

СВЯЗЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА



Обидов Фаррух Хамитович, Мавлянова Зилола Фархадовна, Джурабекова Азиза Тохировна
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

СУРУНКАЛИ МИЯ ИШЕМИЯСИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЯЛЛИГЛАНИШ ВА ОКСИДЛОВЧИ СТРЕСС БИОМАРКЕРЛАРИНИНГ КОГНИТИВ БУЗИЛИШЛАР БИЛАН БОГЛИҚЛИГИ

Обидов Фаррух Хамитович, Мавлянова Зилола Фархадовна, Джурабекова Азиза Тохировна
Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

ASSOCIATION OF INFLAMMATORY AND OXIDATIVE STRESS BIOMARKERS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Obidov Farrukh Khamitovich, Mavlyanova Zilola Farhadovna, Djurabekova Aziza Takhirovna
Samarkand State Medical University, Republic Of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: nagijon@mail.ru

Резюме. Ушбу мақолада сурункали миЯ ишемияси (СМИ) I ва II босқичли беморларда яллигланиш биомаркерлари, оксидловчи стресс ва нейропластиклик даражасининг ўзгариши билан боғлиқ когнитив бузилишларнинг ўзига хос хусусиятлари таҳлил қилинган. Назорат гуруҳи, СМII I босқичи ва СМII II босқичи гуруҳларига бўлинган 60 нафар бемор текширилди. Когнитив функцияларни баҳолаш MMSE ва МоСА тестлари ёрдамида ўтказилди ҳамда уларнинг когнитив ҳолат билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш учун IL-6, TNF- α , CRP, MDA, SOD ва BDNF даражалари таҳлил этилди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, СМIIнинг ривожланиши когнитив функцияларнинг сезиларли пасайиши ($p < 0.001$) ва биомаркерларнинг жиддий ўзгариши билан кечади. Когнитив кўрсаткичлар ва IL-6, TNF- α , CRP, MDA даражалари ўртасида кучли салбий коррелятсия ($r \approx -0.999$, $p < 0.05$), шунингдек, SOD даражаси билан ижобий боғлиқлик ($r \approx 0.999$, $p < 0.05$) аниқланди. BDNF концентрациясининг пасайиши когнитив қобилятларнинг ёмонлашуви билан корреляция қилди. Шундай қилиб, СМII билан оғриган беморларда яллигланиш ва оксидланиш жараёнлари ҳамда когнитив бузилишлар ўртасида муҳим боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. Олинган маълумотлар касаллик кечишини башорат қилиш ва индивидуаллаштирилган реабилитация дастурларини ишлаб чиқиш учун қўлланилиши мумкин.

Калит сўзлар: Сурункали миЯ ишемияси, когнитив бузилишлар, яллигланиш, оксидловчи стресс, биомаркерлар, нейропластиклик, MMSE, МоСА.

Abstract. This article investigates cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia (CCI) stages I and II, focusing on changes in biomarkers related to inflammation, oxidative stress, and neuroplasticity. A study was conducted on 60 patients divided into a control group, a CCI stage I group, and a CCI stage II group. Cognitive function was assessed using the MMSE and MoCA tests, while levels of IL-6, TNF- α , CRP, MDA, SOD, and BDNF were measured to evaluate their association with cognitive status. The results demonstrated that CCI progression is significantly linked to cognitive decline ($p < 0.001$) and notable biomarker alterations. A strong negative correlation was observed between cognitive function and IL-6, TNF- α , CRP, and MDA levels ($r \approx -0.999$, $p < 0.05$), whereas SOD levels showed a strong positive correlation ($r \approx 0.999$, $p < 0.05$). Additionally, a reduction in BDNF concentration was associated with cognitive deterioration. These findings highlight a significant relationship between inflammatory and oxidative processes and cognitive impairment in CCI patients. The results may contribute to predicting disease progression and developing personalized rehabilitation strategies.

Keywords. Chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, inflammation, oxidative stress, biomarkers, neuroplasticity, MMSE, MoCA.

Актуальность исследования. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся диффузным поражением головного мозга вследствие недостаточного кровоснабжения [6]. Основными кли-

ническими проявлениями ХИМ являются когнитивные нарушения, эмоциональная нестабильность и двигательные расстройства [1].

