

БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В КРОВИ И СЛЮНЕ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ



Махмудова Мухаббат Анваровна¹, Юлдашева Насиба Алишеровна², Хаджиметов Абдугафур Ахатович²,
Хайдаров Алишер Эркинович^{1,2}, Халикулов Хусан Газиханович^{1,2}, Мардонов Жамшид Нормуротович^{1,2}

1- ГУ «Республиканский специализированный научно–практический медицинский центр хирургии
им. акад. В. Вахидова», Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2- Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ЎТКИР ИШЕМИК ИНСУЛЬТНИНГ ҚОН ВА СЎЛАҚДАГИ БИОМАРКЕРЛАРИ: ПАТОГЕНЕТИК ЖИХАТЛАРИ ВА ДИАГНОСТИК ИМКОНИЯТЛАРИ

Махмудова Мухаббат Анваровна¹, Юлдашева Насиба Алишеровна², Хаджиметов Абдугафур Ахатович²,
Хайдаров Алишер Эркинович^{1,2}, Халикулов Хусан Газиханович^{1,2}, Мардонов Жамшид Нормуротович^{1,2}

1 - “Академик В.Вохидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий – амалий тиббиёт маркази”
ДМ, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

BIOMARKERS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE IN BLOOD AND SALIVA: PATHOGENETIC ASPECTS AND DIAGNOSTIC POTENTIAL

Makhmudova Mukhabbat Anvarovna¹, Yuldasheva Nasiba Alisherovna², Khajimetov Abdugafur Akhatovich²,
Khaydarov Alisher Erkinovich^{1,2}, Khalikulov Khusan Gazikhanovich^{1,2}, Mardonov Jamshid Normurotovich^{1,2}

1 - State Institution “Republican specialized scientific – practical medical center of surgery named after academician
V.Vakhidov”, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: muhabbatkathisis@gmail.com

Резюме. Мазкур шарҳ мақоласида ўткир ишемик инсултни таъхислаш ва оғирлик даражасини баҳолашда иштирок этувчи асосий биомаркерлар таҳлил қилинган. Оксидланиш стрессининг ва яллигланиш жараёнларининг патогенездеги аҳамияти, шунингдек, қон ва сўлақда аниқланадиган биомаркерларнинг истиқболли аҳамияти кўрсатилган. Гематоэнцефалик тўсиқнинг бузилиши ва иммун жавобнинг ривожланиши билан боғлиқ молекулаларга алоҳида эътибор қаратилади. Сўлақдан таъхис қўйиш мақсадида фойдаланиш имконияти ва афзалликлари асослаб берилган.

Калим сўзлар: ишемик инсулт; биомаркерлар; оксидланиш стресси; яллигланиш; сийдик кислотаси; матриксли металлопротеиназа-9; гамма-глутамилтрансфераза; сфинголипидлар; гомоцистеин; сўлақ; таъхислаш; қон-мия тўсиғи; нейропротекция

Abstract. This review highlights major biomarkers implicated in the pathogenesis and diagnosis of acute ischemic stroke. The significance of oxidative stress and immune-inflammatory mechanisms is emphasized, along with the diagnostic potential of detecting key molecular indicators in both blood and saliva. Special focus is given to molecules associated with blood-brain barrier disruption and systemic inflammation. The feasibility and advantages of using saliva as a non-invasive biological matrix for early stroke detection are discussed.

Keywords: ischemic stroke; biomarkers; oxidative stress; inflammation; uric acid; matrix metalloproteinase-9; gamma-glutamyltransferase; sphingolipids; homocysteine; saliva; diagnosis; blood-brain barrier; neuroprotection.

Острые нарушения мозгового кровообращения, в частности ишемический инсульт, остаются ведущей причиной утраты трудоспособности, особенно в индустриально развитых странах. Согласно эпидемиологическим данным, численность пациентов, перенёвших ишемический инсульт, в США достигает 6,3 миллиона [1]. Заболевание не ограничивается определённой этнической или расовой группой, однако в азиатских регионах отмечается особенно высокая распространённость. В частности, у населения Китая

выявлена повышенная возрастнo-нормализованная заболеваемость и более ранний дебют инсульта по сравнению с европеоидами [2].

