые 3-6 часов от начала инсульта выполняются такие вмешательства, как стентирование сонных артерий и тромбоэкстракция. У нас подобные процедуры при острых инсультах пока не применяются. В городских и областных больницах отсутствуют специализированные нейрореанимационные отделения, нет признанной специальности «нейрореаниматолог», а также специализированных диспансеров и центров нейрореабилитации. Между тем, именно своевременная и адекватная этиопатогенетическая терапия в острейший период значительно снижает потребность в длительной реабилитации. Государством непосредственно под чутким руководством Президента страны и Министерства здравоохранения Республики Узбекистан ведется целенаправленная работа в этом направлении. Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-254 от 19 августа 2025 года «О мерах по реализации проекта по созданию Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра неврологии и инсульта при участии Японского агентства международного сотрудничества (JICA)» утверждены конкретные положения. Постановление направлено на повышение эффективности оказания специализированной неврологической помощи населению, укрепление материально-технической базы медицинских и образовательных учреждений отрасли, оснащение их современным медицинским и диагностическим оборудованием. При этом определены конкретные сроки реализации проекта на 2025-2032 годы, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр неврологии и инсульта переименован в Национальный медицинский центр неврологии и нейрореабилитации. Министерство здравоохранения Республики Узбекистан при содействии JICA заключило договор сроком на один год в иностранной валюте с японской консалтинговой компанией «Yakuzemi Information Education Center» для привлечения группы японских специалистов. Помимо вышеперечисленного, при Ташкентском государственном медицинском университете открыта двухгодичная клиническая ординатура по специальности «нейрореаниматолог», а в перспективе планируется организация магистратуры.

От имени Министерства здравоохранения выражаю глубокую благодарность авторам, творческому коллективу, в частности редакторам и рецензентам, за вклад в развитие знаний о сосудистых заболеваниях. Уверен, что материалы, опубликованные в этом номере журнала, будут способствовать снижению бремени сосудистой патологии, в первую очередь острого инсульта и инфаркта миокарда, а также улучшению здоровья населения как нашей страны, так и всего мира.

Министр здравоохранения РУз
Асилбек Анварович Худояров

УДК: 615.322:582.736.3

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ И АНТИКОАГУЛЯЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА MEDICAGO SATIVA L. НА ТВИНОВОЙ МОДЕЛИ

Филатова А.В. - д.т.н., в.н.с.; **Выпова Н.Л.** - к.б.н., с.н.с.
Шомуротов Ш.А. - д.х.н., в.н.с.; **Джурабаев Д.Т.** - к.т.н., с.н.с.
Тураев А.С. - д.х.н., академик
Институт биоорганической химии им. А.С. Садыкова АН РУз (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Цель: *оценка биологической активности экстракта Medicago sativa L. на твиновой модели.* ***Материал и методы:*** *для эксперимента использовали надземную часть Medicago sativa L., произрастающей в горных районах Узбекистана. 25 г высушенной измельченной сухой массы травы Medicago sativa L. помещали в двугорлую колбу и заливали 500 мл дистиллированной воды, экстрагировали 1,5 ч при температуре 70ºС. Далее экстракт фильтровали. Проводили вторую ступень экстракции в тех же условиях в течение 45 минут, экстракты объединяли, испаряли на роторном испарителе и лиофильно высушивали.* ***Результаты:*** *Установлено, что сумма флавоноидов составляет 0,73±0,06 % на воздушно-сухое сырье, сумма антоцианидинов в сырье составляет 87±0,5% в пересчете на цианидина хлорид. При исследовании влияния Medicago sativa L. на липидный профиль крыс с твиновой моделью отмечено достоверное снижение по сравнению с контролем уровня триглициридов в 2,2 раза, общего холестерина – в 1,6 раза, липидов очень низкой плотности – в 2,2 раза, липидов низкой плотности – в 5,2 раза, коэффициента атерогенности холестерина – в 5,1 раза и увеличение липидов высокой плотности в 1,52 раза. При этом содержание общего белка и глюкозы достоверно не изменялось. Исследование влияния экстракта и препарата кардиомагнил на антитромботическую активность и скорость ингибирования сгустка у крыс при введении твина-80 показало достоверное уменьшение по отношению к интактным данным скорости ингибирования сгустка, которая составила в контроле 29%, на фоне Medicágo satíva – на 24%, на фоне препарата кардиомагнил – 27%. Данные коагулограммы показали, что на фоне экстракта Medicágo satíva протромбиновое время по сравнению с контролем увеличилось в 1,5 раза, активированное частичное тромбопластиновое время – в 2,1 раза, рекальцификация плазмы в 1,32 раза, содержание фибриногена снизилось в 1,56 раза.* ***Выводы:*** *экстракт Medicago sativa L. влиял на гиперкоагуляционное действие детергента Твина-80 как по внешнему свертыванию крови, так и по внутреннему пути свертывания крови.*

Ключевые слова: *общий холестерин, атеросклероз, твиновая модель, экстракт, люцерна, биохимия.*

MEDICAGO SATIVA L. EKSTRAKTINING GIPOLIPIDEMIK VA ANTIKOAGULYATSIYA FAOLLIGINI TVIN MODELI MISOLIDA O‘RGANISH

Filatova A.V. – t.f.d., k.i.x.; **Shomurotov Sh.A.** – k.f.d., k.i.x.
Vypova N.L. – b.f.n., y.i.x.; **Jurabayev D.T.** - t.f.d., y.i.x.
Turaev A.S. - k.f.d., akademik
A.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti, O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi (Toshkent, O‘zbekiston)

Abstrakt. Maqsad: *ERININ modelidan foydalanib Tibbiyotdango Sativa L. ekstrakti biologik faoliyatini baholash. Materiallar va usullar: tajriba uchun biz O'zbekistonning tog'li hududlarida o'sib borayotgan tibbiyotdan foydalanish uchun bizdan foydalandik. 25 g Quritilgan maydalangan quruq massasi ikki bo'yinli shisha ichiga joylashtirildi va 70ºS haroratda 1,5 soat davomida ekilgan 500 ml distillangan suv bilan to'ldirildi. Keyin ekstrakti filtrlandi. Chiqarishning ikkinchi bosqichi 45 daqiqa davomida o'tkazildi, ekstraktlar aylanma evakoratorda va muzlatgich quritilgan.* ***Natijalar:*** *Flanonoidlar miqdori havo quritilgan xom ashyolar miqdorida 0,73 ± 0,06%, siyohin xlorid nuqtai nazaridan antotomonininlar miqdori 87 ± 0,5% ni tashkil etdi. Trignitariyalar darajasida 1,6 baravar ko'p, juda past zichlikdagi lipidlar bilan taqqoslaganda, 2,2 baravar past, past zichlikning atterogenik koeffitsienti 5,2 baravar ko'p, past zichlikdagi lipidlar va yuqori zichlikdagi lipidlarning ko'payishi sezilarli darajada pasayish kuzatildi. 1,52 martaga. Shu bilan birga, oqsil va glyukoza umumiy tarkibi sezilarli darajada o'zgarmadi. Ajratish va preparatni quyma preparatning ta'sirini o'rganish va 10 yoshdagi kalamushni olish tezligini buzilmagan ma'lumotlarga nisbatan 29 foizni tashkil etdi, bu esa davolashda 29 foizi va 27 foizi Litiomarognynning orqa fonida. Koagulogramma ma'lumotlari shuni ko'rsatdiki, The Prrombom Sativa ekstrakti fonida, nazorat davriga nisbatan 1,5 baravar ko'paydi, qisman plazma qayta hisoblanishi 1,56 martaga kamaydi.* ***Xulosa:*** *Tibbiyotmo Sativa L. Ekstrakti, ekstin qon yostiqqa aylanishi va ichki qon yostiq yo'lida.*

Kalit so‘zlar: *umumiy xolesterin, ateroskleroz, tvin modeli, ekstrakt, lyutserna, biokimyo.*

STUDY OF THE HYPOLIPIDEMIC AND ANTICOAGULANT ACTIVITY OF MEDICAGO SATIVA L. EXTRACT ON THE TWEEN MODEL

Filatova A.V. - D.Sc. (Tech.), Senior Researcher
Shomurotov Sh.A. - D.Sc. (Chem.), Senior Researcher
Vypova N.L. - Ph.D. (Biol.), Researcher
Djurabayev D.T. - Ph.D. (Tech.), Researcher
Turaev A.S. - D.Sc. (Chem.), Academician
Institute of Bioorganic Chemistry named after A.S. Sadykov, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. Objective: *to evaluate the biological activity of Medicago sativa L. extract using the twin model. Material and methods: for the experiment we used the aerial part of Medicago sativa L., growing in the mountainous regions of Uzbekistan. 25 g of dried crushed dry mass of Medicago sativa L. herb was placed in a two-neck flask and filled with 500 ml of distilled water, extracted for 1.5 hours at a temperature of 70ºC. Next, the extract was filtered. The second stage of extraction was carried out under the same conditions for 45 minutes, the extracts were combined, evaporated on a rotary evaporator and freeze-dried.* ***Results:*** *It was found that the amount of flavonoids is 0.73±0.06% in air-dried raw materials, the amount of anthocyanidins in raw materials is 87±0.5% in terms of cyanidin chloride. When studying the effect of Medicago sativa L. on the lipid profile of rats with the twin model, a significant decrease was noted in comparison with the control in the level of triglycerides by 2.2 times, total cholesterol by 1.6 times, very low density lipids by 2.2 times, low density lipids by 5.2 times, the atherogenic coefficient of cholesterol by 5.1 times and an increase in high density lipids by 1.52 times. At the same time, the content of total protein and glucose did not change significantly. A study of the effect of the extract and the drug cardiomagnyl on antithrombotic activity and the rate of clot inhibition in rats with the introduction of Tween-80 showed a significant decrease in the rate of clot inhibition compared to intact data, which was 29% in the control, by 24% against the background of Medicágo sativa, and by 27% against the background of the drug cardiomagnyl. Coagulogram data showed that*

against the background of Medicágo sativa extract, prothrombin time compared to the control increased by 1.5 times, activated partial thromboplastin time by 2.1 times, plasma recalcification by 1.32 times, fibrinogen content decreased by 1.56 times. ***Conclusions:*** *Medicago sativa L. extract influenced the hypercoagulable effect of the detergent Tween-80 in both the extrinsic blood coagulation pathway and the intrinsic blood coagulation pathway.*

Keywords: *total cholesterol, atherosclerosis, Tween model, extract, alfalfa, biochemistry.*

В последние годы достигнуты большие успехи в области химии и фармакологии природных флавоноидов и тритерпеновых сапонинов, широко распространенных в растительном мире. Разнообразие химического строения и фармакологических свойств этих соединений представляет значительный интерес для дальнейшего поиска новых сырьевых источников указанных групп соединений. Этот интерес обусловлен их выраженным гипохолестеринемическим, антигипертензивным, гепатотропным, гипогликемическим, противовоспалительным, сосудоукрепляющим действием. Проведенные Институтом биоорганической химии АН РУз (ИБОХ АН РУз) химические исследования видов рода люцерна, произрастающей в горных районах Узбекистана, указывают на содержание в них некоторых групп флавоноидов, белков, аминокислот, минеральных веществ, липидов, стеринов, свободных жирных кислот, пигментов, восков, фосфолипидов, ди- и триацилглицидов.

Выбранный объект исследования *Medicago sativa* L. содержит различные биологически активных веществ, совокупность которых обусловливает не только питательную (кормовую) ценность сырья, но и может быть использована как сырьевой источник для получения лечебно-профилактических средств. Поэтому нами проведено химическое изучение основных групп биологически активных соединений, в том числе флавоноидов (флавоны, флавонолы, изофлавоны, куместролы, антоцианидины), оксикоричных кислот, тритерпеновых сапонинов, пектиновых веществ, витаминов, аминокислот.

Источником флавоноидов являются растительные экстракты [1-5], в частности экстракт *Medicago sativa* L. Способность выполнять функцию антиокислителей в клетках живого организма позволяет указывает на высокий потенциал флавоноидов как биологически активных соединений, что представляет интерес для многих исследователей, работающих в области разработки функциональных лекарственных препаратов [6,7]. Разнообразный химический состав данного растения обусловливает и широкий спектр его биологического действия. *Medicago sativa* L. используют для лечения атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний сосудов головного мозга, острого и хронического цистита, артрита, ревматизма, гипертонической болезни и др. [8]. *Medicago sativa* L. семейства бобовых (Fabaceae) содержит большое количество белка, аминокислот (лизин, фенилаланин, изолейцин, метионин, валин, лейцин, треонин, триптофан, серин, глицин, гистидин, аспарагиновую и глутаминовую кислоты, тирозин, аргинин, аланин), β-каротин, хлорофилл, витамины группы Д, группы В (B_l, B_2, B_{12}), группы Е, ряд протеолитических ферментов, которые расщепляют белки и изофлавоноиды, за счет чего проявляет широкий спектр фармакологического действия: понижает уровень холестерина и липидов в крови, способствует заживлению эрозий, язв, открытых ран, рекомендуется при атеросклерозе, авитаминозе, заболеваниях сосудов головного мозга, гипертонической болезни [9-11]. Благодаря этому экстракт *Medicago sativa* L. является перспективным источником получения новых лекарственных средств и биологически активных добавок.

Цель исследования.

Оценка биологической активности экстракта *Medicago sativa* L. на твиновой модели.

Материал и методы.

Для эксперимента использовали надземную часть *Medicago sativa* L., произрастающей в горных районах Узбекистана.

Получение экстракта. 25 г высушенной измельченной сухой массы травы *Medicago sativa* L. помещали в двугорлую колбу и заливали 500 мл дистиллированной воды, экстрагировали 1,5 ч при температуре 70ºС. Далее экстракт фильтровали. Проводили вторую ступень экстракции в тех же условиях в течение 45 минут, экстракты объединяли, испаряли на роторном испарителе и лиофильно высушивали.

Химическое изучение биологически активных веществ Medicago sativa L. Сумму флавоноидов получали путем экстрагирования воздушно-сухого сырья травы *Medicago sativa* L. 70% этанолом. Далее вытяжку использовали для выделения индивидуальных флавоноидных соединений при помощи препаративной хроматографии на бумаге (БХ) и хроматографии на колонке с полиамидным сорбентом. Идентификацию выделенных соединений осуществляли путем сравнения со стандартными образцами; по температурам плавления; величинам удельного вращения; по данным ИК- и УФ-спектрофотометрии. Углеводные заместители после кислотного гидролиза гликозида определяли БХ в присутствии стандартных образцов. Определение содержания суммы флавоноидов в траве люцерны посевной проводили спектрофотометрически в пересчете на рабочий стандартныйо образеца рутина с применением реакции комплексообразования с алюминия хлоридом [12].

Для количественного определения антоцианидинов в траве люцерны посевной использовали метод УФ-спектрофотометрии.

Исследование гиполипидемической и антикоагуляционной активности экстракта на крысах на твиновой модели. В качестве препарата сравнения использовали препарат кардиомагнил, содержащий 75 мг ацетилсалициловой кислоты и 15,2 мг магния хлорида (ООО «Такеда Фармасьютикалс», Россия).

Экспериментальные исследования проводили на 40 белых беспородных крысах-самцах с исходной массой 300-390 г на базе вивария и лаборатории фармакологии ИБОХ АН РУз. Животные содержались в стандартных условиях вивария. До начала эксперимента все животные получали сбалансированный стандартный рацион.

Твиновую модель гиперлипидемии (ГЛП) создавали с помощью однократного внутрибрюшинного введения детергента твин-80 в дозе 200 мг/кг, что приводило к быстрому (через 8-10 ч) увеличению уровня липидов в крови (особенно триглицеридов).

Далее исследуемые вещества (выделенные экстракты) вводили перорально, одновременно с твином в течение 5 дней. Кровь получали у голодавших животных. Созданную модель экспериментальной гиперлипидемии у животных использовали для изучения гиполипидемических свойств экстракта Medicago sativa L.

Животным с ГЛП (5 крыс) в лечебно-профилактическом режиме один раз в сутки перорально вводили исследуемые вещества в дозе 5 мг/кг. Длительность эксперимента составляла 5 дней. Контрольная группа была представлена 5 крысами с индуцированной гиперлипидемией. Интактную группу составили 5 здоровых крыс, находящихся в стандартных условиях вивария. На 6-е сутки животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом. Осуществляли забор крови из подвздошной артерии.

Для изучения антитромботической активности по 0,5 мл крови на цитрате 1:9 перемешивали и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут.

Показатели липидного профиля: триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХ), липиды высокой плотности (ЛПВП), липиды низкой плотности (ЛПНП), а также общий белок, глюкозу, исследовали на биохимическом анализаторе с помощью наборов фирмы CYPESS DIAGNOSTICS (Германия). Содержание холестерина

липопротеидов очень низкой плотности (ЛОПНП) и коэффициент атерогенности холестерина (КАхс) рассчитывали по формуле Фридвальда: КАхс = ОХС – ЛПВП/ЛПВП, ЛПОНП = ТГ/5.

Показатели коагулограммы: протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), рекальцификацию плазмы (РП), тромбиновое время (ТВ), фибриноген (Ф), исследовали на коагулометре (Германия) с помощью наборов фирмы CYPRESS DIAGNOSTICS (Германия).

Для определения антитромботической активности (АА, О.Е.) свежие тромбы (50 мкл) заливали 0,5 мл физраствора и ставили в термостат при 37ºС. Через 1 ч измеряли АА по изменению окраски, адсорбции супернатанта (сгусток + физраствор) на спектрофотометре Shimadzu UV-1700 (PharmaSpec) при максимальной длине волны поглощения 410 нм и 22-24ºС:

$$АА = \frac{\text{окраска супернатанта опыта}}{\text{окраска супернатанта контроля}}$$

После инкубации повторно образовавшийся сгусток взвешивали. Плотность сгустка представлялась как масса оставшегося сгустка (мг). Скорость ингибирования или индуцирования сгустка (СИС, %) рассчитывали следующим образом:

$$СИС = \frac{\text{масса сгустка контроля} - \text{масса сгустка опыта}}{\text{масса сгустка контроля}} \times 100$$

Уровень артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) при воспроизведении твиновой модели определяли на задней лапке животного. Артериальное давление и частоту сердечных сокращений измеряли с помощью автоматического тонометра LD 8 (Германия)

Полученные данные обрабатывали статистически с применением программ Microsoft Office Excel, Biostat 4.03.

Результаты исследований

Полученный сухой экстракт представляет собой порошок от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с приятным специфическим запахом, горьким вкусом, хорошо растворимый в воде, водных растворах спирта, плохо растворимый в этаноле, нерастворимый в органических растворителях эфире, хлороформе, бензоле.

В результате хроматографического и химического исследований установлено наличие в нем фенольных соединений – гидроксикоричных кислот, кумаринов, эуфлавоноидов, изофлавоноидов и дубильных веществ конденсированной природы (табл. 1).

Таблица 1.

Физико-химические характеристики флавоноидных соединений, выделенных из *Medicago sativa L.*

Название эмпирическое	Название рациональное	$T_{пл}$, ºС	УФ-спектр, λ_{max}, нм	$[\alpha]_D^{20}$
-	7,4'-диоксифлавон	316-317	329, 253, 225 пл.	
-	7,3',4'-триоксифлавон	319-321	340, 310, 250, 234	
	5,7,4'-триокси-3',5'-диметокси- флавон	270-272	342, 272	

Кверцетин	3,5,7,3',4'-пентаоксифлавон	310-312	372, 256, 264 пл.	
Гиперозид	5,7,3',4'- тетраокси -3-О-β-D- галактопиранозид флавона	237-239	362, 255, 265 пл.	-36,4°
Рутин	5,7,3’,4'-тетраокси-3-О-β-рутинозид флавона	194-196	354, 256, 264 пл.	-31,5°
Дайдзеин	7,4'-диоксиизофлавон	318-319	302 пл., 250	
Формононетин	7-окси-4'-метоксиизофлавон	255-257	311 пл., 250	
Биоханин А	5,7-диокси-4'-метоксиизофлавон	212-214	327 пл., 263	
Генистеин	5,7,4'-триоксиизофлавон	290-291	325 пл., 262	
Дайдзин	4'-окси -7-О-β-D-глюкопиранозид изофлавона	235-236	313 пл., 258	-35,6°
Ононин	4'-метокси-7-О-β-D-глюкопиранозид изофлавона	210-212	301 пл., 260	-25,3°
Генистин	5,4'-диокси-7-О-β-D- глюкопиранозид изофлавона	255-256	330 пл., 263	-22,3°
Куместрол	7,12-диоксикуместан	383-386	343, 303, 243	
12-метокси-куместрол	7-окси-12-метоксикуместан	330-333	342, 302, 242	
11-метокси-куместрол	7,12-диокси-11-метоксикуместан	327-329	351, 307, 248	
Цианидина-3-глюкозид	5,7,3',4'-тетраокси-3-глюкозид антоцианидина	194-196	523, 274	
Дельфинидина-3-глюкозид	5,7,3',4',5'-пентаокси-3-глюкозид антоцианидина	182-184	534, 276	

В результате проведенных исследований в траве люцерны посевной было идентифицировано 18 соединений, в том числе флавоны; флавонолы – кверцетин и его 3-гликозиды; изофлавоны – дайдзеин, формононетин, генистеин и биоханин А; производные куместана и антоцианидина – цианидина-3-глюкозид и дельфинидина-3-глюкозид.

Вещества фенольной природы (суммарное содержание в траве люцерны посевной 3,49%): гидроксикоричные кислоты (1,37±0,03%) – изофлавоноиды (0,71±0,03%) – даидзеин, формононетин, генистеин и биоханин А; полифенолы (1,41±0,05%). Содержание фенольных соединений в сухом экстракте *Medicago sativa* L. составляет 10,4±0,4%. С помощью автоматического аминокислотного анализатора в траве установили наличие 16 аминокислот, в том числе 9 незаменимых.

Далее была исследована гиполипидемическая и антикоагуляционная активность экстракта *Medicago sativa* L. на твиновой модели. Проведенные исследования позволили констатировать, что после затравки твином-80 у опытных животных проявлялись признаки атеросклероза: гиперлипидемии, гиперкоагуляции, наличие воспалительных процессов в стенках артериальной и брюшной аорты и бляшек.

В таблице 2 приведены данные электрокардиограммы ЭКГ и ЧСС, из которых видно, что при введении твина-80 ЧСС увеличилась соответственно в 1,22 и 1,27 раза.

Таблица 2.

Показатели ТЭГ-модели атеросклероза

Показатель ТЭГ	Исходные данные	Время исследования, день	
		5-й	10-й
ЧСС, УВМ	188±16	229±18	239±20
Р, мс	112,3±10,0	38,3±2,6	61,5±4,3
ЧП, мс	129,3±11,0	54,5±4,2	85,7±6,8
QRS	77,3±6,0	87,3±7,0	98,3±8,7
QT/QTc	300±20/502±44	157±14/318±28	196±18/392±24
P/QRS/T	144,5/89,0/61,0	60,5/59,0/114,0	76,7/116,0/24,0

Примечание. ** – p<0,01 по отношению к исходуЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин); Р – продолжительность зубца Р (мс); ЧП – продолжительность интервала PQ (мс); QRS – продолжительность комплекса QRS (мс); QT/QTc – продолжительность интервала QT и его коррекция (QTc) (мс); P/QRS/T – амплитуды зубцов P, QRS и T соответственно, мкВ.*

Данные о влиянии детергента твина-80 (контроль) на 6-е сутки после однократного внутрибрюшинного введения на липидный профиль крыс приведены в таблице 3. Как видно из таблицы, уровень ТГ увеличился в 3,4 раза (p<0,01), ОХ – в 1,47 раза (p<0,01), ЛОПНП – в 3,4 раза, ЛПНП – в 5,2 раза, КАхс – в 3,3 раза, содержанпие ЛПВП по сравнению с таковым у интактных животных снизилось в 1,28 раза. Кроме того, содержание глюкозы возросло в 1,36 раза. При этом уровень общего белка достоверно не изменялся.

При исследовании влияния *Medicago sativa* L. на липидный профиль крыс с твиновой моделью отмечалось достоверное снижение по сравнению с контролем уровня ТГ в 2,2 раза, ОХ – в 1,6 раза, ЛОПНП – в 2,2 раза, ЛПНП – в 5,2 раза, КАхс – в 5,1 раза и увеличение ЛПВП в 1,52 раза. При этом показатели общего белка и глюкозы достоверно не изменились.

При исследовании препарата сравнения кардиомагнил на липидный профиль крыс с твиновой моделью зарегистрировано достоверное снижение по сравнению с контролем уровня ОХ в 1,6 раза, ТГ – в 3,9 раза, ЛОПНП – в 3,9 раза, ЛПНП – в 4,2 раза, КАхс – в 1,9 и увеличение ЛПВП в 1,64 раза. При этом уровень общего белка увеличился в 1,29 раза, а содержание глюкозы уменьшилось в 1,22 (табл. 3).

Таблица 3.

Биохимические показатели крови крыс при введении твина-80 при лечебно-профилактическом применении экстракта *Medicago sativa* L. и препарата кардиомагнил, M±m, n=6

Показатель	Интактный показатель	Контроль	*Medicago sativa* L., 25 мг/кг	Кардиомагнил
Общий белок, г/л	62,5±4,2	62,5±4,8	77,5±6,4	80,0±7,4
Глюкоза,	4,5±0,36	6,1±0,44	5,3±0,46	5,0±0,41
ТГ, ммоль/л	0,9±0,08	3,1±0,28*	1,4±0,12	0,79±0,08
ЛОПНП, ммоль/л	0,18±0,014	0,62±0,05	0,28±0,02	0,16±0,01
ОХ, ммоль/л	1,5±0,14	2,2±0,18	1,36±1,12	1,37±1,12
ЛПНП, ммоль/л	0,47±0,035	1,10±0,10	0,21±0,02	0,26±0,02
ЛПВП, ммоль/л	0,75±0,06	0,58±0,05	0,88±0,07	0,95±0,08
КАхс = ОХ – ПВП/ЛПВП	0,85±0,07	2,8±0,24	0,55±0,04	0,44±0,03

Примечание. ** – p<0,01 по отношению к исходу; ** – p<0,01 по сравнению с контролем.*

Данные о влиянии экстракта и препарата кардиомагнил на антитромботическую активность и скорость ингибирования сгустка у крыс при введении твина-80 представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Антитромботическая активность и скорость ингибирования сгустка крыс при введении твина-80 на фоне экстракта Medicago sativa L. и препарата кардиомагнил, M±m, n=6

Показатель	Интактные данные	Контроль	*Medicago sativa* L., 25 мг/кг	Кардиомагнил, 25 мг/кг
Окраска супернатанта 410 нм, О.Е.	0,235±0,03	0,453±0,036	0,518±0,048	0,553±0,047
А.А., О.Е.		1,9	2,2	2,4
Масса сгустка, мг	20,0±1,4	13,5±1,2*	14,5±1,2	16,8±1,1*
СИС, %		29	24	27

***Примечание.** * – p<0,01 по отношению к исходу; ** – p<0,01 по сравнению с контролем.*

Введение твина-80 крысам на 6-е сутки эксперимента у животных контрольной группы на фоне экстракта *Medicago sativa* L. и препарата кардиомагнил привело к увеличению окраски супернатанта и антитромботической активности соответственно в 1,9, 2,2 и 2,4 раза. Масса сгустков достоверно уменьшилась по сравнению с интактными данными, соответственно скорость ингибирования сгустка в контроле составила 29%, на фоне *Medicago sativa* L. – 24%, на фоне препарата кардиомагнил – 27%.

Данные коагулограммы (табл. 5), показали, что при введении твина-80 в контрольной группе ПВ сократилось в 1,37 раза (p=0.001), АЧТВ – в 1,14 раза по отношению к исходу. Достоверное укорочение ПВ и АЧТВ свидетельствует о повышении свертываемости (гиперкоагуляции) по внешнему пути свертывания крови. Время РП в наибольшей степени отражают дефицит факторов, участвующих во внутреннем механизме образования протромбиназы, а также количество фибриногена, тромбоцитов и их функциональной активности. Время РП через 1 месяц затравки по сравнению с исходными данными сократилось в 1,31 раза (p=0.001).

ТВ характеризует течение последней фазы свертывания крови и зависит от содержания фибриногена и ингибиторов, блокирующих действие тромбина и превращение фибриногена в фибрин. ТВ в контрольной группе животных сократилось в 1,51 раза (p=0.001).

Таблица 5.

Антитромботическая активность и скорость ингибирования сгустка крыс при введении твина-80 на фоне экстракта *Medicago sativa* L. и препарата кардиомагнил, M±m, n=6

Показатель	Интактные данные	Контроль	*Medicago sativa* L., 25 мг/кг	Кардиомагнил, 25 мг/кг
ПВ, с	20,2±1,8	14,7±1,2	21,3±1,9	18,5±1,6
АЧТВ, с	20,1±2,4	25,2±2,1	52,0±4,4	64,1±5,4

РП, с	80,6±7,6	75,3±5,6	99,0±9,4	95,6±7,3
ТВ, с	12,4±1,1	8,2±0,6	9,3±0,7	76,9±5,8
Фибриноген, мг/дл	495,3±36,0	906,7±36,0	580,6±37,0	448,4±31,0
Тромбоциты, 10^9/л	506,6±34,0	400,6±30,0	502,6±34,0	450,0±36,0

Примечание. ** – p<0,01 по отношению к исходу; ** – p<0,01 по отношению к контролю.*

Повышение концентрации фибриногена наблюдается при обширных воспалительных процессах. По-видимому, это является защитной функцией организма, направленной на ограничения пораженного участка. Проведенные исследования показали, что содержание фибриногена у животных контрольной группы увеличилось в 1,83 раза (p=0.001) по отношению к исходу, что свидетельствует не только о гиперкоагуляции, но и о наличии обширного воспалительного процесса.

На фоне экстракта *Medicago sativa* L. наблюдалось увеличение ПВ по сравнению с контролем в 1,5 раза, АЧТВ – в 2,1 раза, РП – в 1,32 раза, содержание фибриногена сократилось в 1,56 раза. ТВ и содержание тромбоцитов изменялись недостоверно.

На фоне препарата сравнения кардиомагнила ПВ по сравнению с контролем увеличилось в 1,25 раза, АЧТВ – в 2,5 раза, РП – в 1,27 раза, ТВ – в 9,4 раза, содержание фибриногена снизилось в 2,0 раза, а содержание тромбоцитов изменялось недостоверно.

Таким образом, лечебно-профилактическое действие экстракта *Medicago sativa* L. у крыс с ГЛП приводило к восстановлению до нормы или небольшому снижению ниже нормы ОХ, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП, повышению ЛПВП. При этом КАхс был ниже нормы в 2 раза. Экстракт *Medicago sativa* L. снимал гиперкоагуляционное действие детергента твина-80, влияя в основном на внутренний путь свертывания крови (АЧТВ и содержание фириногена), являясь ингибитором тромбина. При этом его антитромботическая активность составила 2,4 О.Е., а скорость ингибирования сгустка по отношению к контрольной группе животных – 27%.

Выводы:

1. Проведено исследование химического состава экстракта *Medicago sativa* L. Установлено наличие 25 соединений различных групп биологически активных веществ, которые представлены флавоноидами, фенолокислотами, тритерпеновыми сапонинами и др.

2. При проведении количественного анализа некоторых биологически активных веществ установлено, что сумма флавоноидов составляет 0,73±0,06% на воздушно-сухое сырье, сумма антоцианидинов в сырье – 87±0,5 мг% в пересчете на цианидина хлорид.

3. Гиполипидемическая и антикоагуляционная активность экстракта *Medicago sativa* L. исследована на твиновой модели. При исследовании влияния экстракта *Medicago sativa* L. на липидный профиль крыс с твиновой моделью отмечалось достоверное снижение по сравнению с контролем уровня ТГ, ЛОПНП, КАхс и увеличение ЛПВП, при этом содержание общего белка и глюкозы достоверно не изменялось. Данные коагулограммы показали, что на фоне экстракта *Medicago sativa* L. животных ПВ, АЧТВ, РП увеличилось, а содержание фибриногена уменьшилось.

4. Лечебно-профилактическое действие экстракта *Medicago sativa* L. у крыс с ГЛП проявлялось в снижении уровня ОХ до нормы и ЛПОНП и КАхс ниже нормы. Экстракт *Medicago sativa* L. влиял на гиперкоагуляционное действие детергента Твина-80 как по внешнему (ПВ, РП) свертыванию крови, так и по внутреннему пути свертывания крови (АЧТВ, Ф).

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Т.Н. // Товаровед прод. товаров. – 2013. – №7. – С. 14-18.

2. Егорова Е.Ю. // Хран. и перераб. сельхозсырья. – 2012. – №5. – С. 12-15.

3. Голуб О.В. // Вестн. Сибирского ун-та потреб. кооперации. – 2014. – №4. – С. 9-11.

4. Бакин И.А. // Вестн. Красноярского ГАУ. – 2015. – №12. – С. 91-95.

5. Тараховский Ю.А., Ким Ю.С., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. // Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. – Пущино: Synchrobook, 2013. – 310 с.

6. Барабой Б.А. // Biotechnol. Acta. – 2008. – №3. – С. 25-36.

7. Booyse F.M., Pan W., Grenett H.E. // Ann. Epidemiol. – 2007. – №7. – P. 24-31.

8. Ковалев С.В., Еременко Р.Ф., Малоштан Л.М. // Фармаком. – 2008. – №4. – С. 35-38.

9. Stochmal A., Piacente S., Pizza C. et al. // J. Agric Food Chem. – 2001. – Vol. 49, №2. – P. 753-758.

10. Stochmal A., Simonet A.M., Macias F.A., Oleszek W. // J. Agric Food Chem. – 2001. – Vol. 49, №11. – P. 5310-5314.

11. Timbekova A. E. // Adv. Exp. Med. Biol. – 1996. – Vol. 405. – P. 171-182.

12. Государственная фармакопея РФ. XV изд-е. – М., 2023.

УДК: 616.13-004.6:615.3

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОТИВ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Шомуротов Ш.А., Филатова А.В., Мамадрахимов А.А., Джурабаев Дж.Т., Тураев А.С.
Институт биоорганической химии, (Ташкент, Узбекистан)
Асадуллаев М.М.
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Представлен комплексный научный обзор современных подходов к таргетной доставке лекарственных средств для терапии атеросклероза. Рассматриваются основные молекулярные мишени (CD44, LOX-1, VCAM-1, CD47), используемые в разработке таргетных препаратов, а также типы наноматериалов-носителей (липосомы, полимерные и биомиметические наночастицы, сферические нуклеиновые кислоты), обеспечивающих селективную и эффективную доставку фармакологических агентов. Подробно освещаются механизмы действия инновационных платформ – подавление воспаления, снижение окислительного стресса, активация эфероцитоза, стабилизация фиброзной капсулы бляшки – и их преимущества по сравнению с традиционной фармакотерапией. Обсуждаются основные ограничения, технологические и биологические барьеры внедрения, а также перспективы развития персонализированной нанотерапии атеросклероза.*

Ключевые слова: *атеросклероз, бляшка, таргетные препараты, молекулярные мишени, наночастицы, липосомы.*

ATEROSKLEROTIK BLYASHKALARGA QARSHI TARGETLANGAN PREPARATLAR: TA'SIR MEXANIZMI VA ISTIQBOLLAR

Shomurotov Sh.A., Filatova A.V., Mamadraximov A.A., Juraboyev J.T., Turaev A.S.
Bioorganik kimyo institute (Toshkent, O‘zbekiston)
Asadullaev M.M.
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Mazkur maqolada ateroskleroz terapiyasi uchun dori vositalarini targetlangan yetkazib berishning zamonaviy yondashuvlariga oid mukammal ilmiy sharh taqdim etilgan. Targetlangan preparatlar yaratishda qo‘llaniladigan asosiy molekulyar nishonlar (CD44, LOX-1, VCAM-1, CD47), shuningdek, farmakologik agentlarni selektiv va samarali yetkazib berishni ta’minlovchi nanomaterial-nosiyalar turlari (liposomalar, polimer va biomimetik nanochastichalar, sferik nuklein kislotalar) ko‘rib chiqilgan. Innovatsion platformalarning ta’sir mexanizmlari — yallig‘lanishni susaytirish, oksidlanish stressini kamaytirish, efferotsitozni faollashtirish, blyashkaning fibroz qobig‘ini barqarorlashtirish — va ularning an’anaviy farmakoterapiyaga nisbatan afzalliklari batafsil yoritilgan. Joriy etishdagi asosiy cheklovlar, texnologik va biologik to‘siqlar, shuningdek, aterosklerozning personallashtirilgan nanoterapiyasini rivojlantirish istiqbollari muhokama qilingan.*

Kalit so‘zlar: *ateroskleroz, blyashka, targetlangan preparatlar, molekulyar nishonlar, nanochastichalar, liposomalar.*

TARGETED DRUGS AGAINST ATHEROSCLEROTIC PLAQUES: MECHANISM OF ACTION AND PROSPECTS

Shomurotov Sh.A., Filatova A.V., Mamadrokhimov A.A., Djurabayev J.T., Turaev A.S.
Institute of Bioorganic Chemistry (Tashkent, Uzbekistan)
Asadullaev M.M.
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *This article provides a comprehensive scientific review of modern approaches to targeted drug delivery for the treatment of atherosclerosis. The main molecular targets (CD44, LOX-1, VCAM-1, CD47) used in the development of targeted drugs, as well as types of nanomaterial carriers (liposomes, polymeric and biomimetic nanoparticles, spherical nucleic acids) that enable selective and efficient delivery of pharmacological agents, are discussed. The mechanisms of action of innovative platforms – suppression of inflammation, reduction of oxidative stress, activation of efferocytosis, stabilization of the plaque's fibrous cap – are thoroughly described, along with their advantages over traditional pharmacotherapy. The main limitations, technological and biological barriers to implementation, as well as the prospects for the development of personalized nanotherapy for atherosclerosis, are discussed.*

Keywords: *atherosclerosis, plaque, targeted drugs, molecular targets, nanoparticles, liposomes.*

Атеросклероз является одной из ведущих причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания, связанные с атеросклерозом, ежегодно уносят более 17 млн жизней. Традиционные подходы к лечению включают в себя применение статинов, ингибиторов АПФ, антитромботических препаратов и изменение образа жизни. Несмотря на эффективность таких стратегий, у них сохраняются ограничения, связанные с системным действием, побочными эффектами и неспособностью избирательно воздействовать на патологически изменённые участки сосудов.

Развитие технологий направленной (таргетной) доставки лекарств открыло новые горизонты в терапии атеросклероза. Основная идея заключается в том, чтобы доставить лекарственное вещество непосредственно в атеросклеротическую бляшку, минуя здоровые ткани, тем самым усилив эффективность и снизив системную токсичность. Такие препараты могут быть загружены в наночастицы, липосомы, полимерные носители и биомиметические платформы, нацеленные на специфические молекулы, экспрессируемые в бляшке.

Настоящая статья обобщает новейшие достижения в области разработки и применения таргетных препаратов, направленных на атеросклеротические бляшки. Особое внимание уделено молекулярным и клеточным мишеням, механизмам действия нанотерапевтических систем, их клиническому потенциалу, а также существующим проблемам и будущим направлениям исследований.

1. Современное понимание патогенеза атеросклероза. Атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание артерий, характеризующееся накоплением липидов, воспалительных клеток и соединительной ткани в интиме сосудов, что приводит к образованию атеросклеротической бляшки (рис. 1). Процесс начинается с эндотелиальной дисфункции, индуцированной окисленным липопротеином низкой плотности (oxLDL), гипертонией, курением и другими факторами риска.

На ранних стадиях развития бляшки происходит рекрутирование моноцитов из крови, их дифференцировка в макрофаги и последующее поглощение oxLDL с образованием пенистых клеток. В результате – формирование липидного ядра, воспалительный каскад, активируемый цитокинами (ИЛ-1β, TNF-α) и ферментами (MMP-2, MMP-9), приводящий к разрушению фиброзной капсулы и нестабильности бляшки.

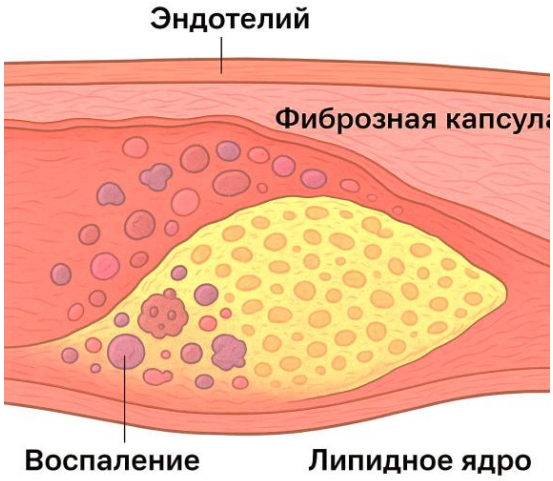


Рис. 1. Строение бляшки: эндотелий, липидное ядро, воспаление.

Ключевыми клеточными мишенями, участвующими в развитии и прогрессировании атеросклеротических бляшек, являются различные типы клеток.

Макрофаги, ключевые клетки врождённого иммунитета, способствующие развитию воспалительной реакции в бляшке и секретирующие металлопротеиназы, цитокины и другие биологически активные молекулы, способствующие деградации матрикса и нестабильности бляшки.

Гладкомышечные клетки (SMC), играющие ключевую роль в синтезе компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген, тем самым обеспечивая механическую стабильность и прочность фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки.

Эндотелиальные клетки, формирующие внутренний слой сосудистой стенки, регулирующие сосудистую проницаемость, проникновение липопротеинов, а также участвующие в активации воспалительных процессов и экспрессии молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1).

Некротическое ядро, представленное скоплением омертвевших клеток, липидов и клеточного детрита, является источником хронического воспаления, усиливает иммунную инфильтрацию и способствует нестабильности атеросклеротической бляшки (рис. 2).

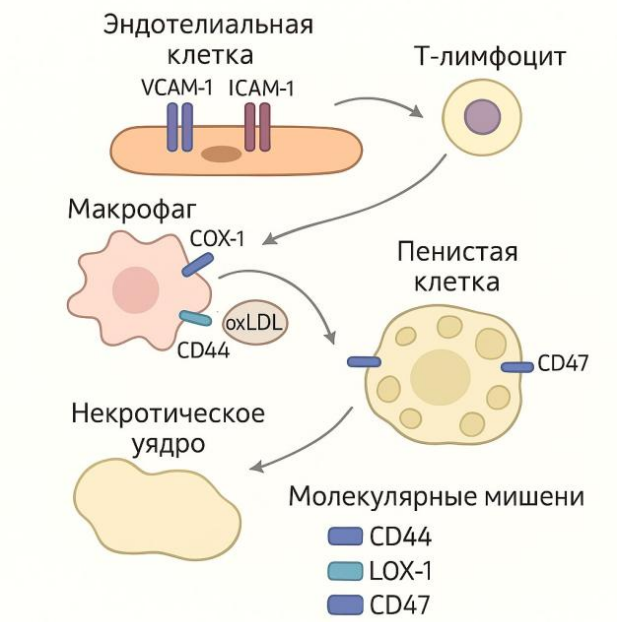


Рис. 2. Взаимодействие клеток бляшки и молекулярные мишени.

На молекулярном уровне ключевую роль играют рецепторы и сигнальные молекулы, участвующие в воспалении, адгезии и эндоцитозе: CD44 (рецептор гиалуроновой кислоты), LOX-1 (рецептор окисленного LDL), VCAM-1 и ICAM-1 (молекулы клеточной адгезии), Toll-подобные рецепторы (TLR) (сенсоры патогенов и эндогенных опасных сигналов) и другие, экспрессируемые в бляшке и вовлечённые в её прогрессирование.

На основании вышеописанных процессовпотенциальные терапевтические мишени при атеросклерозе можно классифицировать следующим образом:

– поверхностные рецепторы воспалённых клеток (например, CD44);

– маркеры активации эндотелия (VCAM-1);

– факторы, участвующие в утилизации oxLDL (LOX-1);

– продукты воспаления (цитокины, реактивные формы кислорода – ROS, MMP).

Исходя из представленного патогенеза, эффективная стратегия терапии атеросклероза должна быть комплексной и одновременно обеспечивать следующие ключевые направления воздействия:

1. Прицельную транспортировку фармакологически активных веществ непосредственно к воспалённым участкам сосудистой стенки с минимизацией воздействия на здоровые ткани;

2. Модуляцию воспалительного ответа и снижение уровня окислительного стресса посредством подавления экспрессии провоспалительных цитокинов, ингибирования активности транскрипционных факторов (например, NF-κB), а также нейтрализации ROS;

3. Стимуляцию эфероцитоза – активного удаления пенистых клеток и компонентов некротического ядра макрофагами, что способствует снижению воспаления, санации бляшки и восстановлению гомеостаза;

4. Укрепление фиброзной капсулы за счёт стимуляции синтеза коллагена гладкомышечными клетками, ингибирования активности матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9), а также подавления апоптоза клеток, формирующих структурный каркас бляшки.

2. Принципы таргетной доставки лекарств

2.1. Общие концепции

Таргетная доставка – это подход в фармакотерапии, при котором лекарственное средство направляется к специфическим клеточным мишеням или патологическим очагам, обходя при этом здоровые ткани и минимизируя побочные эффекты. В её основе лежит использование многофункциональных носителей, на поверхности которых закреплены молекулы-«адресаты» (лигандные компоненты), обеспечивающие селективное связывание с рецепторами, гиперэкспрессируемыми на поверхности целевых клеток, таких как воспалённые макрофаги, эндотелиальные клетки или пенистые клетки в атеросклеротической бляшке.

