

И.А. Кадырова, Г.А. Лепесбаева, Г.К. Рыспаева

Қарағанды мемлекеттік медициналық университеті, Қазақстан
(E-mail: irina.adilevna@gmail.com)

Метаболизмдік синдромы бар пациенттерде сарысу нейроспецификалық маркерлердің концентрациясының өзгеруі

Метаболизмдік синдром науқастың метаболизмдік және физиологиялық мәртебесін өзгертетін кешендік жағдай болып табылады. Мұндай патология кезінде келесі өзгерістер байқалады: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, артериялық гипертензия, гипергликемия және инсулинорезистенттілік. Бұл өзгерістердің пайда болуын абдоминалды май басу қоздырады. Метаболизмдік синдром: жүректің ишемиялық аурулары, атеросклероз, ми қан айналымының жіті бұзылыстары, сонымен қатар ишемиялық инсульт сияқты жүрек-қантaмыр ауруларын дамытушы қауіптілік факторы болып саналады. Ми қан айналымының жіті бұзылысы ғаламдық медициналық және әлеуметтік мәселе болып табылады, себебі көп жағдайда науқастарды өлімге және салдануға алып келеді. Ми қан айналымының жіті бұзылыстарының ішінде ишемиялық инсульт 80 пайызды құрайды. Медицина мен медициналық-биологиялық ғылымдардың маңызды міндеті болып емдеудің жаңа әдістері, ишемиялық инсульттерді алдын алу және ерте диагностикалау болып табылады. Мақала авторларымен нейроспецификалық маркерлердің концентрациясының өзгерісі туралы мәліметтер алынды: нейроспецификалық енолазаның, глиальді фибриллярлы қышқыл протеиннің және метаболизмдік синдромы бар науқастарда матрикті металлопротеиназаның. Зерттеу нәтижелері метаболизмдік синдромы бар науқастарда бас ми нейрондарының симптомсыз зақымдалу болуын болжауға мүмкіндік береді. Бұл ақпарат нейроналды дисфункциялардың және ишемиялық түр бойынша ми қан айналымының жіті бұзылысы дамуы предикторының ерте маркері ретінде қолданыла алады.

Кілт сөздер: метаболикалық синдром, ишемиялық инсульт, нейроспецификалық маркерлер, NSE, GFAP, MMP-9, фермент иммуноталдауы, ишемиялар, нейрондар, медицина.

Кіріспе

Ишемиялық инсульт (ИИ) аса маңызды жаһандық медициналық және әлеуметтік мәселе болып табылады, себебі оның салдарынан өлім-жітілік пен мүгедектік деңгейі жоғары болып тұр. Науқастарды емдеу мен оңалту мәселелерімен қатар аурудың алдын алу мәселесі де аса өзекті болып отыр, ол үшін инсультке шалдығу қауіпі аса жоғары адамдар тобын іріктеп алу қажет [1].

Метаболизм синдромы (МС) бар пациенттер инсультке шалдығу қауіпі жоғары топты құрайды, себебі оларға жүрек-қантaмыр жүйесімен байланысты аурулардың дамуына себепкер көптеген факторлар тән. Оларға мынадай сипаттамалар: жоғары АҚ, инсулин резистенттілік және/немесе қандағы глюкозаның жоғары деңгейі, абдоминалды семіру, дислипидемия жатады. Мұндай пациенттерде көбінесе несеп қышқылының деңгейі жоғары, С-реактивті ақуыз, гормондық профилі өзгерген. Аталған факторлардың барлығы жүрек-қантaмыр жүйесімен байланысты аурулардың негізгі себебінің бірі болып табылатын атеросклероздың дамуын асқындырып жібереді.

Diabetes Care-де сипатталған зерттеуде МС бар пациенттерде бас миының симптомсыз ишемиялық зақымдалуы анықталды [2]. Авторлар патологияны анықтау мақсатында нейровизуализация әдісін (магниттік-резонанстық томография) қолданды.

Инсультке шалдыққан пациенттерде биоматериалдың қолжетімділігі мен үлкен диагностикалық құндылыққа ие болуы есебінен сарысу маркерлері қолданыста болды. Ондай маркерлерге нейроспецификалық енолаза (NSE), глиальді фибриллярлы қышқыл протеин (GFAP), матриктік металлопротеиназа-9 (MMP-9) жатады.

NSE — гликолиздің реакцияларына қатысатын фермент. Ол цитоплазмада, нейрондардың дендриттерінде және нейроэндокринді жасушаларда кездеседі [3]. NSE деңгейінің жоғарылауы әдетте гематоэнцефалдық тосқауылдың айқын бұзылысын бейнелейді және бас миының ишемиялық инсультті туындауын болжауда аса үлкен маңызға ие [4]. NSE жоғары концентрациясы бас миының зақымдалуынан 4–8 сағат өткен соң байқалады, нейрондық зақымдалудың ауыр деңгейіне тура пропорциялы болып келеді [5].