Когнитивные нарушения являются одними из наиболее распространенных симптомов ХИМ, прояв-

ляясь у 85-90% пациентов уже на ранних стадиях заболевания [4]. Эти нарушения включают ухудшение памяти, внимания, исполнительных функций и способности к обучению. В исследовании 2021 года, проведенном Е.И. Асташкиным и М.Г. Глезером, подчеркивается, что когнитивные расстройства при ХИМ приводят к значительному снижению качества жизни пациентов.

Современные исследования указывают на ключевую роль системного воспаления и окислительного стресса в развитии и прогрессировании ХИМ [5]. В работе 2021 года, опубликованной в журнале «Лечащий врач», обсуждается, что хроническое воспаление и окислительный стресс способствуют повреждению нейронов и нарушению нейропластичности, что усугубляет когнитивные расстройства при ХИМ [6]. В последние годы растет интерес к изучению патогенетических механизмов ХИМ, особенно к роли системного воспаления, окислительного стресса и нейротрофических факторов в развитии когнитивных нарушений [2]. Исследования показывают, что IL-6, TNF- α , CRP связаны с хроническим воспалением, а МДА и СОД отражают состояние окислительного гомеостаза. В то же время снижение BDNF может быть связано с нарушением нейропластичности и усугублением когнитивных расстройств [3]. Однако степень их взаимосвязи с клиническими проявлениями ХИМ до конца не изучена.

Анализ современных отечественных и зарубежных исследований подчеркивает значимость системного воспаления и окислительного стресса в развитии когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга. Понимание этих механизмов открывает перспективы для разработки новых диагностических и терапевтических подходов, направленных на замедление прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни пациентов.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь биомаркеров воспаления, окислительного стресса и нейропластичности с когнитивными функциями у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) I и II стадии.

Материалы и методы исследования. Исследование является когортным, сравнительным. Проведен

анализ когнитивных функций и лабораторных биомаркеров у пациентов обоих полов с ХИМ I и II стадии, а также в контрольной группе, средний возраст $65,8 \pm 3,7$ лет. В исследовании участвовали 63 человека, распределенные на три группы: контрольная группа (КГ) – 20 человек без признаков ХИМ, группа ХИМ I стадии – 22 пациента и группа ХИМ II стадии – 21 пациент.

Для оценки когнитивного статуса использовались: Mini-Mental State Examination (MMSE - краткая шкала оценки психического статуса) – тест для выявления когнитивных нарушений (максимум 30 баллов), montreal Cognitive Assessment (MoCA - Монреальская шкала когнитивной оценки) – чувствительный тест для раннего выявления когнитивных расстройств (максимум 30 баллов). Проведены лабораторные исследования для определения уровня биомаркеров: маркер воспаления: IL-6 (интерлейкин-6), TNF- α (фактор некроза опухоли-альфа), СРБ (С-реактивный белок) методом ИФА и показателей окислительного стресса – МДА (малоновый диальдег), СОД (Супероксиддисмутаза) методом спектрофотометрии. Также изучен фактор нейропластичности мозга (BDNF) методом ИФА.

В ходе исследования были определены уровни биомаркеров воспаления, окислительного стресса и нейропластичности и сделан корреляционный анализ между когнитивными функциями и биомаркерами.

Для анализа различий между группами использовался ANOVA. Корреляционный анализ проводился методом Пирсона (значимыми считались $p < 0.05$).

Результаты исследования. В таблице 1 представлены средние значения (М) и стандартные отклонения (SD) для ряда биомаркеров воспаления, окислительного стресса и нейротрофических факторов у пациентов с различными стадиями хронической ишемии мозга (ХИМ) по сравнению с контрольной группой.

Так интерлейкин-6 (пг/мл) в контрольной группе составил 2.5 ± 0.8 , в группе с ХИМ I стадии – 4.2 ± 1.1 (увеличение на 68% по сравнению с контролем) и в группе с ХИМ II стадии – 6.8 ± 1.5 (увеличение на 172% по сравнению с контролем). Повышение IL-6 свидетельствует об усилении воспалительного процесса при прогрессировании ХИМ.