Существует два основных механизма:

- Пассивный таргетинг реализуется благодаря эффекту повышенной проницаемости и задержки (EPR – Enhanced Permeability and Retention), характерному для воспалённых и опухолевых тканей. В условиях хронического воспаления сосудистая стенка становится более проницаемой, что позволяет наночастицам накапливаться в зоне атеросклеротической бляшки без необходимости специфического взаимодействия с рецепторами.

- Активный таргетинг основан на использовании лигандов (моноклональные антитела, пептиды, олигосахариды, гиалуроновая кислота и др.), способных селективно связываться с рецепторами, гиперэкспрессируемыми на поверхности воспалённых или повреждённых клеток, таких как CD44, LOX-1, VCAM-1. Этот механизм обеспечивает высокую избирательность и способствует внутреннему захвату нанопрепарата целевой клеткой (эндоцитозом) (рис. 3).

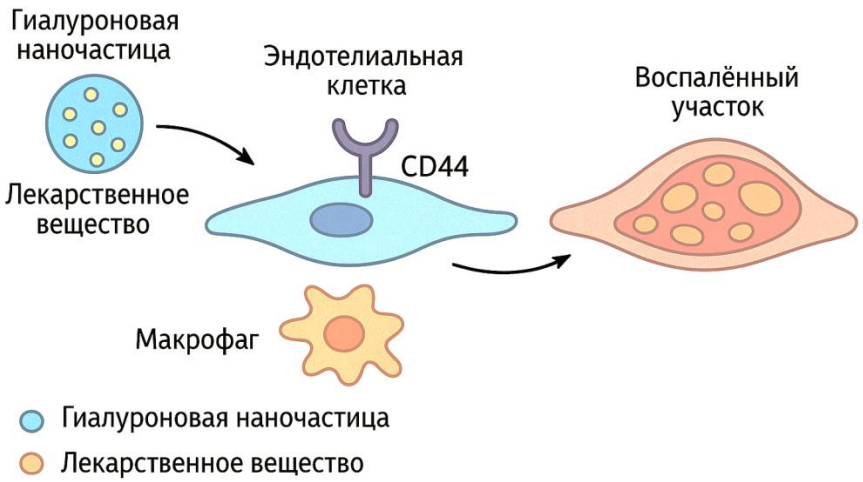


Рис. 3. Механизм адресной доставки через рецептор CD44.

2.2. Наноструктурированные носители

Современные носители лекарственных препаратов для таргетной терапии атеросклероза можно классифицировать по типу структурной организации, биологической совместимости и направленности на следующие категории:

1. **Липосомальные носители** – сферические структуры с липидным бислоем, способные инкапсулировать и доставлять гидрофильные и гидрофобные лекарственные молекулы, обеспечивая их контролируемый релиз и биосовместимость.

2. **Полимерные наночастицы** – частицы, полученные из биосовместимых и биоразлагаемых полимеров (например, поли(молочная-ко-гликолевая кислота) PLGA, хитозан, полиэтиленгликоль – PEG), обеспечивающие длительное высвобождение препаратов, защиту от ферментативного разрушения и минимизацию иммунного ответа.

3. **Сферические нуклеиновые кислоты (SNA)** – наноструктуры, характеризующиеся наличием центрального ядра (золото, кремний), покрытого радиально ориентированными олигонуклеотидами (ДНК или РНК), обеспечивающие эффективную клеточную интернализацию, генную регуляцию и подавление экспрессии патологических белков и рецепторов.

4. **Биомиметические наночастицы** – наноплатформы, покрытые естественными клеточными мембранами (например, мембранами тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов), способные избегать иммунной системы, увеличивая селективность и биодоступность доставляемых на патологические участки сосудистой стенки препаратов.

5. **Гибридные наноплатформы** – комбинированные структуры, включающие несколько функциональных элементов из перечисленных выше классов, с возможностью «умного» (триггерного) релиза лекарственного вещества под действием внешних или внутренних факторов (кислотность среды, ферменты металлопротеиназы, активные формы кислорода).

2.3. Триггерный релиз («умные» системы)

Современные нанотерапевтические платформы разрабатываются таким образом, чтобы доставляемые ими препараты высвобождались лишь в патологических очагах, реагируя на специфические изменения микросреды атеросклеротической бляшки. Среди основных триггерных механизмов выделяют следующие:

pH-чувствительные системы – активация происходит в слабокислой среде (pH 6,5-6,8), характерной для воспалённых тканей и зон атеросклеротических пора-

жений, что обусловлено усиленным гликолизом и накоплением лактата в воспалённых клетках и пенистых клетках.

ROS-чувствительные системы – реагируют на повышенные концентрации ROS, генерируемых активированными воспалительными клетками в бляшке. В результате происходит разрушение чувствительных связей носителя и высвобождение активного вещества.

Фермент-чувствительные системы – высвобождение лекарственного вещества инициируется ферментами, такими как металлопротеиназы (MMP-2, MMP-9), надоксидредуктазы (NOX), уровень активности которых значительно повышен в нестабильных атеросклеротических бляшках.

Пример: Гидразоновые связи, использованные в гиалуроновой кислоте (HA), обладают высокой чувствительностью к понижению pH. При попадании в кислую среду атеросклеротической бляшки (pH ~6,5) эти связи разрушаются, обеспечивая адресное и контролируемое высвобождение лекарственного вещества непосредственно в патологический очаг, минимизируя системную токсичность и увеличивая терапевтическую эффективность.

3. Молекулярные мишени для таргетной терапии

Таргетные препараты направлены на строго определённые молекулярные структуры, которые гиперэкспрессируются в зоне воспаления сосудистой стенки или непосредственно в атеросклеротической бляшке. Среди таких мишеней особый интерес представляют рецепторы, регулирующие воспаление, захват липидов и взаимодействие клеток.

3.1. CD44 – рецептор гиалуроновой кислоты

Рецептор CD44 является гликопротеином, активно экспрессируемым на поверхности активированных макрофагов и воспалённых эндотелиальных клеток в области атеросклеротических бляшек. Основным естественным лигандом CD44 служит гиалуроновая кислота. В условиях хронического воспаления и гипоксии, характерных для атеросклероза, экспрессия CD44 существенно увеличивается, что делает данный рецептор привлекательной мишенью для направленной доставки лекарственных средств.

Использование CD44 в качестве мишени позволяет обеспечить избирательную доставку нанопрепаратов прямо к воспалённым участкам сосудистой стенки, минимизируя побочное воздействие на здоровые ткани и усиливая терапевтический эффект (рис. 4).

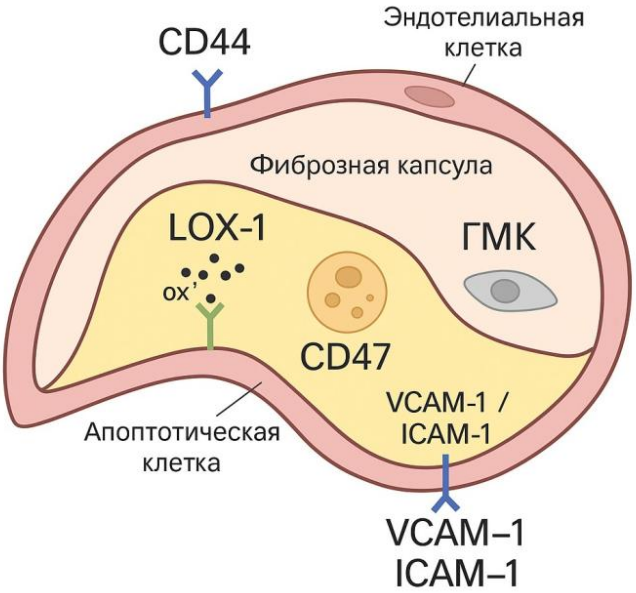


Рис. 4. Ключевые точки приложения в бляшке.

Пример таргетной платформы. Гиалуроновая кислота, покрывающая поверхность церасом (липосомоподобных наночастиц), эффективно связывается с рецепторами CD44. Наночастицы, загруженные розувастатином, прицельно доставляются в воспалённые участки сосудов, где снижают уровень воспаления, окислительного стресса и способствуют регрессу атеросклеротических бляшек. Согласно исследованиям J. Wang и соавт. [1], такие НА-церасомы демонстрировали значительное уменьшение площади бляшек (до 41%) в доклинических моделях.

3.2. LOX-1 – рецептор окисленного LDL

Рецептор LOX-1 (Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1) относится к семейству рецепторов лектинового типа и играет центральную роль в связывании и поглощении окисленного липопротеина низкой плотности макрофагами, эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками в стенке сосудов. В условиях атеросклероза уровень экспрессии LOX-1 существенно повышается, особенно в нестабильных и воспалённых бляшках, что делает этот рецептор важным маркером и потенциальной терапевтической мишенью.

Повышенная экспрессия LOX-1 способствует образованию пенистых клеток, усиливает воспалительную реакцию, окислительный стресс и способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки. Следовательно, ингибирование LOX-1 или блокирование его взаимодействия с oxLDL является перспективной стратегией предотвращения дальнейшего развития атеросклероза и стабилизации уже сформированных бляшек.

Пример таргетной платформы. Сферические нуклеиновые кислоты, включающие siRNA, направленную на подавление экспрессии LOX-1, в сочетании с рапамицином эффективно снижают поглощение oxLDL клетками, стимулируют аутофагию и подавляют экспрессию воспалительных цитокинов и металлопротеиназ. Согласно данным F. Zhou и соавт. [2], такая комбинация значительно снижает воспаление и окислительный стресс, улучшая стабильность бляшки и предотвращая её разрыв в экспериментальных моделях атеросклероза.

3.3. VCAM-1 и ICAM-1 – молекулы адгезии

Сосудисто-клеточная молекула адгезии 1 (VCAM-1) и межклеточная молекула адгезии 1 (ICAM-1) относятся к классу иммуноглобулиноподобных молекул, экспрессируемых преимущественно на поверхности эндотелиальных клеток при воспалении и атеросклерозе. Их основная функция – обеспечение адгезии и миграции лейкоцитов (моноцитов, лимфоцитов) через эндотелиальный барьер в область воспаления, что является ранним и важным событием в патогенезе атеросклероза.

Повышенная экспрессия VCAM-1 и ICAM-1 коррелирует с начальной стадией формирования атеросклеротической бляшки, а также с её последующей прогрессией и нестабильностью. Поэтому эти молекулы представляют собой привлекательные мишени для направленной доставки лекарственных веществ, предназначенных для подавления воспаления и предотвращения развития атеросклероза на ранних стадиях.

Пример таргетной платформы. Наночастицы, функционализированные антителами к VCAM-1, были успешно использованы для целенаправленной доставки противовоспалительных препаратов, таких как колхицин и гидроксихлорохин, в зону сосудистого воспаления. Согласно данным Y. Chen и соавт. [3], такая стратегия существенно повышает локальную концентрацию лекарств в очагах воспаления, снижает системную токсичность и эффективно подавляет воспалительный процесс на ранних этапах развития атеросклеротических поражений.

3.4. CD47 – «сигнал не ешь меня»

Молекула CD47 представляет собой интегральный мембранный белок, выполняющий функцию «сигнала не ешь меня». В нормальных условиях CD47 подавляет фагоцитоз живых и апоптотических клеток макрофагами, взаимодействуя с рецептором SIRPα (Signal Regulatory Protein

alpha) на поверхности макрофагов. При атеросклерозе экспрессия CD47 на поверхности апоптотических и пенистых клеток в некротическом ядре бляшки возрастает, что подавляет эффероцитоз – процесс удаления клеточного детрита и мёртвых клеток макрофагами. Это способствует накоплению некротического материала, усилению хронического воспаления и нестабильности бляшек.

Блокирование взаимодействия CD47 с SIRPα позволяет активировать макрофаги, тем самым усиливая эффероцитоз и эффективно очищая бляшку от некротического материала и клеточного детрита. Это, в свою очередь, способствует уменьшению воспаления и восстановлению стабильности бляшки.

Пример таргетной платформы: Наночастицы, покрытые анти-CD47 антителами, позволяют адресно доставить эти антитела к атеросклеротическим поражениям. Согласно исследованиям J. Li и соавт. [4], применение таких наночастиц значительно усиливает эффероцитоз, приводит к эффективному удалению некротического ядра и детрита из бляшек, стабилизирует их структуру и снижает риск разрыва.

Таким образом, молекулярные мишени, описанные выше (CD44, LOX-1, VCAM-1/ICAM-1, CD47), составляют основу для разработки многофункциональных нанотерапевтических платформ, способных одновременно обеспечивать:

- селективное подавление воспалительного процесса;
- эффективное удаление некротических клеток и клеточного детрита;
- стимуляцию процессов регенерации и стабилизации сосудистой стенки;
- минимизацию побочных эффектов и повышение терапевтической безопасности.

4. Современные платформы и препараты: от доклиники к клинике

На сегодняшний день накоплен значительный массив экспериментальных и клинических данных, подтверждающих эффективность таргетных платформ.

4.1. Липосомальные и полимерные наноплатформы

Ниже представлены наиболее значимые и перспективные разработки, систематизированные по типу наноплатформы и механизму их действия.

4.2. Липосомальные и полимерные наноплатформы

1. HA-церасомы с розувастатином (Wang J. et al.) [1]**.**

Мишень: рецептор CD44 на активированных макрофагах и воспалённых эндотелиальных клетках.

Механизм действия: покрытие церасом гиалуроновой кислотой (HA) обеспечивает селективную и высокоэффективную доставку розувастатина к воспалённым участкам сосудов, где экспрессируется рецептор CD44. Локализованное высвобождение препарата значительно снижает системные побочные эффекты.

Результаты доклинических исследований: показано выраженное уменьшение площади атеросклеротических бляшек до 41%, снижение уровня воспалительных цитокинов (TNF-α, ИЛ-1β) и окислительного стресса в стенке сосудов.

Особенность платформы: возможность одновременного использования для терапии и визуализации состояния бляшек, что открывает перспективы для персонализированной медицины.

2. Двойные триггерные MTX-HSA липосомы (Li J. и et al.) [4].

Мишень: патологически изменённая атеросклеротическая бляшка, характеризующаяся низким pH и повышенной активностью матриксных металлопротеиназ (MMP).

Механизм действия: липосомы, содержащие метотрексат (MTX), конъюгированный с альбумином человека (HSA), обладают двойной чувствительностью – к кислой среде и металлопротеиназам. Благодаря этому осуществляется адресный и управляемый релиз препарата непосредственно в зоне воспаления и дестабилизированных участках бляшек.

Результаты доклинических исследований: отмечена существенная стабилизация бляшек, уменьшение площади

некротического ядра и подавление выраженности воспаления в зоне поражения. Выявлено снижение активности MMP-9 и других воспалительных маркеров.

Таким образом, современные липосомальные и полимерные платформы обеспечивают не только высокую эффективность доставки лекарств, но и открывают новые возможности для одновременной диагностики и терапии атеросклероза, тем самым приближая реализацию концепции персонализированной медицины.

4.3. Генные и РНК-технологии

Современные генетические подходы и РНК-технологии, основанные на использовании малых интерферирующих РНК (siRNA) и матричных РНК (mRNA), занимают важное место в разработке таргетных препаратов против атеросклероза. Такие платформы позволяют напрямую регулировать экспрессию ключевых воспалительных белков и сигнальных молекул, ответственных за прогрессирование заболевания.

3. Липидные наночастицы с матричной РНК ИЛ-10 (IL-10 mRNA NP) (Millar S.A. et al.) [5].

Мишень: провоспалительные макрофаги в атеросклеротических бляшках.

Механизм действия: доставка матричной РНК, кодирующей противовоспалительный цитокин ИЛ-10, непосредственно в воспалённые макрофаги, что приводит к локальной экспрессии ИЛ-10 и подавлению ключевого воспалительного сигнального пути NF-κB. В результате существенно снижается продукция провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и TNF-α (рис. 5).

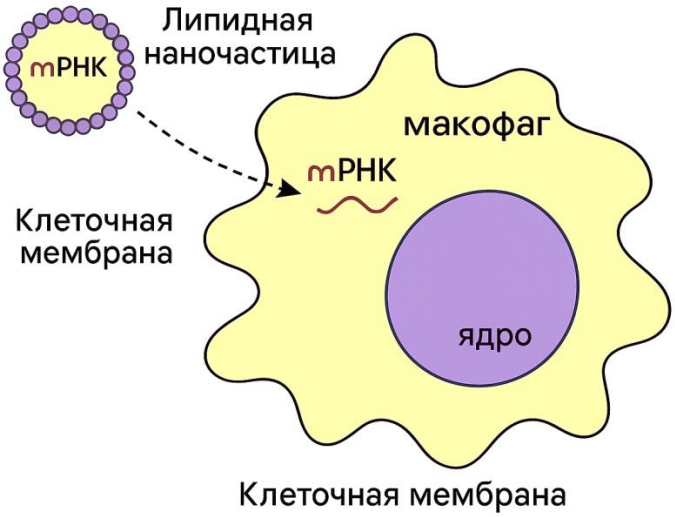


Рис. 5. Иллюстрация доставки mRNA в макрофаг.

Результаты доклинических исследований: на мышиных моделях атеросклероза отмечено выраженное снижение воспаления, уменьшение размера атеросклеротических поражений и значительное снижение уровней ИЛ-6 и TNF-α в сыворотке и сосудистой стенке.

4. Сферические нуклеиновые кислоты с siRNA против LOX-1 (Zhou F. et al.) [2].

Мишень: рецептор LOX-1, активно участвующий в захвате окисленных LDL и формировании пенистых клеток.

Механизм действия: сферические нуклеиновые кислоты (SNA) служат высокоэффективными носителями siRNA, направленными на подавление экспрессии LOX-1. Снижение экспрессии этого рецептора ведёт к уменьшению захвата oxLDL, снижению образования пенистых клеток и подавлению окислительного стресса.

Результаты доклинических исследований: применение данных наноплатформ продемонстрировало значительное снижение количества пенистых клеток в

бляшках, уменьшение продукции реактивных форм кислорода и выраженное снижение воспалительных процессов.

Таким образом, генные и РНК-нанотехнологии обеспечивают прямое воздействие на молекулярные мишени, регулируя экспрессию ключевых белков и цитокинов, что открывает новые перспективы для эффективного лечения атеросклероза.

4.4. Биомиметические системы

Биомиметические наноплатформы, покрытые клеточными мембранами или включающие в себя биологически активные компоненты, представляют собой передовые технологии, обеспечивающие естественную маскировку от иммунной системы и высокую избирательность доставки лекарств в патологические очаги.

5. Anti-CD47 наноплатформы (Zhang Y. et al.) [6].

Мишень: молекула CD47, экспрессируемая на поверхности пенистых и апоптотических клеток в атеросклеротической бляшке.

Механизм действия: наноплатформы, покрытые анти-CD47 антителами, блокируют взаимодействие CD47 с рецептором SIRPα на макрофагах. Это приводит к активации эфероцитоза и усилению фагоцитоза апоптотических клеток и клеточного детрита.

Результаты доклинических исследований: отмечено значительное очищение атеросклеротических поражений от клеточного детрита, снижение уровня воспаления и стабилизация бляшек, уменьшение риска их разрыва и связанных с этим осложнений.

Мембраносодержащие наночастицы с тромбоцитарной оболочкой (Tang J. et al.) [7].

Мишень: повреждённые участки сосудистого эндотелия.

Механизм действия: покрытие наночастиц мембранами тромбоцитов позволяет эффективно имитировать физиологическую способность тромбоцитов связываться с повреждённым эндотелием (гоминг-эффект). Это обеспечивает адресную доставку лекарственного вещества (например, колхицина) к участкам воспаления и эндотелиального повреждения.

Результаты доклинических исследований: демонстрируется высокая эффективность локальной доставки препарата, значительное уменьшение воспаления и повреждения сосудистой стенки, при этом минимизируется системное воздействие и токсичность препарата.

Таким образом, биомиметические наноплатформы демонстрируют существенные преимущества, сочетая высокую селективность и биосовместимость, что делает их чрезвычайно перспективными для терапии и профилактики атеросклероза.

Механизмы действия таргетных платформ и сравнительная эффективность

Таргетные препараты, направленные против атеросклеротических бляшек, реализуют свой терапевтический потенциал через целый ряд взаимодополняющих биологических механизмов, обеспечивающих комплексное воздействие на различные патогенетические звенья атеросклероза. Это позволяет достигать высокоэффективного подавления воспаления, стабилизации бляшек и их регрессии.

5.1. Подавление воспаления

Хроническое воспаление представляет собой ключевой фактор развития и дестабилизации атеросклеротических бляшек. Таргетные препараты могут эффективно модулировать воспалительный ответ, воздействуя на различные этапы воспалительного каскада. Среди основных механизмов их действия выделяют:

- Ингибирование экспрессии провоспалительных цитокинов: таких как ИЛ-1β, фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), ИЛ-6, которые играют ключевую роль в активации и поддержании воспаления в атеросклеротической бляшке.

- Подавление активности транскрипционных факторов воспаления (NF-κB): ядерный фактор NF-κB регулирует экспрессию многих генов воспаления и иммунного ответа, а его активация ведёт к хроническому воспалению и нестабильности бляшки.

- Уменьшение инфильтрации иммунных клеток: препаратов, направленных на ограничение миграции и накопления макрофагов, Т-лимфоцитов и других иммунных клеток, тем самым снижая воспалительную реакцию и повреждение сосудистой стенки.

Пример таргетной платформы: наночастицы с матричной РНК интерлейкина-10 (ИЛ-10 mRNA NP), описанные S.A. Millar и соавт. [5], демонстрируют выраженное подавление воспаления путём активации экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Локальная продукция ИЛ-10 в бляшках ведёт к эффективному снижению продукции ИЛ-6 и TNF-α, стабилизации воспалительного процесса и уменьшению риска разрыва атеросклеротических поражений.

Таким образом, подавление воспаления посредством таргетных препаратов является важным направлением, позволяющим эффективно контролировать атеросклеротический процесс и предотвращать его осложнения.

5.2. Снижение окислительного стресса

Окислительный стресс играет существенную роль в инициировании и прогрессировании атеросклероза, приводя к повреждению эндотелия, повышенному захвату окисленного липопротеина низкой плотности макрофагами и формированию пенистых клеток. Таргетные препараты направлены на подавление избыточной генерации реактивных форм кислорода (ROS) и их последствий с помощью следующих механизмов:

- Снижение уровня окисленных липопротеинов (oxLDL): препараты, ингибирующие рецептор LOX-1, предотвращают поглощение и накопление oxLDL в макрофагах, что снижает образование пенистых клеток и дальнейшее воспаление.

- Ингибирование активности NADPH-оксидазы: данная ферментативная система является одним из основных источников генерации ROS в сосудистой стенке при воспалении и атеросклерозе. Подавление NADPH-оксидазы существенно уменьшает уровень окислительного стресса.

- Повышение активности антиоксидантных ферментов: стимуляция активности антиоксидантных систем (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) обеспечивает эффективную нейтрализацию ROS и защиту сосудистых клеток от повреждений.

Применение таких стратегий обеспечивает комплексную защиту сосудистой стенки от окислительного повреждения, замедляет прогрессирование атеросклеротического поражения и способствует стабилизации уже сформированных бляшек.

5.3. Эффероцитоз и удаление некроза

Некротическое ядро атеросклеротической бляшки состоит из погибших клеток, клеточного детрита и липидных отложений, выступая источником хронического воспаления и повышая риск тромбообразования. Эффероцитоз, или процесс поглощения и удаления апоптотических клеток макрофагами, играет ключевую роль в предотвращении накопления некротического материала и стабилизации атеросклеротических поражений.

Одним из регуляторов эффероцитоза является сигнальная молекула CD47, передающая макрофагам ингибирующий сигнал («не ешь меня»), предотвращающий фагоцитоз клеточного детрита. Таргетные препараты, направленные на блокаду CD47, обеспечивают следующие эффекты:

- активацию эффероцитоза – усиливают поглощение макрофагами апоптотических клеток и клеточного детрита;

- снижение воспаления – удаление некротического материала приводит к снижению провоспалительной активности макрофагов и уменьшению продукции цитокинов;

- стабилизацию структуры бляшки – очищение от некротического ядра способствует стабилизации бляшек и снижает вероятность их разрыва и последующего тромбоза.

Пример таргетной платформы: anti-CD47 наноплатформы, описанные Y. Zhang и соавт. [6], представляют собой наночастицы, покрытые антителами против CD47. Использование этих платформ эф-

фективно активирует эффероцитоз, очищает бляшку от некротического материала, стабилизирует её структуру и уменьшает воспаление, способствуя регрессии и санации поражений сосудистой стенки.

5.4. Стабилизация фиброзной капсулы

Стабильность и прочность фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки являются ключевыми факторами, определяющими риск её разрыва и, как следствие, развития острых тромбозов и инфарктов. Укрепление капсулы способствует предотвращению высвобождения липидного и некротического содержимого в просвет сосуда.

Современные таргетные препараты способствуют стабилизации фиброзной капсулы посредством следующих механизмов:

- активация синтеза коллагена гладкомышечными клетками (SMC). Препараты, стимулирующие SMC, увеличивают продукцию компонентов внеклеточного матрикса, прежде всего коллагена, что укрепляет капсулу и повышает её устойчивость к разрыву;

- подавление активности матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9). Эти ферменты разрушают коллагеновые волокна и ослабляют структуру капсулы. Таргетные ингибиторы MMP предотвращают деградацию внеклеточного матрикса и способствуют его сохранению;

- стимуляция процессов регенерации и восстановления эндотелия: улучшение состояния эндотелиального слоя способствует снижению проницаемости сосудистой стенки, уменьшает проникновение липидов и предотвращает прогрессирование воспаления.

Комплексная стабилизация фиброзной капсулы – важное направление современной нанотерапии атеросклероза, направленное на предотвращение катастрофических сосудистых осложнений.

Таблица.

Сравнительная эффективность современных таргетных платформ (по данным доклинических моделей)

Препарат / платформа	Основной эффект	Модель	Снижение площади бляшки	Снижение воспаления
HA-церасомы +розувастатин	CD44-таргетинг, липидснижающее действие	ApoE-/- мыши	41%	+++
ИЛ-10 mRNA NP	Антивоспалительное действие	LDLR-/- мыши	36%	++++
siRNA LOX-1 SNA	Антиоксидантный и противовоспалительный	ApoE-/- мыши	29%	++
Anti-CD47	Активация эффероцитоза	ApoE-/- мыши	44%	+++
MTX-HSA липосомы	Управляемый (MMP-чувствительный) релиз	ApoE-/- мыши	32%	++

Примечание. *“+” – слабый эффект; “++” – умеренно выраженный эффект; “+++” — выраженный эффект; “++++” – очень выраженный эффект.*

Как видно из таблицы, таргетные платформы обеспечивают комплексное влияние на ключевые звенья патогенеза атеросклероза. Наиболее выраженные антивоспалительные эффекты показали платформы с локальной экспрессией ИЛ-10 (mRNA NP), а наибольшее сокращение площади бляшки – наноплатформы, усиливающие эффероцитоз (Anti-CD47) и адресные HA-церасомы с розувастатином.

Применение многомодальных и комбинированных систем может обеспечить синергизм этих эффектов и повышение клинической эффективности.

Заключение.

Таргетные препараты, направленные против атеросклеротических бляшек, формируют одно из наиболее перспективных направлений современной кардиоваскулярной терапии. Разработка интеллектуальных наноплатформ, способных доставлять фармакологические агенты непосредственно в патологически изменённые участки сосудистой стенки, обеспечивает высокую избирательность воздействия, значительное повышение эффективности и минимизацию побочных эффектов.

Анализ последних исследований демонстрирует, что таргетные мишени – CD44, LOX-1, VCAM-1, CD47 – позволяют влиять на ключевые звенья атерогенеза: контролировать воспалительный процесс, снижать окислительный стресс, усиливать эфероцитоз и стабилизировать фиброзную капсулу бляшки. Инновационные носители – липосомы, полимерные и биомиметические наночастицы, сферические нуклеиновые кислоты – подтвердили свою эффективность на доклинических моделях, а некоторые из них уже демонстрируют успехи на ранних этапах клинических исследований.

В то же время широкое внедрение нанотерапии в клиническую практику сопряжено с необходимостью преодоления ряда фундаментальных ограничений: биологических барьеров, проблем стандартизации и масштабирования производства, а также накопления долгосрочных данных о безопасности и эффективности. Решение этих задач возможно только при условии междисциплинарного сотрудничества исследователей, инженеров, клиницистов и регуляторных органов.

В перспективе развитие таргетных нанотерапевтических платформ открывает путь к персонализированному, высокоэффективному и безопасному лечению атеросклероза, что может существенно снизить бремя сердечно-сосудистых заболеваний в глобальном масштабе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang J. et al. Hyaluronic Acid-Guided Cerasome Nano-Agents for Simultaneous Imaging and Treatment of Atherosclerosis // Adv. Sci. – 2022. – Vol. 9 (24). – P. 2202416. DOI: 10.1002/advs.202202416.

2. Zhou F., et al. Spherical nucleic acids targeting LOX-1 mitigate oxidative stress in atherosclerosis // ACS Nano. – 2022. – Vol. 16, №2. – P. 1811-1825. DOI: 10.1021/acsnano.1c10154.

3. Chen Y. et al. VCAM-1 antibody functionalized nanoparticles for targeted delivery of colchicine in atherosclerosis // Theranostics. – 2023. – Vol. 13, №3. – P. 1020-1032. DOI: 10.7150/thno.79356.

4. Li J. et al. Dual-responsive Methotrexate-HSA liposomes for stabilizing atherosclerotic plaque // Int. J. Nanomedicine. – 2025. – Vol. 20. – P. 309-321. DOI: 10.2147/IJN.S502850.

5. Millar S.A. et al. Modulating Plaque Inflammation via Targeted mRNA Nanoparticles // Nature. – 2023. – Vol. 616 (7956). – P. 450-456. PMID: 37669404.

6. Zhang Y. et al. Anti-CD47 nanoparticle platform enhances efferocytosis and plaque stabilization in atherosclerosis // Biomaterials. – 2023. – Vol. 293. – P. 121935. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121935.

7. Tang J. et al. Platelet membrane-coated nanoparticles for targeted atherosclerosis therapy // Nano Letters. – 2023. – Vol. 23, №1. – P. 88-97. DOI: 10.1021/acs.nanolett.2c04213.

УДК: 616.13-003.8:615.849.4:539.16

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА АТЕРОКАЛЬЦИНОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНЕЦИЯ-99М

Садиков И.И.[1], Рихсиев А.З.[2], Алмурадов Ф.Ф.[3]
[1]Институт ядерной физики АН РУз,
[2]ГУ «Радиопрепарат» при Институте ядерной физики АН РУз,
[3]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. Ё.Х. Туракулова

Аннотация. *Атерокальциноз – патологическое состояние, характеризующееся отложением кальциевых солей в сосудистой стенке, ассоциированное с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Современные методы визуализации выявляют в основном поздние стадии кальцификации, в то время как ранние процессы остаются трудно диагностируемыми. Одним из перспективных радиофармацевтических средств является технеций-99т пирофосфат (^{m}Tc-PYP). Рассмотрены механизмы накопления препарата, методика исследования, клиническое применение и ограничения ^{m}Tc-PYP при диагностике атерокальциноза.*

Ключевые слова: *атерокальциноз, кальцификация сосудов, технеций-99т пирофосфат, сцинтиграфия, ОФЭКТ.*

ATEROKALSINOZNING TEXNETSIY-99M YORDAMIDA RADIONUKLID DIAGNOSTIKASI

Sadikov I.I.[1], Rixsiyev A.Z.[2], Almuradov F.F.[3]
[1]O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasining Yadro fizikasining
[2]"Radiopreparat" davlat instituti O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasining Yadro fizikasi instituti
[3]Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazida. Y.H. To'raqulova

Annotatsiya. *Aterokalsinoz – qon tomir devorida kalsiy choʻkishi bilan tavsiflanadigan va yurak-qon tomir asoratlari xavfini sezilarli darajada oshiradigan patologik holat. Zamonaviy tasvirlash usullari asosan kechki bosqichdagi kalsifikatsiyani aniqlaydi, biroq kasallikning dastlabki bosqichlarini aniqlash hamon qiyinchilik tugʻdirmoqda. Istiqbolli radiofarmatsevtik preparatlardan biri texnetsiy-99m pirofosfat (99mTc-PYP) hisoblanadi. Ushbu maqolada aterokalsinoz tashxisida 99mTc-PYP izotopining toʻplanish mexanizmlari, tasvirlash protokollari, klinik qoʻllanilishi va cheklovlari batafsil koʻrib chiqiladi.*

Kalit soʻzlar: *aterokalsinoz, qon tomir kalsifikatsiyasi, texnetsiy-99m pirofosfat, ssintigrafiya, SPEKT.*

RADIONUCLIDE DIAGNOSIS OF ATHEROCALCINOSIS USING TECHNETIUM-99M

Sadikov I.I.[1], Rikhsiev A.Z.[2], Almuradov F.F.[3]
[1]Institute of Nuclear Physics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
[2]State Unitary Enterprise "Radiopreparat" at the Institute of Nuclear Physics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
[3]Y.Kh. Turakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology

Abstract. *Atherocalcinosis is a pathological condition characterized by calcium deposition in the vascular wall, associated with a high risk of cardiovascular complications. Modern imaging techniques mainly detect late-stage calcification, while early processes remain difficult to diagnose. One of the promising radiopharmaceuticals is technetium-99m pyrophosphate (^{m}Tc-PYP). This article reviews the mechanisms of tracer uptake, imaging protocols, clinical applications, and limitations of ^{m}Tc-PYP in the diagnosis of atherocalcinosis.*

Keywords: *atherocalcinosis, vascular calcification, technetium-99m pyrophosphate, scintigraphy, SPECT.*

Кальцификация сосудистой стенки является ключевым звеном атеросклероза и независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий [1,2]. Традиционные методы, такие как компьютерная томография (КТ), позволяют выявлять макроскопические кальцинаты, но не отражают процессы активной микрокальцификации, предшествующие формированию выраженных бляшек [3].

В связи с этим возрастает интерес к радиофармацевтическим средствам, избирательно накапливающимся в зонах кальцификации. Одним из таких препаратов является технеций-99m пирофосфат (^{m}Tc-PYP), который изначально применялся для сцинтиграфии костей и диагностики инфаркта миокарда [4,5].

Методы и радиофармацевтические свойства

^{m}Tc-PYP относится к фосфатным радиофармпрепаратам, обладающим сродством к кристаллам гидроксиапатита. Основные свойства включают:

- период полураспада 6,02 ч;
- γ-излучение 140 кэВ, оптимальное для сцинтиграфии;
- быстрое очищение крови и выведение почками;
- накопление в зонах кальцификации, обусловленное взаимодействием пирофосфат-аниона с кальцийсодержащими кристаллами [4].

Аппаратура

- Гамма-камера с высоким разрешением.
- SPECT/CT (для анатомо-функциональной корреляции)

Методика: пациенту внутривенно вводят 370-740 МБк ^{m}Tc-PYP. Визуализация проводится через 1-3 часа с использованием планарной сцинтиграфии или ОФЭКТ/КТ. Первая позволяет выявить распространённость кальцификации, вторая – локализовать кальцинаты в сосудистой стенке и оценить их метаболическую активность [5].

После введения технеций-99м пирофосфат натрия накапливается в определенных тканях в зависимости от их состояния. Например, в костях он накапливается в местах повышенной активности остеобластов (клеток, участвующих в образовании костной ткани). После этого гамма-камера фиксирует распределение препарата в организме, что позволяет визуализировать интересующие области и выявить патологические изменения.

Результаты и клиническое применение

Применение ^{m}Tc-PYP доказало свою эффективность в нескольких областях:

1. **Ранняя диагностика атерокальциноза.** Метод выявляет микрокальцификацию на стадиях, не фиксируемых КТ [2].
2. **Прогнозирование сердечно-сосудистого риска.** Установлена корреляция интенсивности накопления ^{m}Tc-PYP с тяжестью коронарного атеросклероза и вероятностью осложнений [2].
3. **Дифференциальная диагностика.** Возможно различение атерокальциноза и кальцификации иного генеза, например посттравматической или воспалительной [4].
4. **Научные исследования.** Радиофармпрепарат активно используется для изучения патогенеза кальцификации и тестирования антиатеросклеротической терапии [3].

Обсуждение

Преимуществами метода являются высокая чувствительность к активным процессам кальцификации, безопасность, доступность и возможность динамического наблюдения [4,5]. Особенно важно то, что ^{m}Tc-PYP может дополнять КТ и ПЭТ, расширяя диагностические возможности гибридных систем.

Технеций-99м пирофосфат натрия (пирфотех, 99mTc) используется в медицине для проведения сцинтиграфии костей, выявления острых инфарктов миокарда, диагностики опухолей яичников, а также для определения объема циркулирующей крови. В связи с высокой чувствительностью и сродству к кальцию препарат накапливается в костной ткани, что позволяет выявить патологические изменения, такие как опухоли, метастазы, остеомиелит, костно-суставной туберкулез и др. Технеций-99м пирофосфат натрия также накапливается в поврежденных участках сердечной мышцы, что позволяет диагностировать инфаркт. Чувствительность пирофосфата к апатиту позволяет накапливать его в кальцинозах (рис. 1, табл. 1). Как указано в работе [2], «комплекс ^{99m}Tc-PYP содержит технеций в степени окисления +5 или +4, координируемый пирофосфатными лигандами ($P_2O_7^{4-}$), образуя гидрофильное анионное соединение, используемое для визуализации инфаркта миокарда и обнаружения кальцификации мягких тканей».

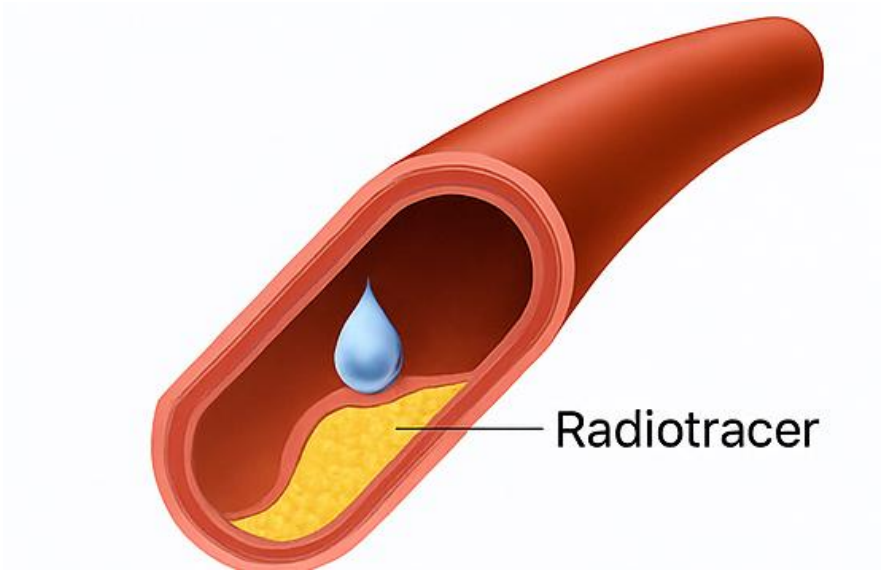


Рис. Принципиальная схема радионуклидной диагностики кальциноза в сосудах.

Таблица 1.

Результаты сцинтиграфии кальцинозов с использованием препарата Технеция-99м пирофосфата

Параметр	Результат
Накопление на атерокальцинозных участках	Высокое (SUV сред. 2,8±0,6)
Чувствительность (по сравнению с КТ)	91%
Специфичность	87%
Биосовместимость	Хорошая, побочные эффекты не выявлены
Сопоставление с УЗИ/КТ кальцификацией	Частичное – выявляет ранние стадии

- Тс-99m-пирофосфат демонстрирует высокую чувствительность к активной кальцификации сосудов.

- Метод позволяет выявлять не только структурную, но и метаболическую активность кальциноза, что имеет прогностическое значение.

- Предложенная методика может стать дополнением к КТ/УЗИ для стратификации риска ССЗ.

- Несмотря на то, что препарат Тс-99m-пирофосфат применяется для диагностики артерокальциноза во многих странах, в Узбекистане он для этих целей не используется, хотя он производится в Институте ядерной физики с 1996 г. Причиной этого, вероятно, является накопление препарата в нормальной костной ткани, из-за чего алгоритмы обработки усиливают окружающие ткани (сильно зависит от опыта оператора), а также возможно низкая чувствительность измерительной аппаратуры в наших клиниках.

В связи с этим в последние годы в институте велись исследования по созданию нового препарата, более чувствительного к кальцию. Предварительные исследования показали, что метилен дифосфоновая кислота (MDP) в 3 раза более чувствительна к кальцию. В медицинской практике ^{99m}Tc MDP используется для диагностики метастазов кости. На предприятии «Радиопрепарат» при Институте ядерной физики получен препарат Метилен дифосфоновая кислота технеций-99м – готовое для использования радиофармацевтическое диагностическое средство [6]. Проведены успешные испытания препарата при выявлении метастазов кости. Препарат показал более высокие показатели при визуализации костной метастазы по сравнению с ^{99m}Tc-PYP.

Проведены клинические испытания ^{99m}Tc-PYP и ^{99m}Tc MDP для визуализации кальциноза сосудов.

Однако существуют и ограничения: относительно низкое пространственное разрешение, возможность неспецифического накопления в других кальцифицирующих тканях (кости, миокард) и необходимость комбинированного подхода [3].

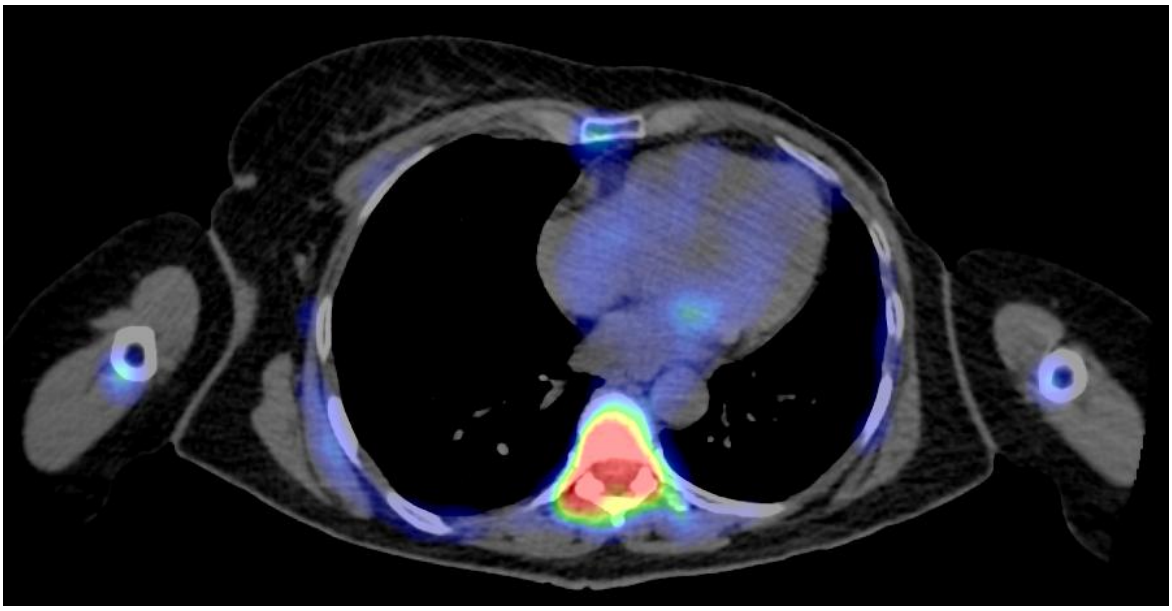


Рис. 2. Накопление ^{99m}Tc-PYP в микро- и макрокальцинатах в виде гиперфиксации.

Из рисунка 2 видно, что ^{m}Tc-пирофосфат накапливается в кальцинозах сосудов, однако следует учесть что ^{99m}Tc-PYP накапливается и в костной ткани, из-за чего контрастность участков снижается (рис. 3).

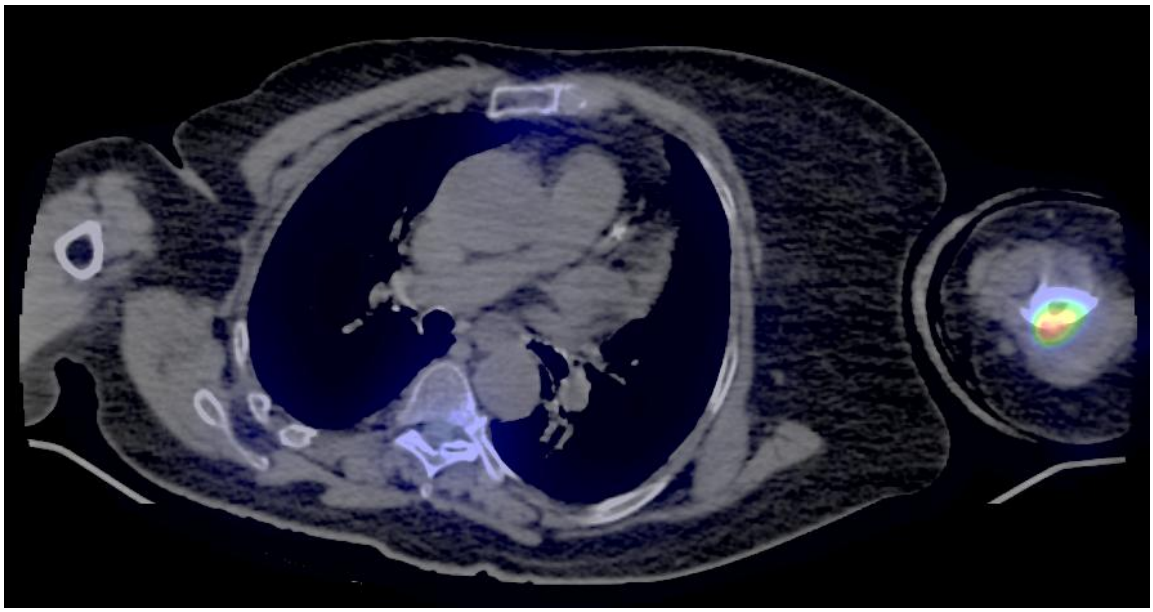


Рис. 3. Стинтиграфия сосуда с использованием ^{99m}Tc MDP.