За последние три десятилетия научный прогресс в области инсультологии способствовал разработке терапевтических подходов, доказавших свою клиническую эффективность. Несмотря на относительно высокий профиль безопасности, их применение сопряжено с временными и экономическими ог-

раничениями, что сдерживает широкое внедрение в практическое здравоохранение [3–5].

Хотя были достигнуты значительные успехи, ряд критически важных проблем остаётся нерешённым. Одной из них является непредсказуемость ишемического инсульта. Даже у людей с выраженными факторами риска — артериальной гипертензией, сахарным диабетом, дислипидемией — инсульт может не развиваться, в то время как у внешне здоровых лиц он нередко возникает без очевидных причин. Кроме того, сложность клинической диагностики сохраняется в ситуациях, когда симптоматика не позволяет достоверно определить характер поражения, а современные методы нейровизуализации, такие как МРТ, недоступны. До 20% случаев остаются криптогенными, то есть без установленной этиологии [6].

В этой связи актуальным становится поиск биомаркеров в крови и слюне, способных свидетельствовать о развитии ишемического повреждения мозга. Обнаружение таких молекулярных маркеров требует глубокой оценки каскада патологических событий, лежащих в основе инсульта. Их идентификация позволит не только повысить точность ранней диагностики, но и потенциально прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность проводимой терапии.

Целью настоящего обзора является обобщение актуальных данных о биомаркерах, участвующих в патогенезе острого ишемического инсульта, и анализ возможностей их применения в диагностике, с особым акцентом на слюну как перспективный неинвазивный биоматериал.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- охарактеризовать основные патогенетические механизмы ишемического инсульта;
- представить современные данные о наиболее значимых биомаркерах в крови;
- рассмотреть диагностический потенциал слюнных биомаркеров;
- провести сравнительный анализ опубликованных исследований с обсуждением их результатов и клинической значимости.

Научные данные всё чаще подтверждают, что окислительный стресс является одним из центральных звеньев патогенеза острого ишемического инсульта [7, 8]. Повреждение тканей, обусловленное избытком активных форм кислорода, приводит к гибели нейронов и активации каскада патологических реакций. Одной из причин этого процесса считается эксайтотоксичность, возникающая вследствие чрезмерного поступления ионов кальция в нейроны и активации ферментативных систем, продуцирующих свободные радикалы. Источником кислорода, способствующего образованию этих радикалов, может быть частичное сохранение кровотока в зонах ишемической полутени или восстановление перфузии после реперфузионной терапии [9].

Гистохимические и экспериментальные исследования демонстрируют повышение продукции супероксидного аниона, гидроксильного радикала, а также пероксинитрита — соединения, образующегося в результате взаимодействия оксида азота с супероксидом. Пероксинитрит вызывает перекисное окисле-

ние липидов, повреждает митохондриальную и ядерную ДНК, приводит к модификации белков, истощению антиоксидантной защиты и, как следствие, к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера через активацию поли(АДФ-рибозо)полимеразы [8, 9].

Параллельно в условиях гипоксии активизируется анаэробный гликолиз, сопровождающийся накоплением гипоксантина, лактата, пирувата и мочевой кислоты в плазме крови [6, 10]. Мочевая кислота, будучи конечным продуктом катаболизма пуринов, представляет собой мощный эндогенный антиоксидант и может выполнять компенсаторную защитную функцию против оксидативного повреждения [7]. Исследование Sies и соавт. (2017) [14] показало, что мочевая кислота составляет значительную часть антиоксидантной емкости плазмы и активно нейтрализует активные формы кислорода. В исследовании Rodrigo и соавт. (2013) [9] сообщается, что повышение уровня мочевой кислоты наблюдается уже в ранние сроки после ишемии и может рассматриваться как адаптивная реакция организма. Однако Khoshnam и коллеги (2017) [16] подчёркивают, что при определённых условиях гиперурикемия может усугублять воспалительный ответ и повреждение сосудистой стенки. Таким образом, мочевая кислота представляет собой двоякий биомаркер: с одной стороны — индикатор антиоксидантной защиты, с другой — возможный медиатор патологического каскада при инсульте.