GFAP — глиялық фибриллалық қышқыл протеин, неврологияда глиялық жасушалар желісінің иммуногистохимиялық маркері [6]. Қан сарысуында GFAP концентрациясы 1–2 күн жоғарылап, 3-ші аптада қайтадан қалыпқа келеді. Орталық жүйке жүйесінде астроциттердің зақымдалуы астроглиозға және GFAP шапшаң синтезіне әкеледі [7].

Матриктік металлопротеиназалар (ММР) эндопептидазаларға жатады, олардың негізгі биологиялық рөлі жасушадан тыс матрикті төмендету болып табылады [8]. Бас ми ұлпаларында негізінен ММР-9 экспрессияланады [9]. Цитокиндер астроциттер мен микроглияға белсенсіз ММР-ның синтезін ынталандыра отырып әсер етеді [10]. ММР-9 белсендірілген соң капиллярларды зақымдау, қабыну үрдісін қолдау, гематоэнцефалдық тосқауылдың қызметін бұзу, апоптоз бен некроз үрдістерін модульдеу, ишемия және геморрагиялық трансформацияны күшейту секілді үрдістерге қатысады [11]. Церебралды ұлпалар зақымдалғанда қанда ММР-9 деңгейі артады, ол зақымдалу ошағының көлеміне тәуелді болады. Көптеген зерттеушілер ММР-9 бас ми ұлпасының зақымдалуының ишемиялық ошағын қалыптастыруда маңызды рөл атқарады деп есептейді [8].

Біздің зерттеуде NSE, GFAP, ММР-9 зерттеуге қатысушыларда гематоэнцефалдық тосқауылдың дисфункциясы мен церебральды ұлпаның деградациясы үрдістерін сипаттау мақсатында диагностикалық және болжамдық жағынан аса жақсы зерттелген маркер ретінде пайдаланылды. МС бар пациенттерде NSE, GFAP, ММР-9 анықтау туралы мәліметтер инсульт көрініс бергенге дейін табылған жоқ.

Біздің зерттеудің мақсаты — МС бар пациенттерде бас миының қанайналымының жіті бұзылысының дамуында болжамдық маңызға ие және олардың концентрациясын сипаттау үшін бас миының зақымдалуының маркерлерін: NSE, GFAP, ММР-9 анықтау.

Жасалған зерттеудің ғылыми жаңашылдығы — пациенттерде метаболизм синдромның болуы мен NSE концентрациясының жоғарылауы арасында өзара байланысты табу.

Материалдар мен әдістер

Алға қойылған міндеттерді шешу үшін Қарағанды қаласында 2013–2015 жылдар аралығында бір мезеттік көлденең аналитикалық зерттеулер жасалынды. Пациенттер Қарағанды қаласының № 2 Алғашқы медицина-санитарлық көмек көрсету орталығына тіркелген контингенттен іріктеп алынды (1-кесте). Ишемиялық инсультке ұшыраған пациенттер Қарағанды қаласының облыстық медицина орталығында қаралды.

1 - кесте

Зерттеуге енгізу және шығару критерийлері

Топ	Енгізу критерийлері	Шығару критерийлері
Бақылаушы 1	Салыстырмалы түрде дені сау қатысушылар Жасы 50–80 аралығында Жынысы: ер / әйел АҚ қалыпты ДСИ 18,5–25,0 аралығында Қанның биохимиялық сарапатамасының көрсеткіштері қалыпқа сай	Жасы 50-ге дейін немесе 80-нен асқан III дәрежелі созылмалы тыныс алу жетіспеушілігі II және III дәрежелі созылмалы бүйрек жетіспеушілігі Созылмалы бауыр жетіспеушілігі
МС бар пациенттер 2	Жасы 50–80 аралығында Жынысы: ер / әйел IDF 2005 сай МС белгілері бар	Қатерсіз ісіктердің болуы Онкологиялық аурулар Дем иелиндеуші аурулар
ИИ бар пациенттер 3	Жасы 50–80 аралығында Жынысы: ер / әйел ИИ ИИ-тен кейін алғашқы 12–72 сағатта бақылау МС белгілері жоқ	Жүйелік васкулиттер Дәнекер ұлпаның диффузиялық аурулары Қолқа демікпесі
ИИ мен МС бар пациенттер 4	Жасы 50–80 аралығында Жынысы: ер / әйел ИИ ИИ-тен кейін алғашқы 12–72 сағатта бақылау IDF 2005 сай МС белгілері бар	Аллергиялық аурулар Коагулопатия Бас миының жарақаттық зақымдалуы

Зерттеу барысында сауалнама алынды, антропометриялық мәліметтер өлшенді және зертханалық талдау жасалды. Зерттеу үшін келесідей ақпараттар: жынысы, жасы, ұлты, NSE, GFAP және MMP-9 маркерлері мен метаболизмдік синдромды анықтау үшін қажетті антропометриялық және зертханалық зерттеу мәліметтері қолданылды.