Испытания показали, что несмотря на более высокую чувствительность препарата по отношению к кальцию, ^{99m}Tc MDP не накапливается на участках микро- и макрокальцинатов, в связи с чем его предпочтительно используется для сцинтиграфии скелета (табл. 2).

Таблица 2.

Результаты испытаний ^{99m}Tc-PYP и ^{99m}Tc MDP для визуализации кальциноза сосудов

Механизм накопления	**Клиническая мишень**	**Чувствительность к Са-фокусам**
Медроник, ^{99m}Tc MDP		
Связывание бисфосфоната с гидроксиапатитом	Скелет	Низкая: фиксирует крупные старые кальцифицированные рубцы для острого ИМ; уступает ^{99m}Tc PYP
Участки микро-/макрокальцинатов не накапливают РФП		
Пирфотех, ^{99m}Tc PYP		
Хемосорбция на кристаллитах Са-фосфата в некротических или амилоидных отложениях	Скелет, ранняя диагностика острого ИМ (1-24 ч) и ATTR-амилоидоза	Высокая: лучшая визуализация микро-/макрокальцинатов
Участки микро-/макрокальцинатов накапливают РФП в виде гиперфиксации, но следует учитывать, что РФП накапливается и в костной ткани, из-за чего контрастность участков снижается		
Для диагностики микро-/макрокальцинатов: 1. Медроник (99mTc-медронат, MDP) – не следует применять из-за неспособности препарата накапливаться на участках. 2. Пирфотех (99mTc-пирофосфат, PYP) является предпочтительным выбором, но следует учитывать накопление препарата в нормальной костной ткани, из-за чего алгоритмы обработки усиливают окружающие ткани (определение сильно зависит от опыта оператора)		

Заключение

^{m}Tc-пирофосфат является перспективным радиофармацевтическим средством для диагностики атерокальциноза. Его применение позволяет выявлять ранние стадии кальцификации, проводить стратификацию риска сердечно-сосудистых событий и оценивать эффективность терапии. В сочетании с гибридными технологиями (ОФЭКТ/КТ) метод обеспечивает высокую клиническую значимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raggi P., Shaw L.J., Berman D.S., Callister T.Q. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43, №9. – P. 1663-1669.

2. Park S.Y., Cho I.H., Kim B.H. et al. Detection of vascular microcalcification using 99mTc-labeled diphosphonates: potential for early diagnosis of atherosclerosis // Nucl. Med. Commun. – 2017. – Vol. 38, №9. – P. 747-753.

3. Irkle A., Vesey A.T., Lewis D.Y. et al. Identifying active vascular microcalcification by 18F-sodium fluoride positron emission tomography // Nat. Commun. – 2015. – Vol. 6. – P. 7495.

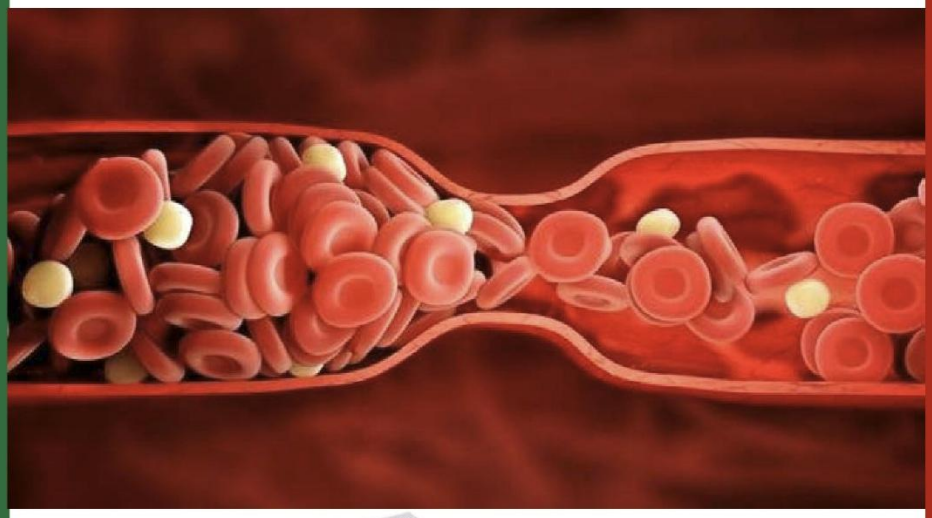
4. Blau M., Nagler W., Bender M.A. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning // J. Nucl. Med. – 1962. – Vol. 3, №5. – P. 332-334.

5. Poterucha T.J., Elias P., Bokhari S. 99mTc-pyrophosphate scintigraphy: a practical guide for clinicians // J. Nucl. Cardiol. – 2018. – Vol. 25, №2. – P. 659-670.

6. Rikhsiev A.Z., Sadikov I.I., Zikirov M. Evaluation of the suitability and safety of the radiopharmaceutical MDP^{99m}Tc (methylene diphosphonate) used for the diagnosis of bone patalogy in nuclear medicine // Int. J. Adv. Res. Sci. Engineer. Technol. – 2025. – Vol. 12, 4.

ВАЗОНИТ

Пентоксифиллин 600мг





Восстанавливает кровообращение и метаболизм тканей в зоне ишемии

- ✓ **Таблетки имеют форму пролонгированного действия;**
- ✓ **Воздействие начинается через 3-4 часа;**
- ✓ **Лечебное действие сохраняется около 12 часов;**
- ✓ **Нет пиковых концентраций – улучшенная переносимость;**
- ✓ **Нет прерываний лечебного эффекта**

Обладает международным сертификатом GMP

Европейское качество, сделано в Австрии

УДК: 543.544.58:681.1

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ АЛЬБУМИНА И РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ^{99m}ТС-МАКРОАГРЕГАТ АЛЬБУМИНА

Хажиев Л.О.[1], Садиков И.И.[2], Абдукаюмов А.М.[1], Рихсиев А.З.[1]
[1]Государственное предприятие «Радиопрепарат»,
[2]Институт ядерной физики АН РУз

Аннотация. *Представлены результаты исследований по определению содержания альбумина и радиохимической чистоты радиофармацевтического препарата ^{99m}Тс-макроагрегат альбумина, полученного в ГП "Радиопрепарат" с использованием методов спектрофотометрии и бумажной радиохроматографии. Разработнные методики позволили определить, что содержание альбумина соответствует установленным нормативам и составляет 1,8 мг и имеет высокую радиохимическую чистоту – 99,2%.*

Ключевые слова: *радиофармацевтический препарат, радиохимическая чистота, бумажная хроматография, спектрофотометрия, альбумин, технеций-99т.*

RADIOFARMATSEVTIK PREPARAT 99MTS-ALBUMIN MAKROAGREGATINING ALBUMIN MIQDORI VA RADIOKIMYOVIY TOZALIGINI ANIQLASH USLUBLARINI ISHLAB CHIQISH

Xojiyev L.O. [1], Sodiqov, I.I [2], Abduqayumov A.M.[1], Rixsiyev A.Z.[1]
[1] "Radiopreparat" davlat korxonasi,
[2]O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Yadro fizikasi institute

Аннотация. *Мақолада Давлат корхонаси "Радиопрепарат" томонидан ишлаб чиқарилган 99mTc-альбумин макроагрегати радиофармацевтик воситасининг альбумин миқдори ва радиокимёвий софлиги спектрофотометрия ва қоғоз радиохроматографияси усуллари ёрдамида аниқланган тадқиқот натижалари тақдим этилган. Ишлаб чиқилган усуллар орқали альбумин миқдорининг белгиланган меъёрларга мослиги (1,8 мг) ҳамда юқори радиокимёвий софликка (99,2%) эга эканлиги аниқланди.*

Калит сўзлар: *радиофармацевтик воситалар, радиокимёвий софлик, қоғоз радиохроматографияси, спектрофотометрия, альбумин, технеций-99т.*

DEVELOPMENT OF METHODS FOR DETERMINING ALBUMIN CONTENT AND RADIOCHEMICAL PURITY OF THE RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATION 99MTC-ALBUMIN MACROAGGREGATE

Khazhiev L.O.[1], Sadikov I.I.[2], Abdukayumov A.M.[1], Rikhsiev A.Z.[1]
[1]State Enterprise "Radiopreparat", [2]Institute of Nuclear Physics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

Abstract. *The article presents the results of studies to determination the albumin content and radiochemical purity of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc-albumin macroaggregate (MAA), produced in the State Enterprise "Radiopreparat" using spectrophotometry and paper radiochromatography. The developed methods made it possible to determination the albumin*

content complies with the established standards and is 1.8 mg and has a high radiochemical purity - 99.2%.

Keywords: *Radiopharmaceuticals, radiochemical purity, paper radiochromatography, spectrophotometry, albumin, technetium-99m.*

В ядерной медицине визуализация перфузии легких биоразлагаемым соединением ^{99m}Tc-макроагрегатного альбумина (МАА) стала важным диагностическим инструментом для диагностики дефектов перфузии, наблюдаемых у пациентов с легочными заболеваниями (эмфиземой, хронической обструктивной болезнью, легочной гипертензией, фиброзом).

Кроме того, ^{99m}Tc-МАА использовался для оценки венозного тромбоза путем изучения венозного кровотока.

^{99m}Tc-МАА (макроагрегаты альбумина) после внутривенного введения задерживаются в капиллярах легких, вызывая их временную эмболию. При внутриартериальном введении МАА фиксируются в капиллярах того органа, который снабжается кровью из данной артерии. Критическим органом являются легкие. Применяется для выявления нарушений микроциркуляции артерии, закрытой травме груди [1,2]. Метод хорошо зарекомендовал себя в диагностике тромбоэмболий легочной артерии, внебольничной пневмонии, хронических заболеваниях легких, острых интоксикационных и некоторых других пульмональных поражениях [2,3].

Помимо методологии визуализации, при выполнении in vivo еще одним фактором, который может повлиять на оценку легочного шунтирования на основе ^{99m}Tc-МАА, является диссоциация ^{99m}Tc-МАА на более мелкие агрегаты и пертехнетаты с течением времени [4,5].

Цель исследования

Разработка методик определения количества макроагрегата альбумина в ^{99m}Tc-МАА и его радиохимической чистоты.

Материал и методы исследования

Для определения радиохимической чистоты и количества макроагрегата альбумина ^{99m}Tc-МАА использованы методы бумажной хроматографии и спектрофотометрии.

Реактивы. В работе использовали метанол (CH_3OH) – квалификации Х.Ч., Биуретовый реактив (0,15 г медный купорос ($CuSO_4 \times 5H_2O$) и 0,6 г натрий-калия винно-кислого ($NaKC_4H_4O_6 \times 4H_2O$) 50 мл H_2O, 30 мл 10% раствора NaOH, 0,1 г KI), карбонат натрия (Na_2CO_3) – Х.Ч., альбумин.

Экспериментальная часть

Методика бумажной хроматографии. Из хроматографической бумаги марки Whatman 3ММ вырезали полоску размером 15х100 мм, отступив от одного из краев на 15 мм намечали линию старта. Пробу препарата (0,001-0,005 мл) наносили на линию старта полоски. После высушивания пятна на воздухе проводили хроматографическое разделение восходящим методом в течение 20 минут. В качестве растворителя использовали смесь метанола и воды в объемном соотношении 4:1. По окончании хроматографирования проявленную хроматограмму высушивали на воздухе, вырезали отрезки длиной 10 мм и измеряли количество гамма-импульсов на каждой полоске γ-радиометром в течение 12 секунд. Величина фона во время измерения составляла 220 имп. Радиоактивность полосы иона ^{99m}Tc-макроагрегат альбумин составляет не менее 95,0% от общей радиоактивности, а значение R_f комплекс ^{99m}Tc-Макроагрегат в пределах 0-0,1, в то время как значение R_f ионов пертехнетата ($^{99m}TcO_4^-$) в пределах 0,9-1,0.

По соотношению количества импульсов на пике ^{99m}Tc-макроагрегат альбумина на общую сумму импульсов вычисляли радиохимическую чистоту по следующей формуле:

$$РХЧ = \frac{\Sigma_{пик}}{\Sigma_{общ}} \times 100\%$$

где: $\Sigma_{пик}$ – сумма импульсов в пике ^{99m}Tc-макроагрегат альбумина;
$\Sigma_{общ}$ – общая сумма импульсов. ; РХЧ-радиохимическая чистота:

Определение содержания макроагрегата альбумина. Количество альбумина в препарате «^{99m}Tc-макроагрегатного альбумина» проводили методом спектрофотометрии. Оптическую плотность калибровочных и исследуемых проб измеряли на спектрофотометре Shimadzu UV-1900i в стеклянных кюветах с толщиной слоя раствора ℓ = 1,0 см.

Приготовление стандартного раствора и определение спектра максимального поглощения раствора альбумина. Для приготовления стандартного раствора альбумина в концентрации 4,0x10^{-3} г/мл 0,4 г альбумина помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили до метки бидистиллированной водой и тщательно перемешивали. Для определения спектра максимального поглощения раствора альбумина в биуретовом реактиве измеряли оптическую плотность и коэффициент экстинкции при различной длине волны. Величина молярного коэффициента поглощения установлена расчетным путем для каждого измерения комплекса альбумина с биуретовым реактивом. В качестве раствора сравнения использовали биуретовый реактив, оптическую плотность которого измеряли в диапазоне длин волн 400-600 нм с шагом измерений 40 нм. В области максимума светопоглощения проводили уточненное сканирование спектра с шагом измерений 10 нм. Полученные зависимости показали, что максимум спектра поглощения для комплекса альбумина в биуретовом реактиве достигался в области 540 нм. Результаты исследования представлены на рисунке 1. Видно, что для исследованного количества альбумина спектр максимального поглощения составил 0,98 при длине волны 540 нм.

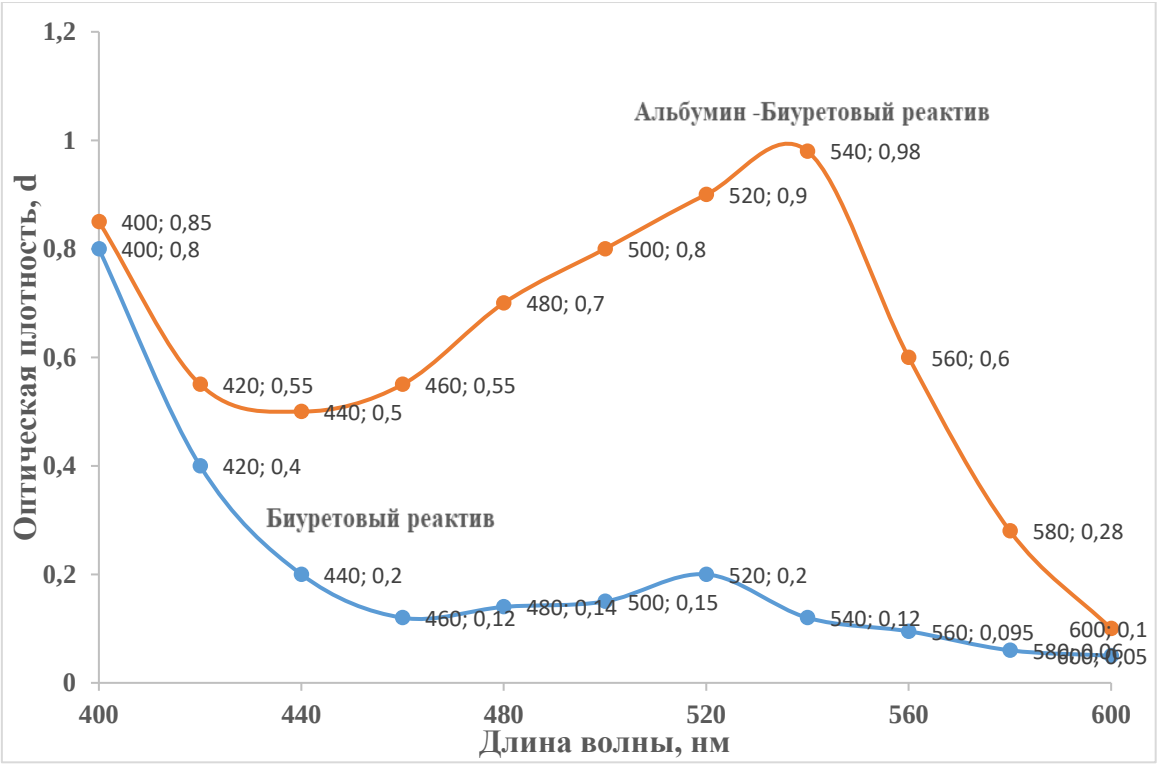


Рис. 1. Кривые светопоглощения биуретового реактива и его комплекса с альбумином. Концентрация альбумина 4·10^{-3} г/мл.

Построение градировочного графика. Для построения градировочного графика, выражающего зависимость оптической плотности раствора от массы альбумина, готовили калибровочные пробы в пяти прономерованных мерных колбах вместимостью 25 мл. В колбы вносили определенное количество раствора альбумина с концентрацией $4 \cdot 10^{-3}$ г/мл.

В мерные колбы на 25 мл ввели по 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2 мл стандартного раствора альбумина в концентрации $4 \cdot 10^{-3}$ г/мл. В каждую колбу добавляли 4,0±0,03 мл раствора биуретового реактива (в мерную колбу объемом 100 мл высыпали 0,15±0,005 г медного купороса ($CuSO_4 \times 5H_2O$) и 0,6±0,005 г натрий-калия виннокислого ($NaKC_4H_4O_6 \times 4H_2O$), растворяли в 50±0,12 мл H_2O, при энергичном перемешивании приливали 30±0,12 мл 10% раствора NaOH, затем добавляли 0,1±0,005 г KI и доводили объем до метки бидистиллированной водой). Объем раствора бидистиллированной водой доводили до метки 25 мл, перемешивали и при комнатной температуре оставляли на 30 минут. Измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 540±2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Затем строили калибровочный график (рис. 2) аналогично пробам из стандартного раствора альбумина с концентрацией 4 мг/мл (табл. 1).

Таблица 1.

Зависимость оптической плотности стандартного раствора от концентрации альбумина в данном растворе, n=6, P=0,95

Показатель	1	2	3	4	5
Стандартный раствор, мл	0,25±0,003	0,5±0,005	1,0±0,006	1,5±0,012	2,0±0,012
Масса альбумина, мг	1	2	4	6	8
Концентрация альбумина, мг/мл	0,167	0,333	0,667	1,0	1,33
Оптическая плотность	0,025	0,048	0,098	0,192	0,361

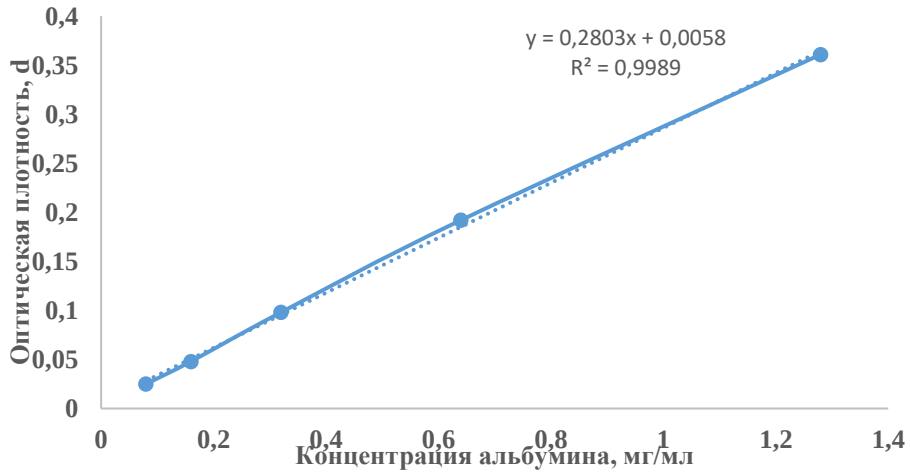


Рис. 2. Градировочный график зависимости оптической плотности раствора от концентрации альбумина.

Содержание макроагрегата альбумина в одном флаконе (6 мл) готового препарата (GA) в миллиграммах вычисляли по формуле:

$$G_A = C \cdot 6{,}0$$

где: C – концентрация альбумина, установленная с помощью калибровочного графика, мг/мл;

6,0 – объем испытуемого раствора, мл.

Согласно нормативам содержание макроагрегата альбумина во флаконе должно быть от 1,2 до 2,0 мг.

Результаты и обсуждение

Согласно нормативным требованиям, не менее 95,0% ^{99m}Tc от общей радиоактивности реакционной смеси должно быть в меченом с ^{99m}Tc альбумине. Результаты экспериментов показали, что свободные пертехнетат ионы ($^{99m}TcO_4^-$) продвигаются вверх с фронтом растворителя с Rf–0,9-1,0, а комплекс ^{99m}Tc-альбумин остается на старте Rf–0,0-0,1. Это позволяет с большой эффективностью разделить связаный и несвязаный ^{99m}Tc при определении радиохимической чистоты препарата. Результаты измерений РХЧ по методике описанной выше приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты измерений РХЧ препарата ^{99m}Tc-макроагрегат альбумина, n=6, P=0.95

№ отрезка	Количество импульсов за 12 секунд	Rf
1	**856252**	^{99m}Tc-альбумин
2	**1061**	
3	304	
4	320	
5	372	
6	264	
7	237	
8	372	
9	**5919**	$^{99m}TcO_4^-$
Сумма импульсов в пике, без фона	**857313**	
Сумма импульсов всей полоски, без фона	**865101**	
РХЧ	**99,2±0,15**	

График, полученный по данным (табл. 2) распределения ^{99m}Tc-альбумина по радиохроматограмме при измерении на γ-радиометре (NP-420L) в течение 12 с, приведен на рис. 3.

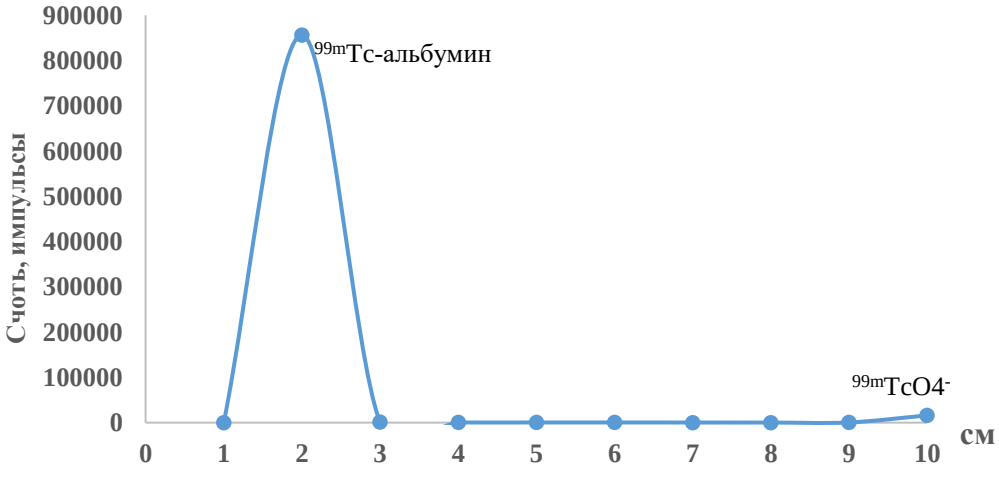


Рис. 3. Распределение ^{99m}Tc-макроагрегат альбумина и пертехнетат иона по длине радиохроматограммы.

Результаты измерения оптической плотности при разных концентрациях альбумина показали, что в области количества альбумина от 1 до 8 мг оптическая плотность линейно возрастает (табл. 1).

Ход анализа конечного препарата. Содержимое флакона растворили в 1,0±0,006 мл изотонического раствора хлорида натрия 0,9% для инъекций. Раствор переливали в центрифужную пробирку и центрифугировали в течение 10 минут при 1200 об/минуту. Отделяли надосадочную жидкость. Ресуспензировали остаток в 2,0±0,012 мл изотонического раствора хлорида натрия 0,9% для инъекций. Центрифугировали в течение 10 минут при 2500 об/минуту. Отделяли надосадочную жидкость. Ресуспензировали остаток в 2,0±0,012 мл 2% раствора карбоната натрия. Нагревали на водяной бане при температуре 80-90ºС до растворения альбумина. Охлаждали при комнатной температуре и прибавляли 4,0±0,03 мл раствора биуретового реактива, перемешивали и выдерживали в течение 30 минут. Определяли оптическую плотность при длине волны 540±2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, содержащий все компоненты в указанных количествах, кроме раствора лиофилизата, вместо которого вносили 2,0±0,012 мл изотонического раствора 0,9% хлорида натрия для инъекций.

Результаты определения содержания альбумина приведены в таблице 4.

Таблица 4.

Результаты измерений содержания альбумина в препарате ^{99m}Tc-МАА, n=6, P=0,95

№	1	2	3	4	5	6	Средний
V, мл	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
d	0,045	0,048	0,042	0,051	0,037	0,0465	0,045±0,00514
C, мг/мл	0,3	0,32	0,28	0,34	0,25	0,31	0,3±0,033

***Примечание. V** – объем раствора реагента, взятый для анализа, в миллилитрах, d – оптическая плотность испытуемого раствора (s-0,0049, t- 2,57), C – концентрация альбумина (s-0,0316, t- 2,57).*

Содержание макроагрегата альбумина во флаконе (G_A) в миллиграммах вычисляют по формуле: $G_A = 0,3 \cdot 6,0=1,8$ мг. Как указано выше, содержание макроагрегата альбумина во флаконе должно быть от 1,2 до 2,0 мг.

Чувствительность данного метода позволяет определять альбумина в диапазоне концентраций от 0,1 до 2 мг/мл в пробе.

Заключение.

Разработаны методики определения содержания альбумина и радиохимической чистоты радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc-макроагрегат альбумина. Показано, что содержание альбумина в препарате соответствует требованиям нормативных документов и составляет 1,8±0,19 мг.

Радиохимическая чистота конечного препарата, рассчитанная методом бумажной хроматографии, составила 99,2±0,2%.

Разработанные методики использованы на предприятии «Радиопрепарат» при получении радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc-МАА, применяемого для диагностики паталогий легких с использованием радионуклидного генератора технеция-99м.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радионуклидная диагностика для практических врачей; Под. ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: STT, 2004. – С. 138-157.

2. Рубин М.П., Кулешова О.Д., Чечурин Р.Е. Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия легких: методика исследования

и интерпретации результатов // Радиология – Практика. – 2002. – №4. – С. 16-21.

3. Рубин М.П. Радионуклидные методы диагностики функциональных нарушений легких в амбулаторных условиях // Тер. арх. – 2008. – №1. – С. 10-16.

4. Bailey J.J., Dewaraja Y., Hubers D. et al/ Biodistribution of ^{99m}Tc-MAA on SPECT/CT performed for ^{90}Y-radioembolization therapy planning: a pictorial review // Clin. Transl. Imag. – 2017/ – №5/ – P. 473-485.

5. De Gersem R., Maleux G., Vanbilloen H. et al. Influence of time delay on the estimated lung shunt fraction on ^{99m}Tc-labeled MAA scintigraphy for ^{90}Y microsphere treatment planning // Clin. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 38, №12. – P. 940-942.

УДК: 616.136:616.831-018.42

МУЛТИФОКАЛ АТРЕОСКЛЕРОЗДА ИНТРАКРАНИАЛ АРТЕРИЯЛАРДА ЮЗАГА КЕЛАДИГАН МУЛТИПЛЕКСЛИ КОНФОКАЛ МОРФОМЕТРИК ЎЗГАРИШЛАР

Султонов О.А., Маханов Р.В., Аллаберганов Д.Ш., Нишанов Д.А.
Республика патологик анатомия маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. *Мултифокал атреосклероз бу бир вақтни ўзида кўп сохаларда артерия томири деворида юзага келган атеросклерознинг турли босқичларида ривожланиши тушунилади. Айнан, виллизи халқасини ташкил этган томирлар хам ушбу жараёнга тортилиши оқибатида, томирлар девори қалинлиги, диамметри, периметри, бўшлиғини торайиши, деформацияси каби ўзгаришларни намоён бўлиши томирларни морфофункционал кўрсатичларини баҳолашда ва келажакда проспектив башоратлаш имконини беради. Айнан, виллизи халқаси таркибидаги ички уйқу артерияси ва умуртқалардан келган асосий артерияларни девори айнан аорта қон томири билан ўхшаш эластик типида бўлганлиги учун атеросклерозни классик кўринишида кечади. Бу эса, томирлар девори гистоморфометрик жихатларини хам бахолашда муҳимлигини англатади.*

Калит сўзлар: *мултифокал атреосклероз, морфология, виллизи халқаси, морфометрия.*

МУЛЬТИПЛЕКСНЫЕ КОНФОКАЛЬНЫЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ ПРИ МУЛЬТИФОКАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Султонов О.А., Маханов Р.В., Аллаберганов Д.Ш., Нишанов Д.А.
Республиканский центр патологической анатомии (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Мультифокальный атеросклероз понимается как развитие атеросклероза одновременно в нескольких областях артериальной стенки на различных стадиях. В частности, вовлечение сосудов, образующих виллизиев круг, приводит к изменениям, таким как утолщение стенки сосудов, изменение диаметра и периметра, сужение просвета и деформация, что позволяет оценивать морфофункциональные показатели сосудов и в дальнейшем проводить перспективное прогнозирование. Так как стенки внутренних сонных артерий и основной артерии, образованной из позвоночных артерий, входящих в состав виллизиева круга, относятся к эластическому типу, сходному с аортой, атеросклероз в них протекает в классической форме. Это, в свою очередь, подчёркивает важность оценки гистоморфометрических характеристик сосудистой стенки.*

Ключевые слова: *мультифокальный атеросклероз, морфология, виллизиев круг, морфометрия.*

MULTIPLEX CONFOCAL MORPHOMETRIC CHANGES IN INTRACRANIAL ARTERIES IN MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

Sultanov O.A., Makhanov R.V., Allaberganov D.Sh., Nishanov D.A.
Republican Center of Pathological Anatomy (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Multifocal atherosclerosis is understood as the simultaneous development of atherosclerosis in several areas of the arterial wall at different stages. In particular, the involvement of the vessels forming the Circle of Willis leads to changes such as thickening of the*

vascular wall, alterations in diameter and perimeter, narrowing of the lumen, and deformation, which makes it possible to assess the morphofunctional parameters of the vessels and subsequently carry out prospective forecasting. Since the walls of the internal carotid arteries and the basilar artery, formed from the vertebral arteries and included in the Circle of Willis, belong to the elastic type similar to the aorta, atherosclerosis in them progresses in a classical form. This, in turn, emphasizes the importance of evaluating the histomorphometric characteristics of the vascular wall.

Keywords: *multifocal atherosclerosis, morphology, Circle of Willis, morphometry.*

Дунё ахолиси цереброваскуляр касалликлар ўлим кўрсаткичи бўйича, БССТ 2023 йилдаги мълумоти бўйича 2 чи ўринда туради [1]. Мултифокал атеросклероз асоратидан юзага келадиган ўлим кўрсаткичи бўйича, 1 чи ўринни эгаллаши орқали, жами ўлим кўрсатичини 57,65% ни ташкил этади [2]. Асосий контингенти бўйича, фон касаллигида гипертония ва атеросклероз таъсирида юзага келган бўлиб, БССТ ни ёш бўйича таклиф этган таснифи бўйича, 45-59 ёшлиларда энг юқори кўрсаткич билан белгиланган. 2020 йилда берилган БССТ маълумотлари бўйича, жами ишемик инсультлардан вафот этганларни ёш тақсимоти бўйича, 18-44 ёшлиларда ишемик инсультдан юзага келган ўлим кўрсаткичи 10,2%ни, 45-59 ёшлиларда 50,16%ни, 60-74 ёшлиларда 16,66%ни, 75-90 ва ундан юқори ёшдагиларни 22,98% ни ташкил этгани қайд этилган. Айнан, 45-59 ёшлилар меҳнатга лаёқатли контингентни ташкил этиб, ишемик инсультлардан кейинги даврда эрта ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини юқори бўлиши хар бир давлатни иқтисодий иштимоий жиҳатларини ва потенциалини белгилашда мухим ахамият касб этади. Ишемик инсультлар асосан ривожланган давлатларда хафтасига 50-55 соатдан кўп ишлайдиган контингент хасталаниб, клиник анамнестик ва беморларлар тарихида ушбу маълумотлар ўз тасдиғини опган. Бу эса, айнан олимлари энг кўп бўлган давлатларда кўп учрашлиги билан характерланади.

АҚШ, Буюк Британия, Европа давлатларида ишемик инслутлардан ўлим кўрсаткичи бўйича, 2020 йилда 59,1% ни ташкил этиб, аксарияти 60-74 ёшлилар ўртасида қайд этилган бўлса, Россия Федерацияси ва МДХ давлатларида хафтасига 35-40 соат ишлайдиган контингентларда 35% ни ташкил қилган, ахамиятлийси бу контингент асосан 45-59 ёшлилар орасида юқори эканлиги билан аҳамиятлидир. Агар ёшга доир тақсимлаш бўйича, ривожланаётган давлатларда асосан 45-59 ёшлиларда аксарият кўп учраши хафталик ишлаш кўрсаткичини 50 соатдан устунлигини англатса, 60-74 ёшлиларда ушбу кўрсаткич 35 соат ҳафтасига ишловчиларда 34% дан кам кўрсатичи билан қайд этилган. Бу эса, муаммони долзарблиги, ривожланган давлатлар ахолисига нисбатан (АҚШ, Буюк Британия, Европа давлатлари, Жанубий Корея, Канада, Япония ва бошқалар), ривожланаётган давлатлар (МДХ давлатлари, Лотин Америкаси, Хитой халк республикаси, Покистон, Хиндистон ва бошқалар) да айнан, ишга лаёқатли қатламда хафтасига ишлаш кўрсатичи бўйича 55 соатдан ошиб кетиши, бу касалликни ёшаришига олиб келиши, 60-74 ёшлиларга нисбатан 45-59 ёшлиларда кўп бўлиши оқибатида, давлатни иқтисодий иштимоий тамойилларини орқада қолишига олиб келади.

АҚШ ва Европа давлатларида жами 379 мингта инсон ишемик инсультдан вафот этган бўлса, Россия федерацияси ва МДХ давлатларида ушбу кўрсаткич ўртача 153 мингтани ташкил этган [3]. Ишемик инсульт билан дунё аҳолиси орасида энг кўп вафот этадиган контингент жанубий Осиё давлатлари бўлиб, ахолисининг 40% да юзага келган ўлимда асосан бош мия томирлари цереброваскуляр касалликлари ташкил этиб [4], ривожланаётган давлатларда 1990 йилдан 2010 йилгача бўлган муддатда 19% дан 42% га ошган бўлса, хозирги даврда ушбу кўрсаткич 49-56,1% (2024) қайд этилган [5].

Бу эса, муаммони айни дамда долзарблигини ва тўғри танланганлигини англатиб, тадқиқот иши заъруратини тақозо

этади. Муаммони долзарблиги ҳам ушбу мавҳумликни ечимини топиш ва давлат бюджетидан кетадиган сарф ҳаражатларини камайтиришга, жамиятни бўғими бўлган инсонларда ўлим кўрсаткичини пасайтиришдан иборатдир.

Тадқиқот мақсади

Мултифокал атеросклерозда интракраниал томирларда юзага келадиган мултиплексли морфометрик ўзгаришларни ўрганиш ва таққослашдан иборат.

Материал ва усуллар

Материал сифатида Республика патологик анатомия марказида 2015-2025 йил давомида ЦВК дан вафот этган 156 та аутопсия ҳолатида ажратиб олинган бош мия ва мия ичи томирлари тўқималари олинган (эслатиб ўтамиз, назорат гурухи сифатида СЮИК дан вафот этган, анамнезида тириклик пайтида бош мия қон томирларига алоқадор бўлган шикоятларни билдирмаган ва аутопсияда бош мия асосий қон томирларида патологиялар аниқланган 16 нафар аутопсия материаллари олинди ва таққосланди. Ушбу жараённи амалга оширишда олдиндан тайёрланган микронамуналарни хар биридан 10 тадан кам бўлмаган оралиқ интервалида 5-7 мкм қалинликда кесмалар амалга оширилиб барча микронамуналар NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS /431-3196 Japan) Hamamatsu да сканер қилинди ва ўртача катталиклари хисоблаб чиқарилди. Сканер қилинган микротасвирларни қайта ишлашда (QuPath-0.4.0, NanoZoomer Digital Pathology Image) морфометрик дастурий кўрсаткичлар орқали (мкмда) ва ўртача статистик таҳлилни ҳисоблаш орқали амалга оширилди.

Бу жараёнда олинган сон ва кўрсаткич катталиклари статистик ва математик таҳлил қилиниб ишончлилик даражаси кўрсаткичлар орқали ифодаланди. Статистик муҳокама MS Office Excel 2007 ва Statistica for Windows 10 намунадаги дастурли таъминот асосида статистик таҳлил усулларига мувофиқ ўтказилди. Орадаги фарқларнинг аҳамиятлилик даражасидан фойдаланилди: $p<0,05$. Муҳокама учун танлаб олинганлар меъёрий тақсимланиб, гуруҳлар ичидаги ҳамда аҳоли орасида динамикадаги ўзгаришларни ўрганишда Стюдентнинг t-мезонидан фойдаланилди. Корреляцион таҳлил ўтказишдаги меъёрий тақсимотларда Пирсон коэффициенти; тақсимот учун бўлса Спирман коэффициенти ишлатилди.

Натижалар M±m кўринишида берилди. Таҳлилда олинган натижалар ва бирламчи морфологик маълумотларни тақдим қилиш учун Microsoft Offic диаграммаларидан ва STATISTICA for Windows тизими график имкониятларидан кенг фойдаланилди. Ишлатилган барча комплекс мезонлар натижалари асосида ишончлилик фарқлар бор ёки йўқлиги ҳақида аниқ хулосалар келтирилди. Тадқиқот натижасида олинган маълумотлар Pentium-4 персонал компютерида Microsoft Office Excel-2010 дастурий пакетида статистик таҳлил қилинди. Ўрганилаётган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик миқдорини (M), ўртача квадратик оғишларни (σ), ўртача стандарт хатоликларни (м), нисбий катталикларни (частота, %) ҳисобга олган статистиканинг вариацион параметрлар ва нопараметрик усулларидан фойдаланилди. Ўртача катталикларни таққослашда олинган ўлчамларнинг статистик аҳамияти генерал дисперсия (Ғ – Фишер мезони) ва тарқалишнинг меъёрларини (эксцесс мезони бўйича) текширишда хатоликлар эҳтимоллиги (P)ни ҳисоблаган ҳолда Стюдент (т) мезони бўйича аниқланди. Қўлга киритилган миқдорий маълумотларнинг ўртача арифметик катталиги ва ўртача квадрат хатолик миқдори, ишончлилик кўрсаткичини ($p<0,05$, $p<0,001$) аниқлаш мақсадида статистик ишлов берилди. Сифатий катталиклар учун статистик аҳамияти χ^2 (хиквадрат) ва з- мезонлари ёрдамида ҳисобланди.

Натижада олинган микротасвирлар конфокал мультиплексли морфометрия усулида ўлчанди. Асосий 2 юзали ўлчамлар томирларнинг горизонтал текисликдаги эгаллаган майдонларини ўлчаш учун асос қилиб олинган бўлса, томир деворидаги керакли бўлган таркибий тузилмаларни конфокал 3 ўлчамли хажмий холатга келтиришда QuPath-0.5.0- Digital Pathology Image қўшма дастурий таъминотда амалга

оширилди ва нуқтали фазовий ва кенг ўлчамли фазовий тасвирлар хажмий кўринишда олинди.

Олинган натижаларни назорат гурухи билан биргаликда таққосланди. Шу билан бирга тадқиқотда, назорат гурухига тўхталиб ўтилмади ва ўрганилаётган гурухга нисбатан рақамли кўрсаткичларидан таққослаш мақсадида фойдаланилди).

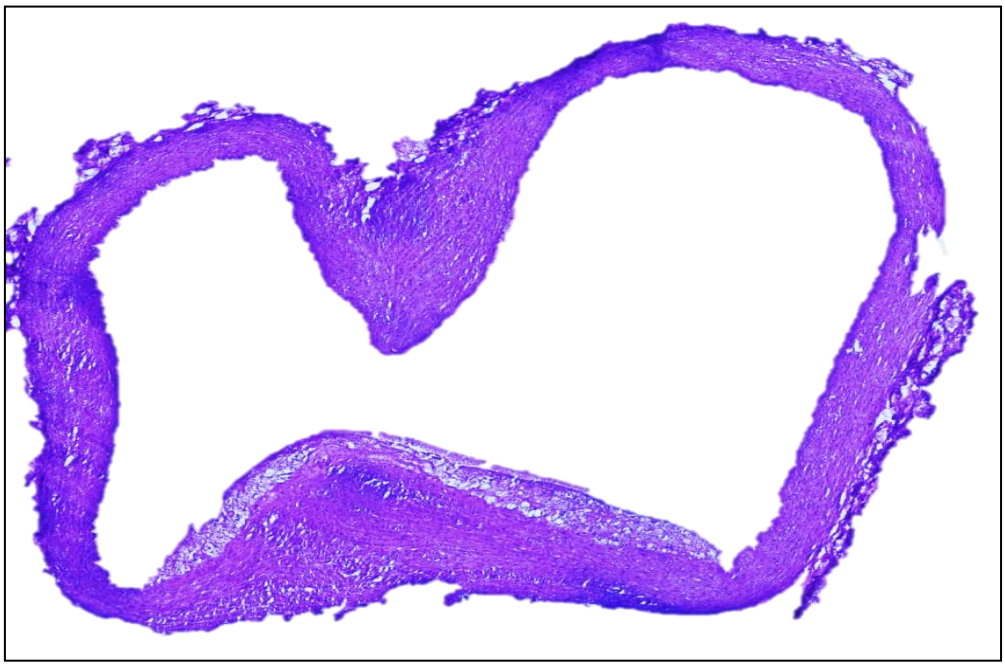
Олинган натижалар ва мухокамалар

Мултифокал атеросклерозда интракраниал қон томирларнинг хам зарарланиши ва атеросклерозга хос бўлган ўзгаришларнинг ривожланиши юз беради. айнан, интракраниал томирларнинг гистологик тузилиши бўйича, эластик типдаги томирлар гурухига мансуб бўлиб, аорта ва бошқа йирик қон томирлардаги патоморфологик ўзгаришлар билан деярлик бир хил кечади.

Эластик толаларни аксарияти виллизи халқаси таркибидаги қон томирларни ўрта қаватини ташкил этиб, хар хил диаметрдаги томирларнинг ўзаро анастомозларини ташкил этади. Бу эса, гемодинамик жихатдан турли диаметрдаги томирларни айнан ўзаро туташган сохаларида қон оқимини турлича тақсимланишига олиб келиши натижасида, томир девори шикастланишларини ҳам шаклланишларини келтириб чиқаради.

Виллизи халқаси олдинги қўшувчи артерия томири медиал қаватида сийрак жойлашган мушак ҳужайраларининг нотекис тартибсиз гипертрофияси томир деворини деформацион ўзгаришларига олиб келиб, макроскопик жихатдан шу сохаларда қалинлашганлигини англатади.