В результате окисления арахидоновой кислоты формируются F2-изопростаны, концентрация которых возрастает в первые часы после инсульта. Исследования показывают, что уровни F2-изопростанов коррелируют с концентрацией ММП-9 — фермента, вовлечённого в разрушение базальной мембраны сосудов и увеличивающего проницаемость гематоэнцефалического барьера [8, 11]. В исследовании Kelly и соавт. (2008) [8] было выявлено, что повышение уровня F2-изопростанов в плазме сопровождается одновременным ростом концентрации ММП-9 у пациентов с ишемическим инсультом, получавших тромболитическую терапию. Эти данные согласуются с гипотезой о том, что окислительный стресс может быть одним из факторов, индуцирующих активацию ММП и повреждение сосудистой стенки. В то же время Rodrigo и коллеги (2013) [9] указывают, что уровень ММП-9 может колебаться в зависимости от времени забора крови, сопутствующего воспаления и реперфузионных вмешательств, что требует стандартизации методик и осторожной интерпретации результатов. Сопоставление этих данных подчёркивает важность контекста и временных параметров при использовании ММП-9 как биомаркера инсульта.

Сфинголипиды, в частности S1P, также играют значительную роль в регуляции сосудистой проницаемости. Повышение уровня S1P при инсульте коррелирует с нарушением барьерной функции и формированием отёка [12].

Гомоцистеин, будучи независимым фактором риска инсульта, участвует в механизмах оксидативного повреждения, способствует агрегации тромбоцитов и активирует воспалительные каскады [10, 13, 15]. В крупном метаанализе Homocysteine Studies Collaboration (2002) [10] была продемонстрирована

статистически значимая связь между уровнем гомоцистеина и риском ишемического инсульта, особенно при его повышении выше пороговых значений. Однако в исследовании Lonn и соавт. (2006) [15] попытки снижения гомоцистеина при помощи фолиевой кислоты не привели к существенному снижению частоты инсультов, что позволяет предположить, что гомоцистеин может быть скорее маркером, чем активным триггером. Это наблюдение подчёркивает сложность оценки причинно-следственных связей и необходимость мультифакторного подхода к интерпретации биомаркеров.

Повышение уровней окисленного глутатиона, S-аденозилгомоцистеина и других метаболитов указывает на выраженный дисбаланс в фолатном цикле и антиоксидантной системе [14, 15].

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), несмотря на свою печёночную принадлежность, всё чаще рассматривается как потенциальный сосудистый маркер. Её активность может коррелировать с нарушениями гематоэнцефалического барьера и тяжестью инсульта [11, 16].

Воспалительные реакции при инсульте опосредуются как микроглияй и нейтрофилами, так и активацией Т-клеток, системы комплемента и медиаторов врождённого иммунитета [17, 18, 19]. Отмечено снижение уровня индолпропионовой кислоты — нейротекторного метаболита, связанного с триптофановым обменом [20].

Слюна, как биологическая среда, отражающая системные изменения, становится всё более актуаль-

ной для диагностики неврологических заболеваний. Показано, что слюнные биомаркеры (ГГТ, ИЛ-1, ММП) могут быть чувствительными индикаторами ишемического повреждения [7, 13, 21, 22]. В исследовании Maciejczyk и соавт. (2021) [7] было выявлено достоверное повышение активности антиоксидантных ферментов и провоспалительных цитокинов в слюне у пациентов с острым ишемическим инсультом, что коррелировало с тяжестью клинического состояния (рис.1 и 2).

В то же время Palm и соавт. (2014) [12] отметили влияние фоновых воспалительных процессов ротовой полости на интерпретацию слюнных показателей, особенно у пациентов с пародонтитом, что может снижать специфичность данных биомаркеров. Сравнительный анализ демонстрирует, что при строгом контроле за состоянием ротовой полости слюна может использоваться как альтернатива крови для диагностики ишемического инсульта.

Более того, D'Ambrosio и коллеги (2018) [11] подчеркнули значимость ГГТ как независимого предиктора неблагоприятного прогноза у пациентов с инсультом, что позволяет рассматривать данный фермент как универсальный системный маркер, присутствующий как в плазме, так и в слюнной жидкости.

Однако для полноценного клинического применения необходима стандартизация процедур и дальнейшая валидация диагностических порогов [23, 24].