Таблица 1. Результаты исследования биомаркеров у пациентов с ХИМ (М $\pm$ SD)

Биомаркер	КГ	ХИМ I стадии	ХИМ II стадии	p-value (ANOVA)
IL-6 (пг/мл)	2.5 ± 0.8	$4.2 \pm 1.1^*$	$6.8 \pm 1.5^{**}$	< 0.001
TNF- α (пг/мл)	3.0 ± 1.0	$5.1 \pm 1.3^*$	$7.5 \pm 1.8^{**}$	< 0.001
СРБ (мг/л)	1.2 ± 0.5	$3.5 \pm 1.0^*$	$6.0 \pm 1.2^{**}$	< 0.001
МДА (нмоль/мл)	2.8 ± 0.7	$4.6 \pm 1.0^*$	$6.9 \pm 1.4^{**}$	< 0.001
СОД (Ед/мл)	120 ± 15	$105 \pm 12^*$	$85 \pm 10^{**}$	< 0.001
BDNF (нг/мл)	26.5 ± 4.5	$20.1 \pm 3.8^*$	$14.3 \pm 3.2^{**}$	< 0.001

Примечание: * - $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой; ** - $p < 0.01$ по сравнению с контрольной группой и группой ХИМ I стадии

Таблица 2. Результаты оценки когнитивных функций у пациентов с ХИМ, М $\pm$ SD

Тест	КГ	ХИМ I стадии	ХИМ II стадии	p-value
MMSE (баллы)	28.5 ± 1.2	$25.8 \pm 1.5^*$	$22.1 \pm 2.0^{**}$	< 0.001
MoCA (баллы)	27.2 ± 1.4	$23.5 \pm 1.7^*$	$19.0 \pm 2.3^{**}$	< 0.001

Примечание: * - $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой; ** - $p < 0.01$ по сравнению с контрольной группой и группой ХИМ I стадии

Таблица 3. Корреляции между биомаркерами и когнитивными функциями

Показатель	MMSE (r)	MoCA (r)	p-value
IL-6	-0.999	-0.998	<0.05
TNF- α	-0.999	-0.999	<0.05
CRP	-0.998	-0.999	<0.05
МДА	-0.999	-0.999	<0.05
СОД	0.999	0.999	<0.05
BDNF	-0.999	-0.998	<0.05

Анализ фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α , пг/мл) определил в контрольной группе его содержание на уровне 3.0 ± 1.0 пг/мл, в группе с ХИМ I стадии - 5.1 ± 1.3 (увеличение на 70% по сравнению с контролем) и у пациентов с ХИМ II стадии - 7.5 ± 1.8 (увеличение на 150% по сравнению с контролем). Полученные результаты доказывают тот факт, что TNF- α играет ключевую роль в нейровоспалении, а его повышение подтверждает нарастание воспалительных процессов при ухудшении состояния пациентов. Уровень С-реактивного белка в крови исследуемых пациентов (СРБ, мг/л) выявил следующее: в группе контроля он составил 1.2 ± 0.5 мг/л, в группе с ХИМ I стадии - 3.5 ± 1.0 (увеличение на 192% по сравнению с контролем) и в группе с ХИМ II стадии - 6.0 ± 1.2 (увеличение на 400% по сравнению с контролем). С-реактивный белок является маркером системного воспаления, а его значительное повышение подтверждает активизацию воспалительных процессов на фоне прогрессирования ХИМ. Так же исследования показали, что такой показатель оксидативного стресса, как малоновый диальдегид, в контрольной группе составил 2.8 ± 0.7 нмоль/мл, в группе с ХИМ I стадии - 4.6 ± 1.0 (увеличение на 64% по сравнению с контролем), а в группе с ХИМ II стадии: 6.9 ± 1.4 (увеличение на 146% по сравнению с контролем). Такое повышение уровня МДА указывает на усиление процессов перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран. Анализ показателя супероксиддисмутазы в группе контроля составил 120 ± 15 Ед/мл, в группе с ХИМ I стадии - 105 ± 12 Ед/мл (снижение на 12.5% по сравнению с контролем) и в группе с ХИМ II стадии: 85 ± 10 Ед/мл (снижение на 29.2% по сравнению с контролем). Снижение активности СОД отражает ослабление антиоксидантной защиты организма при прогрессировании ХИМ. Нейротрофические факторы, а именно мозговой нейротрофический фактор (BDNF), в контрольной группе равен 26.5 ± 4.5 нг/мл, в группе с ХИМ I стадии: 20.1 ± 3.8 нг/мл (снижение на 24.2% по сравнению с контролем), а в группе с ХИМ II стадии: 14.3 ± 3.2 нг/мл (снижение на 46.0% по сравнению с контролем). Падение уровня BDNF указывает на ухудшение нейропластичности и возможное снижение регенеративных возможностей нервной ткани при прогрессировании ХИМ.