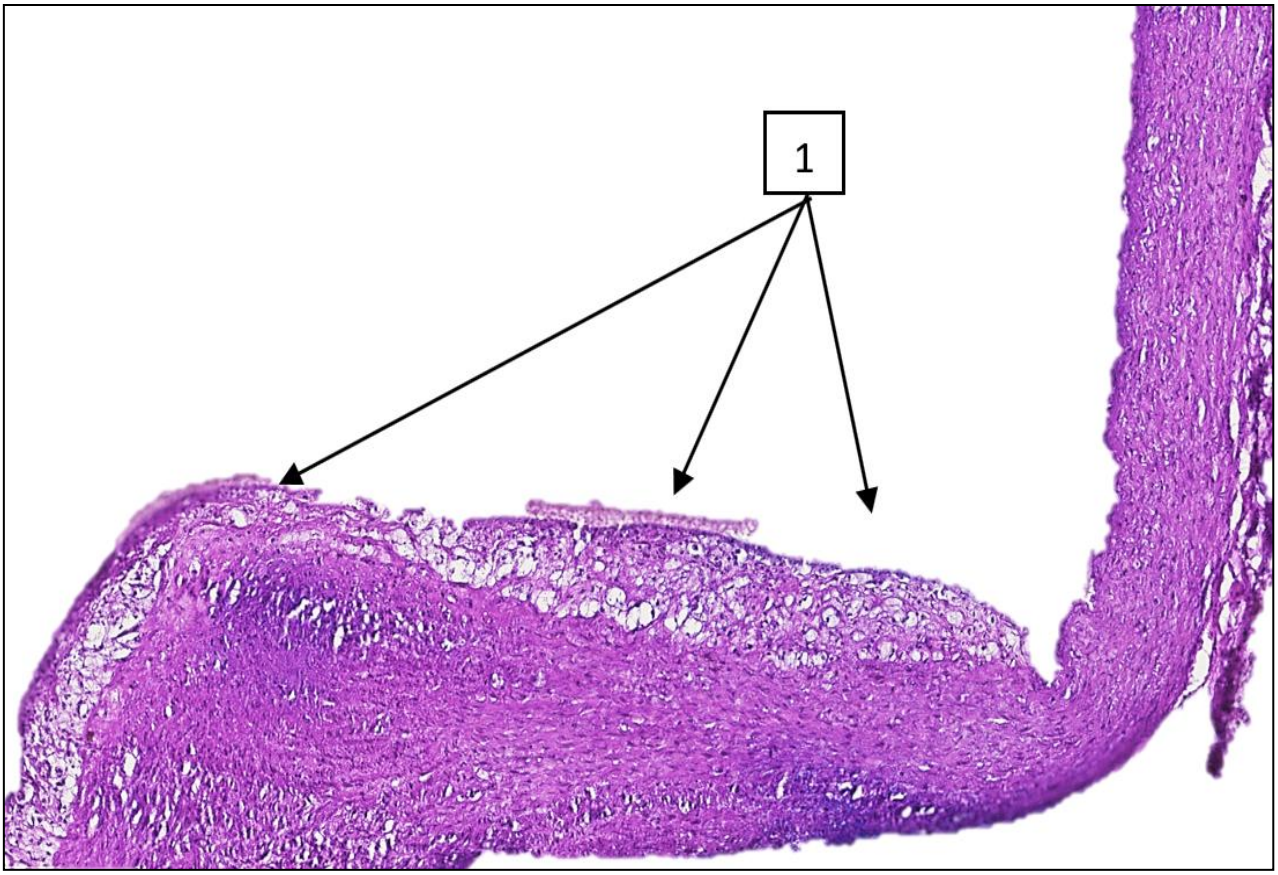
Ўрта қаватида жойлашган эластик ва коллаген толаларнинг турли текстурада троекториал жойлашувининг бузилиши томир бўшлиғи юзасида такомил топаётган пилакчаларни яънада турбулент оқимга қаршилигини кучайтириши морфофункционал жихатдан пилакчалар юзасида механик ишқаланиш ва яраларнинг юзага келганлигини кўрсатади (1-расм). Айнан яраланган соҳаларда толали компонентларнинг шикастланиши, эластик толаларда эластолиз ва коллген толаларда ўчоқли қалинлашиш ва ораликда шишли ўчоқларнинг пайдо бўлиши томир деворини деформацияланиши билан намоён бўлади.



1-расм. Бош мия виллизи қўшувчи халқаси олдинги артерияси тармоғида атеросклероздан кейинги аневризматик деформацияси. Айнан қум соати кўринишда бўлиши томир ичидаги гемодинамик кўрсаткичларнинг бузилганлигини тасдиқлайди. Бўёқ Г.-Э. Ўлчами 4х10.

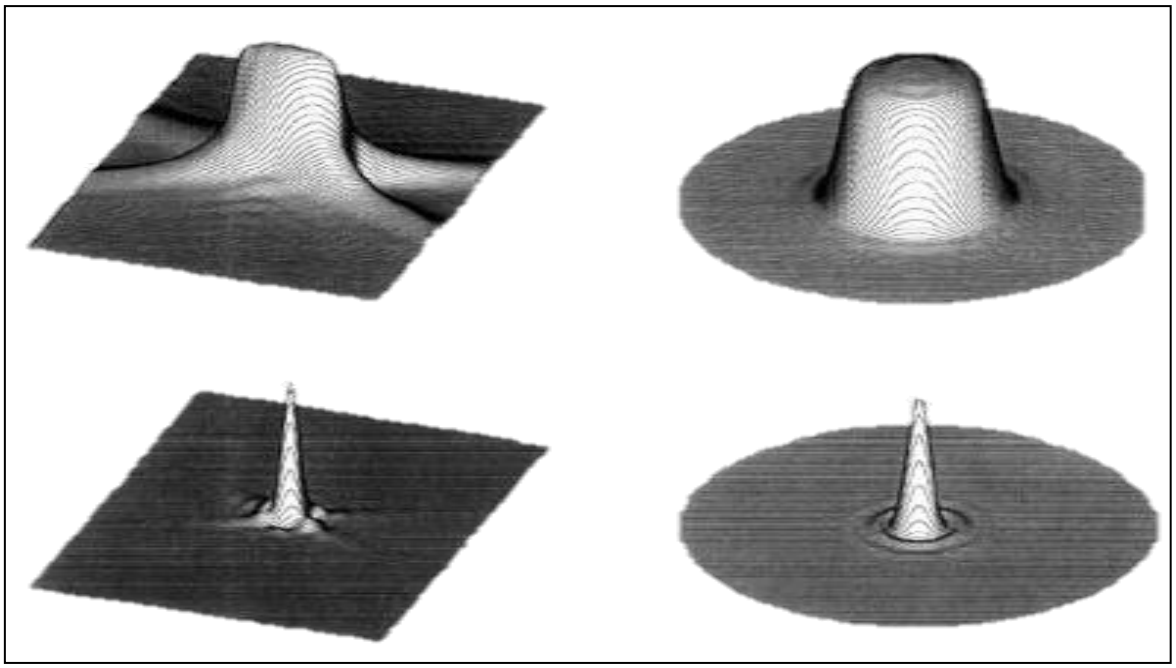
Олдинги қўшувчи артерия ва ўрта ён артерия томир деворида атеросклеротик пилакчалар ва периметрида липидли доғлар, липосклероз ўчоқларининг чеккаларида кескин яраланган ва таркибида фокал лимфоцитлар инфильтрацияси ва кам миқдорда плазмоцитлар аниқланади.

Оралиққа ўсиб кирган сийрак ва дағал толали бириктирувчи тўқимадан липосклероз ўчоқларини юзага келади. Липосклероз ўчоқлари атрофида сийрак жойлашган базофил бўялган такомил топаётган кальциноз ўчоқлари хам аниқланади. Ўрта қават мушак хужайралари атрофида нотекис ва зигзагсимон жойлашган эластик толаларнинг оралиғида хар хил даражада шишлар такомил топганлиги аниқланади. Бу ўзгаришларнинг клиник морфологик жихатлари, томир девори ўрта қаватини қалинлашганлиги ва дағал эгри бугри юзаларни хосил қилиши охир оқибатда, томир бўшлиғи торайиши қон босимига нисбатан кенгайиб кескин деформацияоланишга ёки стенозга олиб келиши мумкин (2-расм).

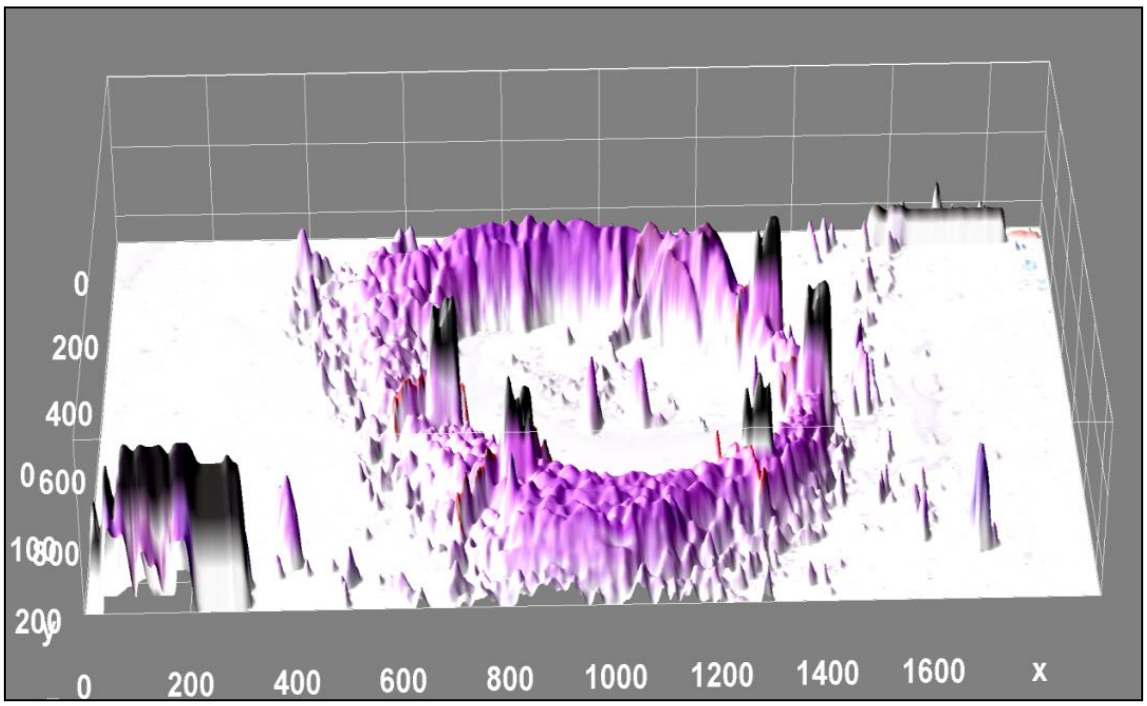


2-расм. Бош мия виллизи халқаси олдинги интимаси юзасида атеросклерознинг фиброз тугунчалар ва атерома (1), қалинлашган томир девори периметрида юпқалашган ва кенгайишга мойил бўлган соҳаси аниқланади. Бўёқ Г.ғЭ. Ўлчами 10х10.

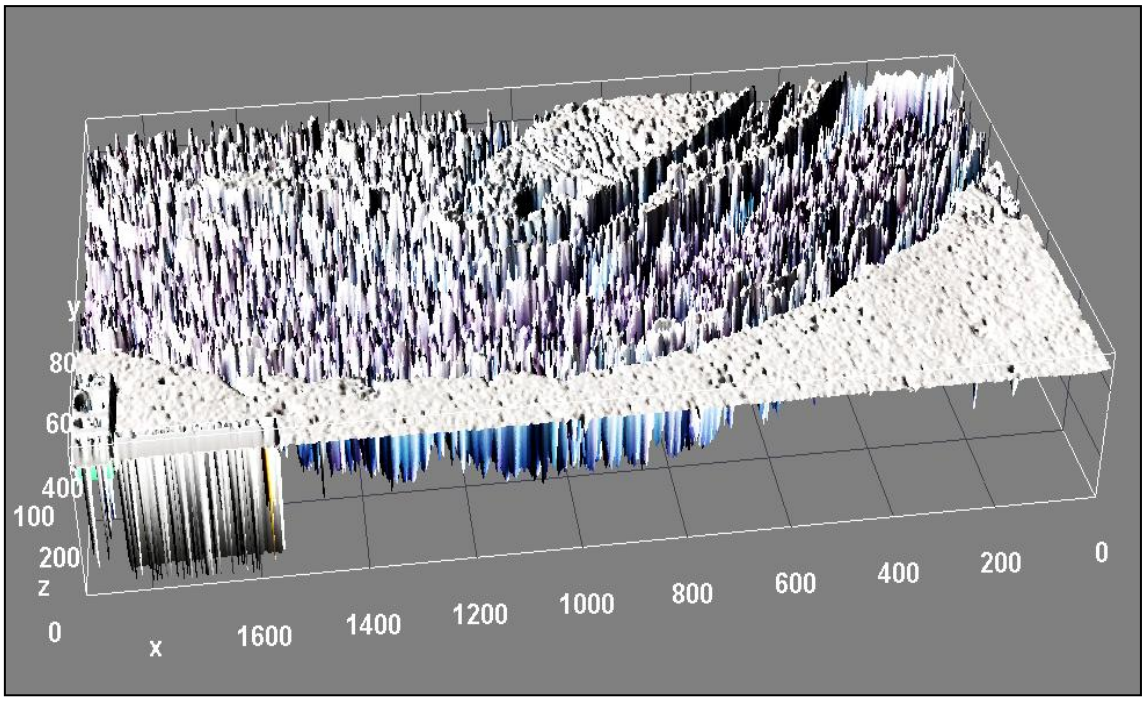
Интракраниал томирларни мултиплексли морфометрик жихатларини ўрганиш орқали виллизи халқасини ташкил этган қон томирларнинг морфофункционал кўрсткичларини рақамларда ифодалаш орқали жараённи кечишини тахлил қилиш ва проспектив башоратлаш имконини беради.



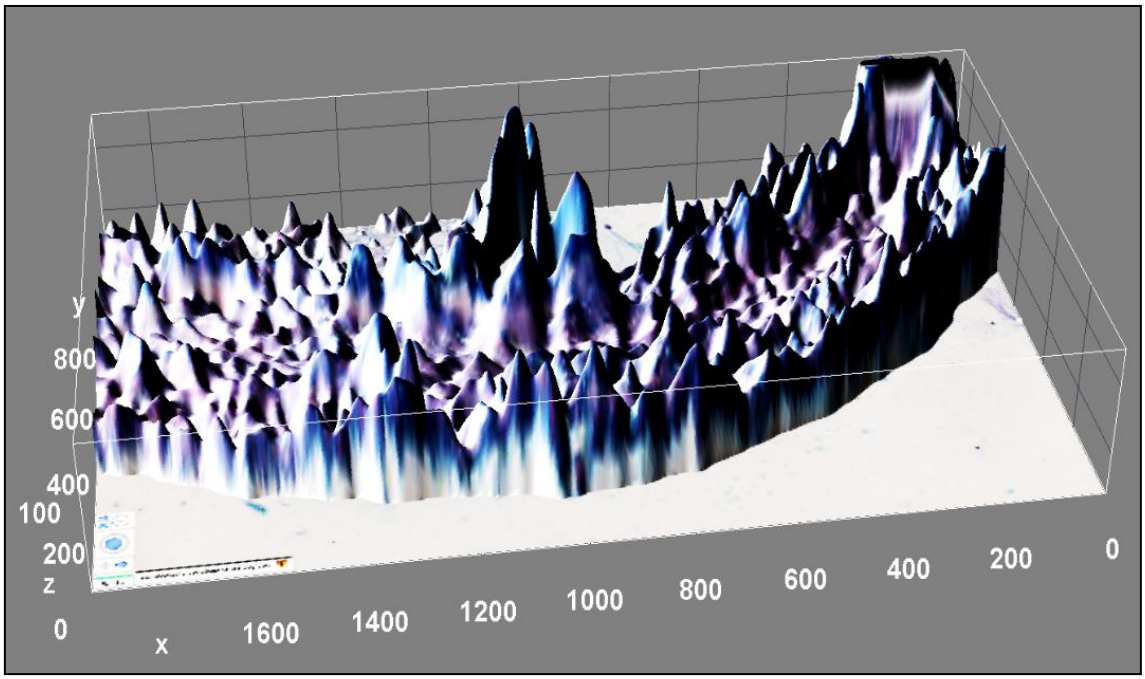
3-расм. Микронамунада олинган 2 ўлчамли тасвирни 3 ўлчамли фазовий шаклга айланиши (конфокация)ни юзага келтириш учун ушбу тасвирда келтирилган миссоллар орқали конфокал манзара шакллантирилади. Бу эса, ўз навбатида бош мия ичи қон томиридан олинган гистологик тўқиманинг аниқ бир нуқта остида шакллантирилган фазовий кўринишни юзага келишини ва конфокал мультиплексли морфометрияни тасаввур қилиш имконини беради.



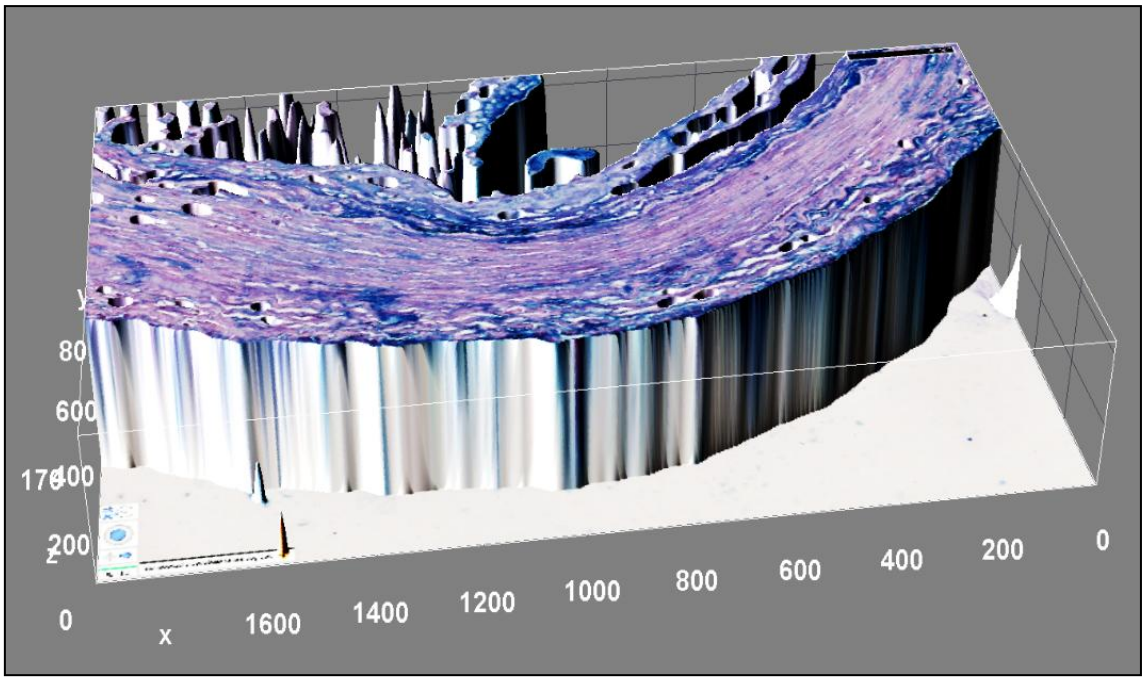
4-расм. Бош мия ичи томири, виллизи халқаси олдинги қўшувчи артерияси морфограммаси. Томир девори қалинлиги ўлчанган. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS /431-3196 JAPAN) да сканер қилинган бўлиб, 2 ўлчамли юзада томир девори хар хил қалинлигини кўрсатади. Бўёқ Г.-Э. Ўлчами 4х10.



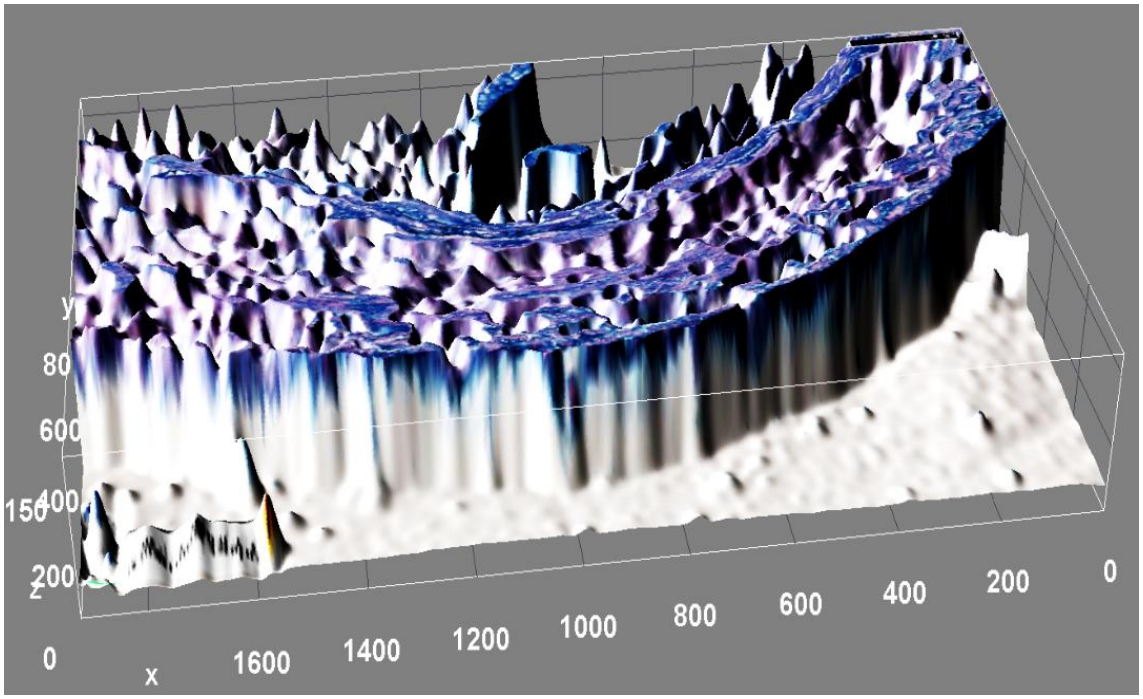
5-расм. Бош мия ичи томири, виллизи халқаси олдинги(ёки) чап ўрта артериясининг конфокал нуқтали тасвири ва томир бўшлиғини эгаллаган майдонининг хажмий кўриниши акс этган. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 JAPAN)да сканер килинган. QuPath-0.5.0-ImageJ дастурига юкланди ва фазовий шакл ўлчанди.



6-расм. Бош мия ичи томири, виллизи халқаси олдинги (ёки) чап ўрта артериясининг конфокал нуқтали тасвири ва томир бўшлиғини эгаллаган майдонининг хажмий кўриниши акс этган. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 JAPAN)да сканер килинган. QuPath-0.5.0-ImageJ дастурига юкланди ва фазовий шакл ўлчанди.



7-расм. Бош мия ичи томири, виллизи халқаси олдинги (ёки) чап ўрта артериясининг конфокал нуқтали тасвири ва томир бўшлиғини эгаллаган майдонининг хажмий кўриниши акс этган. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 JAPAN)да сканер килинган. QuPath-0.5.0-ImageJ дастурига юкланди ва фазовий шакл ўлчанди.



8-расм. Бош мия ичи томири, виллизи халқаси олдинги чап ўрта артериясининг конфокал нуқтали тасвири томир ва бўшлиғини эгаллаган пликчанинг кўриниши акс этган. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 JAPAN)да сканер килинган. QuPath-0.5.0-ImageJ дастурига юкланди ва фазовий шакл ўлчанди.

Мия ичи қон томирларининг морфометрик ўзгаришларни рақамларда ифодалаш жараёнида, морфологик аниқланган ўзгаришларни қуйидагича катталиклар орқали жадвалда келтирилди (1-жадвал).

1-жадвал.

Бош мия виллизи халқаси томирлари деворининг морфометрик кўрсаткичлари мкм ва мм ларда келтирилган

Томирнинг ўлчанаётган сохалари	Назорат гурухи	Гипертония касаллигида	Атеросклероз гасаллигида
Халқа ички уйқу артерияси (Arteria carotis interna) томири диаметри, мм	5,55±1,26*	3,47±1,11**	4,46±1,02**
Халқа мия олдинги артерияси (Arteria cerebri anterior) диаметри, мм	3,46±0,55*	3,01±0,16**	3,1±0,61**
Халқа орқа мия артерияси (Arteria cerebri posterior) диаметри, мм	4,11±0,65*	3,26±0,43**	3,81±0,28**
Халқа олдинги мия қўшувчи (Arteria communicans anterior) артерияси диаметри, мм	3,28±0,12*	2,61±0,31**	2,65±0,38**
Халқа ички уйқу артерияси (Arteria carotis interna) томири девори қалинлиги, мкм	445,52±5,23*	826,35±4,16**	713,21±6,24**
Халқа олдинги мия артерияси (Arteria cerebri anterior) девори қалинлиги, мкм	312,21±1,15*	525,18±1,89**	485,35±1,63**
Халқа орқа мия артерияси девори (Arteria cerebri posterior) қалинлиги, мкм	345,15±1,02*	411,08±1,22	376,05±1,11
Халқа олдинги мия қўшувчи артерияси (Arteria communicans anterior) девори қалинлиги, мкм	284,16±0,11	326,02±0,65	301,03±0,34

***Изоҳ.** * – p≤0,05 назорат гурухига нисбатан ишончлилик кўрсаткичи ** – p≤0,01 назорат гурухига нисбатан ишончлилик кўрсаткичи.*

Бош мия асоси виллизи халқаси томирларини морфометрик кўрсаткичлари турли патологияларда турлича фарқлар билан юзага келганлиги аниқланди. Айнан, томирларни хажмий майдонини эгаллашда, махсус формулалардан фойдаланган дастур таъминотида олинади.

Тадқиқот ишимизда, бош мия асоси қон томирлари бўлган виллизи халқасини ташкил этувчи томирларнинг таркибий қисмларида миқдорий ўзгаришлардан бўлган, эндотелий қавати, ўрта қавати ва адвентициал қаватларининг бир бирига нисбатини ўзгариши, томирнинг эластиклигини издан чиқишин тасдиқлайди. Бу эса, айнан морфометрик жихатдан эластик толаларнинг эгаллаган майдони ва толаларнинг диаметрини кескин кичрайиши ва ингичкалашиши натижасида, томирларнинг ички диаметри ва периметрининг кескин торайишига олиб келишини тасдиқловчи морфограмма тасвирида келтирилган (4-8 расм).

2-жадвал.

Бош мия виллизи халқаси томирлари бўшлиғининг хажмий кўрсаткичлари мкм^2 ларда келтирилган v=pi*r^3 бўйича келтирилган

Томирнинг ўлчанаётган сохалари	Назорат гурухи	Гипертония касаллигида	Атеросклероз касаллигида
Халқа ички уйқу артерияси томири Arteria carotis interna бўшлиғи, мм^3	21,37	5,22	11,09
Халқа олдинги мия артерияси Arteria cerebri anterior бўшлиғи, мм^3	5,17	3,41	3,72
Халқа орқа мия артерияси бўшлиғи, Arteria cerebri posterior, мм^3	8,67	4,33	6,91
Халқа олдинги мия қўшувчи Arteria communicans anterior артерияси бўшлиғи, мм^3	4,41	2,61	2,22

Изоҳ. *Ушбу келтирилган хажмий ўлчовлар тўқиманниг 8 мкм қалинликдаги кесимида хисобланган бўлиб, ўртача хатолик p≤0,01 дан ошмайди.*

Мултифокал атеросклерозда виллизи халқаси томирининг конфокал мултиплекси морфометриясида жуда аниқликдаги хажмий кўрсаткичлар олинган бўлиб, виллизи халқасида атеросклерозда томир ичи хажмининг назорат гурухига нисбатан кескин камайганлиги ва бу эса, томир ичида гемодинамик қаршиликни ошиши ва томир деворининг деформацияси хаттоки, аневризматик кенгайишини кўрсатади. Айнан, энг кўп мия томирларининг кескин қаршиликка учрамасдан эластолиз ва аневризмаси асосан ички уйқу артериясини олдинги қўшувчи артерия бошланғич оёқчаси сохасида юзага келса, атеросклеротик пилакчаларни энг кўп ривожланадиган сохалари бу ички уйқу артерияси, вертебробазилляр артерия деворларида юзага келиб, томир бўшлиғи диаметрини назорат гурухига нисбатан, ўртача 1,5-2,1 мартагача торайиши билан намоён бўлганлиги аниқланди.

Хулоса.

Халқа ички уйқу артериясини диаметрини назорат гурухига нисбатан 24,5% га торайганлиги, халқа ичида қонни турбулент оқимини кескин ошиб кетишига олиб келади. Чунки турли диаметрдаги ўзаро тармоқланган томирлар бўшлиғида юзага келган оқимлар фарқи, ҳалқа олдинги мия қўшувчи артерияси деворига кескин босимни тушишга олиб келади. Ушбу артерияни диаметри назорат гурухига нисбатан 25%га кичиклашиши натижасида атеросклеротик пилакчалар юзасини кескин механик ишқалиниши жараённи фақат чуқурлашиш ва томир девори толали тузилмаларини дезорганизацияси ва метаболик кальцинозни юзага келишига олиб келади. бу эса, томирлар девори сирт эластик тарнглигини кескин камайиши ва вибротебраниш оқибатида, ҳалқа олдинги мия қўшувчи артерияси девори қалинлигини назорат гурухига нисбатан 2,0 маротабага юпқалишишига олиб келаганлиги аниқланди. Виллизи халқасини ташқил этган томирлар ичида энг кўп зарараланадиган томирлар бу диаметри каттароқ бўлган ички уйқу артерияси, базилляр артерия, олдинги мия артерияларида кўп аниқланиши, томирлар диаметрини назорат гурухига нисбатан, ички уйқу артерияси томири диаметрини 1,92 маротабага торайиши билан намоён бўлган бўлса, ҳалқа олдинги мия қўшувчи артерияси қўшилувчи тармоқ атрофида диаметри назорат гурухига нисбатан 1,9 мартга торайганлиги аниқланди. Халқа орқа мия артерияси бўшлиғи эса назорат гурухига нисбатан 1,25 маротабага торайса, ҳалқа олдинги мия қўшувчи артерияси бўшлиғи назорат гурухига нисбатан 1,98 мартга то-

райиши жараёнда Виллизи халқаси томирларининг турли даражада морфофункционал хусусиятларга эгалигини англатади. Бу эса, томирларни диаметри ва қалинлигига тўғри пропарционал равишда мултифокал атреосклерозда шикастланиш дастлаб Виллиғи халқаси таркибидаги томирларда турлича кечишини исботлайди.

АДАБИЁТЛАР

1. Смагилов М.Ф. Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания // Неврол. вестн. – 2005. – Т. XXXVII, №1-2. – С. 67-76. Арх. 24 ноября 2010 г.

2. Ведущие причины смерти в мире. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death 2023.

3. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 (англ.) // Lancet. – 2021. – Vol. 488, Is. 10053. – P. 1459-1544.

4. Why South Asians. Арх. копия от 18 мая 2015 на Wayback Machine Indian Heart Association, 8 May 2015.

5. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 (англ.) // Lancet. – Vol. 383, №9913. – P. 245-254.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С СОДЕРЖАНИЕМ ФОСФОЛИПИДОВ ПРИ РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Сабирова Р.А., Азизова Д.М.
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Атеросклероз – хроническое заболевание артерий, сопровождающееся накоплением липидов, воспалением и структурными изменениями сосудистой стенки. Фосфолипиды, как ключевые компоненты клеточных мембран и липопротеидов, играют важную роль в патогенезе атеросклероза, влияя на стабильность мембран, проницаемость и функциональную активность клеток. Изменения в составе фосфолипидов (фосфатидилхолина, лизофосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламин и др.) связаны с прогрессированием атеросклеротических поражений. Рассматривается взаимосвязь между морфологическими проявлениями атеросклероза и составом фосфолипидов в мембранах эритроцитов при экспериментальном атеросклерозе с использованием данных гистологических исследований и биохимического анализа.*

Ключевые слова: *атеросклероз, фосфолипиды, фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, сфингомиелин, эритроциты, мембраны клеток, гиперхолестеринемия, морфологические изменения, атероматоз, макрофаги, кальциноз, корреляционный анализ.*

ATEROSKLEROZ RIVOJLANISHIDA FOSFOLIPIDLAR MIQDORI BILAN MORFOLOGIK TADQIQOTLARNING O‘ZARO BOG‘LIQLIGI

Sabirova R.A., Azizova D.M.
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsiya. *Ateroskleroz – arteriyalarning surunkali kasalligi bo‘lib, unda lipidlar to‘planishi, yallig‘lanish va qon tomir devorining tuzilishida o‘zgarishlar kuzatiladi. Fosfolipidlar hujayra membranalari va lipoproteinlarning asosiy tarkibiy qismlari sifatida ateroskleroz patogenezida muhim ahamiyatga ega bo‘lib, membranalarning barqarorligi, o‘tkazuvchanligi va hujayralarning funktsional faolligiga ta’sir ko‘rsatadi. Fosfatidilxolin, lizofosfatidilxolin, fosfatidiletanolamin va boshqa fosfolipidlar tarkibidagi o‘zgarishlar aterosklerotik jarayonlarning zo‘rayishi bilan bog‘liq. Ushbu maqolada eksperimental aterosklerozda aterosklerozning morfologik ko‘rinishlari va eritrotsitlar membranasidagi fosfolipidlar tarkibi o‘rtasidagi bog‘liqlik gistologik tadqiqotlar va biokimyoviy tahlil natijalariga asoslangan holda ko‘rib chiqiladi.*

Kalit so‘zlar: *ateroskleroz, fosfolipidlar, fosfatidilxolin, lizofosfatidilxolin, fosfatidiletanolamin, sfingomielin, eritrotsitlar, hujayra membranalari, giperxolesterinemiya, morfologik o‘zgarishlar, ateromatoz, makrofaglar, kalsinoz, korrelyatsion tahlil.*

CORRELATION BETWEEN MORPHOLOGICAL STUDIES AND PHOSPHOLIPID CONTENT IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Sabirova R.A., Azizova D.M.
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Atherosclerosis is a chronic arterial disease characterized by lipid accumulation, inflammation, and structural changes in the vessel wall. Phospholipids, as key components of cell membranes and lipoproteins, play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis, influencing membrane stability, permeability, and cellular functional activity. Changes in the composition of phospholipids, such as phosphatidylcholine, lysophosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, and others, are associated with the progression of atherosclerotic lesions. This article examines the relationship between the morphological manifestations of atherosclerosis and the composition of phospholipids in erythrocyte membranes in experimental atherosclerosis, using data from histological studies and biochemical analysis.*

Keywords: *atherosclerosis, phospholipids, phosphatidylcholine, lysophosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, sphingomyelin, erythrocytes, cell membranes, hypercholesterolemia, morphological changes, atheromatosis, macrophages, calcification, correlation analysis.*

Цель исследования

Определение взаимосвязи изменений состава фосфолипидов в мембранах эритроцитов при экспериментальном атеросклерозе с морфологическими проявлениями атеросклероза (накопление липидов, воспаление, структурные изменения, кальцификация и др.), и на основе этого оценка корреляционной связи между дисбалансом фосфолипидов и морфогенезом.

Материал и методы

Эксперимент проводился на модели гиперхолестеринемии у 108 кроликов линии шиншилла. Морфологические исследования аорты выполнялись с использованием гистологических методов окраски: гематоксилином и эозином, по ван-Гизону и альциановым синим. Фосфолипидный состав мембран эритроцитов определяли методом двумерной тонкослойной хроматографии с последующим анализом содержания липидсвязанного фосфора по методу Фиске и Суббароу [1,2]. Статистический анализ включал корреляционный анализ Спирмена для оценки взаимосвязей между морфологическими изменениями и содержанием фосфолипидов.

Результаты

Морфологические изменения в сосудах. В динамике экспериментального атеросклероза в аорте кроликов наблюдались характерные изменения: формирование атеросклеротических бляшек, инфильтрация пенистыми макрофагами, интерстициальный отек, кальциноз и дезорганизация фиброзных структур. На 90-й день гиперхолестеринемии отмечалось сужение просвета сосудов, атероматозные очаги и некробиоз макрофагов, сопровождающиеся патологической васкуляризацией и ишемией (рис. 1).

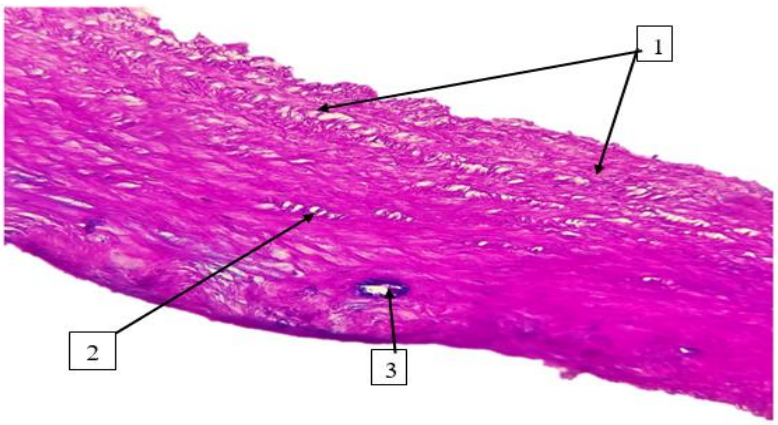


Рис. 1. Аорта кроликов с экспериментальным атеросклерозом, 90-й день. Поверхность интимы шероховатая, с очагами кальциноза (1), атероматозными массами (2) и промежуточными выпячиваниями (3). Окраска: Г.-Э., ув. ×10.

Полученные данные свидетельствуют о существенных перестройках липидного профиля мембран (рис. 2).

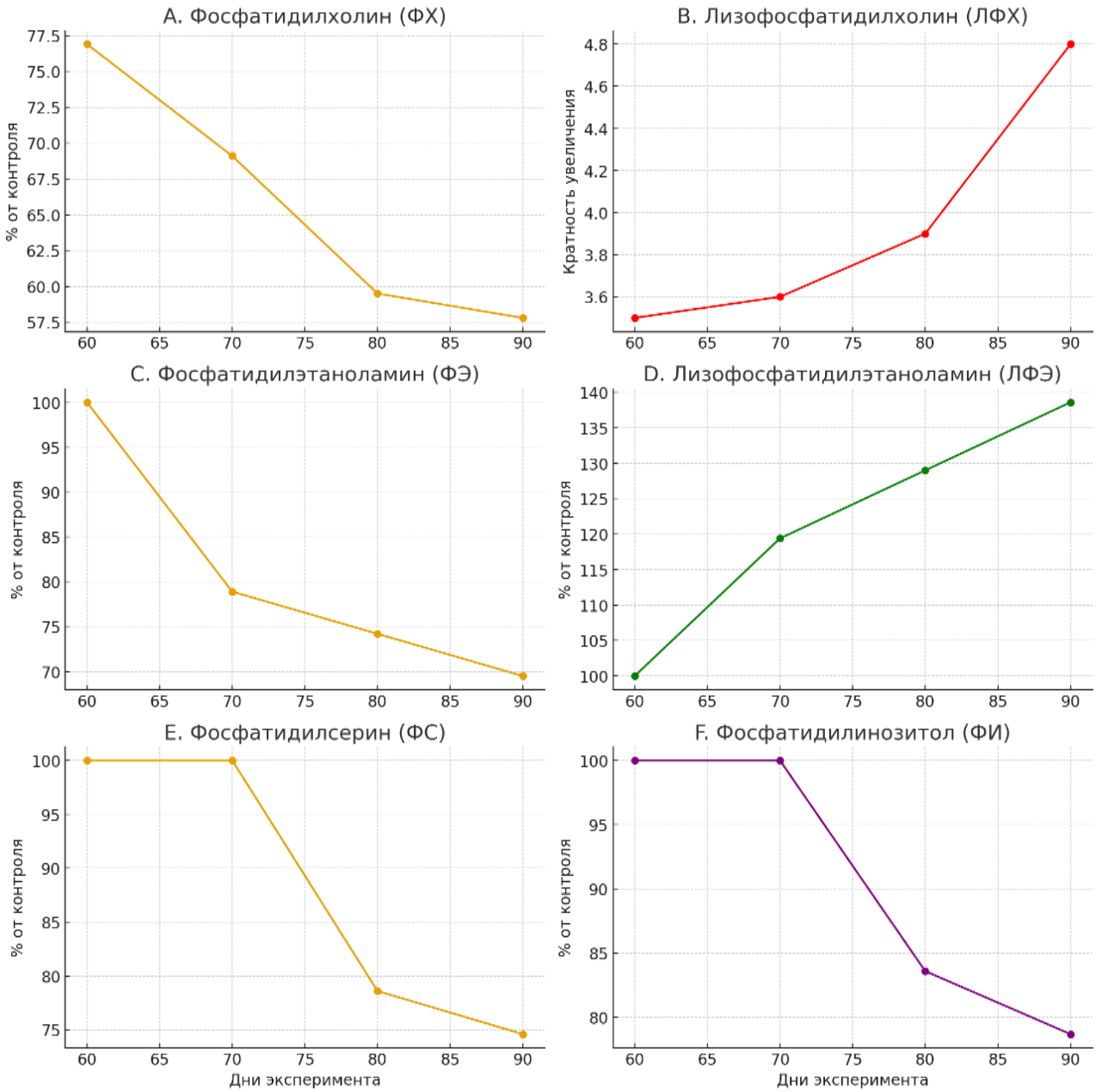


Рис. 2. Фосфолипидный состав мембран эритроцитов в динамике развития атеросклероза.

Фосфатидилхолин (ФХ): его содержание прогрессивно снижалось на 23,1 (60-й день), 30,9 (70-й день), 40,5 (80-й день) и 42,2% (90-й день) по сравнению с интактной группой ($p<0,05$), что отражает угнетение структурно-стабилизирующей роли ФХ. Лизофосфатидилхолин (ЛФХ): наблюдалось резкое накопление – в 3,5 раза (60-й день), 3,6 раза (70-й день), 3,9 раза (80-й день) и 4,8 раза (90-й день) выше нормы ($p<0,001$). Рост ЛФХ может рассматриваться как маркер активации фосфолипазных процессов и повреждения мембран.

Фосфатидилэтаноламин (ФЭ): его уровень снижался на 21,1-30,5% (70-90-е дни, p<0,05), тогда как лизофосфатидилэтаноламин (ЛФЭ) возрастал на 19,4–38,6% (p<0,05). Такая диспропорция свидетельствует о нарушении асимметрии билипидного слоя и повышенной уязвимости мембран. Фосфатидилсерин (ФС) и фосфатидилинозитол (ФИ): отмечено их достоверное снижение на поздних сроках (80-90-е дни) – соответственно на 21,4-25,4 и 16,4-21,3% (p<0,05), что указывает на дестабилизацию сигнальных и структурных механизмов в мембранах. Сфингомиелины (СМ): их уровень к 90-му дню возрастал на 19% (p<0,05), что, вероятно, способствует увеличению жесткости мембран и ухудшению их деформационной способности.

Таким образом, атеросклероз сопровождается выраженным дисбалансом фосфолипидного состава мембран эритроцитов: уменьшение структурно-ключевых компонентов (ФХ, ФЭ, ФС, ФИ) сочетается с накоплением продуктов их деградации (ЛФХ, ЛФЭ) и увеличением СМ, что в совокупности нарушает текучесть мембран, снижает их устойчивость и может усугублять микроциркуляторные расстройства (табл. 1).

Таблица 1.

Динамика фракций фосфолипидов в мембране эритроцитов на фоне развития экспериментального атеросклероза

Фракция фосфолипидов, %	Интактная группа (норма)	60-й день	70-й день	80-й день	90-й день
ФХ	42,1±0,40	32,4±3,29*	29,1±1,71*	25,04±1,27*	24,35±0,42*
ЛФХ	3,4±0,14	11,8±0,24***	12,40±0,11***	13,35±0,23***	16,41±0.43***
СМ	13,0±0,49	13,4±0,26	13,7±0,13	14,10±0,21	15,47±0,35*
ФЭ	8,44±0,42	7,43±0,12	6,66±0,33*	6,34±0,11*	5,87±0,14*
ЛФЭ	6,13±0,43	6,56±0,13	7,32±0,14*	7,4±0,03*	8,5±0.31*
ФС	5,00±0,32	5,41±0,12	5,69±0,32	6,27±0,15*	6,07±0,06*
ФИ	6,10±0,11	5,7±0,09	5,42±0,12	5,1±0,1*	4,8±0,24*
ДФГ	6,19±0,24	5,8±0,07	5,53±0,11*	5,22±0,04*	4,92±0,36*

***Примечание.** * – p<0,05; *** – p<0,001 по сравнению с нормой.*

Взаимосвязи. Корреляционный анализ выявил следующие зависимости (рис. 3):

- сильная отрицательная корреляция между содержанием ФХ и степенью атеросклероза в интиме аорты (r=-0,79, p<0,01), что указывает на связь снижения ФХ с накоплением липидов в сосудистой стенке [3].

- положительная корреляция между уровнем ЛФХ и инфильтрацией пенистыми макрофагами (r=0,82, p<0,01), подчеркивая роль ЛФХ в повреждении эндотелия и хемотаксисе [4].

- снижение ФЭ коррелировало с очагами некроза и отека в сосудах (r=-0,75, p<0,05), отражая нарушение биоэнергетических процессов [5].

- увеличение СМ коррелировало с кальцинозом и утолщением сосудистой стенки (r=0,78, p<0,05), указывая на повышение ригидности мембран и гипоксию тканей [6].

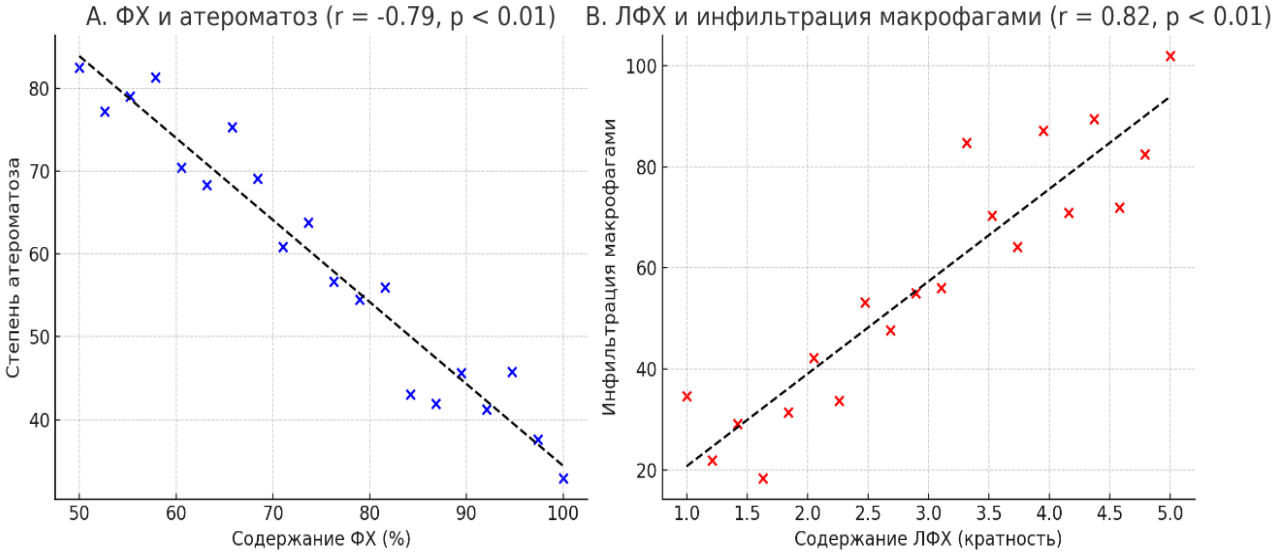


Рис. 3. Корреляционные зависимости между содержанием фосфолипидов и морфологическими изменениями в аорте. (А) Отрицательная корреляция между ФХ и атероматозом (r=-0,79, p<0,01). (В) Положительная корреляция между ЛФХ и инфильтрацией макрофагами (r=0,82, p<0,01).