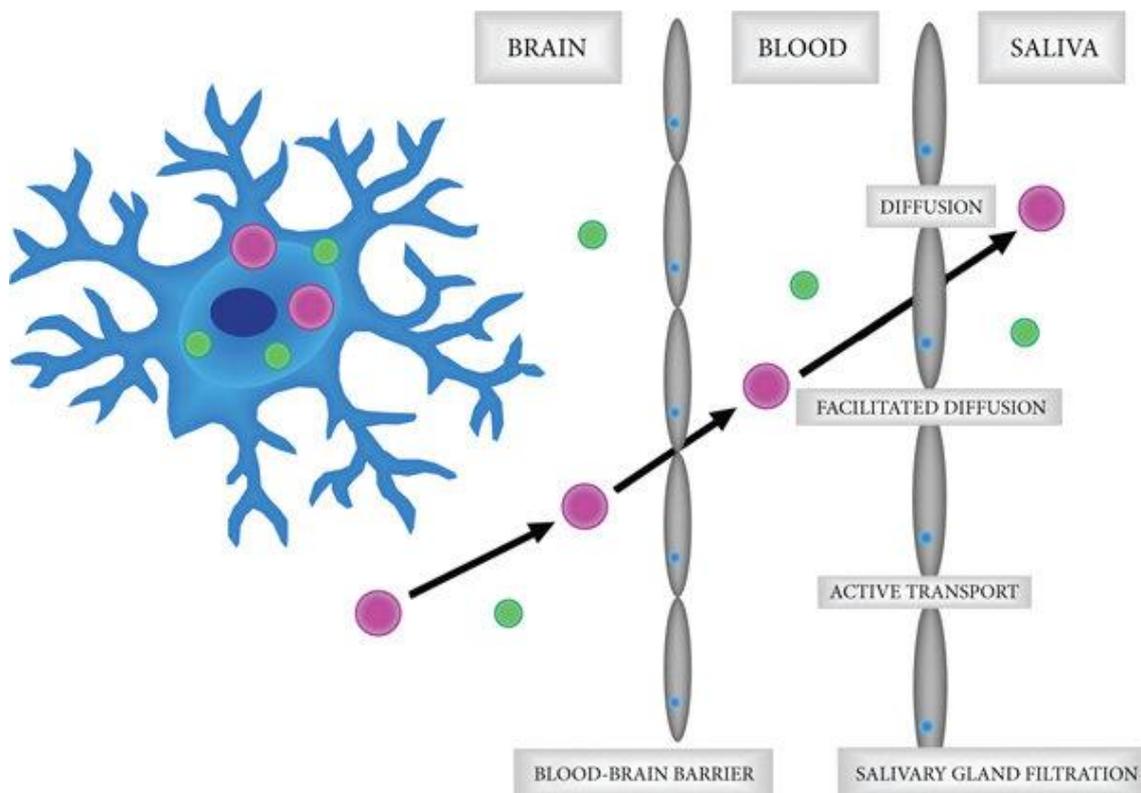


Рис. 1. Транспорт антиоксидантов и продуктов клеточного окисления из мозга в слюну. Антиоксиданты (зеленые молекулы), а также белки, липиды и продукты окисления ДНК (розовые молекулы) транспортируются в слюнные железы через внутриклеточный или внеклеточный путь. Внутриклеточный путь включает пассивный транспорт (диффузия, фильтрация и облегченная диффузия) и энергозатратный транспорт (активный транспорт), в то время как внеклеточный путь происходит путем ультрафильтрации или через поврежденные клеточные мембраны. (Maciejczyk M. et al. 2021)

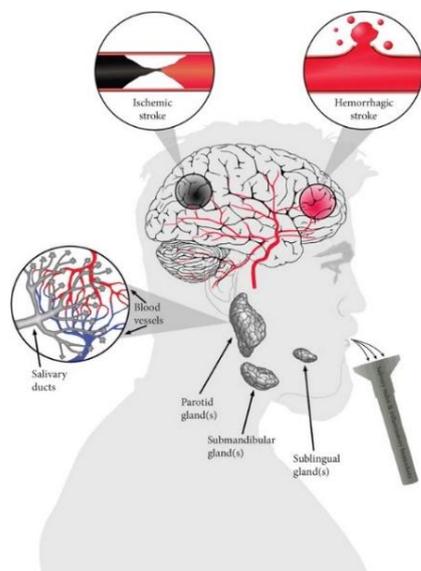


Рис. 2. Слюна как источник окислительно-восстановительных/воспалительных биомаркеров у пациентов с инсультом (Maciejczyk M. et al. 2021)