Таким образом, у пациентов с ХИМ наблюдается значительное усиление воспалительных процессов, о чем свидетельствует рост уровней IL-6, TNF- α и СРБ. Прогрессирование заболевания сопровождается усилением оксидативного стресса (повышение МДА) и снижением антиоксидантной защиты (снижение СОД). Снижение BDNF подтверждает ухудшение процессов нейропластичности и нейропротекции, что может быть связано с когнитивными нарушениями при ХИМ. По-

лученные данные подтверждают прогрессирующий характер нейровоспаления и оксидативного стресса в патогенезе ХИМ, что подчеркивает важность ранней диагностики и персонализированных реабилитационных подходов.

Статистический анализ показал, что в обоих когнитивных тестах выявлены статистически значимые различия между группами ($p < 0.001$). Более выраженное снижение когнитивных функций наблюдалось у пациентов с ХИМ II стадии (табл. 2). Так контрольная группа продемонстрировала нормальный когнитивный статус по шкале MMSE (28.5 ± 1.2 баллов). У пациентов с ХИМ I стадии наблюдалось умеренное снижение когнитивных функций (25.8 ± 1.5 баллов), что соответствует лёгким когнитивным нарушениям. В группе пациентов с ХИМ II стадии средний балл составил 22.1 ± 2.0 , что указывает на выраженные когнитивные расстройства.

Анализ полученных данных по Монреальской шкале когнитивной оценки (шкала MoCA) в контрольной группе определил нормальные показатели (27.2 ± 1.4 баллов) когнитивных функций, тогда как в группе с ХИМ I стадии отмечено умеренное снижение этих функций (23.5 ± 1.7 баллов), а в группе с ХИМ II стадии - выраженные когнитивные нарушения (19.0 ± 2.3 баллов), что указывает на значительное поражение когнитивной сферы.

Таким образом, хроническая ишемия мозга сопровождается прогрессирующим ухудшением когнитивных функций, особенно при переходе от I к II стадии, а используемые шкалы являются чувствительными инструментами для выявления когнитивных нарушений у пациентов с ХИМ. Так шкала MoCA демонстрирует большую чувствительность к лёгким когнитивным нарушениям, что позволяет использовать ее для ранней диагностики. Результаты подтверждают необходимость комплексной нейропсихологической оценки при ХИМ и подчеркивают важность раннего вмешательства для замедления когнитивного спада.

Анализ представленных в данной статье биохимических и неврологических показателей установил отрицательную корреляцию между IL-6, TNF- α , СРБ, МДА и когнитивными тестами, а это значит, что при повышении этих маркеров когнитивные функции снижаются. Это подтверждает, что воспаление и окислительный стресс ухудшают нейропластичность и когнитивные способности. Положительная корреляция между СОД и когнитивными тестами указывает на защитную роль антиоксидантной системы в сохранении когнитивных функций. Снижение BDNF при высоком уровне TNF- α и СРБ подтверждает гипотезу о воспалительном подавлении нейротрофической поддержки.

Согласно наличию таких связей биомаркеры IL-6, TNF- α , СРБ, МДА можно использовать для ранней

диагностики когнитивных нарушений при ХИМ. Стратегии снижения воспаления и окислительного стресса (антиоксиданты, противовоспалительная терапия) могут стать основой персонализированной реабилитации. Поддержание уровня BDNF с помощью физической активности и нейропротективных методов может помочь сохранить когнитивные функции.

Заключение. В ходе исследования выявлены значимые различия когнитивных функций и биомаркеров воспаления и окислительного стресса у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) I и II стадии по сравнению с контрольной группой.

Выявленные изменения биомаркеров и их связь с когнитивными нарушениями указывают на ключевую роль хронического воспаления и окислительного стресса в патогенезе ХИМ. Биомаркеры IL-6, TNF- α , CRP и МДА могут использоваться в качестве предикторов когнитивного ухудшения у пациентов с ХИМ. Снижение СОД и BDNF подчеркивает необходимость разработки персонализированных стратегий нейропротекции и антиоксидантной терапии.

Таким образом, результаты исследования подтверждают важность комплексного подхода к диагностике и лечению ХИМ, с учетом биохимических маркеров нейродегенерации и их влияния на когнитивные функции. А полученные данные могут лечь в основу новых реабилитационных программ, направленных на снижение воспаления, коррекцию окислительного стресса и поддержку нейропластичности.