Обсуждение

Снижение содержания ФХ, основного структурного фосфолипида мембран, связано с нарушением их стабильности и повышением проницаемости, что способствует гемолизу эритроцитов и повреждению эндотелия [3]. Увеличение уровня ЛФХ, вызванное активацией фосфолипаз, усиливает хемотаксис моноцитов и формирование пенистых клеток, что морфологически проявляется в виде атероматозных очагов и инфильтрации макрофагами [4]. Уменьшение содержания ФЭ и ФИ указывает на ослабление транспорта ионов и ферментативной активности, что коррелирует с ишемическими изменениями и некрозом в сосудистой стенке [5]. Увеличение количество СМ повышает жесткость мембран, нарушая микроциркуляцию и способствуя кальцификации бляшек [6]. Эти изменения фосфолипидного состава отражают морфологические проявления атеросклероза, такие как липоидоз, некробиоз и васкуляризация, и подчеркивают необходимость их коррекции для предотвращения прогрессирования заболевания [7]. Например, снижение уровня ФХ и накопление ЛФХ усиливают воспалительные процессы, что согласуется с морфологической картиной атероматоза и инфильтрацией макрофагами, выявленными в эксперименте.

Заключение

Морфологические изменения сосудов при атеросклерозе, включая атероматоз, кальциноз и инфильтрацию макрофагами, тесно связаны с нарушениями фосфолипидного состава мембран эритроцитов. Снижение уровня ФХ и ФЭ, увеличение количества ЛФХ и СМ коррелируют с дестабилизацией мембран, воспалением и сосудистыми поражениями, подчеркивая их диагностическую и прогностическую ценность. Дальнейшие исследования могут способствовать разработке стратегий коррекции липидного обмена для лечения атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, №2. – P. 115-126.

2. Fiske C.H., Subbarow Y. The colorimetric determination of phosphorus // J. Biol. Chem. – 1925. – Vol. 66, №2. – P. 375-400.

3. Vance D.E., Vance J.E. Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes. – Elsevier, 2008. – 5th ed. – P. 213-245.

4. Quinn M.T., Parthasarathy S., Steinberg D. Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis // Proc. Nat. Acad. Sci. – 1988. – Vol. 85, №8. – P. 2805-2809.

5. Yeagle P. L. The membranes of cells. – Academic Press, 2016. – 3rd ed. – P. 123-150.

6. Slotte J.P. Biological functions of sphingomyelins // Prog. Lipid Res. – 2013. – Vol. 52, №4. – P. 424-437.

7. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 110, №7. – P. 905-911.

УРГЕНТНЫЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Алимов Д.А., Турсунов С.Б., Мубараков Ш.Р., Аскаров И.Б., Мирсобитов М.М.
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Ишемический инсульт остаётся одной из ведущих причин смерти и инвалидизации населения. Представлен опыт применения механической тромбоэкстракции у 43 пациентов с острым ишемическим инсультом, госпитализированных в Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи в пределах «терапевтического окна». Проведён анализ клинических, ангиографических и нейровизуализационных данных, а также оценка эффективности вмешательства по шкалам* ***TICI****,* ***NIHSS*** *и* ***mRS****. У 81,4% пациентов достигнута успешная реканализация целевой артерии (TICI IIa-III), что сопровождалось выраженным регрессом неврологического дефицита и улучшением функционального исхода. Выявлено, что проведение тромбоэкстракции за пределами 6-часового окна ассоциировано с меньшей эффективностью вмешательства. Асимптомное пердиапедезное пропитывание после полной реканализации (TICI III) следует рассматривать как маркер адекватной реперфузии, а не как осложнение.*

Ключевые слова*: ишемический инсульт, эндоваскулярные вмешательства, механическая тромбоэкстракция, реканализация, терапевтическое окно, TICI, NIHSS, mRS, пердиапедезное пропитывание.*

ISHEMIK INSULTNING O‘TKIR DAVRIDA SHOSHILINCH ENDOVASKULYAR MUOLAJALAR

Alimov D.A., Tursunov S.B., Mubarakov Sh.R., Asqarov I.B., Mirsobitov M.M.
Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsiya. *Ishemik insult aholining o‘limi va nogironligining asosiy sabablaridan biri bo‘lib qolmoqda. Maqolada Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markaziga “davolash oynasi” doirasida yotqizilgan o‘tkir ishemik insult bilan og‘rigan 43 nafar bemorda mexanik trombeksstraksiyani qo‘llash tajribasi keltirilgan. Klinik, angiografik va neyrovizualizatsion ma’lumotlar tahlil qilindi, shuningdek, TICI, NIHSS va mRS shkalalari bo‘yicha muolaja samaradorligi baholandi. Bemorlarning 81,4 foizida maqsadli arteriyaning (TICI IIa-III) muvaffaqiyatli rekanalizatsiyasiga erishildi, bu nevrologik yetishmovchilikning sezilarli darajada kamayishi va funksional natijaning yaxshilanishi bilan kuzatildi. Trombeksstraksiyani 6 soatlik oynadan tashqarida o‘tkazish muolajaning samaradorligi pastroq bo‘lishi bilan bog‘liqligi aniqlandi. To‘liq rekanalizatsiyadan so‘ng (TICI III) asimptomatik perdiapedez shimilishni asorat sifatida emas, balki adekvat reperfuziya belgisi sifatida ko‘rib chiqish lozim.*

Kalit so‘zlar: *ishemik insult, endovaskulyar muolajalar, mexanik trombeksstraksiya, rekanalizatsiya, davolash oynasi, TICI; NIHSS, mRS, perdiapedez shimilish.*

URGENT ENDOVASCULAR INTERVENTIONS IN THE ACUTE PHASE OF ISCHEMIC STROKE

Alimov D.A., Tursunov S.B., Mubarakhov Sh.R., Askarov I.B., Mirsobitov M.M.
Republican Scientific Center of Emergency Medical Care (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Ischemic stroke remains one of the leading causes of mortality and disability worldwide. This article presents the experience of using mechanical thrombectomy in 43 patients with acute ischemic stroke admitted to the Republican Scientific Center of Emergency Medical Care within the "therapeutic window." Clinical, angiographic, and neuroimaging data were analyzed, along with the assessment of treatment efficacy using the TICI, NIHSS, and mRS scales. Successful recanalization of the target artery (TICI IIa–III) was achieved in 81.4% of patients, which was associated with a significant regression of neurological deficits and improvement of functional outcomes. It was found that performing thrombectomy beyond the 6-hour window is associated with reduced procedural efficacy. Asymptomatic per diapedesis hemorrhagic staining after complete recanalization (TICI III) should be considered a marker of adequate reperfusion rather than a complication.*

Keywords: *ischemic stroke, endovascular interventions, mechanical thrombectomy, recanalization, therapeutic window, TICI; NIHSS, mRS, per diapedesis hemorrhagic staining.*

В настоящее время инсульт является второй по частоте причиной смерти в мире, лишь немного уступая ишемической болезни сердца. Кроме того, инсульт – одна из основных причин инвалидизации населения [1,2]. Следует отметить, что не менее 75-80% всех случаев инсульта составляет ишемический инсульт [3]. В 80% случаев причиной инфаркта мозга является острая тромботическая окклюзия интракраниальной артерии, что делает реканализацию инфаркт-зависимой артерии и реперфузию пострадавшего участка мозговой ткани основой патогенетического лечения [4-6]. Достижение ранней реканализации и реперфузии мозга существенно уменьшает объём инфаркта за счёт выживания нейронов в области пенумбры («ишемическая полутень») и, как следствие, улучшает клинические исходы [7].

На сегодняшний день системная тромболитическая терапия у пациентов с ишемическим инсультом в период «терапевтического окна» является стандартным методом лечения, обеспечивающим достижение реканализации окклюзированного сосуда. Однако эффективность данного метода составляет приблизительно 20% – успешная реперфузия достигается лишь у каждого пятого пациента [8]. Одной из причин низкой эффективности тромболизиса являются тромбы, стабилизированные фибрином, в сосудах большого диаметра (проксимальные отделы внутренней сонной артерии и крупные интракраниальные артерии), которые плохо поддаются воздействию тканевого активатора плазминогена, что характерно для кардиэмболического подтипа ишемического инсульта [9]. Результаты пяти рандомизированных исследований с участием 1287 пациентов показали, что комбинация механической тромбоэкстракции с тромболитической терапией улучшает результаты лечения ишемического инсульта в каротидном бассейне и не повышает риск геморрагической трансформации ишемического очага [10]. В 2018 г. American Heart Association и American Stroke Association на основании данных доказательной медицины опубликовали обновлённые рекомендации по ведению пациентов с ишемическим инсультом в острейшем периоде, в которых методу тромбоэкстракции присвоен класс рекомендаций I, уровень доказательности А [11]. У пациентов с окклюзией в вертебробазилярном бассейне при отсутствии реканализации летальность достигает 85-95% [12]. Применение метода тромбоэкстракции при острой окклюзии артерии Basilaris в течение первых 6-8 часов позволяет достичь реканализации и снизить летальность до 10-15% [13].

Для выполнения механической тромбоэкстракции разработано несколько методов с соответствующими устройствами. Все устройства для механической тромбоэкстракции доставляются эндоваскулярным доступом проксимально к месту окклюзии. Различные устройства можно разделить на три основные группы в зависимости от точки приложения усилия к тромбу:

- проксимальные устройства: прикладывают усилие к проксимальному основанию тромба. В эту группу входят различные аспирационные катетеры и аспирационные системы;

- дистальные устройства: проводятся проксимально к тромбу, затем через него с помощью микрокатетера заводятся дистальнее, после чего усилие прикладывается к дистальному основанию тромба. Эта группа включает устройства в виде «щеток», «корзинок» или «спиралей»;

- стент-ретриверы: новейшие устройства, работающие по принципу стента. Устройство размещается с проксимальной стороны окклюзии, вводится внутрь тромба и раскрывается в его толще, после чего стент вместе с тромбом извлекается из сосуда. В эту группу входят различные саморасширяющиеся стент-ретриверы (stent retrievers) для извлечения тромбов.

Таким образом, механическая эндоваскулярная реканализация (тромбоэкстракция) является патогенетически обоснованным принципом лечения острого ишемического инсульта. Этот метод представляет собой контролируемый и управляемый вид вмешательства. Методом эндоваскулярного лечения удаётся достичь реканализации и эффективной реперфузии окклюзированного сосуда примерно в 90% случаев [14].

Цель исследования

Оценка эффективности метода тромбоэкстракции у пациентов с ишемическим инсультом в период «терапевтического окна».

Материал и методы

За период 2015-2022 гг. обследованы 43 пациента с острым нарушением мозгового кровообращения, поступивших в отделение неотложной неврологии и терапевтической реанимации РНЦЭМП в пределах «терапевтического окна». Средний возраст пациентов составил 65,2±7,8 года. В возрасте от 41 года до 60 лет было 9 (20,9%) больных, от 61 года до 80 лет – 34 (79,1%). Пациентов моложе 40 и старше 81 года в исследовании не было. Во всех возрастных группах преобладали мужчины.

В бассейне средней мозговой артерии (СМА) правого полушария острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) развилось у 13 (30,3%) больных, в бассейне СМА левого полушария – у 20 (46,5%), в вертебробазилярном бассейне (ВББ) – у 10 (23,2%). Уровень сознания всех пациентов при поступлении был ясным (15 баллов по шкале комы Глазго). Степень выраженности неврологического дефицита при поступлении по шкале NIHSS в среднем составила 7,1±2,8 балла.

Критерии включения пациентов для тромбоэкстракции (по рекомендациям AHA/ASA 2018 г. [11]):

- острый ишемический инсульт в пределах 4,5-часового «терапевтического окна»;
- окклюзия внутренней сонной артерии (ВСА) или сегментов М1-М2 СМА, подтверждённая по МСКТ-ангиографии;
- неврологический дефицит ≥6 баллов по шкале NIHSS.

Критерии исключения для тромбоэкстракции:

- окклюзия ВСА на протяжении до входа в полость черепа;
- сосудистые изменения, при которых невозможно использование эндоваскулярных инструментов;
- выраженный атероматоз дуги аорты;
- выраженное петлеобразование и извитость сосудов;
- интракраниальное кровоизлияние давностью менее 1 месяца;
- возраст старше 75 лет (высокий риск периоперационных осложнений);
- тяжёлая сердечная недостаточность или выраженные нарушения ритма сердца.

Все пациенты поступили в клинику в пределах «терапевтического окна», т.е. в течение 4,5 часов от начала первых симптомов ОНМК. При поступлении всем больным выполняли МСКТ головного мозга (исключалось внутримозговое кровоизлияние) и МСКТ-ангиографию экстра- и интракраниальных артерий для подтверждения окклюзии шейного отдела ВСА или её интракраниальных ветвей. Пациенты осмотрены неврологом, проведена оценка неврологического статуса по шкале NIHSS.

Клиническая картина инсульта у 33 (76,7%) пациентов соответствовала полушарной (каротидный бассейн), у 10 (23,3%) – вертебробазилярной. Примечательно, что у 12 (27,9%) пациентов в анамнезе была транзиторная ишемическая атака (ТИА), а у 3 (7,0%) ранее был ишемический инсульт с последующим восстановлением неврологического дефицита (табл. 1). Известно, что перенесённые ТИА и малый инсульт сопряжены с высоким риском развития повторного инсульта в течение первого года (~5-10%) [15,16], что подчёркивает необходимость своевременной вторичной профилактики.

Таблица 1.

Основные клинические показатели пациентов, n=43

Показатель	Значение
Средний возраст, лет	65,2±7,8
Пол, абс. (%): - муж. - жен.	 32 (74,4) 11 (25,6)
Ср. балл по шкале NIHSS при поступлении	7,1±2,8
Бассейн ТИА: абс. (%) - полушарный - вертебробазилярный	 33 (76,7) 10 (23,3)
ТИА в анамнезе, абс. (%)	12 (27,9)
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	3 (7,0)

Эндоваскулярное вмешательство представляло собой стандартную церебральную ангиографию, которую выполняли под местной анестезией путем пункции a. femoralis communis по методу Сельдингера. Проводилась катетеризация с контрастированием проксимальных отделов внутренних сонных и позвоночных артерий для выявления окклюзий и стенозов (соответствует принятым стандартам вмешательства [17]).

Методика тромбоэкстракции. После обработки операционного поля и инфильтрационной анестезии области бедренного треугольника 10 мл 1% раствора лидокаина выполняли пункцию правой общей бедренной артерии. В артерию устанавливался интродьюсер 6F (110 мм). С помощью диагностического катетера JR 6F (100 см) и гидрофильного проводника 0.035″×300 см Raptor катетеризировали правую общую сонную артерию. Для тромбоэкстракции проводниковый гайд-интродьюсер 7F устанавливали в проксимальный отдел правой ВСА при помощи гидрофильного проводника 0.035″×260 см. Микрокатетер Trevo ProVue на проводнике 0.014″ Runthrough проводили через зону окклюзии с выходом дистального конца в М3 сегмент СМА. Далее стент-ретривер Solitaire 4×20 мм устанавливался в тромб в зоне окклюзии. Удаление комплекса «ретривер-микрокатетер» осуществляли под постоянной аспирацией с помощью шприца 50 мл Luer-Lock.

Результаты исследования

Для планирования эндоваскулярного вмешательства первым этапом всем пациентам с острым ишемическим инсультом выполнялась МСКТ-ангиография магистральных и интракраниальных артерий. Это позволило уточнить причины развития инсульта и выявить инсульт-зависимую артерию. После определения поражённого сосудистого бассейна и получения информированного согласия родственников на эндоваскулярное лечение, проводилась диагностическая церебральная ангиография с последующей тромбоэкстракцией.

Эффективность тромбоэкстракции оценивалась по ангиографической шкале TICI (Thrombolysis In Cerebral Infarction, табл. 2). Клиническая эффективность тромбоэкстракции определялась по дина-

мике шкалы NIHSS, характеризующей степень неврологического дефицита, а также по модифицированной шкале Рэнкина (mRs). Конечными событиями в течение 90-дневного периода наблюдения для оценки эффективности лечения считались транзиторная ишемическая атака, повторный ишемический инсульт или смерть пациента от повторного ОНМК.

Таблица 2.

Шкала TICI

Балл по шкале TICI	Определение
0	Отсутствие перфузии
1	Антеградная реперфузия дистальнее места первоначальной окклюзии с ограниченным заполнением дистальных ветвей с небольшой или медленной дистальный реперфузией
2a	Антеградная реперфузия менее чем половины ранее ишемизированной территории окклюзированной целевой артерии (одной крупной ветви СМА и ее территории)
2b	Антеградная реперфузия более чем половины ранее ишемизированной территории окклюзированной целевой артерии (двух крупных ветвей СМА и их территории)
3	Полная антеградная реперфузия ранее ишемизированной территории окклюзированной целевой артерии с отсутствием визуализируемой окклюзии во всех дистальных ветвях

Результаты тромбоэкстракции. Механическую тромбоэкстракцию выполняли у пациентов в пределах терапевтического «окна» при окклюзии экстракраниальной или интракраниальной части ВСА, а также при окклюзии сегментов М1-М2 СМА, А1-А2 сегментов передней мозговой артерии, основной артерии, позвоночных артерий и сегментов Р1-Р2 задней мозговой артерии. Проведение тромбоэкстракции в более дистальных (мелких) ветвях ПМА, СМА и ЗМА технически практически невозможно.

В результате тромбоэкстракции у 5 (11,6%) больных реканализация не была достигнута (TICI 0), а у 3 (7,0%) степень реканализации и реперфузии была минимальной (TICI I) (табл. 3). Возможной причиной неэффективности в этих случаях являлось превышение 6-часового интервала от развития инсульта до тромбоэкстракции (в среднем 7,3±1,2 ч), а также окклюзия дистальных сегментов (М1-М2 СМА). Следует отметить, что техническая сложность тромбоэкстракции возрастает по мере уменьшения диаметра окклюзированной интракраниальной артерии.

Таблица 3.

Уровень окклюзии инсульт-зависимой артерии

Уровень окклюзии	Число пациентов, абс. (%)
Общая сонная артерия	2 (4,6)
ВСА (экстракраниальная часть)	5 (11,6)
ВСА (интракраниальная часть)	13 (30,2)
Позвоночная артерия	7 (16,4)
Основная артерия	3 (7,0)
А1-А2 сегменты ПМА	2 (4,6)
М1-М2 сегменты СМА	9 (21,0)
Р1-Р2 сегменты ЗМА	2 (4,6)
Всего	43 (100)

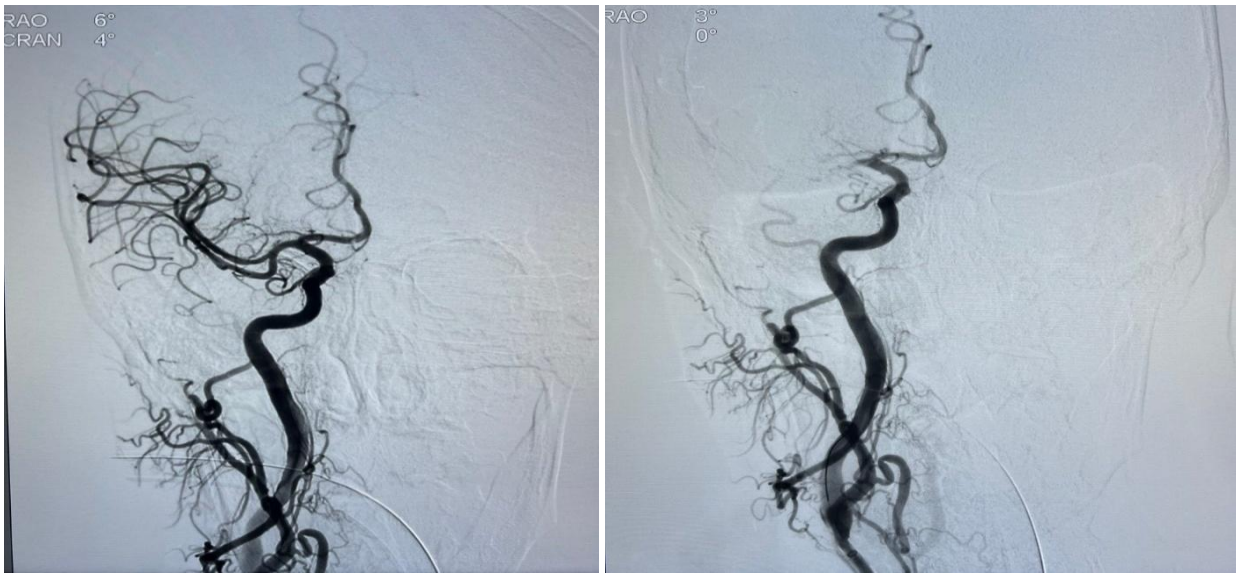
Методом тромбоэкстракции достичь реканализации целевой артерии удалось у 35 (81,4%) пациентов. У 10 (23,2%) пациентов степень реперфузии составила TICI IIa, у 15 (35,0%) – TICI IIb, у 10 (23,2%) пациентов достигнута полная реканализация (TICI III) (табл. 4).

Таблица 4.

Степень реканализации по шкале TICI и клинические исходы

Балл по шкале TICI	Число пациентов, абс. (%)	NIHSS до ТЭ	NIHSS после ТЭ	mRs до ТЭ	mRs после ТЭ
TICI 0	5 (11,6)	6,6±3,6	10,6±3,4	2,4±1,1	4,0±0,0
TICI I	3 (7)	6,7±2,5	4,0±2,0	1,7±0,7	2,0±0,0
TICI II a	10 (23,2)	7,8±3,2	3,3±2,1	2,5±1,0	2,0±0,8
TICI II b	15 (35,0)	6,5±2,5	1,3±1,2	1,9±0,7	0,4±0,5
TICI III	10 (23,2)	7,7±2,8	1,1±1,4	2,4±1,1	0,2±0,4
Всего	43 (100)				

Клиническую эффективность оценивали по шкале NIHSS до и после тромбоэкстракции. У пациентов без реканализации (TICI 0) клинического улучшения не наблюдалось: при поступлении средний балл NIHSS был равен 6,6±3,6, а через 24 часа после тромбоэкстракции ухудшился до 10,6±3,4 балла. У этих пациентов отмечалось нарастание неврологического дефицита вследствие отсутствия восстановления кровотока. При частичной реканализации TICI I средний балл NIHSS у 3 пациентов снизился с 6,7±2,5 до 4,0±2,0. У 10 пациентов с реканализацией TICI IIa неврологический дефицит по NIHSS уменьшился с 7,8±3,2 до 3,3±2,1. У 15 пациентов с реканализацией TICI IIb исходный дефицит 6,5±2,5 балла по NIHSS существенно регрессировал до 1,3±1,2 балла. У 10 пациентов с полной реканализацией (TICI III) по данным ангиографии отмечалось полное восстановление кровотока; при этом неврологический дефицит улучшился с 7,7±2,8 до 1,1±1,4 балла по NIHSS (табл. 4, рис. 3, 4).



а) До тромбоэкстракции **б) После тромбоэкстракции**

Рис. 3. Больной Б., 70 лет. Церебральная ангиография: до тромбоэкстракции – окклюзия М1 сегмента правой ВСА (а); после тромбоэкстракции – полная реканализация М1 сегмента правой ВСА (TICI III) (б)

Одним из методов контроля восстановления неврологического дефицита является оценка по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRs), отражающей степень инвалидизации пациента в результате перенесенного инсульта (табл. 5).

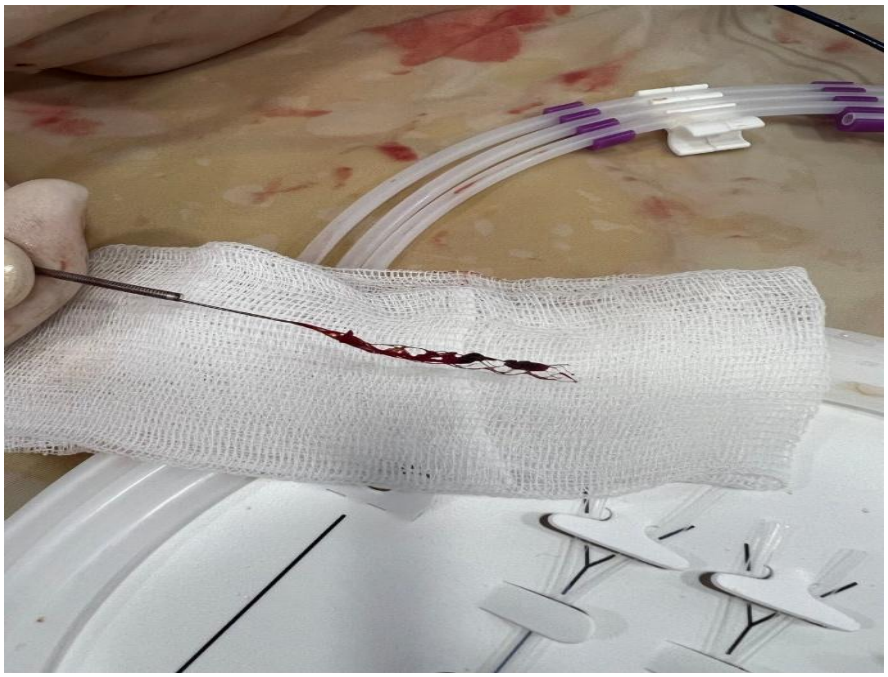


Рис. 4. Извлечённый тромб после тромбоэкстракции (макроскопический вид).

Таблица 5.

Модифицированная шкала Рэнкина (mRs)

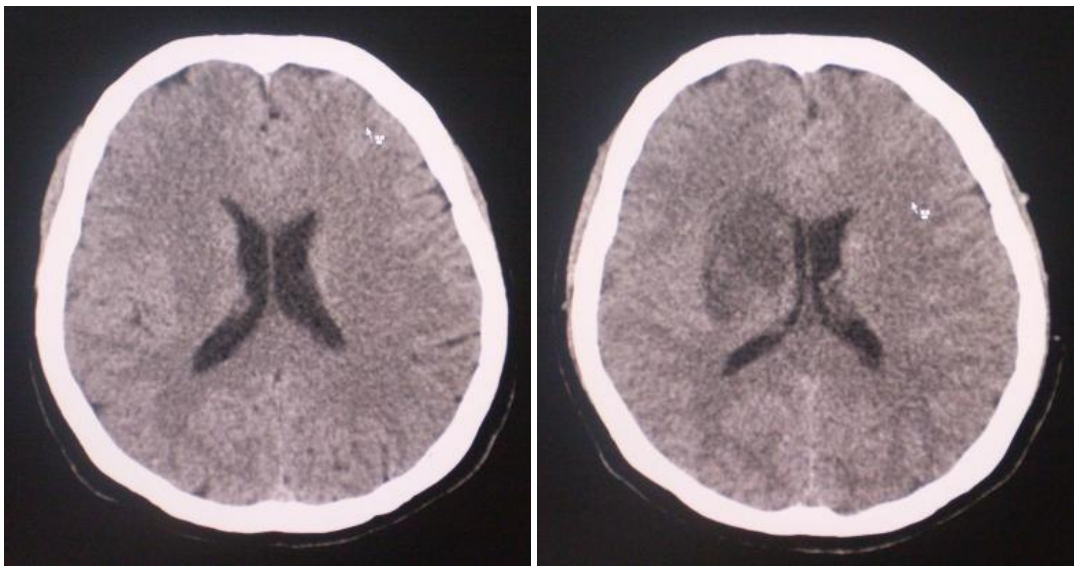
0	**Нет симптомов**
1	Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности
2	Легкое нарушение жизнедеятельности: не способен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи
3	Умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи
4	Выраженное нарушение жизнедеятельности: не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи
5	Тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала
6	Смерть
Итого	0-6 баллов

Как видно из таблицы 4, у пациентов с реканализацией степени TICI 0 и TICI I наблюдается увеличение степени инвалидизации из-за сохраняющейся окклюзии или минимальной реперфузии, недостаточной для восстановления функции нейронов зоны пенумбры. Так, при TICI 0 средний балл по шкале mRs увеличился с

2,4±1,1 до 4,0±0,0. У пациентов с реканализацией TICI I степень инвалидизации возросла с 1,7±0,7 до 2,0±0,0 по mRs. Однако у пациентов с адекватной реперфузией (TICI IIa, TICI IIb, TICI III) отмечается уменьшение степени инвалидизации. При TICI IIa показатель mRs снизился с 2,5±1,0 до 2,0±0,8; при TICI IIb – с 1,9±0,7 до 0,4±0,5; при TICI III – с 2,4±1,1 до 0,2±0,4 балла.

Помимо ангиографической и клинической картины, у пациентов с острым ишемическим инсультом представляет интерес МСКТ-динамика. Поскольку все пациенты поступили в пределах «терапевтического окна», при первичном КТ-сканировании зоны ишемического поражения мозга не визуализировались. Однако повторная МСКТ головного мозга через 24 часа после тромбоэкстракции может выявлять значительные изменения – от появления гиподенсной зоны ишемии до очагов кровоизлияния. Отсутствие реканализации приводит к прогрессированию ишемического повреждения мозгового вещества, что на КТ проявляется как гиподенсная зона, размер которой прямо пропорционален калибру окклюзированного сосуда. С другой стороны, после восстановления кровотока и достижения реканализации в окклюзированном сосуде возможна гиперперфузия мозгового вещества – так называемый синдром «роскошной перфузии», – в результате которой может развиться пердиапедезное пропитывание крови в паренхиму мозга.

МСКТ-картина у всех 5 (11,6%) пациентов без реканализации (TICI 0) характеризовалась формированием зоны ишемического инфаркта мозга, максимальный размер которой достиг 4,6×3,2 см (рис. 5).

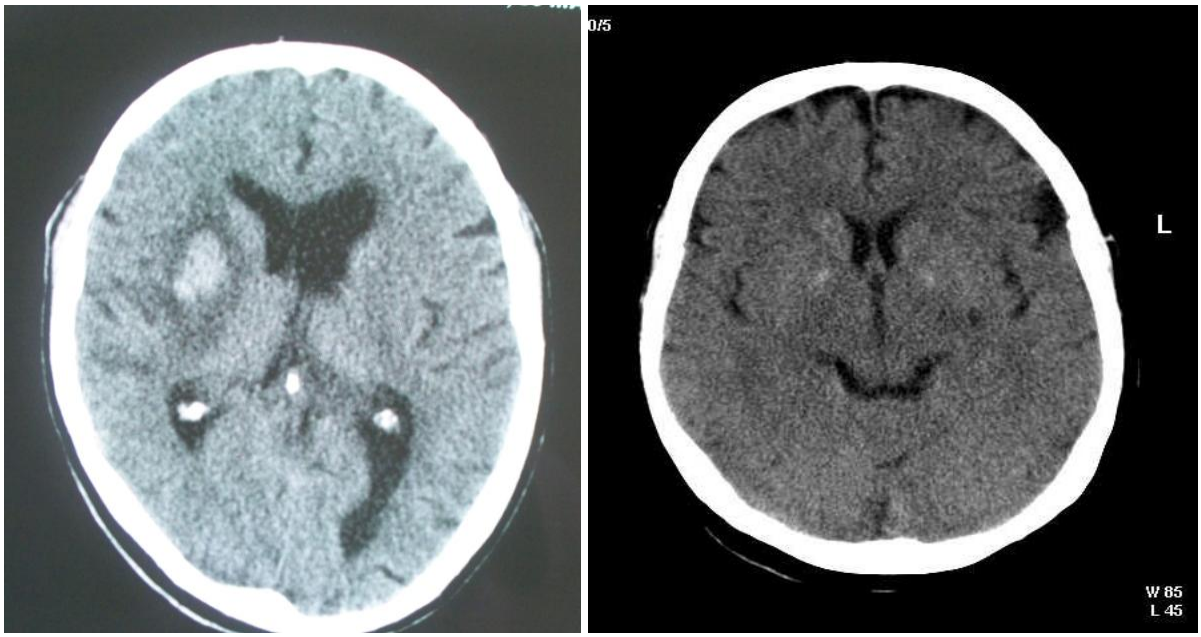


(а) До тромбоэкстракции **(б) После тромбоэкстракции**

Рис. 5. Больная А., 50 лет (и/б № 4415). КТ до тромбоэкстракции – признаков острого ишемического инсульта не выявлено (а). КТ через 24 ч после тромбоэкстракции – в теменно-височной области правого полушария определена гиподенсная зона размером 4,6×3,2 см, плотность +26 HU (б).

У 5 (11,6%) пациентов с реканализацией TICI IIa и у 3 (7,0%) с TICI IIb развился ишемический инсульт (максимальный размер инфаркта – 53×32×21 мм). В то же время у 3 (7,0%) больных с полной реканализацией целевой артерии при КТ через 24 часа после тромбоэкстракции выявлено кровоизлияние по типу перидиапедезного пропитывания.

При этом у всех этих пациентов наблюдался полный регресс очагового неврологического дефицита (рис. 6). Таким образом, асимптомное перидиапедезное пропитывание после тромбоэкстракции можно рассматривать как маркер адекватно достигнутой реканализации и реперфузии мозга.



а) До тромбэкстракции **(б) После тромбэкстракции**

Рис. 6. Больной А., 75 лет (и/б № 51457). КТ при поступлении – признаков инсульта не выявлено (б). КТ через 24 ч после тромбоэкстракции – определена гиперденсная зона размером 4,3×2,2 см, плотность +46 HU, объём ~5 см^3 (б).

Обсуждение

Таким образом, морфологической основой благоприятного клинического исхода является реканализация целевой («инсульт-зависимой») артерии, в результате чего восстанавливается кровообращение в зоне пенумбры, и возвращается функция нейронов. Клинически это проявляется регрессом очагового неврологического дефицита. Если рассматривать причины неэффективности тромбоэкстракции, когда ангиографически достигается лишь TICI 0-I, и клинически наблюдается ухудшение состояния (нарастание неврологического дефицита, угнетение уровня сознания), то можно выделить такие факторы, как позднее обращение (более 6 ч от начала ОНМК) и состояние гиперкоагуляции, при котором после удаления тромба сохраняется высокая вероятность ретромбоза артерии.

Основным осложнением тромбоэкстракции традиционно считается геморрагическая трансформация ишемической зоны вследствие синдрома «роскошной перфузии». Однако если у пациента с полной реканализацией (TICI III) и полным регрессом неврологического дефицита через 24 часа после тромбоэкстракции на КТ определяется кровоизлияние по типу пердиапедезного пропитывания, то такое явление не следует расценивать как осложнение, а напротив, оно может служить маркером адекватно проведенной реканализации и реперфузии мозга. Только в случаях, когда после тромбоэкстракции отмечается нарастание неврологического дефицита, снижение уровня сознания, а при

контрольной КТ диагностируется обширное кровоизлияние по типу инсульт-гематомы, такое кровоизлияние следует рассматривать как истинное осложнение вмешательства.

Выводы

1. Тромбоэкстракция является патогенетически обоснованным методом лечения пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

2. Проведение тромбоэкстракции за пределами 6-часового «терапевтического окна» снижает клиническую эффективность данного метода.

3. У пациентов в остром периоде ишемического инсульта кровоизлияние по типу пердиапедезного пропитывания при полной реканализации (TICI III) и полном регрессе неврологического дефицита следует рассматривать как маркер адекватной реканализации и реперфузии, а не как осложнение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савелло А.В., Свистов Д.В., Сорокоумов В.А. Внутрисосудистые методы лечения ишемического инсульта: современное состояние и перспективы // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, №4. – С. 42-49.

2. Amarenco P., Lavallée P.C., Labreuche J. et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke // New Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 374. – P. 1533-1542.

3. Baek J.M., Yoon W., Kim S.K. et al. Acute basilar artery occlusion: Outcome of mechanical thrombectomy with Solitaire stent within 8 hours of stroke onset // Amer. J. Neuroradiol. – 2014. – Vol. 35, №5. – P. 989-993.

4. Béjot Y., Bailly H., Durier J. et al. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century // Presse Med. – 2016. – Vol. 45. – P. e391-e398.

5. Berkhemer O.A., Fransen P.S.S., Beumer D. et al. MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372, №1. – P. 11-20.

6. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. Low rates of acute recanalization with intravenous rtPA in ischemic stroke // Stroke. – 2010. – Vol. 41, №10. – P. 2254-2258.

7. Campbell B.C.V., Mitchell P.J., Kleinig T.J. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 1009-1018.

8. Coelho A.P., Lobo M., Gouveia R. et al. Overview of evidence on emergency carotid stenting in patients with acute ischemic stroke due to tandem occlusions: a systematic review and meta-analysis // J. Cardiovasc. Surg. – 2019. – Vol. 60. – P. 693-702. doi:10.23736/S0021-9509.18.10312-0

9. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 1019-1030.

10. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E. et al. REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372, №24. – P. 2296-2306.

11. Li L., Yiin G.S., Geraghty O.C. et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study // Lancet Neurol. – 2015. – Vol. 14. – P. 903-913.

12. Lindsberg P.J., Mattle H.P. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 922-928.

13. Papanagiotou P., Haussen D.C., Turjman F. et al. Carotid stenting with antithrombotic agents and intracranial thrombectomy leads to the highest recanalization rate in patients with acute stroke with tandem lesions // JACC Cardiovasc. Interv. – 2018. – Vol. 11. – P. 1290-1299. doi:10.1016/j.jcin.2018.05.036

14. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association // Stroke. – 2018. – Vol. 49. – P. e46-e99.

15. Society of Interventional Radiology (SIR) Standards of Practice Committee. Guidelines for percutaneous transluminal angioplasty // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2003. – Vol. 14, №9 (Pt 2). – P. S209-S217.

16. Rothwell P.M., Coull A.J., Silver L.E. et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study) // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1773-1783.

17. Saver J.L., Goyal M., Bonafé A. et al. SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 2285-2295.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ РЕКАНАЛИЗАЦИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Алимов Д.А., Турсунов С.Б., Мубараков Ш.Р., Аскаров И.Б., Мирсобитов М.М.
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Острый ишемический инсульт является одной из ведущих причин смерти и инвалидизации населения. В последние годы активно развиваются эндоваскулярные методы реканализации окклюзированных мозговых артерий, такие как механическая тромбэктомия (тромбаспирация и тромбэкстракция). Появление современных методов нейровизуализации обусловило переход от парадигмы «время – мозг» к концепции «коллатерали – мозг», что позволило расширить терапевтическое окно для вмешательств до 24 часов. Результаты крупных рандомизированных исследований (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT и др.) доказали преимущество механической тромбэктомии по сравнению со стандартной терапией у пациентов с окклюзиями артерий передней циркуляции. Недавние исследования (ATTENTION, BAOCHE) также продемонстрировали высокую эффективность эндоваскулярной тромбэктомии при тромбозе базилярной артерии. Таким образом, механическая реканализация церебральных сосудов обеспечивает более высокий процент реперфузии и улучшает функциональные исходы у пациентов с острым ишемическим инсультом.*

Ключевые слова: *острый ишемический инсульт, эндоваскулярная реканализация, механическая тромбэктомия, тромбаспирация, стент-ретривер, терапевтическое окно, коллатерали.*

O‘TKIR ISHEMIK INSULT BILAN XASTALANGAN BEMORLARDA UYQU ARTERIYASINI QAYTA TIKLASHNING ZAMONAVIY ENDOVASKULYAR USULLARI

Alimov D.A., Tursunov S.B., Muborakov Sh.R., Asqarov I.B., Mirsobitov M.M.
Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsiya. *O‘tkir ishemik insult aholining o‘limi va nogironligiga olib keluvchi asosiy sabablardan biri hisoblanadi. So‘nggi yillarda okklyuziyalangan miya arteriyalarini rekanalizatsiya qilishning endovaskulyar usullari, xususan, mexanik trombektomiya (trombaspiratsiya va trombekstraksiya) jadal rivojlanmoqda. Zamonaviy neyrovizualizatsiya usullarining joriy etilishi “vaqt - miya” paradigmasidan “kollaterallar – miya” tushunchasiga o‘tishni ta’minladi. Bu esa tanlangan bemorlarda aralashuvlar uchun terapevtik oynani 24 soatgacha kengaytirish imkonini berdi. Yirik randomizatsiyalangan tadqiqotlar (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT va boshqalar) natijalari oldingi qon aylanish arteriyalari okklyuziyasi bo‘lgan bemorlarda mexanik trombektomiyaning standart terapiyaga nisbatan ustunligini isbotladi. Yaqinda o‘tkazilgan tadqiqotlar (ATTENTION, BAOCHE) bazilyar arteriya trombozida ham endovaskulyar trombektomiyaning yuqori samaradorligini ko‘rsatdi. Shunday qilib, bosh miya qon tomirlarining mexanik rekanalizatsiyasi reperfuziya darajasini oshiradi va o‘tkir ishemik insult bilan og‘rigan bemorlarda funksional natijalarni yaxshilaydi.*

Kalit so‘zlar: *o‘tkir ishemik insult, endovaskulyar rekanalizatsiya, mexanik trombektomiya, trombaspiratsiya, stent-retriever, terapevtik oyna, kollaterallar.*

MODERN ASPECTS OF ENDOVASCULAR METHODS FOR CAROTID ARTERY RECANALIZATION IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

Alimov D.A., Tursunov S.B., Mubarakov Sh.R., Askarov I.B., Mirsobitov M.M.
Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Acute ischemic stroke is one of the leading causes of mortality and disability in the population. In recent years, endovascular methods for recanalizing occluded cerebral arteries, such as mechanical thrombectomy (thromboaspiration and thromboextraction), have been actively developing. The emergence of modern neuroimaging techniques has led to a shift from the "time is brain" paradigm to the "collaterals are brain" concept, which has expanded the therapeutic window for interventions to 24 hours in selected patients. The results of large randomized trials (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT, etc.) have demonstrated the superiority of mechanical thrombectomy compared to standard therapy in patients with anterior circulation artery occlusions. Recent studies (ATTENTION, BAOCHE) have also shown high efficacy of endovascular thrombectomy for basilar artery thrombosis. Thus, mechanical recanalization of cerebral vessels provides a higher rate of reperfusion and improves functional outcomes in patients with acute ischemic stroke.*

Keywords: *acute ischemic stroke, endovascular recanalization, mechanical thrombectomy, thromboaspiration, stent retriever, therapeutic window, collaterals.*

Несмотря на современные достижения в диагностике, лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний, проблема ишемического инсульта остается одной из главных в современной неврологии. Актуальность ее обусловлена высокими показателями заболеваемости населения, инвалидизации и летальности. Ежегодно в мире регистрируется до 10 млн случаев инсульта, при этом отмечаются высокие показатели летальности, по разным данным, от 18 до 30% в течение первого года заболевания [1-3]. Отсутствие правильных и адекватных профилактических мероприятий приводит к развитию повторного инсульта. Причем повторный ишемический инсульт развивается у 2-3% выживших в течение первого месяца, у 10-16% выживших в первый год, а затем примерно у 5% ежегодно. Это в 15 раз выше аналогичного показателя в общей популяции для соответствующего возраста и пола [3,4]. По этой причине у пациентов, перенесших ишемический инсульт, наблюдаются самые высокие показатели инвалидности среди неврологических больных.

За последние два-три десятилетия отмечается тенденция к росту заболеваемости инсультом у лиц молодого возраста, особенно в странах с низким и средним уровнем доходов населения. Основная причина этого – нерешённые вопросы диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [5].

В Узбекистане ежегодно регистрируется 209 новых случаев ОНМК на 100 тыс. населения, то есть более 60 тыс. случаев в год [5-7]. По данным Б.Г. Гафурова, Е.Н. Маджидовой, летальность от инсульта в Узбекистане составляет 44,6%. При этом на госпитальном этапе этот показатель достигает 14,7%. Показатель инвалидизации при инсульте среди выживших пациентов составляет 42,2%, и только 10,2% пациентов возвращаются к полноценной трудовой деятельности [7-9].

Новые стратегические подходы в лечении ишемического инсульта. На основании накопленного научного материала о результатах внутрисосудистых вмешательств в остром периоде ишемического инсульта (период «терапевтического окна») были пересмотрены основные лечебные концепции. Данный пересмотр основан на том, что парадигма

«время – мозг» утрачивает свою актуальность. На её смену приходит «коллатерали – мозг» [10]. Научным основанием такого пересмотра являются результаты эндоваскулярных методов реканализации, эффективность которых, как выявлено, зависит не от времени от начала инсульта, а от наличия сохранённых, функционирующих коллатералей [11].

Определение максимального по времени «терапевтического окна» легло в основу дизайна двух клинических исследований – DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) [12] и DEFUSE 3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke) [13]. Опубликованные в 2018 г. результаты исследований DAWN и DEFUSE 3 доказали клиническую эффективность эндоваскулярных вмешательств, в частности тромбэкстракции, за пределами 6-часового «терапевтического окна». Исследование DAWN [12] планировалось выполнять у пациентов с «терапевтическим окном» в диапазоне 6-24 часа при наличии определённых критериев. В исследование рандомизировались пациенты с окклюзией внутренней сонной артерии или M1-/M2-сегментов средней мозговой артерии. При этом отмечалось несоответствие между тяжестью клинической картины и объёмом инфаркта головного мозга по данным МСКТ.