Заключение. Обзор продемонстрировал, что патогенез острого ишемического инсульта тесно связан с процессами окислительного стресса, активацией воспалительного каскада и нарушением целостности гематоэнцефалического барьера. Биомаркеры, выявляемые как в крови, так и в слюне, отражают ключевые звенья патологического процесса и обладают диагностическим и прогностическим потенциалом. Особый интерес представляют неинвазивные подходы, включая анализ слюнных биомаркеров, способные дополнить или даже заменить традиционные методы диагностики в условиях ограниченного доступа к нейровизуализации. Учитывая доступность слюны как биоматериала, а также наличие корреляции между её составом и тяжестью инсульта, данное направление заслуживает дальнейших клинических исследований и стандартизации методик.

Литература:

1. Feigin V.L., et al Global and regional burden of stroke during 1990–2019: a systematic analysis. *Lancet Neurology*. 2021.
2. Wang Y., Li Z., Zhou G., Wang Y. Stroke statistics in China: 2020 update. *Stroke*. 2020; 51: 20–28.
3. Powers W.J., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019; 50: e344–e418.
4. Saver J.L. Time is brain—quantified. *Stroke*. 2006; 37: 263–266.
5. Hacke W., et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359(13): 1317–1329.
6. Chiu J.J., Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31(5): 963–971.
7. Maciejczyk M., Żebrowska E., Chabowski A. Salivary redox biomarkers in selected neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021: 5545330.
8. Kelly P.J., et al. Matrix metalloproteinases in stroke. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21(6): 556–561.
9. Rodrigo R., et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013; 12(5): 698–714.

10. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. *JAMA*. 2002; 288(16): 2015–2022.
11. D’Ambrosio R., et al. Gamma-glutamyltransferase and stroke outcome. *Stroke Res Treat*. 2018; 2018: 7906845.
12. Palm F., et al. Periodontal disease and stroke: a systematic review. *Stroke*. 2014; 45(7): 1866–1874.
13. Maciejczyk M., Zalewska A. Saliva as a potential diagnostic fluid in stroke. *J Clin Med*. 2020; 9(12): 3763.
14. Sies H., et al. Defining roles of specific reactive oxygen species in cell biology and physiology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017; 18(11): 749–761.
15. Chen F., et al. Homocysteine and inflammation in stroke. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(23): 8711.
16. Khoshnam S.E., et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in stroke. *Free Radic Biol Med*. 2017; 104: 253–265.
17. Iadecola C., et al. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011; 17: 796–808.
18. Anrather J., Iadecola C. Inflammation and stroke: an overview. *Neurotherapeutics*. 2016; 13(4): 661–670.
19. Jin R., Yang G., Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol*. 2010; 87(5): 779–789.
20. Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018; 23(6): 716–724.
21. Yeh C.Y., et al. Saliva biomarkers in neurological disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(3): 357.
22. Kaufman E., Lamster I.B. The diagnostic applications of saliva – a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002; 13(2): 197–212.
23. Yakob M., et al. Saliva as a diagnostic tool for systemic diseases. *J Calif Dent Assoc*. 2014; 42(4): 249.
24. Cuevas-Córdoba B., Santiago-García J. Saliva: a fluid of study for OMICS. *OMICS*. 2014; 18(2): 87–97.

БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В КРОВИ И СЛЮНЕ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Махмудова М.А., Юлдашева Н.А., Хаджиметов А.А., Хайдаров А.Э., Халикулов Х.Г., Мардонов Ж.Н.

Резюме. В обзоре рассмотрены ключевые биомаркеры, участвующие в патогенезе и диагностике острого ишемического инсульта. Отмечено значительное влияние окислительного стресса и воспалительного ответа на развитие поражения, а также перспективность определения биохимических маркеров как в крови, так и в слюне. Особое внимание уделено молекулам, отражающим повреждение гематоэнцефалического барьера и системный иммунный ответ. Представлены аргументы в пользу использования слюны как альтернативного биоматериала для раннего и неинвазивного выявления инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт; биомаркеры; окислительный стресс; воспаление; мочевая кислота; матриксная металлопротеиназа-9; гамма-глутамилтрансфераза; сфинголипиды; гомоцистеин; слюна; диагностика; гематоэнцефалический барьер; нейропротекция.