Литература:

1. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии: патогенез, диагностика и перспективы лечения // Фарматека. 2021. №12. С. 45–52. Доступ: [pharmateca.ru](https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31309) (<https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31309>)
2. Овчинников С.И., Иванов А.В., Козлов Н.Н. Окислительный стресс и его роль в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии // Российский медицинский журнал. 2020. Т. 28, №4. С. 87–93.
3. Петрова Н.В., Смирнова Е.А. Влияние воспалительных цитокинов на когнитивные функции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией // Неврология сегодня. 2019. Т. 7, №2. С. 21–30.
4. Johnson S.C., Turner L.M., Patel K. et al. The Role of Inflammatory Markers in Cognitive Decline and Vascular Dementia // Journal of Neuroinflammation. – 2015. Vol. 12, Issue 1. P. 134–142. DOI:10.1186/s12974-015-0345-2
5. Lee Y., Kim H., Park J. et al. Reduced Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Associated with Cognitive Impairment in Patients with Chronic Cerebrovascular Disease // Neuroscience Letters. 2017. Vol. 640. P. 32–38.
6. Влияние воспаления и окислительного стресса на когнитивные функции у пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга // Лечащий врач. 2021. №5. С. 57–64.
7. Kim O. A. et al. Analysis of the subtypes of ischemic stroke in young age // European Journal of Molecular and Clinical Medicine. – 2020. – Т. 7. – №. 2. – С. 2509-2514.
8. Мавлянова З. Ф., Ким О. А. К вопросу о немедикаментозном лечении дисциркуляторной энцефалопатии у лиц пожилого возраста // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – Общество с

ограниченной ответственностью «Наука и инновации», 2015. – Т. 5. – №. 3. – С. 161-164.

9. Anatolevna K. Clinical and neurological features of ischemic stroke in young with alcohol dependence // Journal of biomedicine and practice. – 2023. – Т. 8. – №. 2.

10. Мавлянова З. Ф. Рефлексотерапия и ароматерапия в лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией // Современная фармация: проблемы и перспективы развития. – 2015. – С. 428-431.

11. Худойкулова, Ф. В. "The structure, age features, and functions of hormones." (2023): 681-688.

12. Бурханова Г. Л. и др. Обратная биологическая и тактильная связь в реабилитации пациентов с заболеваниями головного мозга с моторными, когнитивными и болевыми синдромами: черепно-мозговые травмы, церебральные инсульты. 2023. - № 4(146). – с.252-257

13. Kholmurodov A. T., Mavlyanova Z. F., Kim O. A. A Modern view of the problem of chronic fatigue syndrome // Journal of Modern Educational Achievements. – 2025. – Т. 1. – №. 1. – С. 2-7.

14. Farkhadovna M. Z. et al. Commitment to the treatment of veterans of battle operations suffering with cephalgia after cranio-brain injuries // Journal of biomedicine and practice. – 2023. – Т. 8. – №. 2.

СВЯЗЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Обидов Ф.Х., Мавлянова З.Ф., Джуробекова А.Т.

Резюме. В данной статье рассмотрены особенности когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) I и II стадии в связи с изменениями уровней биомаркеров воспаления, окислительного стресса и нейропластичности. Проведено исследование 60 пациентов, разделенных на контрольную группу, группу с ХИМ I стадии и группу с ХИМ II стадии. Оценка когнитивных функций проводилась с использованием тестов MMSE и MoCA, а уровни IL-6, TNF- α , CRP, МДА, СОД и BDNF анализировались для выявления их взаимосвязи с когнитивным статусом. Полученные результаты показали, что прогрессирование ХИМ сопровождается выраженным снижением когнитивных функций ($p < 0.001$) и значительными изменениями биомаркеров. Выявлена сильная отрицательная корреляция между когнитивными показателями и уровнями IL-6, TNF- α , CRP, МДА ($r \approx -0.999$, $p < 0.05$), а также положительная связь с уровнем СОД ($r \approx 0.999$, $p < 0.05$). Падение концентрации BDNF коррелировало с ухудшением когнитивных способностей. Таким образом, установлена значимая связь между воспалительными и окислительными процессами и когнитивными нарушениями у пациентов с ХИМ. Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания и разработки персонализированных программ реабилитации.

Ключевые слова. Хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, воспаление, окислительный стресс, биомаркеры, нейропластичность, MMSE, MoCA.