Критериями несоответствия были:

- возраст старше 80 лет, NIHSS более 10 баллов, объём инфаркта менее 21 мл;
- возраст моложе 80 лет, NIHSS более 10 баллов и объём инфаркта менее 31 мл;
- возраст моложе 80 лет, NIHSS более 20 баллов и объём инфаркта 31-51 мл.

По результатам исследования частота функциональной независимости (mRS 0-2) через 90 дней наблюдения в группе механической тромбэкстракции была значительно выше, чем в контрольной группе (соответственно 49 и 13%; 95% ДИ 24-44). Частота геморрагических осложнений и смертности в обследованных группах не различалась.

Исследование DEFUSE 3 [13] было запланировано с менее жёсткими клиническими и визуализационными критериями отбора пациентов. Были включены пациенты с окклюзией внутренней сонной артерии или средней мозговой артерии, объёмом инфаркта менее 70 мл и отношением объёма пенумбры к объёму инфаркта более 1,8. Результаты исследования показали, что пациенты в группе механической тромбэкстракции имели более благоприятный прогноз через 3 месяца, чем лица, получившие стандартную терапию острого ишемического инсульта. В группе механической тромбэкстракции смертность составила 14%, в группе стандартной терапии – 26% (p=0,05).

Временной фактор остаётся определяющим, влияющим на результаты механической тромбэкстракции. При этом пациенты с хорошо развитой коллатеральной сетью могут переносить ишемию дольше, чем пациенты с менее развитой коллатерализацией. В последних рекомендациях AHA/ASA [14] и ESO [15] показания к механической тромбэкстракции вне 6-часового «терапевтического окна» расширены до 16-24 часов при условии соответствия критериям исследований DAWN и DEFUSE 3.

Механические эндоваскулярные методы реканализации (тромбаспирация и тромбэкстракция). Параллельно с развитием методов тромболитической терапии в остром периоде ишемического инсульта шло развитие альтернативных методов восстановления кровотока в окклюзированном сосуде – тромбаспирации и тромбэктомии при атеротромботическом и кардиоэмболическом подтипах ишемического инсульта. На первых этапах внутрисосудистые методы применялись у пациентов с противопоказаниями для тромболитической терапии и у пациентов, поступивших вне «терапевтического окна» [16,17]. Изначально, несмотря на наличие и доступность специальных устройств для

проведения тромбэктомии [18], эмболэктомии [19] и баллонной ангиопластики [20], клиническая эффективность эндоваскулярных методов реканализации оставляла желать лучшего [21]. Показатель симптоматической геморрагической трансформации тогда составлял 5-7% [18,19,22,23].

В настоящее время механическая тромбэктомия переживает своё возрождение благодаря совершенствованию методики и устройств для её выполнения. Устройства для эмболэктомии используются для захвата тромба и извлечения его через проводник-катетер.

Механическая тромбэктомия на первых этапах носила в основном экспериментальный характер и применялась в единичных случаях. В первом многоцентровом исследовании с применением устройства Merci Clot Retriever были рандомизированы 30 пациентов с противопоказаниями к тромболитической терапии или поступивших вне «терапевтического окна» [19]. Реканализация окклюзированных сосудов была достигнута у 43% больных. Через 1 месяц у 9 (50%) из 18 пациентов была достигнута функциональная независимость (mRS<3).

В 2004 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) после проведения данного исследования одобрило устройство Merci Clot Retriever (Concentric Medical Inc., США) – стент в виде штопора из нитиноловой проволоки с 5 спиральными витками. В состав системы также входят микрокатетер и баллонный катетер [17].

Позже было проведено исследование **MERCI** – многоцентровое проспективное когортное исследование, целью которого была оценка безопасности и эффективности ретривера Merci Clot Retriever по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими стандартную терапию. В исследование MERCI были рандомизированы пациенты с 8-часовым терапевтическим окном. Реканализация была достигнута у 69 (46%) из 151 больного [17,24].

Результаты многоцентровых исследований IMS III [25], SYNTHESIS [26] и MR RESCUE [27], опубликованные в начале 2013 г., не продемонстрировали преимуществ эндоваскулярных методов лечения инсульта. Эффективность эндоваскулярной терапии не превосходила таковую системного тромболизиса ввиду низкого процента успешной реканализации при эндоваскулярном вмешательстве [28,29]. Однако результаты пяти исследований 2015 г. – MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA и REVASCAT – убедительно доказали эффективность эндоваскулярного лечения у пациентов с окклюзией церебральных артерий передней циркуляции в пределах 6-часового «терапевтического окна» [11,30-33].

Механическая тромбаспирация. Для проведения механической тромбаспирации используется система Penumbra, принцип действия которой основан на аспирации целого тромба из просвета церебрального сосуда без его фрагментации с применением вакуумного насоса.

Главные преимущества:

- простота в использовании;
- во время аспирации тромба катетер не проходит через него, а извлекает тромб целиком, что снижает риск развития дистальной эмболии;
- возможность дополнительно применять метод тромбэкстракции без использования дополнительного набора инструментов.

Для изучения эффективности метода тромбаспирации в 2009 г. было проведено пилотное исследование Penumbra Pivotal Stroke System Trial [34]. Были рандомизированы 125 пациентов с противопоказанием к внутривенному тромболизису или при его неэффективности. «Терапевтическое окно» – 8 часов от начала симптомов. Степень ревускуляризации (TIMI 2-3) достигла 82%. Функциональное восстановление до mRS ≤2 наблюдалось у 25% пациентов. Несмотря на высокую частоту реканализации, клиническая эффективность тромбаспирации остаётся низкой (25%). Для сравнения: в исследовании MERCI при

применении тромбэкстракции этот показатель составил 55% [16], в исследовании PROACT II – 66% [35].

Механическая тромбэкстракция. В 2009 г. завершено исследование **SARIS** (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke) [36] с включением 20 пациентов для оценки безопасности самораскрывающихся стентов Wingspan (Boston Scientific, США) и Enterprise (Cordis, США). В исследовании SARIS реканализация была достигнута у всех 20 больных. Функциональная независимость (mRS 0-3) была достигнута у 60% больных. В целом данная методика не получила широкого распространения из-за высокого риска тромбоза стента и необходимости приёма двойной дезагрегантной терапии.

Важным этапом в эволюции эндоваскулярных технологий стала эра стент-ретриверов, применение которых обеспечило удобную доставку инструмента к месту окклюзии и быстрое восстановление кровотока. Технология изготовления стент-ретриверов основана на применении сплава никеля и титана (нитинол). Его важной характеристикой является высокая эластичность, обусловленная особенностями кристаллической решётки материала, которая позволяет изменять форму стента при прохождении изгибов артерии. После снятия напряжения стент восстанавливает свою исходную форму [37]. Это свойство позволяет стент-ретриверу проходить через микрокатетер малого диаметра и полностью раскрываться до размеров, многократно превышающих диаметр проводника.

Методика тромбэкстракции заключается в проведении микрокатетера с микропроводником за зону окклюзии, удалении микропроводника и введении стент-ретривера через микрокатетер в тромб. После своего раскрытия стент-ретривер пронизывает структуру тромба и захватывает его. Затем стент-ретривер вместе с прикреплённым к нему тромбом извлекается из церебральной артерии.

Стент-ретривер Solitaire FR (ev3, США) стал вторым после MERCI стент-ретривером, одобренным FDA. В мультицентровом исследовании SWIFT (Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy), предназначенном для оценки эффективности стент-ретривера Solitaire FR по сравнению с ретривером MERCI, были рандомизированы 113 пациента [38]. Степень успешной реканализации (TIMI 2-3) при использовании стент-ретривера Solitaire FR составила 83% против 48% при использовании ретривера MERCI (p=0,0002). Функциональная независимость (mRS ≤2) была достигнута у 58% пациентов при применении Solitaire FR против 33% при использовании ретривера MERCI (p=0,02). Показатель летальности при применении Solitaire FR составил 17% против 38% при применении ретривера MERCI (p=0,02) [38].

Стент-ретривер Trevo (Stryker) стал следующим этапом эволюции после MERCI и Solitaire FR. Trevo – это стент-ретривер, разрешённый к применению в пределах 24-часового «терапевтического окна».

Дизайн исследования TREVO2 (Thrombectomy Revascularization of Large Vessel Occlusions in Acute Ischemic Stroke) представлял собой сравнительный анализ эффективности стент-ретривера Trevo (Concentric Medical Inc., США) и ретривера MERCI у пациентов с острым ишемическим инсультом в течение 8 часов от начала симптомов [30]. Результаты исследования: степень успешной реканализации (TIMI 2-3) стент-ретривера Trevo составила 86% против 60% у ретривера MERCI (p<0,0001).

Таким образом, исследования SWIFT и TREVO2 доказали более высокую клиническую эффективность стент-ретриверов Solitaire FR и Trevo по сравнению с ретривером MERCI. В 2012 г. FDA одобрило оба устройства (Solitaire FR и Trevo) для механической тромбэкстракции при остром ишемическом инсульте.

Доказательная база клинической эффективности механической тромбэкстракции при тромбозе артерий передней циркуляции. В 2015 г. опубликованы результаты пяти рандомизированных исследований, посвящённых сравнительной

оценке эффективности механической тромбэкстракции по сравнению с внутривенной тромболитической терапией у пациентов с острым ишемическим инсультом в бассейне артерий передней циркуляции. Результаты всех этих исследований – MR CLEAN [30], ESCAPE [39], SWIFT PRIME [40], EXTEND-IA [31] и REVASCAT [32] – показали более высокую клиническую эффективность эндоваскулярного вмешательства по сравнению со стандартной внутривенной тромболитической терапией у пациентов в пределах “терапевтического окна”.

Дизайн исследования MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands, опубликовано в январе 2015 г.) заключался в формировании двух групп пациентов. 1-я группа – 233 пациента, которым выполнялась эндоваскулярная механическая тромбэктомия в сочетании со стандартной тромболитической терапией; 2-я группа – 267 пациентов, получавших только тромболитическую терапию. 90-дневное наблюдение показало существенное преимущество в достижении конечной цели (mRS 0-2) в группе эндоваскулярного лечения (32,6% против 19,1%; p< 0,01), без различий в показателях смертности или симптоматической геморрагической трансформации [30].

В исследовании ESCAPE (Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke) рандомизированы 316 пациентов с симптомами ишемического инсульта в первые 12 часов от начала. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты, которым выполнялась эндоваскулярная тромбэкстракция; 2-я – пациенты, получавшие стандартную медикаментозную терапию. Результаты исследования подтвердили преимущество эндоваскулярной механической тромбэкстракции с применением стент-ретривера: восстановление неврологического дефицита до mRS 0-2 достигнуто у 53% при эндоваскулярном вмешательстве против 29% при стандартной терапии (p<0,001); более низкая летальность – 10% против 19% (p=0,04). По частоте геморрагических осложнений различий не отмечено (3,6% против 2,7%, p=0,75) [39].

Дизайн исследования SWIFT PRIME (Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke) заключался в сравнении эффективности комбинированного подхода (внутривенная тромболитическая терапия + механическая эндоваскулярная тромбэкстракция стент-ретривером Solitaire) с группой пациентов, получавших только внутривенную тромболитическую терапию. В исследование включено 196 пациентов, поступивших в первые 6 часов от развития симптомов. Результаты исследования также показали преимущества комбинированного метода перед чисто консервативной терапией. 90-дневный исход: регресс неврологического дефицита до mRS 0-2 был достигнут у 60% пациентов против 35% в группе только внутривенного тромболизиса (p<0,001). Различий по уровню летальности и частоте геморрагической трансформации не отмечено (p>0,05) [40].

Дизайн многоцентрового исследования EXTEND-IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial) предусматривал сравнительную оценку эффективности внутривенной тромболитической терапии в сочетании со стент-ретриверной механической тромбэкстракцией по сравнению с одной только внутривенной тромболитической терапией. В исследование включены 70 пациентов из 14 центров Австралии и Новой Зеландии. Главным критерием включения являлось наличие по данным перфузионной КТ функционально сохранённой зоны пенумбры. Частота реканализации через 24 часа после лечения достигала 100% в группе эндоваскулярной терапии против 37% в группе одного лишь тромболизиса (p<0,001). Регресс неврологического дефицита до 0-2 баллов по шкале Рэнкина достигнут у 71% пациен-

тов против 35% в группе только внутривенного тромболизиса (p<0,01). Различий по уровню летальности и частоте геморрагической трансформации не отмечено (p>0,05) [31].

В исследовании REVASCAT (Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in Acute Stroke Due to Anterior Circulation LVO Presenting Within 8 Hours of Symptom Onset) рандомизированы 206 пациентов с инсультом, у которых NIHSS ≥6. Дизайн: сравнение эффективности эндоваскулярной механической тромбэкстракции стент-ретривером Solitaire (с внутривенным тромболизисом или без) по сравнению с консервативной терапией (с или без тромболизиса). Степень восстановления неврологической функции до mRS 0-2 была выше в группе вмешательства, чем при консервативной терапии (43,7% против 28,2%; p<0,05) [32].

Доказательная база клинической эффективности механической тромбэкстракции при тромбозе артерий задней циркуляции. Эндоваскулярная тромбэктомия признана стандартом лечения ишемических инсультов, вызванных окклюзией крупных сосудов передней циркуляции, в течение 24 часов от момента развития первых симптомов. Однако эффективность эндоваскулярной тромбэктомии у пациентов с окклюзией сосудов задней циркуляции долго оставалась неопределённой, поскольку такие пациенты не включались в большинство исследований по эндоваскулярной тромбэктомии. Причина невключения – сравнительно редкая встречаемость тромбоза артерий задней циркуляции (около 1% среди всех ишемических инсультов) и значительно более тяжёлое течение инсульта при окклюзии ствола основной артерии [41,42]. Окклюзия основной артерии связана с высоким риском инвалидизации и смертности [42,43] при отсутствии реканализации. В 2020-2022 гг. было завершено четыре крупных рандомизированных исследований, посвящённых эндоваскулярному лечению инсультов вследствие окклюзии артерий задней циркуляции [44,45].

Многоцентровые рандомизированные исследования BEST (Basilar Artery Occlusion Endovascular Intervention versus Standard Medical Treatment) и BASICS (Basilar Artery International Cooperation Study) [45], в которых сравнивалась эффективность эндоваскулярной тромбэктомии с медикаментозным лечением, не выявили существенных преимуществ тромбэктомии с точки зрения степени инвалидизации через 3 месяца после инсульта.

Однако в 2022 г. на конференции Европейской инсультной организации были опубликованы результаты двух других рандомизированных исследований, выполненных в Китае: ATTENTION (Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion: A Multicentre Randomised Clinical Trial) и BAOCHE (Basilar Artery Occlusion Chinese Endovascular Trial). Исследование ATTENTION показало, что эндоваскулярная терапия ассоциировалась с лучшими функциональными результатами через 90 дней: доля пациентов с mRS ≤3 составила 46,0% против 22,8% в группе стандартной терапии (p<0,001). Также значительно снижался риск 90-дневной смертности (36,7% против 55,3%, p<0,001), хотя отмечалась более высокая частота симптоматического внутричерепного кровоизлияния (5,3% при эндоваскулярной терапии против 0% при стандартном лечении, p=0,001) [46].

В исследовании BAOCHE продемонстрировано, что пациенты, получавшие эндоваскулярную терапию, имели большую вероятность благоприятного исхода (mRS 0-3 у 46,4% против 24,3% в группе стандартной терапии, p=0,001). Отмечалась также тенденция к снижению смертности до 30,9% при эндоваскулярной терапии по сравнению с 42,1% при стандартной терапии (p=0,088). Высокая эффективность эндоваскулярной терапии сопровождалась несколько более высокой частотой симптоматического внутричерепного кровоиз-

лияния (5,9% при эндоваскулярной терапии против 1,1% при стандартной терапии, p=0,125).

Полученные результаты продемонстрировали высокую эффективность эндоваскулярной терапии, что может стать переломным моментом в лечении пациентов с острой окклюзией артерий задней циркуляции, особенно основной артерии.

Заключение

Стратегия реперфузионной терапии остаётся основным принципом лечения острого ишемического инсульта. С развитием технологий и методов нейровизуализации парадигма реперфузионной терапии претерпела изменения: вместо концепции «время – мозг» в её основе теперь лежит концепция «коллатерали – мозг». Благодаря применению современных методов нейровизуализации, позволяющих оценить перфузионный статус головного мозга, стало возможным получить объективную информацию о состоянии коллатерального кровообращения и объёме пенумбры – области мозга, где сохраняются функционально неактивные, но жизнеспособные нейроны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S. et al. DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging // New Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 378, №8. – P. 708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.

2. Azhieva Z.B. Dynamics and prognosis of the incidence of cerebral strokes, according to registry of Nukus city // Neurology (Uzbekistan). – 2008. – №3-4. – 44 p. (In Russian).

3. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D. et al. MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372, №1. – P. 11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.

4. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. IMS III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke // New Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 893-903.

5. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J. et al. EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372, 11. – P. 1009-1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.

6. Campbell B.C.V., Oxley T.J., Chapot R. Acute ischemic stroke. Time, penumbra, and reperfusion // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – P. 640-644.

7. Ciccone A., Valvassori L., Nichelatti M. et al. SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke // New Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 904-913.

8. Del Zoppo G.J., Higashida R.T., Furlan A.J. et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism) // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 4-11.

9. Drumm B., Banerjee S., Qureshi M.M. et al. Current opinions on optimal management of basilar artery occlusion: after the BEST of BASICS survey // Stroke: Vasc. Intervent. Neurol. – 2022. – Vol. 2. – P. e000538.

10. Feigin V.L. et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016 // New Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 379 (25). – P. 2429-2437.

11. Feigin V.L. et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: the GBD 2013 study // Neuroepidemiology. – 2015. – Vol. 45, №3. – P. 161-176.

12. Gafurov B.G. The rate and clinical structure of cerebral strokes in Uzbekistan based on hospital registry // Proceedings of the Scientific Conference “Relevant problems in Surgery”. – Tashkent, 2009. (In Russian).

13. Global Burden of Disease Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. – 2018. – Vol. 392. – P. 1736-1788.

14. Global Burden of Disease Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet Neurol. – 2019. – Vol. 18, №5. – P. 439-458.

15. Gobin Y.P., Starkman S., Duckwiler G.R. et al. MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 2848-2854.

16. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372, №11. – P. 1019-1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.

17. Jovin T.G., Liebeskind D.S., Gupta R. et al. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from last seen well: a retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients // Stroke. – 2011. – Vol. 42, №8. – P. 2206-2211. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.604223.

18. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E. et al. REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 2296-2306.

19. Jovin T.G., Li C., Wu L. et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion // New Engl. J. Med. – 2022. – Vol. 387. – P. 1373-1384.

20. Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J. et al. MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke // New Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 914-923.

21. Kühn A.L., Vardar Z., Kraitem A., King R.M. et al. Biomechanics and hemodynamics of stent-retrievers // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2020. – Vol. 40, №12. – P. 2350-2365. doi: 10.1177/0271678X20916002.

22. Langezaal L.C.M., van der Hoeven E.J.R.J., Mont'Alverne F.J.A. et al. Endovascular therapy for stroke due to basilar-artery occlusion // New Engl. J. Med. – 2021. – Vol. 384. – 1910-1920.

23. Levy E.I., Siddiqui A.H., Crumlish A. First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke) // Stroke. – 2009. – Vol. 40, №11. – P. 3552-3556. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561274.

24. Levy E.I., Ecker R.D., Horowitz M.B. et al. Stent-assisted intracranial recanalization for acute stroke: early results // Neurosurgery. – 2006. – Vol. 58. – P. 458-463 (discussion 458-463).

25. Li C., Wu C., Wu L. et al. Basilar Artery Occlusion Chinese Endovascular Trial (BAOCHE) // European Stroke Organisation Conference, 2022.

26. Lindsberg P.J., Pekkola J., Strbian D., Sairanen T., Mattle H.P., Schroth G. Time window for recanalization in basilar artery occlusion: speculative synthesis // Neurology. – 2015. – Vol. 85. – P. 1806-1815.

27. Liu X., Dai Q., Ye R. et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial // ancet Neurol. – 2020. – Vol. 19. – P. 115-122.

28. Mahon B.R., Nesbit G.M., Barnwell S.L. et al. North American clinical experience with the EKOS MicroLysUS infusion catheter for the treatment of embolic stroke // Amer. J. Neuroradiol. 2003. – Vol. 24. – P. 534-538.

29. Nakano S., Iseda T., Yoneyama T. et al. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intraarterial thrombolysis // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 2872-2876.

30. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C. et al. DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct // New Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 378, №1. – P. 11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.

31. Parsons M.W., Albers G.W. MR RESCUE: is the glass half-full or half-empty? Stroke. – 2013. – Vol. 44. – P. 2055-2057.

32. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke

Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease // Stroke. – 2009. – Vol. 40, №8. – P. 2761-2768. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.544957.

33. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke – a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. – 2019. – Vol. 50, №12. – P. e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.

34. Puig J., Shankar J., Liebeskind D. et al. From “time is brain” to “imaging is brain”: a paradigm shift in the management of acute ischemic stroke // J. Neuroimag. – 2020. – Vol. 30, №5. – P. 562-571. doi: 10.1111/jon.12693.

35. Rasulova H.A. Risk factors in different stroke subtypes (Tashkent hospital-based study) // Vestnik TMA. – 2013. – №3. – P. 120-128.

36. Rasulova Kh.A. Preliminary findings of Tashkent hospital-based study of risk factors for different ischemic stroke subtypes // Europ. Med. Health Pharmac. J. – 2014. – Vol. 7, №2. – P. 26-33.

37. Sagatov D., Rasulova K., Madjidova Y. Risk factors and prognosis of ischemic stroke in young patients in Uzbekistan // Med. Health Sci. J. – 2011. – Vol. 5. – P. 16-22.

38. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A. et al. SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372, 24. – P. 2285-2295. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.

39. Saver J.L., Jahan R., Levy E.I. et al. SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial // Lancet. – 2012. – Vol. 380 (9849). – P. 1241-1249. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1.

40. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A. et al. SWIFT PRIME Investigators. Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke // Intern. J. Stroke. – 2015. – Vol. 10. – P. 439-448.

41. Schonewille W.J., Wijman C.A., Michel P. et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study // Lancet Neurol. – 2009. – Vol. 8. – P. 724-730.

42. Smith W.S., Sung G., Saver J. et al // Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 1205-1212.

43. Smith W.S., Sung G., Starkman S.P. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1432-1438.

44. Tao C., Li R., Zhu Y. et al. Endovascular treatment for acute basilar artery occlusion: a multicenter randomized clinical trial (ATTENTION) // European Stroke Organisation Conference, 2022.

45. Tirschwell D. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. J.A.M.A. 2000; 283 (16): 2103 (author reply 2103-2104). Comment on: Furlan A., Higashida R., Wechsler L., Gent M., Rowley H., Kase C., Pessin M., Ahuja A., Callahan F., Clark W.M., Silver F., Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism) // J.A.M.A. – 1999. – Vol. 282, №21. – P. 2003-2011. doi: 10.1001/jama.282.21.2003.

46. Turc G., Bhogal P., Fischer U. et al. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke. Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE) // Europ. Stroke J. – 2019. – Vol. 4, №1. – P. 6-12. doi: 10.1177/2396987319832140.

УДК: 616.134-005:616.133-004.6

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ВЕНОЗНОЙ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ МАГИСТРАЛЬНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Рахимбаева Г.С., Маллаев Ф.С.
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Обсуждаются консистентные паттерны венозной адаптации при атеросклеротических церебрососудистых заболеваниях, включающие гемодинамические нарушения, структурное ремоделирование и развитие коллатеральной венозной сети. Передовые методы визуализации, в частности 4D-потоковая МРТ, раскрывают сложные венозные потоковые паттерны и градиенты давления, влияющие на клинические исходы. Эти венозные изменения существенно воздействуют на церебральное перфузионное давление, динамику внутричерепного давления и ауторегуляторные механизмы. Нарушения венозной циркуляции представляют важные, но недооцененные патофизиологические процессы при атеросклеротических церебрососудистых заболеваниях. Понимание этих изменений критически важно для разработки комплексных диагностических и терапевтических подходов, учитывающих как артериальные, так и венозные компоненты церебрососудистой патологии.*

Ключевые слова: *церебральный атеросклероз, венозная циркуляция, внутричерепная атеросклеротическая болезнь, церебрососудистая гемодинамика, венозное ремоделирование, 4D-потоковая МРТ.*

FEATURES OF THE VENOUS CIRCULATORY SYSTEM IN ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF MAJOR CEREBRAL ARTERIES

Rakhimbaeva G.S., Mallaev F.S.
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The review identifies consistent patterns of venous adaptation in atherosclerotic cerebrovascular disease, including hemodynamic alterations, structural remodeling, and collateral venous development. Advanced imaging techniques, particularly 4D flow MRI, have revealed complex venous flow patterns and pressure gradients that influence clinical outcomes (2). These venous changes significantly impact cerebral perfusion pressure, intracranial pressure dynamics, and autoregulatory mechanisms. Venous circulation alterations represent important but underrecognized pathophysiological processes in atherosclerotic cerebrovascular disease. Understanding these changes is crucial for developing comprehensive diagnostic and therapeutic approaches that address both arterial and venous components of cerebrovascular pathology.*

Keywords: *cerebral atherosclerosis, venous circulation, intracranial atherosclerotic disease, cerebrovascular hemodynamics, venous remodeling, 4D flow MRI.*

MAGISTRAL BOSH MIYA ARTERIYALARINING ATEROSKLEROTIK ZARARLANISHLARIDA VENOZ QON AYLANISH TIZIMI HOLATINING O‘ZIGA XOS XUSUSIYATLARI

Rahimboyeva G.S., Mallayev F.S.
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Sharh aterosklerotik tserebrovaskular kasallikda venoz moslanishning izchil namunalarini aniqlaydi, jumladan gemodinamik o'zgarishlar, strukturaviy qayta tuzilish va kollateral venoz rivojlanish. Ilg'or tasvirlash usullari, ayniqsa 4D flow MRT klinik natijalarga ta'sir etuvchi murakkab venoz oqim namunalari va bosim gradientlarini ochib berdi (2). Ushbu venoz o'zgarishlar miya perfuzion bosimi, intrakranial bosim dinamikasi va avtoregulator mexanizmlarga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Venoz qon aylanishi o'zgarishlari aterosklerotik tserebrovaskular kasallikda muhim, ammo etarlicha tan olinmagan patofiziologik jarayonlarni ifodalaydi. Ushbu o'zgarishlarni tushunish tserebrovaskular patologiyaning ham arterial, ham venoz komponentlarini qamrab oluvchi kompleks diagnostik va terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish uchun muhimdir.*

Kalit so'zlar: *miya aterosklepozi, venoz qon aylanishi, intrakranial aterosklerotik kasallik, tserebrovaskular gemodinamika, venoz qayta tuzilish, 4D flow MRT.*

Атеросклеротические поражения магистральных церебральных артерий затрагивают миллионы людей в мире и являются одной из наиболее распространенных причин инсульта глобально [1-3]. Внутричерепная атеросклеротическая болезнь (ВЧАБ) демонстрирует значительные этнические и расовые различия в распространенности, с более высокими показателями среди восточноазиатских популяций и неевропеоидных американцев по сравнению с белокожими европейского происхождения [1,4]. Данное состояние характеризуется формированием атеросклеротических бляшек в интракраниальных артериях, приводящим к сужению просвета, гемодинамическим нарушениям и повышенному риску развития инсульта [5].

В то время как патофизиология артериального атеросклероза была предметом обширных исследований, сопутствующие изменения в церебральной венозной циркуляции остаются малоизученным, но критически важным компонентом церебрососудистой патофизиологии [6]. Церебральная венозная система играет фундаментальную роль в поддержании гомеостаза внутричерепного давления, обеспечении динамики цереброспинальной жидкости и поддержании адекватного церебрального перфузионного давления [7]. При наличии атеросклеротического артериального стеноза или окклюзии венозная система подвергается сложным адаптивным изменениям, которые могут существенно влиять на клинические исходы и терапевтические ответы [8].

Недавние достижения в области нейровизуализации, особенно высокоразрешающая визуализация сосудистой стенки и 4D-потоковая МРТ, предоставили беспрецедентные возможности для изучения церебрососудистой гемодинамики и сложных взаимоотношений между артериальной и венозной циркуляцией [9,10]. Эти технологические разработки показали, что венозные нарушения при атеросклеротических заболеваниях включают как функциональные гемодинамические изменения, так и структурные модификации сосудистой стенки [11].

Клиническая значимость понимания изменений венозной циркуляции выходит за рамки академического интереса. Церебральная болезнь мелких сосудов, часто ассоциированная с атеросклерозом крупных сосудов, характеризуется повреждением внутричерепных микрососудов, приводящим к когнитивному снижению, повышенному риску инсульта и деменции [12]. Венозный застой и нарушенные паттерны дренажа могут способствовать этим патологическим процессам через механизмы, включающие компрометированную церебральную перфузию и нарушенный клиренс интерстициальной жидкости [13].

Цель обзора был анализ современных данных относительно особенностей и изменений венозной циркуляции в контек-

сте атеросклеротических поражений, затрагивающих магистральные церебральные артерии, с рассмотрением патофизиологических механизмов, клинических импликаций и формирующихся терапевтических аспектов.

Методология

Стратегия поиска. Проведен комплексный поиск литературы в базах данных PubMed, Embase, Web of Science и Cochrane Library для статей, опубликованных в период с января 2015 по декабрь 2024 года. Стратегия поиска использовала медицинские предметные заголовки (MeSH) и ключевые слова, включая: «церебральный атеросклероз», «внутричерепная атеросклеротическая болезнь», «венозная циркуляция», «церебральные вены», «гемодинамика», «визуализация сосудистой стенки» и «4D-потоковая МРТ».

Критерии отбора

Критерии включения:

- оригинальные исследовательские статьи, систематические обзоры и метаанализы;
- исследования, изучающие церебральную венозную циркуляцию при атеросклеротических заболеваниях;
- клинические исследования с размером выборки ≥10 участников;
- статьи, опубликованные на английском языке;
- исследования, использующие передовые методы нейровизуализации.

Критерии исключения:

- клинические случаи с <10 пациентами;
- исследования на животных;
- исследования, фокусирующиеся исключительно на артериальной патологии без оценки венозной системы;
- тезисы конференций без доступности полного текста.

Извлечение данных фокусировалось на дизайне исследования, демографических характеристиках пациентов, методах визуализации, гемодинамических параметрах, клинических исходах и находках венозной циркуляции. Оценка качества проводилась с использованием соответствующих инструментов для обсервационных исследований и обзоров.

Анатомические и физиологические основы. Церебральная венозная система представляет собой сложную сеть поверхностных и глубоких венозных структур, ответственных за дренаж крови из мозговой паренхимы [14]. Поверхностная система включает корковые вены, дренирующие в верхний сагиттальный синус, в то время как глубокая венозная система состоит из внутренних церебральных вен, вены Галена и прямого синуса [15]. Современные анатомические исследования идентифицировали 189 венозных сосудов, из которых 79 специфически дренируют мозговую ткань, формируя сложную сеть, которая должна адаптироваться к патологическим изменениям в артериальной циркуляции [16].

В отличие от артериальной системы, церебральные вены лишены гладкой мускулатуры в большинстве сосудистых стенок и демонстрируют отсутствие ауторегуляторных механизмов [17]. Это фундаментальное различие приводит к высоким комплаенс-характеристикам, обеспечивающим значительные объемные изменения при минимальных вариациях давления, делая венозную систему особенно восприимчивой к изменениям в церебральной гемодинамике [18].

При физиологических условиях церебральный кровоток поддерживается на уровне приблизительно 50 мл/100 г/мин через сложные механизмы ауторегуляции, функционирующие преимущественно на артериальной стороне [19]. Венозная система способствует регуляции перфузии, обеспечивая низкорезистентный дренаж и поддерживая соответствующее церебральное перфузионное давление через свою связь с внутричерепным давлением [20].

Концепция артериально-венозного сопряжения относится к координированным взаимоотношениям между артериальным притоком и венозным оттоком, поддерживающими церебрососудистый

гомеостаз [21]. Это сопряжение становится критически важным при патологических состояниях, когда артериальная компрометация требует венозных адаптаций для сохранения мозговой функции [22]. Современные исследования с использованием 4D-потоковой МРТ продемонстрировали, что нормальное артериально-венозное сопряжение включает сложные пространственно-временные взаимоотношения, которые могут быть нарушены при атеросклеротических заболеваниях [2].

Патофизиология атеросклеротических заболеваний церебральных артерий. Атеросклероз представляет собой хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся накоплением липидов, инфильтрацией воспалительных клеток и ремоделированием сосудистой стенки [23]. В церебральной циркуляции этот процесс затрагивает преимущественно крупные артерии, включая внутренние сонные, средние церебральные, передние церебральные, позвоночные, базилярные и задние церебральные артерии [24]. Высокоразрешающая визуализация сосудистой стенки выявила, что факторы сердечно-сосудистого риска демонстрируют дифференциальные эффекты на специфические внутричерепные артериальные сегменты [25].

Прогрессивный рост атеросклеротических бляшек приводит к сужению просвета, которое становится гемодинамически значимым при стенозе, превышающем 50-70% [26]. Эти изменения приводят к снижению скорости потока, увеличению турбулентности, изменению градиентов давления и активации компенсаторных механизмов, включая развитие коллатеральной циркуляции [27]. Гемодинамическое воздействие распространяется за пределы стенозированного сосуда, влияя на региональные паттерны церебральной циркуляции [28].

В ответ на артериальную компрометацию церебрососудистая система активирует множественные компенсаторные механизмы, включая развитие артериальных коллатералей, ауторегуляторную вазодилатацию и метаболические адаптации [29]. Эти ответы имеют прямые импликации для паттернов венозной циркуляции, поскольку измененное распределение артериального потока требует соответствующих изменений в венозном дренаже [30].

Изменения венозной циркуляции при атеросклеротических заболеваниях. Атеросклеротические артериальные заболевания запускают сложные гемодинамические адаптации в венозной циркуляции, при этом венозные аномалии способствуют патофизиологии нескольких неврологических состояний [31]. В регионах, снабжаемых стенозированными артериями, сниженный артериальный приток приводит к компенсаторным изменениям в паттернах венозного дренажа и градиентах давления [32]. Эти модификации давления могут быть региональными, затрагивающими специфические венозные территории, или глобальными, влияющими на общую динамику внутричерепного давления [33]. Развитие артериальной коллатеральной циркуляции значительно влияет на паттерны венозного потока, поскольку перенаправление кровотока через альтернативные пути требует соответствующих адаптаций венозного дренажа [34]. Передовые исследования 4D-потоковой МРТ продемонстрировали, что эти модификации потоковых паттернов включают сложные трехмерные изменения в профилях скоростей, напряжении сдвига стенки и индексах пульсативности [2,35]. Эффективность венозного дренажа может быть скомпрометирована через множественные механизмы при атеросклеротических церебрососудистых заболеваниях [36]. Хроническая гипоперфузия может приводить к структурным изменениям венозной стенки, в то время как измененные паттерны потока влияют на нормальные градиенты давления, управляющие венозным возвратом [37]. Эти изменения эффективности были квантифицированы с использованием передовых методов визуализации, показывающих измененные

времена венозного транзита и скорости потока [38].

Хроническое воздействие измененных гемодинамических условий запускает структурное ремоделирование венозных сосудистых стенок, включающее изменения в содержании гладких мышц, составе внеклеточного матрикса и толщине стенки [39]. Исследования визуализации сосудистой стенки продемонстрировали паттерны усиления в венозных структурах, ассоциированные с воспалительными изменениями и гемодинамическим стрессом [11,40]. Подобно формированию артериальных коллатералей, венозная система развивает альтернативные пути дренажа в ответ на компрометированные первичные маршруты [41]. Этот адаптивный процесс включает увеличение существующих венозных каналов и потенциальное развитие новых венозных соединений, как продемонстрировано лонгитудинальными исследованиями визуализации [42].

Атеросклеротические заболевания, затрагивающие внутренние сонные и средние церебральные артерии, приводят к специфическим паттернам венозной адаптации в территориях передней циркуляции [43]. Поверхностная средняя церебральная вена и связанные корковые вены демонстрируют измененные паттерны потока с увеличенным использованием альтернативных путей дренажа [44]. Вертебробазилярные атеросклеротические заболевания влияют на дренаж глубокой венозной системы, при этом вена Галена, прямой синус и связанные структуры показывают адаптивные изменения в характеристиках потока и давления [45]. Эти изменения особенно значимы, учитывая критическую роль глубокого венозного дренажа в поддержании перфузии ствола мозга и таламуса [46].

Клинические импликации и проявления. Изменения венозной циркуляции при атеросклеротических заболеваниях имеют прямые импликации для церебральной перфузии через множественные механизмы [47]. Изменения венозного давления влияют на церебральное перфузионное давление (ЦПД = АДср - ВЧД), где венозный застой может повышать внутричерепное давление и снижать эффективное перфузионное давление [48]. Эта взаимосвязь особенно важна у пациентов с компрометированной артериальной циркуляцией, которые зависят от оптимальных градиентов перфузионного давления [49]. Острые презентации могут включать транзиторные ишемические атаки или инсульты с особенностями, потенциально связанными с венозным застоем, наслаивающимся на артериальную компрометацию [50]. Эти презентации могут демонстрировать атипичные временные профили и паттерны восстановления по сравнению с типичными артериальными инсультами [51]. Хронические презентации часто включают прогрессивное когнитивное снижение, особенно затрагивающее исполнительные функции и скорость обработки информации [52]. Взаимосвязь между церебральной болезнью мелких сосудов и атеросклерозом крупных сосудов может быть частично опосредована механизмами венозной дисфункции [12,53]. Современные методы нейровизуализации обеспечивают комплексную оценку как артериальных, так и венозных компонентов циркуляции [54]. Высокоразрешающая визуализация сосудистой стенки может характеризовать структурные изменения в артериальных и венозных системах [55]. Время-пролетная венография, фазово-контрастная визуализация и изображения, взвешенные по восприимчивости, предоставляют детальную информацию о паттернах венозного потока и структурных изменениях [56).

Количественная оценка с использованием 4D-потоковой МРТ предоставляет детальную гемодинамическую информацию, включая скорости потока, напряжение сдвига стенки и градиенты давления в артериальных и венозных системах [2,57]. Транскраниальная допплерография может оценивать церебрососудистую реактивность и выявлять гемодинамическую компрометацию [58].

Современные терапевтические подходы и терапевтические импликации. Современные терапевтические стратегии для атеросклеротических церебрососудистых заболеваний фокусируются преимущественно на артериальной патологии, включая антиагрегантную терапию, липидснижающие препараты, контроль артериального давления и управление диабетом [59]. Современные практические руководства подчеркивают агрессивное медицинское управление симптоматическим внутричерепным атеросклеротическим стенозом [60]. Хотя эти вмешательства нацелены на артериальную патологию, они могут оказывать косвенные благоприятные эффекты на венозную циркуляцию через улучшения общего церебрососудистого здоровья [61].

Эндоваскулярное лечение, включая ангиопластику и стентирование, может восстанавливать артериальный поток и потенциально нормализовать венозную гемодинамику [62]. Однако воздействие этих вмешательств на паттерны венозной циркуляции требует дальнейшего исследования через проспективные исследования [63]. Хирургические процедуры реваскуляризации могут значительно изменять церебральную гемодинамику с импликациями для паттернов венозного дренажа [64].

Будущие терапевтические стратегии могут потребовать принятия интегрированных подходов, рассматривающих как артериальные, так и венозные компоненты церебрососудистой патофизиологии [65]. Персонализированные терапевтические подходы, основанные на индивидуальных гемодинамических и анатомических оценках, могут оптимизировать исходы [66].

Формирующиеся исследования и будущие направления. Недавние технологические достижения революционизировали нашу способность оценивать церебрососудистую гемодинамику [67]. Четырехмерная потоковая МРТ предоставляет комплексную информацию о паттернах кровотока, скоростях и градиентах давления в артериальных и венозных системах [2,68]. Высокоразрешающие методы визуализации сосудистой стенки могут характеризовать структурные изменения и воспалительные процессы в церебральных сосудах [69]. Передовые вычислительные модели, включающие как артериальные, так и венозные компоненты, разрабатываются для лучшего понимания сложных церебрососудистых взаимодействий [70]. Эти модели могут симулировать эффекты артериального стеноза на венозную циркуляцию и предсказывать исходы терапевтических вмешательств [71]. Исследования биомаркеров, отражающих статус венозной циркуляции, могут предоставить новые диагностические и мониторинговые инструменты [72]. Как циркулирующие, так и визуализационные биомаркеры могут предложить понимание венозной дисфункции и терапевтического ответа [73].

Обсуждение

Комплексный обзор подчеркивает значительную, но недооцененную роль изменений венозной циркуляции в атеросклеротических церебрососудистых заболеваниях. Доказательства демонстрируют, что венозные адаптации являются консистентными особенностями артериальных атеросклеротических заболеваний, включающими как функциональные гемодинамические изменения, так и структурные сосудистые модификации. Эти нарушения могут значительно влиять на клинические исходы через эффекты на церебральную перфузию, динамику внутричерепного давления и ауторегуляторные механизмы.

Клинические импликации этих находок существенны. Современные диагностические и терапевтические подходы фокусируются преимущественно на артериальной патологии с ограниченным рассмотрением венозных компонентов. Однако формирующиеся доказательства предполагают, что комплексная оценка, включающая венозную циркуляцию, может улучшить диагностическую точность и терапевтические исходы.

Несколько ограничений должны быть признаны. Современные методы визуализации имеют ограничения пространственного и временного разрешения, которые могут лимитировать полную характеризацию изменений венозной циркуляции. Стандартизированные протоколы для клинической оценки венозной циркуляции отсутствуют, ограничивая сравнение между исследованиями и учреждениями. Дополнительно, терапевтические опции, специфически направленные на венозную циркуляцию, остаются ограниченными.

Приоритеты будущих исследований должны включать лонгитудинальные исследования, отслеживающие эволюцию венозной циркуляции, интервенционные исследования, исследующие эффекты на венозные исходы, и механистические исследования, идентифицирующие новые терапевтические мишени. Разработка стандартизированных протоколов оценки и терапевтических подходов, направленных на венозную циркуляцию, представляет важные возможности для продвижения пациентской помощи.

Заключение

Изменения венозной циркуляции представляют важные патофизиологические процессы в атеросклеротических церебрососудистых заболеваниях, которые значительно влияют на клинические исходы. Эти изменения включают сложные гемодинамические адаптации, структурное ремоделирование и региональные вариации, требующие комплексной оценки для оптимального управления пациентами.

Ключевые находки включают: (1) консистентные изменения венозной циркуляции при атеросклеротических заболеваниях, включающие как гемодинамические, так и структурные изменения; (2) значительное воздействие на церебральную перфузию и клинические исходы; (3) современные терапевтические подходы, преимущественно направленные на артериальную патологию с ограниченным рассмотрением венозных аспектов; (4) формирующиеся методы визуализации, предоставляющие новые понимания венозной патофизиологии; и (5) необходимость интегрированных подходов, адресующих как артериальные, так и венозные компоненты.

Понимание особенностей венозной циркуляции в атеросклеротических церебрососудистых заболеваниях критически важно для разработки комплексных диагностических и терапевтических стратегий. Будущие исследования должны продолжать изучение этих взаимосвязей и разработку практических подходов для включения венозных рассмотрений в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gutierrez J., Williams O.A. A decade of racial and ethnic stroke disparities in the United States // Neurology. 2014. – Vol. 82, №12. – P. 1080-1082.

2. Korbecki A., Zimmerman C., Cadenas de Llano-Pérula M. et al. Normative Cerebral Hemodynamics in Middle-aged and Older Adults Using 4D Flow MRI: Initial Analysis of Vascular Aging // Radiology. – 2023. – Vol. 306, №1. – P. e222685.

3. Banerjee C., Chimowitz M.I. Stroke caused by atherosclerosis of the major intracranial arteries // Circ. Res. – 2017. – Vol. 120, №3. – P. 502-513.

4. Gorelick P.B., Wong K.S., Bae H.J., Pandey D.K. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier // Stroke. – 2008. – Vol. 39, №8. – P. 2396-2399.

5. Holmstedt C.A., Turan T.N., Chimowitz M.I. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12, №11. – P. 1106-1114.

6. Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E. et al. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis // BMC Med. – 2016. – Vol. 14. – P. 187.

7. Schaller B. Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental results to clinical applications // Brain Res. Rev. – 2004. – Vol. 46, №3. – P. 282-294.

8. Stoquart-ElSankari S., Lehmann P., Villette A. et al. A phase-contrast MRI study of physiologic cerebral venous flow // J. Cereb. Blood Flow. Metab. – 2009. – Vol. 29, №6. – P. 1208-1215.

9. Mandell D.M., Mossa-Basha M., Qiao Y. et al. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology // Amer. J. Neuroradiol. – 2017. – Vol. 38, №2. – P. 218-229.

10. Schubert T., Santini F., Stalder A.F. et al. Dampening of blood-flow pulsatility along the carotid tree: an in vivo assessment with 4D flow MRI // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, №2. – P. e0211906.

11. Song J.K., Niessen L.W., Hoekstra T., Corvol J.C. Signal enhancement of vascular walls on vessel wall MRI might be a biomarker for inflammation // J. Neurosurg. – 2024. – Vol. 141, №2. – P. 333-342.

12. Toth P., Tarantini S., Csiszar A., Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2017. – Vol. 312, №1. – P. H1-H20.

13. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β // Sci. Transl. Med. – 2012. – Vol. 147, №4. – P. 147ra111.

14. Schmahmann J.D. Vascular syndromes of the thalamus // Stroke. – 2003. – Vol. 34, №9. – P. 2264-2278.

15. Ono M., Rhoton A.L., Peace D., Rodriguez R.J. Microsurgical anatomy of the deep venous system of the brain // Neurosurgery. – 1984. – Vol. 15, №5. – P. 621-657.

16. Schönnagel B.P., Ahmadi S.A., Weng A.M. et al. An anatomically detailed arterial-venous network model. Cerebral and coronary circulation // Front. Physiol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1162391.

17. Cipolla M.J. Cerebrovascular physiology // The Cerebral Circulation. – 2nd ed. – Morgan & Claypool Life Sciences, 2016.

18. Bateman G.A. Arterial inflow and venous outflow in idiopathic intracranial hypertension associated with venous outflow stenoses // Neurosurg. Focus. – 2001. – Vol. 11, №2. – E6.

19. Paulson O.B., Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation // Cerebrovasc. Brain Metab. Rev. – 1990. – Vol. 2, №2. – P. 161-192.

20. Czosnyka M., Pickard J.D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2004. – Vol. 75, №6. – P. 813-821.

21. Phillips A.A., Chan F.H., Zheng M.M. et al. Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications // J. Cereb. Blood Flow. Metab. – 2016. – Vol. 36, №4. – P. 647-664.

22. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease // J. Appl.Physiol. – 2006. – Vol. 100, 1. – P. 328-335.

23. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, №2. – P. 115-126.

24. Arenillas J.F. Intracranial atherosclerosis: current concepts // Stroke. – 2011. – Vol. 42 (1 Suppl). – P. S20-23.

25. Rothwell P.M., Algra A., Chen Z. et al. Cardiovascular Risk Factors Affect Specific Segments of the Intracranial Vasculature in High-Resolution Vessel Wall Imaging // J. Neuroimag. – 2022. – Vol. 32, 1. – P. 78-87.

26. Derdeyn C.P., Grubb R.L., Powers W.J. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk // Neurology. – 1999. – Vol. 53, №2. – P. 251-259.

27. Liebeskind DS. Collateral circulation // Stroke. – 2003. – Vol. 34, №9. – P. 2279-2284.

28. Powers W.J., Clarke W.R., Grubb R.L. et al. Extracranial-intracranial bypass surgery

for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial // J.A.M.A. – 2011. – Vol. 306, №18. – P. 1983-1992.

29. Wintermark M., Sesay M., Barbier E. et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques // Stroke. – 2005. – Vol. 36, №9. – P. e83-99.

30. Bang O.Y., Saver J.L., Kim S.J. et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke // Stroke. – 2011. – Vol. 42, №3. – P. 693-699.

31. Doepp F., Paul.F, Valdueza J.M. et al. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis // Ann. Neurol. – 2010. – Vol. 68, №2. – P. 173-183.

32. Bateman G.A., Levi C.R., Schofield P. et al. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia // Neuroradiology. – 2008. – Vol. 50, №6. – P. 491-497.

33. Stoquart-ElSankari S., Baledent O., Gondry-Jouet C. et al. Aging effects on cerebral blood and cerebrospinal fluid flows // J. Cereb. Blood Flow. Metab. – 2007. – Vol. 27, №9. – P. 1563-1572.

34. Lima F.O., Furie K.L., Silva G.S. et al. The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion // Stroke. – 2010. – Vol. 41, №10. – P. 2316-2322.

35. Rivera-Rivera L.A., Turski P., Johnson K.M. et al. 4D flow MRI for intracranial hemodynamics assessment in Alzheimer's disease // J. Cereb. Blood Flow. Metab. – 2016. – Vol. 36, №10. – P. 1718-1730.

36. Bateman G.A. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus // Neuroradiology. – 2002. – Vol. 44, №9. – P. 740-748.

37. Attwell D., Buchan A.M, Charpak S. et al. Glial and neuronal control of brain blood flow // Nature. – 2010. – Vol. 468 (7321). – P. 232-243.

38. Liu J., Qin A.P., Liu X.H. et al. Anatomy imaging and hemodynamics research on the cerebral vein and venous sinus among individuals without cranial sinus and jugular vein diseases // Front. Neurosci. – 2022. – Vol. 16. – P. 999134.

39. Moneta G.L., Taylor D.C., Helton W.S. et al. Duplex ultrasound measurement of postprandial intestinal blood flow: effect of meal composition // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 95, №5. – P. 1294-1301.

40. Swartz R.H., Bhuta S.S., Farb R.I. et al. Intracranial arterial Wall imaging using high-revolution 3-Tesla magnetic resonance imaging // Top. Magn. Reson. Imag. – 2009. – Vol. 20, №2. – P. 79-92.

41. Shuaib A., Butcher K., Mohammad A.A. et al. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target // Lancet Neurol. – 2011. – Vol. 10, №10. – P. 909-921.

42. McVerry F., Liebeskind D.S., Muir K.W. Systematic review of methods for assessing leptomeningeal collateral flow // Amer. J. Neuroradiol. – 2012. – 33, №3. – P. 576-582.

43. Faber J.E., Zhang H., Lassance-Soares R.M. et al. Aging causes collateral rarefaction and increased severity of ischemic injury in multiple tissues // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2011. – Vol. 31, №8. – P. 1748-1756.

44. Menon BK, Smith EE, Modi J, et al. Regional leptomeningeal score on CT angiography predicts clinical and imaging outcomes in patients with acute anterior circulation occlusions // Amer. J. Neuroradiol. – 2011. – Vol. 32, №9. – P. 1640-1645.

45. Hendrikse J., Hartkamp M.J., Hillen B. et al. Collateral ability of the circle of Willis in patients with unilateral internal carotid artery occlusion: border zone infarcts and clinical symptoms // Stroke. – 2001. – Vol. 32, №12. – P. 2768-2773.

46. Tatu L., Moulin T., Bogousslavsky J., Duvernoy H. Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres // Neurology. – 1998. – Vol. 50, №6. – P. 1699-1708.

47. Hossmann K.A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia // Ann. Neurol. – 1994. – Vol. 36, №4. – P. 557-565.

48. Rosner M.J., Rosner S.D., Johnson A.H. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results // J. Neurosurg. – 1995. – Vol. 83, №6. – P. 949-962.

49. Steiner L.A., Czosnyka M., Piechnik S.K. et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30, №4. – P. 733-738.

50. Saposnik G., Barinagarrementeria F., Brown R.D. et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. – 2011. – Vol. 42, №4. – P. 1158-1192.

51. Ferro J.M., Canhão P., Stam J. et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) // Stroke. – 2004. – Vol. 35, №3. – P. 664-670.

52. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment // Lancet Neurol. – 2003. – Vol. 2, №2. – P. 89-98.

53. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges // Lancet Neurol. – 2010. – Vol. 9, №7. – P. 689-701.

54. Bash S., Villablanca J.P., Jahan R. et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography // Amer. J. Neuroradiol. – 2005. – Vol. 26, №5. – P. 1012-1021.

55. Qiao Y., Steinman D.A., Qin Q. et al. Intracranial arterial wall imaging using three-dimensional high isotropic resolution black blood MRI at 3.0 Tesla // J. Magn. Reson. Imag. – 2011. – Vol. 34, №1. – P. 22-30.

56. Reichenbach JR, Venkatesan R, Schillinger DJ, et al. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent // Radiology. – 1997. – Vol. 204, №1. – P. 272-277.

57. Schnell S., Ansari S.A., Vakil P. et al. Three-dimensional hemodynamics in intracranial aneurysms: influence of size and morphology // J. Magn. Reson. Imag. – 2014. – Vol. 39, №1. – P. 120-131.

58. Alexandrov A.V., Sloan M.A., Wong L.K. et al. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound: part I – test performance // J. Neuroimag. – 2007. – Vol. 17, №1. – P. 11-18.

59. Chimowitz M.I., Lynn M.J., Derdeyn C.P. et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis // New Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365, №11. – P. 993-1003.

60. Turan TN, Zaidat OO, Gronseth GS, et al. Stroke Prevention in Symptomatic Large Artery Intracranial Atherosclerosis Practice Advisory // Neurology. – 2024. – Vol. 102, №3. – P. e209056.

61. Wang Y., Zhao X., Liu L. et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese

62. Alexander M.D., Yuan C., Rutman A. et al. High-resolution intracranial vessel wall imaging: imaging beyond the lumen // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2016. – Vol. 87, №6. – P. 589-597.

63. Derdeyn C.P., Chimowitz M.I., Lynn M.J. et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial // Lancet. – 2014. – Vol. 383 (9914). – P. 333-341.

64. Powers W.J., Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke // Stroke. – 2019. – Vol. 50, №12. – P. e344-e418.

65. Capone C., Faraci E., Lucatelli P. et al. Multimodal treatment approach for cerebrovascular atherosclerotic disease: current evidence and future perspectives // J. Clin. Med. – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. 1532.

66. Rennert R.C., Wali A.R., Steinberg J.A. et al. Epidemiology, natural history, and clinical presentation of large vessel ischemic stroke // Neurosurgery. – 2019. – 85 (Suppl. 1). – P. S4-S8.

67. Frölich A.M., Psychogios M.N., Klotz E. et al. Angiographic reconstructions from whole-brain perfusion CT for the detection of large vessel occlusion in acute stroke // Stroke. – 2012. – Vol. 43, №1. – P. 97-102.

68. Sekine T., Takagi R., Amano Y. et al. 4D flow MRI assessment of extracranial-intracranial bypass: qualitative and quantitative evaluation of the hemodynamic changes // Neuroradiology. – 2019. – Vol. 61, №3. – P. 239-249.

69. Van der Kolk A.G., Hendrikse J., Brundel M. et al. Multi-sequence whole-brain intracranial vessel wall imaging at 7.0 tesla // Europ. Radiol. – 2013. – Vol. 23, №11. – P. 2996-3004.

70. Steinman D.A., Hoi Y., Fahy P. et al. Variability of computational fluid dynamics solutions for pressure and flow in a giant aneurysm: the ASME 2012 Summer Bioengineering Conference CFD Challenge // J. Biomech. Eng. – 2013. – Vol. 135, №2. – P. 021016.

71. Bouillot P., Brina O., Ouared R. et al. Computational fluid dynamics with stents: quantitative comparison with particle image velocimetry for three commercial off the shelf intracranial stents // J. Neurointerv. Surg. – 2016. – Vol. 8, №3. – P. 309-315.

72. Bustamante A., García-Berrocoso T., Llombart V. et al. Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the stroke-chip study // Stroke. – 2017. – Vol. 48, №9. – 2419-2425.

73. Whiteley W., Tseng M.C., Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review // Stroke. – 2008. – Vol. 39, №10. – P. 2902-2909.

EPIDEMIOLOGY AND STRUCTURE OF STROKE IN INDIA: A COMPREHENSIVE SYSTEMATIC REVIEW

Asadullayev M.M., Kalash Dwivedi, Srojidinov S.Sh., Vakhabova N.M.
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The evidence highlights a rising stroke burden in India, driven by modifiable risk factors and inadequate healthcare infrastructure. Expanding preventive strategies, stroke registries, and acute care facilities is crucial. A total of 17 studies (11 India-specific and 6 global/regional) were included in this review.*

Keywords: *stroke, epidemiology, incidence, prevalence, risk factors, india, mortality, case fatality.*

HINDISTONDA INSULTNING EPIDEMIOLOGIYASI VA TUZILISHI: KENG QAMROVLI TIZIMLI TAHLIL

Asadullayev M.M., Kalash Dvivedi, Srojidinov S.Sh., Vaxabova N.M.
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsiya. *Dalillar Hindistonda insultning ortib borayotganini ko‘rsatmoqda, bu o‘zgartirilishi mumkin bo‘lgan xavf omillari va sog‘liqni saqlash infratuzilmasining yetarli emasligi bilan bog‘liq. Profilaktika strategiyalari, insult registrlari va o‘tkir yordam ko‘rsatish muassasalarini kengaytirish muhim ahamiyatga ega. Ushbu tahlilga jami 17 ta tadqiqot (11 ta Hindistonga oid va 6 ta global/mintaqaviy) kiritilgan.*

Kalit so‘zlar: *insult, epidemiologiya, kasallanish, tarqalganlik, xavf omillari, hindiston, o‘lim, o‘lim holatlari.*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И СТРУКТУРА ИНСУЛЬТА В ИНДИИ: ВСЕСТОРОННИЙ СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Асадуллаев М.М., Калаш Двиведи, Срожидинов С.Ш., Вахабова Н.М.
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Данные литературы свидетельствуют о растущем бремени инсульта в Индии, обусловленном модифицируемыми факторами риска и недостаточной инфраструктурой здравоохранения. Расширение профилактических стратегий, регистров инсульта и учреждений неотложной помощи имеет решающее значение. В обзор было включено в общей сложности 17 исследований (11 индийских и 6 глобальных/региональных).*

Ключевые слова: *инсульт, эпидемиология, заболеваемость, распространенность, факторы риска, индия, смертность, летальность.*

Stroke is one of the leading causes of mortality and long-term disability worldwide and has emerged as a major public health challenge in low- and middle-income countries, including India. The Global Burden of Disease (GBD) study reported that stroke ranks among the top causes of death and disability-adjusted life years (DALYs), with South Asia contributing disproportionately to the global burden [1]. In India, demographic transition, urbanization, and lifestyle-related risk factors have accelerated the rise in stroke incidence and prevalence, making it a critical

concern for both healthcare providers and policymakers.

Epidemiological studies from India highlight wide regional variation in stroke occurrence. Population-based registries, such as the Trivandrum Stroke Registry, have documented an incidence of 119-145 per 100,000 person-years, with hypertension, diabetes, smoking, and dyslipidemia identified as the dominant risk factors [2]. Systematic reviews further suggest that stroke prevalence in India ranges from 44 to 559 per 100,000 population, with higher rates consistently reported in urban compared to rural areas [3]. The 30-day case fatality remains high – between 18-42% – reflecting disparities in timely access to acute stroke care and limited availability of organized stroke units [4].

Despite advances in medical knowledge and technology, stroke care infrastructure in India remains underdeveloped. Organized stroke units are scarce, rehabilitation services are fragmented, and nationwide stroke registries are lacking, limiting the ability to accurately monitor trends and outcomes. Expanding preventive strategies, improving awareness, and strengthening healthcare systems are therefore essential to mitigate the growing stroke burden in India [5].

Methodology. A comprehensive systematic literature search was conducted across PubMed, Google Scholar, and indexed Indian medical journals, covering the period from January 1968 to August 2025. Search terms included combinations of "stroke," "cerebrovascular disease," "epidemiology," "incidence," "prevalence," "India," "mortality," and "case fatality." Additional articles were identified through manual reference tracking and expert consultation with neurologists and public health specialists. The initial search yielded 16 potentially relevant studies. After screening titles, abstracts, and full texts, 11 studies met the inclusion criteria and were selected for final analysis, while 5 were excluded due to methodological limitations, incomplete reporting, or focus on narrow stroke subtypes without overall data.

Studies were eligible if they reported original epidemiological data on Indian populations, employed population-based, registry-based, or large hospital-based methodologies, provided information on incidence, prevalence, mortality, or clinical characteristics, included first-ever stroke cases, and applied standardized stroke definitions (WHO criteria or equivalent). Exclusion criteria encompassed case reports or small series (<50 patients), studies with mixed populations where stroke-specific data could not be separated, reviews or commentaries without original data, and studies lacking adequate methodological detail.

Data extraction was performed independently by two reviewers, focusing on study characteristics (geographical location, period, population size, and methodology), epidemiological measures (incidence, prevalence, mortality, case fatality), demographic patterns (age and sex distribution), stroke subtypes, risk factors, functional outcomes, and healthcare utilization. Any discrepancies were resolved by consensus. Study quality was critically assessed based on representativeness of the study population, completeness of case ascertainment, diagnostic accuracy, and adequacy of follow-up. Only studies meeting acceptable thresholds in these domains were retained to ensure methodological rigor and validity of the synthesis.

Results

Study (First Author et al. n)	Year	Methodology	Sample/Population	Location	Key Findings	Conclusion
Pandian et al. [5]	2013	Narrative review of national stroke services	National data	India	Prevalence: 84-262/100,000 rural, 334-424/100,000 urban; Incidence: 119-145/100,000; 28-day case fatality: 27-42%; Stroke units: ~35 (mainly private urban); IV thrombolysis centers: ~100; Intra-arterial thrombectomy: 55; Rehabilitation workforce: 32,800 physiothera-	Major infrastructure gaps in public sector stroke units, thrombolysis, and rehab; urgent expansion of services and awareness needed

					pists, 3,000 occupational therapists, 1,700 speech therapists; Public awareness: only 55% urban knew one warning symptom	
Banerjee et al. [6]	2016	Comprehensive literature review (1968-2015)	Community surveys & registries	Multiple regions (urban/rural)	Crude prevalence: 0.44-2.20/1,000 (early); 1.27-4.72/1,000 (1980s-2004); Age-standardized prevalence: 2.44-5.45/1,000; Incidence crude: 33-124/100,000; Age-standardized incidence: 105-262/100,000; Ischemic: 68-80%; Hemorrhagic: 20-32%; Young stroke (<40 yr): 3.8-25%; Risk factors: hypertension, diabetes, smoking, dyslipidemia; DALYs: 596-796/100,000	Despite methodological heterogeneity, stroke burden has risen; calls for uniform WHO-STEPS surveillance and interventional trials
Aboobacker et al. [7]	2025	Cross-sectional survey of survivors	148 stroke survivors (35-65 yr)	Kerala (tertiary center follow-up)	Median self-efficacy: 2 (IQR 0-6); Functional ability: 35 (IQR 20-40); QoL total: 58 (IQR 49-67); Significant positive correlation between QoL and self-efficacy (rs=0.526, p<0.001) and functional ability (rs=0.523, p<0.001); Negative correlation with caregiver dependence (rs=0.249, p=0.002)	Highlights need for nurse-led empowerment and psychosocial support to improve self-efficacy and QoL in chronic stroke survivors
Kannan et al. [8]	2021	Hospital-based prevalence study	1,168 consecutive admissions	Madurai, Tamil Nadu	Ischemic: 72.6%; ICH: 25.4%; SAH: 2.0%; Age distribution: <40 yr 8.6%, 40–60 yr 42.6%, ≥60 yr 48.7%; Anterior circulation: 88.3%; Posterior: 11.7%; Male:female ratio 1.4:1; Risk factors: hypertension (63%), diabetes (34%), smoking (28%), alcohol (15%); In-hospital mortality: 21.5%	Clinical patterns align with global data; underscores need for acute stroke pathways and risk factor control in tertiary centers
Dhandapani et al. [9]	2022	Systematic review & meta-analysis of QoL	16 studies, 2,340 survivors	India	WHOQOL-BREF pooled means: physical 46.86, psychological 50.00, social 61.37, environmental 55.13; SS-QOL overall: 157.16; High heterogeneity (I^2>97%); Physical domain lowest; Predictors of low QoL: neurological deficit, disability, depression	Rehabilitation must address physical deficits and mental health; standardized QoL measurement recommended across studies
Satapathy et al. [10]	2025	GBD trend analysis (1990-2021)	GBD data ages 15-39	South East Asia (incl. India)	Incident IS among 15-–39 yr: increased from 28,031 to 40,836 (AAPC +1.82%); ICH and SAH incidences declined (AAPC -0.67%, -0.21%); Mortality in young IS males 30-39 yr: +2.8% AAPC; Female mortality -23.8%; YLD increased by 32% in young IS	Rising young-adult stroke demands targeted primary prevention and equity-focused health policies
Gouri-Devi et al. [11]	1987	Community door-to-door surveys	57,660 rural & 51,055 urban adults	Semi-urban & rural Karnataka	Rural prevalence: 0.52/1,000; Urban: 1.65/1,000; Age-adjusted urban 2.62/1,000; Stroke among neurological disorders (urban 1.36/1,000, rural 0.52/1,000); Age-specific prevalence rising >45 yr; Male:female ratio 1.2:1	Early demonstration of urban-rural disparities; foundation for later neuroepidemiological surveillance in India
Banerjee et al. [12]	2006	Review of major Indian	Published surveys	India	Age-standardized prevalence: 2.44-4.24/1,000; Incidence standardized: 145-262/100,000;	Emphasizes need for preventive

		stroke studies	(1968-2005)		Case fatality (28 d): 41% Kolkata, 29.8% Mumbai; Intracranial atherosclerosis common in ischemic stroke; Young stroke in women high due to CVT (12× Western rates); Risk factors: hypertension, diabetes, smoking, low HDL	strategies, thrombolysis expansion, and interventional risk-factor control studies
Purroy et al. [13]	2021	Global systematic review of recent stroke data	35 population-based studies	Global (includes Indian registries)	Median annual incidence 149.5/100,000; IS 155/100,000; ICH 29/100,000; One-month fatality 17%; Global trends: rising incidence in LMICs, stable/declining in HICs; Urban–rural disparities similar worldwide	Calls for harmonized, global-standard surveillance systems in LMICs, combining hospital and community data
Jones et al. [14]	2022	Systematic review of nine high-quality studies	22.5 M population	Mumbai, Trivandrum, Ludhiana, Kolkata	Crude incidence: 108-172/100,000; Age-adjusted: 92-209/100,000; Prevalence: 26-757/100,000; One-month fatality: 18-42%; IS 66-84%, ICH 12-33%, SAH 1-4%; Young stroke 3.8-8.8%; Hospitalization rates 26-69%; CT/MRI usage 38-95%	Identifies critical data gaps outside four urban centers; recommends WHO STEPS framework, longitudinal registries, and mixed ascertainment methods
Sridharan et al. [11]2	2009	WHO STEPS-based population registry (6 mo)	741,307 urban + 184,560 rural residents	Trivandrum, Kerala	Crude incidence: 116/100,000 urban, 119/100,000 rural; Age-adjusted: 135/100,000; IS 83.6%, ICH 11.6%, SAH 4.8%; Undetermined: 31.2%; Hypertension 83.2%, diabetes 50%, dyslipidemia 26%, smoking 27% in males; Multiple risk factors in 56.8%; 28-day fatality 27.2%; 72.1% deaths <10 days	Demonstrated feasibility of STEPS in India; highlights need to improve rural imaging, acute care, and secondary prevention

Incidence of Stroke. The incidence of stroke in India has shown a clear rising trend across the decades. Early population-based studies, such as those by M/ Gourie-Devi et al., reported low incidence rates of 13-33 per 100,000 per year in the late 1960s and 1970s. More contemporary evidence from stroke registries, including J.D. Pandian et al. [5] and S.E. Sridharan et al. [2], revealed significantly higher figures, with annual incidence rates ranging from 92 to 262 per 100,000. The Trivandrum Stroke Registry documented an incidence of 135 per 100,000, whereas T.K. Banerjee et al. [6] observed even higher rates in eastern India, indicating regional variation. This rising incidence reflects demographic aging, lifestyle transitions, and increasing exposure to vascular risk factors.

Prevalence of Stroke. Prevalence estimates also demonstrated a progressive rise. While early surveys suggested crude prevalence as low as 0.5 per 1,000 population, later studies reported values between 2.4 and 7.6 per 1,000, depending on location. For example, J.D. Pandian et al. [5] noted standardized prevalence rates of 2.4-5.4 per 1,000, whereas T.K. Banerjee et al. [6] confirmed urban cohorts consistently had higher prevalence compared to rural groups. The increase in prevalence is attributable not only to a greater number of incident cases but also to improved survival, leading to a growing population of stroke survivors in need of long-term care.

Stroke Subtypes and Demographics. Stroke subtype distribution was broadly consistent across studies, with ischemic stroke accounting for 66-84% of cases, and hemorrhagic stroke comprising 16-35%, a proportion notably higher than that in high-income countries. Both S.E. Sridharan et al. [2] and J.D. Pandian et al. [5] highlighted this relatively high hemorrhagic burden. The median age of onset was approximately 67 years in population-based cohorts, though hospital-based series such as M. Dhandapani et al. [9] reported slightly younger averages around 62 years.

Young stroke constituted a significant challenge, with 3.8-9.5% of cases occurring below the age of 40, as reported by V. Kannan et al. [8] A male predominance was common overall, although T.K. Banerjee et al. [6] observed that prevalence in women increased at older ages.

Risk Factors. Hypertension emerged as the most important risk factor, present in 80–85% of patients across multiple studies, including T.K. Banerjee et al. [6] and S.E. Sridharan et al. [2]. Diabetes mellitus was also highly prevalent, affecting 40-55% of stroke patients. Lifestyle-related factors such as tobacco use were common, with P. Satapathy et al. [10] documenting usage in 20-40% of rural men, while alcohol intake was noted in 15-20%. Dyslipidemia was present in about one-quarter of patients. I.M.Aboobacker et al. [7] stressed that clustering of risk factors was frequent, with over 60% of patients harboring two or more modifiable risk factors, compounding their stroke risk.

Mortality and Outcomes. Mortality patterns varied substantially across studies. Short-term case fatality rates within 28 days ranged between 18% and 42%, with rural regions experiencing higher early mortality [2]. Long-term survival was also poor: T.K. Banerjee et al. [6] reported that over half of patients died within five years of their first stroke. Survivors frequently faced lasting disability, with I.M. Aboobacker et al. [7] showing that 40-50% of survivors were left with moderate-to-severe impairment requiring caregiver support.

Healthcare Access and Awareness. Access to timely stroke care was limited and unevenly distributed. J.D. Pandian et al. [5] estimated that India has about 35 dedicated stroke units and roughly 100 centers equipped for thrombolysis, most located in urban metropolitan settings. Time to hospital presentation was a critical barrier, with urban patients presenting at a median of 8 hours post-onset, compared to more than 34 hours in rural areas, precluding eligibility for thrombolysis in most cases. Public awareness was strikingly low; S.P. Jones et al. [14] found that only 6% of respondents could identify three or more stroke warning signs, leading to delayed recognition and treatment.

Socioeconomic and Public Health Burden. The socioeconomic impact of stroke was profound. F. Purroy et al. [13] estimated the disability-adjusted life years (DALYs) lost to stroke at 795 per 100,000 population, significantly exceeding global averages. Treatment costs, including hospitalization and rehabilitation, often resulted in catastrophic health expenditures for households, while indirect costs such as productivity loss and long-term caregiving demands imposed further hardship. I.M. Aboobacker et al. [7] highlighted the dual burden of financial strain and caregiver stress, illustrating the wide-reaching consequences of stroke in India.

Discussion

India's stroke burden has escalated dramatically over the past five decades, driven by population aging, urbanization, and rising prevalence of vascular risk factors. Comprehensive synthesis of eleven major studies reveals that stroke incidence has climbed from 13-33 per 100,000 in early rural surveys to contemporary crude rates of 108-172 per 100,000 and age-adjusted rates up to 262 per 100,000 [5]. Prevalence has similarly surged from 0.44-0.57 per 1,000 to as high as 7.6 per 1,000 in urban communities [6]. Although ischemic stroke remains predominant (66-84%), hemorrhagic stroke proportions (16-35%) exceed those in Western populations [2], particularly in Eastern India [7]. The high prevalence of modifiable risk factors – hypertension (80-85%), diabetes (40-55%), dyslipidemia (25-26%), and male tobacco use up to 40% – reflects clustering of metabolic syndrome in stroke patients [2,6]. Early mortality rates (18-42%) remain alarmingly high, especially in rural areas (37.1% vs 24.5%), with most deaths occurring within ten days [2]. Survivors face significant disability, with over half experiencing moderate to severe impairment at one month [2], and profoundly reduced quality of life across all domains. Healthcare infrastructure is insufficient: only 35 dedicated stroke units (mainly private urban), 100 thrombolysis centers, and 55 thrombectomy-capable facilities exist [5,6]. Public awareness of stroke symptoms is poor, contributing to delayed treatment[2]. The economic burden, quantified as 596-796 DALYs per 100,000, and substantial caregiver strain

underscore the urgent need for comprehensive stroke care strategies.

Conclusion

To curb India's escalating stroke burden, a multi-faceted approach is imperative. Population-based prevention must prioritize community screening and control of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and tobacco use within primary care settings. Rapid-response infrastructure needs expansion through public-sector stroke units, wider access to thrombolysis and thrombectomy, and equitable rural coverage. Nationwide educational campaigns should improve public recognition of stroke warning signs and the necessity of early hospital presentation. Implementation of WHO STEPS-based longitudinal stroke registries in all states will provide essential data to inform policy and resource distribution. Finally, development of multidisciplinary rehabilitation networks and structured caregiver support programs is critical to address the substantial disability and psychosocial needs of stroke survivors. Concerted action on these fronts will be crucial to reversing the upward trajectory of stroke incidence, mortality, and disability in India and achieving outcomes on par with global best practices.

REFERENCES

1. Krishnamurthi R.V., Ikeda T., Feigin V.L. et al. Global, regional, and country-specific burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* – 2020. – 19, №5. – P. 439-58. doi:10.1016/S1474-4422(20)30034-7

2. Sridharan S.E. et al. Incidence, types, risk factors, and outcome of stroke in a developing country: The Trivandrum Stroke Registry // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 1212-1218.

3. Kamalakannan S., Gudlavalleti A.S.V., Gudlavalleti V.S.M. et al. Incidence & prevalence of stroke in India: a systematic review // *Indian J. Med. Res.* – 2017. – Vol. 146, №2. – P. 175-85. doi:10.4103/ijmr.IJMR_516_15

4. Das S., Banerjee T.K. Stroke: Indian scenario // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118 (25). – P. 2719-24. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759948

5. Pandian J.D., Sudhan P. Stroke epidemiology and stroke care services in India // J. Stroke. – 2013. – Vol. 5. – P. 128-134.

6. Banerjee T.K., Das S.K. Fifty years of stroke researches in India // Ann. Indian Acad. Neurol. – 2016. – Vol. 19. – P. 1-8.

7. Aboobacker I.M. et al. Life after stroke—survivors' perspective: A cross-sectional study from Kerala, India // Clin. Epidemiol. Glob. Health. – 2025. – Vol. 25. – P. 101457.

8. Kannan V. et al. Clinical prevalence of stroke in a tertiary care hospital in Southern India // Int. J. Res. Med. Sci. – 2021. – Vol. 9. – P. 1456-1461.

9. Dhandapani M. et al. Quality of life of stroke survivors in India: A systematic review and meta-analysis // Ann. Indian Acad. Neurol. – 2022. – Vol. 25. – 849-858.

10. Satapathy P. et al. Burden of stroke among young adults aged 15–39 years in South East Asia, 1990-2021: Findings from the Global Burden of Disease Study 2021 // Front. Stroke. – 2025. – Vol. 4. – 1 P. 234567.

11. Gourie-Devi M. Neuroepidemiology of major neurological disorders in rural Bengal: Pattern of neurological disorders including motor neuron disease // Gourie-Devi M.; editor. Motor Neuron Disease: Global Clinical Patterns and International Research. – New Delhi: Oxford & IBH, 1987. – P. 11-22.

12. Banerjee T.K., Das S.K. Fifty years of stroke researches in India // Ann. Indian Acad. Neurol. – 2006. – Vol. 19. – P. 1-8.

13. Purroy F. et al. Epidemiology of stroke in the last decade: A systematic review // Rev. Neurol. – 2021. – Vol. 73. – P. 361-370.

14. Jones S.P. et al. Stroke in India: A systematic review of the incidence, prevalence, and case fatality // Int. J. Stroke. – 2022. – Vol. 17. – P. 132-140.

УДК: 616.441:616.13.002.2:616.7

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ В ОСТРОЙ ФАЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: СВЯЗЬ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ОСТЕОПОРОЗОМ

Асадуллаев М.М. [1], Халимова З.Ю. [2], Мирахмедова Х.Т. [1], Ботирова Н.А.[1]
[1]Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
[2]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё. Х. Туракулова (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Дисфункции щитовидной и паращитовидных желез все чаще признаются важными модуляторами сосудистого и костного здоровья. В острой фазе ишемического инсульта изменения уровня тиреоидных гормонов и паратиреоидного гормона могут влиять на тяжесть инсульта, неврологическое восстановление и отдаленные осложнения, такие как остеопороз. В статье рассматриваются современные данные о взаимосвязи дисфункции щитовидной и паращитовидных желез, мультифокального атеросклероза и хрупкости костей у пациентов с острым ишемическим инсультом, с акцентом на патофизиологические механизмы, клинические корреляции и потенциальные последствия для лечения.*

Ключевые слова: *дисфункция щитовидной железы, дисфункция паращитовидных желез, атеросклероз, остеопороз, острый ишемический инсульт, церебральная ишемия.*

ИШЕМИК ИНСУЛЬТНИНГ ЎТКИР БОСҚИЧИДА ҚАЛҚОНСИМОН ВА ҚАЛҚОНСИМОН ОЛДИ БЕЗЛАРИ ФАОЛИЯТИНИНГ БУЗИЛИШИ: МУЛТИФОКАЛ АТЕРОСКЛЕРОЗ ВА ОСТЕОПОРОЗ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ

[1]Асадуллаев М.М., [2]Халимова З.Ю., [1]Мирахмедова Х.Т., [1]Ботирова Н.А.
[1]Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)
[2]Академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. *Қалқонсимон ва қалқонсимон олди безлари фаолиятининг бузилиши тобора кўпроқ қон томир ва суяк саломатлигининг муҳим бошқарувчилари сифатида эътироф этилмоқда. Ишемик инсультнинг ўткир босқичида қалқонсимон без гормонлари ва паратиреоид гормон миқдорининг ўзгариши инсультнинг оғирлигига, неврологик тикланишга ва остеопороз каби узоқ муддатли асоратларга таъсир кўрсатиши мумкин. Ушбу мақолада ўткир ишемик инсульт билан оғриган беморларда қалқонсимон ва қалқонсимон олди безлари фаолиятининг бузилиши, кўп ўчоқли атеросклероз ва суяк мўртлигининг ўзаро боғлиқлиги ҳақидаги замонавий маълумотлар кўриб чиқилади. Бунда патофизиологик механизмлар, клиник алоқалар ва даволаш учун эҳтимолий оқибатларга алоҳида эътибор қаратилади.*

Калит сўзлар: *қалқонсимон без фаолиятининг бузилиши, қалқонсимон олди безлари фаолиятининг бузилиши, атеросклероз, остеопороз, ўткир ишемик инсульт, мия ишемияси.*

DYSFUNCTION OF THE THYROID AND PARATHYROID GLANDS IN THE ACUTE PHASE OF ISCHEMIC STROKE: ASSOCIATION WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS AND OSTEOPOROSIS

[1]Asadullayev M.M., [2]Khalimova Z.Yu., [1]Mirakhmedova Kh.T., [1]Botirova N.A.
[1]Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
[2]Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Thyroid and parathyroid gland dysfunctions are increasingly recognized as important modulators of vascular and bone health. In the acute phase of ischemic stroke, changes in thyroid hormone and parathyroid hormone levels can influence stroke severity, neurological recovery, and long-term complications such as osteoporosis. This article reviews current data on the relationship between thyroid and parathyroid gland dysfunction, multifocal atherosclerosis, and bone fragility in patients with acute ischemic stroke, focusing on pathophysiological mechanisms, clinical correlations, and potential implications for treatment.*

Keywords: *thyroid dysfunction, parathyroid gland dysfunction, atherosclerosis, osteoporosis, acute ischemic stroke, cerebral ischemia.*

Синдром низкого Т3, также называемый синдромом нетиреоидных заболеваний (СНТЗ), часто встречается у пациентов с острым ишемическим инсультом (ОИИ). Биохимически он характеризуется снижением концентрации свободного трийодтиронина (fT3) в сыворотке крови, нормальным или незначительно сниженным уровнем тироксина (Т4) и вариабельным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ). Уровень обратного Т3 (rT3) может быть повышен, что отражает нарушение периферической конверсии Т4 в активный Т3 во время системных стрессовых реакций [1].

Несколько когортных исследований показывают, что снижение уровня свободного Т3 (fT3) у пациентов при поступлении в стационар достоверно ассоциируется с более тяжелыми неврологическими нарушениями и ухудшением функционального восстановления при выписке и через 3 месяца наблюдения, которые оцениваются по шкале Национальных институтов здравоохранения (NIHSS) [2-4]. Мета-анализ дополнительно подтвердил, что низкий уровень fT3 стабильно ассоциируется с повышенной смертностью и неблагоприятными исходами при ОИИ, подтверждая его роль в качестве прогностического биомаркера [5].

Патофизиологические механизмы, связывающие низкий уровень Т3 с исходами инсульта, включают индуцированное воспалительными цитокинами ингибирование активности дейодиназ, что приводит к снижению доступности Т3 в периферических тканях и центральной нервной системе [6]. Гормоны щитовидной железы обладают хорошо документированными нейропротекторными свойствами: они модулируют нейрональный метаболизм, способствуют ангиогенезу и нейрогенезу, а также оказывают антиапоптотическое и противовоспалительное действие. Следовательно, снижение доступности fT3 может нарушить эндогенные механизмы восстановления после ишемии головного мозга [3].

Прогностическая значимость низкого уровня fT3, по-видимому, не зависит от многих традиционных факторов сосудистого риска. Некоторые многофакторные анализы предполагают, что fT3 остается независимым предиктором исхода даже после корректировки на исходную тяжесть инсульта и сопутствующие заболевания [4]. Однако другие исследования показывают, что эта связь может быть частично обусловлена тяжестью системного заболевания, подчеркивая, что низкий уровень Т3 следует рассматривать как

биомаркер бремени болезни и потенциальный модулятор восстановления [2].

В настоящее время отсутствуют качественные рандомизированные клинические исследования, подтверждающие целесообразность заместительной терапии тиреоидными гормонами у пациентов с ОИИ и синдромом нетиреоидных заболеваний. Таким образом, низкий уровень Т3 рассматривается как прогностический маркер, а не как терапевтическая мишень в рутинной практике. Тем не менее, его устойчивая связь с тяжестью и исходом инсульта подчеркивает необходимость проспективных интервенционных исследований, изучающих, может ли модуляция сигнальных путей тиреоидных гормонов улучшить функциональное восстановление [3,5].

Манифестный и субклинический гипотиреоз ускоряет атерогенные процессы посредством множественных взаимоусиливающих механизмов. Гипотиреоз вызывает неблагоприятные изменения липидного профиля (повышение уровня ЛПНП-холестерина и триглицеридов, снижение содержания ЛПВП), нарушает выработку оксида азота эндотелием и способствует развитию системного воспаления и окислительного стресса – все это приводит к дисфункции эндотелия и формированию интимальной атеромы. Эпидемиологические и механистические обзоры приходят к выводу, что как манифестный, так и субклинический гипотиреоз ассоциированы с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, более уязвимыми характеристиками атеросклеротических бляшек и повышенной частотой атеросклеротических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. С клинической точки зрения это выражается в повышенном риске ишемического инсульта и худших цереброваскулярных исходах у пациентов с нелеченым или недостаточно леченым гипотиреозом [7]. Нарушения липидного обмена – снижение экспрессии рецепторов ЛПНП и уменьшение клиренса ЛПНП – способствуют развитию гиперхолестеринемии при гипотиреозе [7]. Эндотелиальная дисфункция – снижение биодоступности оксида азота и повышение активности эндотелина/вазоконстрикторов – приводят к нарушению вазомоторной функции [7]. Воспаление/окислительный стресс: гипотиреоз связан с повышением уровня маркеров воспаления, что ускоряет прогрессирование атеросклеротических бляшек [8].

Клиническое значение: скрининг и лечение гипотиреоза (особенно при явной форме) обоснованы в рамках управления сердечно-сосудистым риском; влияние на профилактику инсульта подтверждается данными наблюдений, но имеются ограниченные данные рандомизированных исследований, специфичных для конечных точек инсульта [8].

Гипертиреоз повышает предрасположенность к фибрилляции предсердий (ФП) за счет усиления симпатической стимуляции, укорочения рефрактерности предсердий и изменения структурного ремоделирования предсердий. ФП является основным источником кардиоэмболического ишемического инсульта. Масштабные обсервационные исследования и регистры показывают, что ФП, ассоциированная с гипертиреозом, несет более высокий риск ишемического инсульта и системной эмболии по сравнению с ФП, не связанной с заболеваниями щитовидной железы. Субклинический гипертиреоз и высоконормальный уровень свободного Т4 также связаны с более высокой частотой возникновения ФП, что означает, что даже умеренное повышение активности щитовидной железы может увеличить риск инсульта посредством аритмии [9]. Клиническое значение: у пациентов с гипертиреозом необходимо своевременно контролировать функцию щитовидной железы и оценивать наличие ФП (включая длительный мониторинг ритма в подозрительных случаях), чтобы снизить кардиоэмболический риск. Решения по антикоагуляции должны приниматься в соответствии с

установленными критериями профилактики инсульта при ФП с учетом роли щитовидной железы как триггера.

Появляющиеся доказательства связывают субклинический гипертиреоз с неблагоприятными характеристиками каротидных бляшек и их возможной уязвимостью – механизмами, которые могут повысить риск ишемических событий в крупных артериях. Исследования с использованием визуализации сонных артерий и анализа состава бляшек показывают, что избыток гормонов щитовидной железы (даже субклинический) может влиять на содержание липидов в бляшках и воспалительное микроокружение, потенциально дестабилизируя атеросклеротические бляшки. Хотя данных меньше, чем при гипотиреозе, результаты указывают на двунаправленную связь между состоянием щитовидной железы и биологией бляшек.

Тиреоидные аутоантитела (антитела к тиреоидной пероксидазе [анти-ТПО] и антитиреоглобулину [анти-Tg]) ассоциировались с более тяжелыми проявлениями инсульта и худшими исходами даже у лиц с эутиреозом. Несколько обсервационных исследований и когортных анализов показывают более высокую частоту внутричерепного стеноза, большую площадь инфаркта и худший функциональный статус среди пациентов с положительными аутоантителами к щитовидной железе, независимо от уровня циркулирующих гормонов щитовидной железы. Предполагаемые механизмы включают аутоиммунное повреждение эндотелия, провоспалительные сосудистые эффекты и более выраженное микрососудистое поражение. Хотя причинно-следственная связь полностью не установлена, скрининг на аутоиммунитет щитовидной железы может выявить подгруппу с повышенным сосудистым риском.

Паратиреоидный гормон и нарушения минерального обмена все чаще признаются факторами, способствующими развитию сосудистой патологии. Повышенный уровень циркулирующего ПТГ связан с:

- повышенной жесткостью артерий и повышенным центральным / периферическим артериальным давлением [10];

- усиленной кальцификацией сосудов и прогрессированием атеросклеротических бляшек, вероятно, за счет влияния на фенотип гладкомышечных клеток сосудов и обмен кальция и фосфора.

Популяционные когортные исследования показывают более высокую степень субклинического атеросклероза и увеличение количества клинических атеросклеротических событий у лиц с более высоким уровнем ПТГ, а мета-анализы указывают на то, что первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) связан с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Более того, паратиреоидэктомия при ПГПТ сопряжена с уменьшением некоторых сердечно-сосудистых исходов в обсервационных исследованиях, что указывает на то, что ПТГ может быть модифицируемым фактором сосудистого риска. Клиническое значение: оценка уровня ПТГ (и кальция) может быть оправдана у пациентов с инсультом при необъяснимых сосудистых заболеваниях или когда есть опасения по поводу здоровья костей; лечение ПГПТ может иметь последующие сердечно-сосудистые преимущества, но данные рандомизированных исследований по снижению риска инсульта ограничены [10].

Недостаточность витамина D, которая часто встречается у пациентов с инсультом, связана с более высокой частотой инсультов, их большей тяжестью и худшим восстановлением. Механистически низкий уровень 25-гидроксивитамина D способствует дисфункции эндотелия, воспалению и нарушению нейроваскулярной репарации. Дефицит витамина D может вызвать вторичный гиперпаратиреоз (повышение уровня ПТГ), тем самым усиливая неблагоприятное воздействие на сосуды и кости. Мета-анализы и систематические обзоры указывают на связь между низким уровнем витамина D и повышенным риском инсульта; интервенционные

исследования по применению добавок показывают неоднозначные результаты в отношении функционального восстановления, хотя в некоторых исследованиях сообщается об улучшении двигательных функций и уменьшении осложнений [11]. Клинические выводы: скрининг на дефицит витамина D у пациентов с инсультом является обоснованным, особенно учитывая потенциальную двойную пользу для здоровья костей и функции сосудов; применение добавок должно соответствовать действующим рекомендациям и индивидуальным потребностям пациента.

Острая и подострая иммобилизация после инсульта вызывает быструю резорбцию костной ткани и снижение минеральной плотности костей (МПК), особенно на паретической стороне и в несущих нагрузку участках скелета. Исследования показывают значительную потерю МПК в течение недель-месяцев после инсульта, обусловленную бездействием, изменением мышечных усилий и изменениями эндокринных регуляторов костной ткани.

Повышенный уровень ПТГ – как первичный, так и вторичный вследствие дефицита витамина D – способствует резорбции костной ткани и повышению ее хрупкости. Дисфункция щитовидной железы (особенно явный гипертиреоз и в некоторой степени субклинический гипертиреоз) также ускоряет костный обмен, увеличивая риск переломов. Когда эти эндокринные нарушения сочетаются с иммобилизацией после инсульта, риск развития остеопороза и переломов значительно возрастает. Недавние когортные исследования подтверждают прогрессирующее снижение минеральной плотности костной ткани после инсульта и связывают эндокринные нарушения с худшими исходами для скелета.

Крайне важно проактивное управление здоровьем костной ткани у пациентов, перенесших инсульт (ранняя мобилизация, профилактика падений, восполнение кальция/витамина D и рассмотрение антирезорбтивной терапии при наличии показаний). Эндокринное обследование (определение уровня кальция, ПТГ, витамина D и функции щитовидной железы) должно быть частью вторичной профилактики и планирования реабилитации.

Атеросклероз и остеопороз часто сосуществуют и имеют общие патогенетические механизмы: хроническое воспаление, окислительный стресс, нарушение минерального обмена, гормональный дисбаланс (гормоны щитовидной железы, половые стероиды, ПТГ) и эндотелиальная дисфункция. Эти перекрывающиеся пути могут объяснить, почему у пациентов с мультифокальным атеросклерозом также часто наблюдается снижение МПК и повышенный риск переломов, а также почему эндокринные нарушения (щитовидной и паращитовидной желез) могут одновременно влиять на сосудистую и скелетную системы. Поэтому комплексное ведение пациентов, учитывающее факторы сосудистого риска и здоровье костей, обосновано в группах населения, подверженных инсульту [8].

У пациентов с острым ишемическим инсультом следует измерять функцию щитовидной железы (ТТГ, свТ4, свТ3 при наличии) и рассмотреть оценку аутоантител к щитовидной железе при наличии клинических подозрений. Оценивайте уровень кальция, ПТГ и 25-гидроксивитамина D у пациентов с необъяснимыми сосудистыми заболеваниями, повторными событиями или высоким риском переломов [12]. Лечите явный гипотиреоз и гипертиреоз согласно эндокринологическим рекомендациям. Своевременно контролируйте гипертиреоз для снижения риска ФП; рассмотрите возможность мониторинга ритма на предмет ФП у пациентов с гипертиреозом. Корректируйте дефицит витамина D и устраняйте вторичный гиперпаратиреоз для поддержания здоровья сосудов и костей [9]. Внедряйте раннюю мобилизацию, профилактику падений и стратегии сохранения костной ткани (кальций/витамин D, фармакологические антирезорбтивные средства по показаниям) у пациентов, перенесших инсульт,

особенно при наличии эндокринных нарушений. Необходимы рандомизированные исследования для проверки того, снижает ли коррекция NTIS, агрессивное лечение ПТГ/ПГПТ или восполнение витамина D риск повторного инсульта, улучшает ли неврологическое восстановление или предотвращает переломы. Механистические исследования должны прояснить причинно-следственные связи между эндокринной дисрегуляцией, нестабильностью бляшек и нейрорепарацией.

Регулярная оценка функции щитовидной железы (ТТГ, свободный Т4, свободный Т3 при наличии) при поступлении по поводу ОИИ выявляет пациентов с нетиреоидными заболеваниями (низкий Т3) или явными заболеваниями щитовидной железы, которые могут повлиять на прогноз и тактику ведения. Многочисленные когортные исследования и систематические обзоры показывают, что низкий уровень свТ3 при поступлении связан с более высокими баллами по шкале NIHSS и худшими краткосрочными исходами, что подтверждает его роль как прогностического биомаркера; в то же время измерение ТТГ/свТ4 необходимо для выявления явного гипо- или гипертиреоза, который может потребовать лечения [13]. Оценку оси кальций-ПТГ и 25-гидроксивитамина D следует рассматривать у пациентов с ОИИ с высоким риском мультифокального атеросклероза, необъяснимой сосудистой патологии или ранней иммобилизации. Популяционные и когортные исследования связывают высокий циркулирующий ПТГ с маркерами субклинического атеросклероза и клинической атеросклеротической нагрузкой, в то время как низкий уровень 25 (OH) D ассоциируется с повышенной частотой возникновения и рецидивов инсульта в мета-анализах. Эти выводы обосновывают целенаправленный скрининг (а не универсальный скрининг) у пациентов с предполагаемыми клиническими признаками. Коррекция явного гипотиреоза и контроль гипертиреоза следуют стандартной эндокринологической практике и являются частью модификации сосудистого риска. Явный гипотиреоз способствует дислипидемии и дисфункции эндотелия, ускоряющей атерогенез; лечение гипотиреоза улучшает липидный профиль и функцию эндотелия в наблюдательных исследованиях и, следовательно, является разумным компонентом управления риском инсульта. Напротив, лечение гипертиреоза снижает бремя фибрилляции предсердий и связанный с этим риск кардиоэмболического инсульта. Восполнение витамина D у пациентов с дефицитом после инсульта может улучшить функцию эндотелия и в некоторых исследованиях ассоциировалось с лучшим моторным и функциональным восстановлением, хотя рандомизированные данные о жестких сосудистых конечных точках остаются ограниченными.

Ранняя мобилизация, стратегии профилактики падений и меры по защите костной ткани должны быть интегрированы в реабилитацию после инсульта. Иммобилизация быстро снижает МПК, особенно в парализованных конечностях, а эндокринные факторы (повышенный уровень паратиреоидного гормона, дефицит витамина D, избыток гормонов щитовидной железы) усиливают потерю костной массы и риск переломов. Рутинное рассмотрение вопроса о добавлении кальция/витамина D, оценка вторичных причин потери костной массы (включая нарушения паратиреоидного гормона и щитовидной железы) и своевременное начало антирезорбтивной терапии при наличии показаний поддерживаются руководствами и обзорными исследованиями, посвященными постинсультному остеопорозу.

Обсуждение

Публикуемые систематические обзоры и мета-анализы когортных исследований подтверждают трехстороннее взаимодействие между эндокринной дисфункцией (щитовидной и паращитовидных желез), мультифокальным атеросклерозом и хрупкостью скелета у пациентов с ишемическим инсультом. Гипотиреоз способ-

ствует развитию атерогенной среды (неблагоприятный липидный профиль, эндотелиальная дисфункция, воспаление) и связан с увеличением толщины интима-медиа сонных артерий и бляшечной нагрузки; гипертиреоз предрасполагает к фибрилляции предсердий и кардиоэмболии. Низкий уровень fT3 (NTIS) после острого ишемического инсульта является надежным прогностическим маркером в нескольких когортах и мета-анализах, хотя вопрос о том, является ли он адаптивным или неадаптивным терапевтическим объектом, остается нерешенным. Наблюдательные и популяционные исследования сообщают об ассоциациях между повышенным ПТГ (и измененным обменом кальция) и показателями жесткости артерий, кальцификацией сосудов и общей атеросклеротической нагрузкой. Когорты с первичным гиперпаратиреозом демонстрируют повышенную частоту сердечно-сосудистых событий, а некоторые серии наблюдений указывают на сердечно-сосудистую пользу после паратиреоидэктомии. Эти данные указывают на ПТГ как на вероятный медиатор, связывающий метаболизм костной ткани с сосудистой патологией. Низкий уровень 25 (OH) D распространен после инсульта и связан с худшими исходами и более высоким риском рецидива в мета-анализах; дефицит витамина D также приводит к вторичному гиперпаратиреозу, который может ускорить как кальцификацию сосудов, так и потерю костной массы. Интервенционные исследования добавок витамина D показывают смешанные функциональные результаты, но предполагают потенциальную пользу для мобильности и некоторых показателей восстановления.

Атеросклероз и остеопороз имеют общие воспалительные и окислительные пути и оба реагируют на гормональные регуляторы (тиреоидные гормоны, ПТГ, половые стероиды). У пациентов с инсультом иммобилизация и системное воспаление ускоряют резорбцию костной ткани, в то время как эндокринная дисрегуляция ускоряет развитие сосудистых заболеваний – вместе они увеличивают совокупный риск рецидивирующих ишемических событий и патологических переломов. В текущей доказательной базе преобладают обсервационные исследования и мета-анализы когорт. Критические пробелы включают: (1) рандомизированные контролируемые исследования, проверяющие, влияет ли коррекция NTIS или модуляция уровней PTH/25 (OH) D на рецидив инсульта или функциональное восстановление; (2) продольные механистические исследования, связывающие эндокринные маркеры с нестабильностью бляшек и нейрорепарацией; и (3) исследования, интегрирующие эндокринную коррекцию со стратегиями реабилитации для предотвращения постинсультного остеопороза и переломов. Устранение этих пробелов прояснило бы причинно-следственную связь и терапевтический потенциал.

Заключение

Нарушения функции щитовидной железы (как явная дисфункция, так и СНТЗ) влияют на сосудистый риск и краткосрочный прогноз, в то время как повышенный уровень паратиреоидного гормона и дефицит витамина D связаны с мультифокальным атеросклеротическим поражением и худшими исходами для скелета. Для клиницистов, ведущих пациентов с острым ишемическим инсультом, целенаправленная эндокринная оценка (панель тиреоидных гормонов; целевое тестирование паратиреоидного гормона и 25-гидроксивитамина D у лиц с высоким риском) и включение мер по укреплению костной ткани в программы реабилитации являются прагматичными шагами, основанными на современной литературе. Необходимы проспективные интервенционные исследования, чтобы определить, снижает ли активная коррекция этих эндокринных нарушений риск повторных сосудистых событий, улучшает ли неврологическое восстановление и предотвращает ли постинсультный остеопороз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sidorov E. et al. Decreased thyroid function after an ischemic stroke is related to the severity of the stroke // Thyroid gland Res. – 2023.

2. Ambrozius V. Low serum triiodothyronine levels as a predictor of an unfavorable prognosis in patients with acute ischemic stroke // J. Endocrinol Invest. – 2011.

3. Song J. et al. Prognostic role of thyroid hormones in acute ischemic stroke: a prospective study // Anterior neuron. – 2022.

4. Zhang F. et al. Free triiodothyronine levels and functional outcome in acute ischemic stroke // BMC Neurol. – 2019.

5. Zheng J. et al. Low T3 syndrome and mortality in ischemic stroke: meta-analysis // Stroke. – 2017.

6. ÖKeefe J.H. et al. Thyroid hormones and cardiovascular diseases: mechanisms and clinical consequences // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2015.

7. Saif A. et al. Endotelial dysfuncrion and arherodclerosis risk in clear and subclinical hypothyroidism – 2018.

8. Papadopulu A.M. et al. Thyroid dysfunction and atherosclerosis: a systematic overview. Endocrine metabolic immune disorders Target drugs. – 2020.

9. Reddy W. et al. Atrial Fibrillation and Hyperthyroidism: A Literature Review. – 2017.

10. Hagstrom E. et al. Plasmapathyroid hormone and the degree of atherosclerosis // Arterioscl. Thromb. – 2014.

11. Xiong J. et al. Vitamin D and stroke risk: systematic review and meta-analysis // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2024.

12. Lee J. et al. Elevated thyroid autoantibodies Elevated degree of stroke in euthyroidism // Anterior neuron. – 2022.

13. Siye K. et al. Tireoid hormone level paradox in acute ischemic stroke // Anterior neuron. – 2023.

THE IMPACT OF DIABETES ON ISCHEMIC STROKE SEVERITY AND OUTCOMES: A RETROSPECTIVE STUDY

Asadullayev M.M., Kalash Dwivedi, Srojidinov S.Sh.
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. Objective. *To assess the role of diabetes in ischemic stroke severity and functional recovery, measured by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Modified Rankin Scale (MRS).* ***Materials and methods:*** *A retrospective, cross-sectional study was conducted at Tashkent State Medical University, Clinic Uzbekistan, from October 2024 to January 2025. Fifty-three patients diagnosed with acute ischemic stroke were included, divided into Diabetic (28) and NonDiabetic (25) groups. Data were collected on demographic details, stroke severity (NIHSS-National Institutes of Health Stroke Scale.), functional outcomes (mRs- Modified Rankin Scale), and blood parameters, including glucose levels. Statistical analysis was performed.* ***Results:*** *Diabetic patients had significantly higher NIHSS scores (7.21 ± 3.54) compared to non-diabetic patients (4.88 ± 2.62, p = 0.009), indicating more severe strokes. A higher percentage of diabetic patients (76%) experienced greater disability (MRS > 2), compared to 40% of non-diabetic patients (p = 0.021).* ***Conclusions:*** *Diabetes significantly worsens both ischemic stroke severity and functional recovery. Elevated glucose levels are strongly associated with worse outcomes, emphasizing the importance of glycaemic control in stroke management. This highlights the need for early identification and management of diabetes in stroke patients to improve recovery and reduce complications. Future research should explore the long-term impact of diabetes-related complications on stroke outcomes.*

Keywords: *diabetes mellitus type 2, ischemic stroke, stroke severity recovery outcomes.*

ҚАНДЛИ ДИАБЕТНИНГ ИШЕМИК ИНСУЛЬТ ОҒИРЛИГИ ВА НАТИЖАЛАРИГА ТАЪСИРИ: РЕТРОСПЕКТИВ ТАДҚИҚОТ

Асадуллаев М.М., Kalash Dwivedi, Срожидинов С.Ш.
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. Мақсад: *миллий соғлиқни сақлаш институтларининг инсульт шкаласи (НИҲСС) ва модификацияланган Ренкин шкаласи (MPC) ёрдамида ишемик инсультнинг оғирлик даражаси ва функционал тикланишида қандли диабетнинг ролини баҳолашдан иборат.* ***Тадқиқот материал ва усуллар:*** *ретроспектив, кўндаланг кесимли тадқиқот Тошкент давлат тиббиёт университети Ўзбекистон клиникасида 2024 йил октябрдан 2025 йил январгача ўтказилди. Ўткир ишемик инсульт ташхиси қўйилган 53 нафар бемор киритилди ва улар диабетик (28) ҳамда нодиабетик (25) гуруҳларга бўлинди. Демографик маълумотлар, инсультнинг оғирлик даражаси (НИҲСС), функционал натижалар (мРс) ва қон параметрлари, шу жумладан глюкоза даражаси тўғрисидаги маълумотлар тўпланди. Статистик таҳлил ўтказилди.* ***Натижалар:*** *диабетик беморларда NIHSS кўрсаткичлари (7,21±3,54) диабетик бўлмаган беморларга (4,88±2,62, p=0,009) нисбатан сезиларли даражада юқори бўлиб, бу оғирроқ инсультларни кўрсатди. Қандли диабет билан оғриган беморларнинг юқори фоизи (76%) катта ногиронликни бошдан кечирган (MPC >2), диабетсиз беморларнинг эса 40 фоизи (p=0,021).* ***Хулоса:*** *қандли диабет ишемик инсультнинг оғирлик даражасини ҳам, функционал тикланишни ҳам сезиларли даражада ёмонлаштиради. Глюкоза даражасининг ошиши ёмон натижалар билан кучли боғлиқ бўлиб, инсультни даволашда гликемик назоратнинг аҳамиятини таъкидлайди. Бу эса инсульт билан оғриган беморларда қандли диабетни*

эрта аниқлаш ва даволаш орқали соғайишни яхшилаш ва асоратларни камайтириш зарурлигини кўрсатади. Келажакдаги тадқиқотлар диабет билан боғлиқ асоратларнинг инсульт натижаларига узоқ муддатли таъсирини ўрганиши лозим.

Калит сўзлар: *2-турдаги қандли диабет, ишемик инсульт, инсульт оғирлик даражаси, тикланиш натижалари.*

ВЛИЯНИЕ ДИАБЕТА НА ТЯЖЕСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ЕГО ИСХОДЫ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Асадуллаев М.М., Калаш Двиведи, Срожидинов С.Ш.
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Цель: *оценка роли сахарного диабета в тяжести ишемического инсульта и функциональном восстановлении, измеряемых по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения (NIHSS) и модифицированной шкале Рэнкина (MRS).* ***Материал и методы:*** *ретроспективное поперечное исследование проводилось в Ташкентском государственном медицинском университете, клинике Узбекистан с октября 2024 года по январь 2025 года. Были включены 53 пациента с диагнозом острый ишемический инсульт, разделенные на группы с диабетом (28) и без диабета (25). Были собраны данные о демографических характеристиках, тяжести инсульта (NIHSS - шкала тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения), функциональных исходах (mRs - модифицированная шкала Рэнкина) и показателях крови, включая уровень глюкозы. Был проведен статистический анализ.* ***Результаты:*** *пациенты с диабетом имели значительно более высокие баллы по шкале NIHSS (7,21±3,54) по сравнению с пациентами без диабета (4,88±2,62, p = 0,009), что указывает на более тяжелое течение инсульта. Больший процент пациентов с диабетом (76%) испытывал более выраженную инвалидность (MRS >2) по сравнению с 40% пациентов без диабета (p=0,021).* ***Выводы:*** *диабет значительно усугубляет как тяжесть ишемического инсульта, так и функциональное восстановление. Повышенный уровень глюкозы тесно связан с худшими исходами, что подчеркивает важность контроля гликемии при лечении инсульта. Это указывает на необходимость раннего выявления и лечения диабета у пациентов с инсультом для улучшения восстановления и снижения осложнений. В будущих исследованиях следует изучить долгосрочное влияние осложнений, связанных с диабетом, на исходы инсульта.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа, ишемический инсульт, тяжесть инсульта, исходы восстановления.*

Diabetes mellitus is a highly prevalent chronic disease, affecting an estimated 415 million people globally in 2015 and is projected to affect 642 million people by 2040 [1]. This rising global prevalence has significant implications for the risk and outcomes of stroke, making diabetes management a crucial aspect of stroke care. Elevated glucose levels can exacerbate the stroke's impact on the brain by promoting vascular damage, endothelial dysfunction, and increasing the risk of thromboembolic events. As shown by K. Desai et al. [2], high blood glucose levels (260 mg/dL) in a diabetic patient worsened neurological impairment, further emphasizing the role of uncontrolled diabetes in exacerbating ischemic stroke outcomes.

A meta-analysis of 39 studies (n=359,783) showed that the prevalence of diabetes in stroke patients is 28%. This prevalence was higher in ischemic stroke patients (33%) compared to haemorrhagic stroke patients (26%). The study also found that acute hyperglycemia and diabetes were associated

with poorer stroke outcomes, including higher mortality, worse neurological outcomes, longer hospital stays, higher readmission rates, and increased stroke recurrence [3].

The severity of ischemic stroke in diabetic patients is often more pronounced due to the metabolic disturbances caused by diabetes. Chronic hyperglycemia leads to the accumulation of advanced glycation end products (AGEs), which cause endothelial damage and promote arterial stiffness, thus increasing the risk of stroke and other vascular complications [4]. Additionally, diabetes is frequently associated with metabolic syndrome, characterized by insulin resistance, glucose intolerance, and dyslipidemia, all of which contribute to cardiovascular disease and more severe strokes. Studies have shown that individuals with metabolic syndrome, including those with diabetes, are at a higher risk for cardiovascular diseases and tend to experience more severe strokes due to the compounded effects of these risk factors [4].

Furthermore, hypertension, commonly observed in diabetic patients, exacerbates stroke severity by contributing to vascular damage and increasing the likelihood of haemorrhagic transformation of ischemic events. A large-scale international study, spanning 32 countries (n=26,919), showed that diabetes, defined by a glycated haemoglobin (HbA1c) of >6.5%, was found in 26% of acute stroke inpatients, compared to 22% of non-stroke controls. Those with diabetes had a higher likelihood of experiencing ischemic stroke compared to those with haemorrhagic stroke [5].

The emerging research highlights the multifaceted role of diabetes in determining stroke severity and suggests that hyperglycaemia contributes to worse clinical outcomes in ischemic stroke patients. Given the growing global prevalence of diabetes, especially in older populations, the need for effective diabetes management is paramount in reducing the incidence and severity of ischemic strokes. This article aims to explore the complex relationship between diabetes mellitus, blood sugar levels, and stroke severity in ischemic stroke patients.

Materials and methods

This was a retrospective, cross-sectional study conducted at Tashkent State Medical University Clinic in Tashkent, Uzbekistan, from October 2024 to January 2025. The study involved the review of medical records of 53 patients diagnosed with acute ischemic stroke, with the primary aim to investigate the relationship between diabetes mellitus and stroke severity using established stroke scales, including NIHSS and mRs.

Inclusion and Exclusion Criteria. Patients included in the study had to meet specific criteria. The inclusion criteria were diagnosis of acute ischemic stroke, confirmed through clinical evaluation and neuroimaging (CT/MRI), and admission to the hospital within 24 hours of stroke symptom onset. Both new stroke cases and patients with a history of prior strokes were eligible for participation. The exclusion criteria included: patients diagnosed with haemorrhagic stroke, severe comorbidities that could interfere with stroke assessment (e.g., advanced cancer or heart failure. Group Division the study participants were divided into two primary groups based on the presence or absence of diabetes mellitus. The Diabetes Group included patients with a history of type 2 diabetes mellitus prior to the ischemic stroke at least of 5 years, while the Non-Diabetes Group included patients without a history of diabetes.

Data Collection: A variety of data were collected from the medical records of each participant. Demographic information such as age, sex, and comorbid conditions (including hypertension, smoking etc.) was recorded. Stroke severity was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), which was performed within 24 hours on hospital admission. NIHSS is a comprehensive scale that evaluates motor function, sensory function, language, consciousness, and other neurological aspects. Additionally, functional outcomes were assessed using the Modified Rankin Scale (MRS), which measures the degree of disability or dependence in daily activities, ranging from 0 (no

symptoms) to 6 (dead). Additional clinical parameters, including the time from symptom onset to hospital admission. As part of the hospital protocol, sugar levels were measured within 24 hours of admission to assess glycaemic status and its impact on stroke severity and outcomes. Along with sugar levels, other blood parameters were also measured within 24 hours. These assessments provided valuable insights into how the acute glycaemic and metabolic changes within the first 24 hours could influence stroke recovery and severity.

Statistical Analysis: The data collected from patient records were analysed using Jamovi 2.6.2 software. Descriptive statistics, including means, standard deviations, and percentages, were calculated for continuous and categorical variables. To compare the two groups, the t-test or Mann-Whitney test was used for continuous variables, depending on the data distribution. The chi-square test was applied for frequency analysis, such as comparing the proportion of patients with severe disability between the two groups and other variables. To evaluate the relationship between diabetes and stroke outcomes, Pearson's correlation coefficient was used for continuous variables and Spearman's rank correlation was applied for ordinal variables. A significance level of 0.05 was applied to all tests.

Results

Study Design and Patient Demographics: A total of 53 participants were included, with 28 diabetic patients and 25 non-diabetic patients. The age distribution revealed that most of the patients were aged between 50 and 70 years, accounting for 64% of the sample, while there were fewer patients in the younger (under 50) and older (above 70) age groups (Table 1). The gender distribution was relatively balanced, with a slightly higher number of males in both groups. In the non-diabetic group, there were 15 males and 10 females, while in the diabetic group, there were 16 males and 12 females, making up 58.5% males and 41.5% females across both groups.

Table 1.

Age Group Distribution of Participants Based on Diabetes Status

Age Group	Non-Diabetic	Diabetic	Total
Less than 50	2	2	4
50-70	15	19	34
More than 70	8	7	15
Total	25	28	53

In terms of health parameters, the study found that there were no significant differences between the two groups for Body Mass Index (BMI), which was 29.35±4.72 for non-diabetic patients and 29.40±3.65 for diabetic patients, with a p-value of 0.962, suggesting that BMI is not a significant distinguishing factor between diabetic and non-diabetic stroke patients. Similarly, the blood pressure readings at the time of stroke showed no significant differences in systolic and diastolic BP between the groups (systolic BP: 172.39±34.37 vs. 161.85±29.36, p=0.248, and diastolic BP: 100.86±17.98 vs. 93.52±10.79, p=0.095). This indicates that diabetes does not seem to have a major impact on immediate blood pressure during stroke, although the non-diabetic group had slightly higher systolic blood pressure and lower diastolic pressure on average (Table 2).

Table 2.

Outcome Variables Between Non-Diabetic and Diabetic Groups, abs. (%)

Outcome Variable	Non-Diabetic, n=25	Diabetic, n=28	p
MRS >2	10 (20)	20 (71.5)	0.028*
Thrombotic Stroke	9 (36)	14 (50)	0.15
Embolic Stroke	4 (16)	1 (40)	0.06

Gender	15 (60)	16 (57.14)	0.8
Smoking	9 (36)	8 (28.5)	0.5
Alcohol	5 (20)	2 (7)	0.1
Stroke Recurrence	6 (24)	11 (39.2)	0.2
Hypertension (HTN)	8 (32)	10 (37)	0.7
Atrial Fibrillation (AF)	2 (8)	4 (14)	0.4
NIHSS>5	9 (36)	10 (64.28)	0.04*

***Note.** * Indicates statistical significance compared to the Non-diabetic group, *p<0.05.*

The gender distribution did not show any significant difference between the two groups, with 60% of non-diabetic patients being male compared to 57.14% in the diabetic group (p=0.8), indicating that gender is not a significant differentiating factor. Additionally, there were no significant differences in smoking habits (36% in non-diabetic vs. 28.5% in diabetic patients, p=0.5) or alcohol use (20% in non-diabetic vs. 7% in diabetic patients, p=0.1), suggesting that lifestyle factors related to smoking and alcohol do not significantly differ between the two groups (Table 3).

Table 3.

Comparison of Clinical and Biochemical Parameters between Non-diabetic and Diabetic Patients

Variable	Non-Diabetic (Mean±SD), n=25	Diabetic (Mean±SD), n=28	p
Age, years	64.96±11.77	64.036±10.076	0.377
BMI, kg/m^2	29.345±4.716	29.401±3.654	0.962
ESR, mm/hr	17.28±10.918	18.786±17.052	0.707
Systolic Blood Pressure at Stroke, mmHg	172.391±34.373	161.852±29.357	0.248
Diastolic Blood Pressure at Stroke, mmHg	100.857±17.984	93.52±10.79	0.095
Diastolic Pressure after 24 hours, mmHg	80.435±13.973	81.2±15.089	0.857
Systolic Pressure after 24 hours, mmHg	131.2±21.079	129.107±24.946	0.744
NIHSS Score	4.88±2.619	7.214±3.542	0.009**
Haemoglobin, g/dL	115.6±16.06	117.464±18.586	0.699
Erythrocyte, million/pL	4.112±0.535	4.114±0.684	0.989
Leukocyte, thousand/pL	7.904±3.009	11.493±22.808	0.439
Haematocrit, %	43.88±6.194	40.5±4.679	0.028*
Thrombocyte Count, thousand/pL	207.84±69.158	209.75±49.183	0.907
Urea, mmol/L	7.8±2.805	10.854±6.624	0.037*
Creatinine, pmol/L	95.879±35.568	127.429±66.129	0.042*
Total Protein, g/dL	71.32±3.636	71.526±5.881	0.881
Fibrinogen, mg/dL	347.32±54.887	340.821±59.485	0.682
Sugar Levels, mmol/L	5.764±2.452	14.322±1.806	<0.001**
Bilirubin, pmol/L	15.656±8.446	19.644±8.495	0.096
The time from symptom onset to hospital, hours	3.2±1.8	3.8±2.6	0.5

***Note.** * indicates statistical significance compared to the Non-Diabetic group, *p<0.05.*

Stroke Severity and Outcomes: However, there was a significant difference in stroke severity as measured by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), which assesses stroke severity based on physical and neurological impairments. Diabetic patients had a significantly higher NIHSS score (7.21±3.54) compared to non-diabetic patients (4.88±2.62, p=0.009) (Table 2) (Fig. 1). This finding suggests that diabetes exacerbates stroke severity, leading to worse neurological outcomes. This could be since diabetes can affect blood vessel health and increase the risk of ischemic damage, resulting in more severe strokes. The minimum NIHSS score is 1 for Non-Diabetic patients and 2 for Diabetic patients, while the maximum NIHSS score is 11 for Non-Diabetic patients and 15 for Diabetic patients, reflecting more severe stroke outcomes in the Diabetic group. Also, the prevalence of NIHSS scores greater than 5 was higher in the diabetic group (64.29%) compared to the non-diabetic group (36%), indicating a significant association between diabetes and more severe stroke symptoms (p=0.040). The NIHSS scores showed significant differences between groups (Table 3) (Fig. 1).

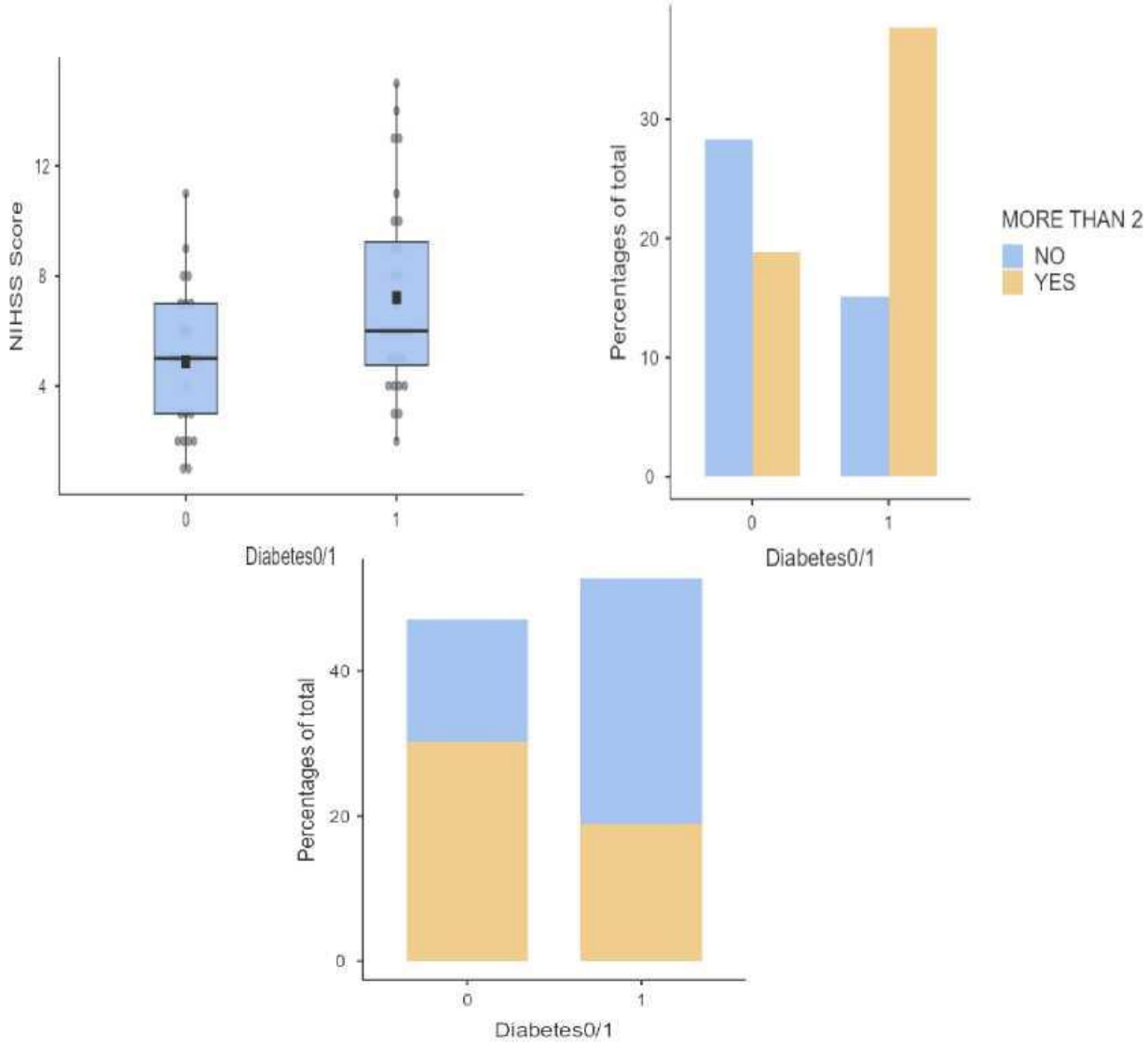


Fig. 1. Comparison of stroke severity and disability between non-diabetic and diabetic groups, p<0.05.

For those with No Diabetes & No Hypertension (n=17) vs Both Diabetes & Hypertension (n=10), the mean score was 4.294±2.2 and 9.00±4.4, respectively, with a p-value of 0.01.

In the Age >70 comparison, Diabetes (n=9) had a mean NIHSS of 9±4, while non-diabetes (n=7) had 4±1.2, with a p-value of 0.034, indicating significant differences between the groups. This suggests that both diabetes and hypertension contribute to higher NIHSS scores (Table 4).

Table 4.

Comparison of NIHSS Scores between Groups Based on Diabetes, Hypertension, and Age>70

Group	No Diabetes & No Hypertension, n=17	Both Diabetes & Hypertension, n=10	p
Mean±SD	4.294±2.2	9.00±4.4	0.01*
Group	Diabetes (n=9) - Age >70	Non-diabetes (n=7) - Age >70	p-value
Mean±SD	9±4	4±1.2	0.034*

***Note.** * indicates statistical significance compared to the Non-Diabetic grou, *p<0.05.*

Stroke Outcomes and Disability: The study found that 71.4% of diabetic patients had MRS scores >2 (indicating severe disability), compared to 40% of non-diabetic patients (p = 0.028). This significant difference highlights that diabetes is associated with more severe disability post-stroke, emphasizing the need for better glycemic control in diabetic stroke patients to improve recovery and reduce disability (Table 2) (Fig. 1).

Stroke Recurrence and Comorbidities: The data showed a higher proportion of stroke recurrence in diabetic patients (39.2%) compared to non-diabetic patients (24%), although the difference was not statistically significant (p=0.2). This suggests that while diabetic patients may have a higher rate of recurrent strokes, the finding is not conclusive. Furthermore, there was no significant difference in the prevalence of hypertension (HTN) between the two groups (37% in diabetic vs. 32% in non-diabetic patients, p=0.7), indicating that HTN is similarly distributed in both diabetic and non-diabetic patients. Atrial fibrillation (AF) also did not show significant differences between the groups, with 14% of diabetic patients and 8% of non-diabetic patients being affected (p=0.4), suggesting that AF is not strongly influenced by diabetes status in this cohort.

Biochemical Markers: Regarding biochemical markers, the study assessed sugar levels, creatinine levels, haematocrit, and fibrinogen. As expected, on admission sugar levels were significantly higher in diabetic patients (14.32±1.81) compared to non-diabetic patients (5.76±2.45, p<0.001), highlighting the central role of glycaemic control in stroke outcomes. This stark difference is a well-known characteristic of diabetes, and it aligns with the literature showing that elevated blood glucose levels can exacerbate stroke damage. On the other hand, creatinine levels, which reflect kidney function, were significantly higher in diabetic patients (127.43±66.13) compared to non-diabetic patients (95.88±35.57, p=0.042), indicating that diabetes-related kidney dysfunction could complicate stroke recovery. In contrast, hematocrit levels were significantly lower in diabetic patients (40.5±4.68) compared to non-diabetic patients (43.88±6.19, p=0.028), suggesting that diabetes might contribute to anaemia or affect blood composition in stroke patients, which could have implications for recovery and rehabilitation. Interestingly, fibrinogen levels, a key clotting factor, did not show any significant difference between the two groups (p=0.682), Suggesting that diabetes may not influence coagulation in this cohort or at least not in a manner that directly impacts stroke outcomes in this case (Table 1).

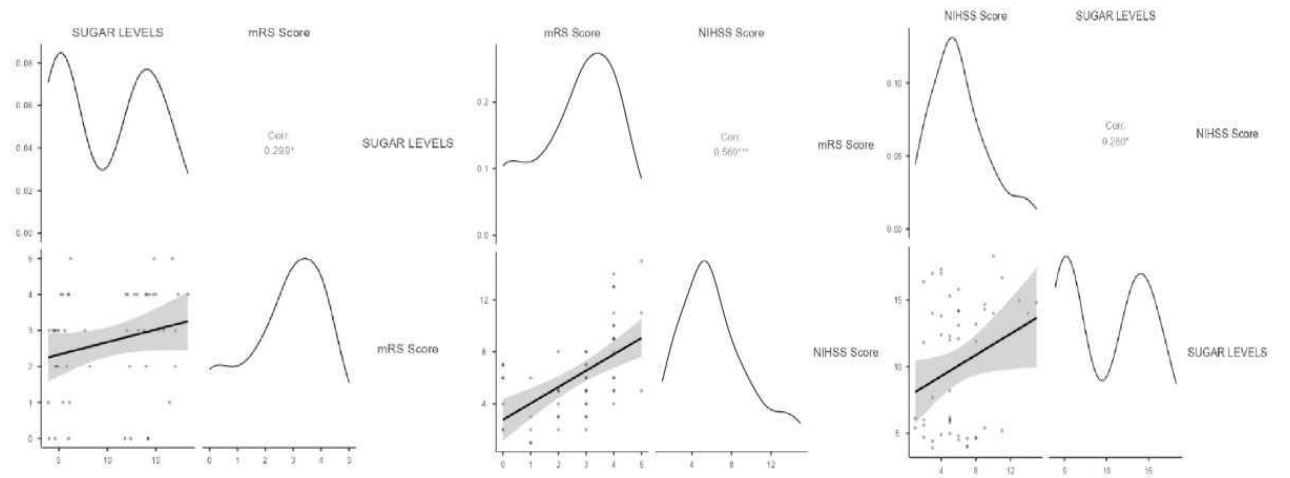


Fig. 2. Demonstrates the correlation between Sugar Levels, NIHSS Scores, and mRS Scores

The Corelation Analysis: NIHSS Score, which quantifies stroke severity, demonstrates a significant positive correlation with Sugar Levels (p-value=0.047, r=0.280). This means that as sugar levels increase, stroke severity tends to worsen, suggesting that poorly controlled glucose may exacerbate the effects of a stroke. Moreover, there is a significant positive relationship between Sugar Levels and the mRS Score (r=0.299, p=0.033). The mRS Score reflects functional outcomes post-stroke, and this correlation implies that higher glucose levels are linked to worse recovery and increased disability following a stroke. Additionally, stroke severity (as indicated by the NIHSS Score) has a significant association with functional disability (measured by the mRS Score). The moderate positive correlation of 0.569 (p<0.001) indicates that worse stroke severity is linked to greater disability in the post-stroke recovery phase. This suggests that individuals with more severe strokes tend to experience more profound impairments in their daily functions, no other significant corelation was foundFigure 2 Demonstrates the correlation between Sugar Levels, NIHSS Scores, and mRS Scores (Fig. 2).

Discussion

In this study, diabetes mellitus was found to significantly worsen stroke severity and functional outcomes in ischemic stroke patients, which aligns with findings from several prominent studies. Our analysis revealed that diabetic patients had significantly higher NIHSS scores (7.21±3.54) compared to non-diabetic patients (4.88±2.62), indicating more severe strokes and greater neurological impairment. This supports previous research, including a study by Lau et al. (2019), which found that diabetes is a major risk factor for ischemic stroke and is associated with poorer neurological outcomes and increased mortality. Their meta-analysis estimated that about 33% of ischemic stroke patients have diabetes, and those with diabetes are more likely to experience worse outcomes compared to those without diabetes [3].

Similarly, the study by R. Tanaka et al. [6] examined the role of glycemic status in stroke prognosis and found that diabetic patients had significantly worse short-term outcomes and a higher risk of early neurological deterioration (END). This mirrors the findings in our study, where diabetic patients exhibited higher levels of disability, as measured by the Modified Rankin Scale (MRS), with 71.4% of diabetic patients having MRS scores greater than 2, compared to 20% of non-diabetic patients. This significant disparity in functional recovery highlights how diabetes exacerbates stroke outcomes.

Additionally, the findings from L. Lau et al. [3] on glycemic control and stroke recovery resonate with our study. Their research suggested that tight glucose control could significantly reduce stroke severity and improve functional outcomes in diabetic patients. Our study reinforces this, as controlling hyperglycemia was shown to be crucial for improving functional recovery and preventing additional complications, such as kidney dysfunction and

vascular damage, which are prevalent in diabetic patients and could worsen stroke outcomes.

In comparison to L. Lau et al. [3], who reported a 28% prevalence of diabetes in stroke patients, our study found that diabetes was present in 53% of our cohort, with 28 diabetic patients out of 53 total participants. This higher prevalence is consistent with global trends showing increasing diabetes rates and further supports the idea that diabetes should be considered a major modifiable risk factor in stroke prevention.

Our study also aligns with Poppe et al. (2009), which found that diabetes was associated with longer hospital stays, higher mortality, and more severe disability post-stroke. In our analysis, diabetic patients had significantly higher NIHSS scores, indicating more severe strokes, which resulted in worse functional outcomes and greater disability on discharge.

Strength & Limitations: The strengths of this study include its use of real-world data, a clear comparison between diabetic and non-diabetic stroke patients, and the use of well-established scales (NIHSS and MRS) to assess stroke severity and recovery. The study also considers multiple clinical and biochemical factors, enhancing the depth of the analysis. However, limitations include its retrospective design, small sample size, and single-centre setting, no availability of lipid profile for all patients which may affect generalizability. Additionally, the exclusion of haemorrhagic stroke patients and the focus on short-term outcomes limit the broader applicability of the findings.

Conclusion

In conclusion, this study underscores the substantial impact of diabetes on stroke outcomes. Diabetic patients exhibited significantly higher stroke severity, as measured by the NIHSS scores, and experienced greater disability, indicated by the mRS scores, compared to their non-diabetic counterparts. The findings demonstrate that higher sugar levels correlate significantly with both increased stroke severity and worse functional outcomes post-stroke, suggesting that poor glycaemic control may exacerbate the damage caused by a stroke and impede recovery.

While stroke recurrence, hypertension, and atrial fibrillation did not show statistically significant differences between the two groups, the study highlights the critical role of blood glucose management in improving stroke outcomes. The data suggest that controlling blood sugar levels in diabetic patients is vital to reducing stroke severity and improving post-stroke rehabilitation. This reinforces the need for healthcare providers to focus on glycaemic control as a key aspect of stroke prevention and recovery, especially for patients with diabetes. Future research should further explore the role of diabetes-related complications (such as kidney dysfunction and anaemia) in stroke outcomes, to better understand how these factors influence recovery and overall health post-stroke.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels: International Diabetes Federation; 2015. Available from: https://www.idf.org.

2. Desai K., Bullock T., Damani R., Bershad E. Vertical upbeat nystagmus with isolated acute middle cerebellar peduncle stroke. Video J Neurol. 2016;1(1): Article ID: 10000 1VNP01KD2016. doi: 10.5348/VNP01-2016-1-CV-1.

3. Lau L.H., Lew J, Borschmann K. et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes.: A meta-analysis and literature review // J. Diab. Invest. – 2019. – Vol. 10, №4. – P. 780-792. doi: 10.1111/jdi.12932.

4. Varghese J.F., Rohit P., Umesh C.S. Yadav. Metabolic syndrome: A forerunner of cardiovascular diseases. – 2017.

5. O'Donnell M.J., Chin S.L., Rangarajan S. et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries // Lancet. – 2018. – Vol. 391 (10134). – P. 243-253. Available from: https://doi.org/10.1161 /JAHA. 118. 008744.

6. Tanaka R. et al. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke // J. Neurol. Sci. – 2013. Vol. 336, №1-2. – P. 62-68. https:ZZdoi.org/10.1016Zj.jns.2013.06.010

Информация для специалистов здравоохранения

Тромбо АСС®

Ацетилсалициловая кислота 50, 75, 100 мг
таблетки в кишечнорастворимой оболочке

Ювелирная точность дозирования в лечении
и профилактике инфаркта миокарда и инсульта

Не страшны инсульт, инфаркт
И сегодня - это факт
Миллионы жизней спас
Знаменитый Тромбо АСС!



товар сертифицирован

GEROT LANNACH PHARAON HEALTHCARE

АВСТРИЯДА ИШЛАБ ЧИКАРИЛГАН
СДЕЛАНО В АВСТРИИ

Почему Вы выбираете Тромбо АСС®?

ТРОМБО АСС® – защищает сердце и безопасен для желудка.

НЕОБХОДИМОСТЬ

Инфаркт миокарда.

Первичная профилактика.

51% снижения частоты развития инфарктов миокарда (The Physicans` Health Stady, 22071 исследуемых).

Вторичная профилактика.

50% сокращения частоты повторных инфарктов миокарда и последующей сердечно-сосудистой смертности (The RISK Group, 796 исследуемых).

Недостаточность мозгового кровообращения.

Первичная профилактика.

18% сокращения риска возникновения инсультов и последующей сердечно-сосудистой смертности (The SALT Collaborative Group, 1360 исследуемых).

Вторичная профилактика.

20% снижения повторных инсультов (The SALT Collaborative Group, 1360 исследуемых).

БЕЗОПАСНОСТЬ

- **pH ацетилсалициловой кислоты 3,01 ≈ pH уксусной кислоты 3,27.**
- **Таблетки Тромбо АСС®** в отличие от стандартных форм аспирина **покрыты кишечнорастворимой оболочкой, защищающей Ваш желудок** от раздражающего действия ацетилсалициловой кислоты.

ПРЕИМУЩЕСТВА

- **оптимально подобранная доза – баланс эффективности и безопасности.** Dutch TIA Trial Study Group, 1991; RISK Group, 1990; Husted S.E. et al., 1993.
- **кишечнорастворимая оболочка – гарантия большей защиты слизистой оболочки желудка.** Petrovski et al. 1993; Grossman 1995; Savon et al. 1995.
- **удобство применения – 1 таблетка в день.**


XALQARO «NAVRO'Z» XAYRIYA JAMG'ARMASI
XALQARO TIBBIYOT ALOQALAR MARKAZI
International Charity fund "Navruz"
The Centre of international medical relations

FERRETAB kompleks
Dori vositasi ishlab chiqaruvchi
„GEROT LANNECHER" kompaniyasini
minnatdorchilik

DIPLOM

bilan taqdirlaydi

Jamg'arma raisi va b. Z. Rasulov
Markaz rahbar Q. Dehqonov

2009 yil 17 dekabr, Toshkent shahri

ТРОМБО АСС® – надежное решение сложных проблем!



Производитель GL Pharma, Austria
Представительство Pharaon Healthcare в Республике Узбекистан
Яшнабадский район, ул. Мирзо-Улугбека, дом 5, кв1,
Тел.: (+998 71) 267-57-65, 267-53-30, 267-36-76
e-mail: pharaonhealtcare@yandex.ru