Систолалық (САҚ) және диастолалық (ДАҚ) артериялық қысымды (АҚ) дұрыс тіркеуге арналған талаптарды міндетті түрде орындай отырып, тонометрдің көмегімен өлшенді. Бел айналасы арнайы сантиметрлік лентамен өлшенді, нәтижелер сантиметрмен бағаланды. Зертханалық сараптамаға қанның сынамалары барлық науқастарда стандартты жағдайда шынтақ көктамырынан аш қарынға алынды. Қанның биохимиялық зерттеуі міндетті түрде сыртқы және ішкі бақылау жүргізе отырып, № 2 Алғашқы медицина-санитарлық көмек көрсету орталығының зертханасында жүргізілді. Қанның сараптамасы Vital фирмасының реагенттерін қолдана отырып, BioSystemA-15 биохимиялық анализаторында орындалды. NSE, GFAP және MMP-9 маркерлері Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің ұжымдық пайдалану зертханасында (ҰПЗ) анықталды. Қан сарысуды ажырату үшін арнайы гели бар Vacutainer вакуумдық жүйесінде жиналды. Қанды алған соң бірінші сағатта центрифугаланып, ҰПЗ-ға арнайы зерттеу үшін тасымалданды. Лизиске ұшыраған үлгілер зерттеуден алып тасталынды. Маркерлерді анықтау үшін келесі реагенттер жиынтығы қолданылды: NSE ELISA (Fujirebio), Human GFAP ELISA (BioVendor), Human MMP-9 ELISA (Bender MedSystems). Иммуноферменттік сараптама Tecan Evolizer 100 роботында жасалынды. Нәтижелер NSE үшін мкг/л, GFAP пен MMP-9 үшін нг/мл-мен бағаланды.

Қанның липидтік спектрінің көрсеткіштерін биохимиялық зерттеу барысында биохимиялық анализаторларда стандартты әдіспен жалпы холестерин, үшглициридтер, жоғары және төмен тығыздықтағы холестериннің липопротеидтері анықталды. Нәтижелер ммоль/л-мен бағаланды. Қандағы глюкоза 12 сағаттық ашығудан кейін саусақтан капиллярлы қанды экспресс-әдіспен MEITER фирмасының Optium Xceed глюкометрі көмегімен анықталды. Нәтижелер ммоль/л-мен бағаланды.

Метаболизмдік синдром IDF критерийлері бойынша (2005) зерттелді: абдоминалды семіру (бел айналасы ерлерде > 94 см, әйелдерде > 80 см) және төменде келтірілген кез келген 2 белгілер: 1) үшглициридтер $\geq 1,7$ ммоль/л; 2) жоғары тығыздықтағы холестериннің липопротеидтері ерлерде $< 1,03$ ммоль/л, әйелдерде $< 1,29$ ммоль/л, немесе гиполлипидемиялық терапия; 3) САҚ ≥ 130 , немесе ДАҚ ≥ 85 мм с.б., немесе антигипертензиялық терапия; 4) аш қарындағы гликемия $\geq 5,6$ ммоль/л [12].

Зерттеулерді Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің Этикалық комитеті құптады. Мүдделер қайшылығы болған жоқ.

Бастапқы таңдау кезінде 224 адам қатысты, бірақ соңғы таңдауда 157 адам қалды, себебі қанның биохимиялық сараптамасы бойынша және метаболизм синдромның құрамдас бөлігінің бірі бойынша мәліметтері жоқ, сонымен қатар қаны лизиске ұшыраған пациенттер зерттеуге қатысқан жоқ.

Зерттеуге пациенттердің 2 тобы қатысты: 1) бас миының қан айналымы жіті бұзылысқа ұшырамаған пациенттер және 2) ишемиялық инсультке шалдыққан науқастар. Олар Краскел-Уоллис, Стьюдент және Манн-Уитни критерийлердің тәуелсіз топтарын салыстыру үшін 4 топқа жіктелді (1-сур.).

Бірінші топта (бақылау) 38 дені сау адам топтастырылды. Бақылау тобына енгізу критерийлері: жасы 50–80 аралығында, артериялық қысымы қалыпты, ДСИ 18,5–25,0 аралығында, қанның биохимиялық сараптамасының көрсеткіштері қалыпқа сай. Екінші топты метаболизм синдромы бар 39 пациент құрады. Метаболизм синдромы IDF (2005) критерийі бойынша диагностикаланды. Үшінші топқа ишемиялық инсультке шалдыққан 50–80 жас аралығындағы 44 ерлер мен әйелдер кірді. Төртінші топта ИИ мен МС бар 36 пациент болды. Ишемиялық инсультке шалдыққан пациенттер аурудан кейін алғашқы 12–72 сағат ішінде қаралды. NSE анықтау мақсатында реагенттер жиынтығына ұсыныстарға сай қан алғашқы 12 сағатта, ал GFAP пен MMP-9 анықтау үшін қан алғашқы 24–72 сағатта алынды.

Өлшеулерді статистикалық өңдеу SPSS 20 (SPSS Inc, Chicago, IL) бағдарламасының пакеті көмегімен жүргізілді. Үйлестірімнің қалыптылығы сипаттама статистика, квантильді диаграмма мен Колмогоров-Смирнов критерийінің көмегімен тексерілді. Барлық топтарда мәліметтер үлестірімнің қалыпты заңдылығына бағынбай, категориялық белгі (МС) болуы есебінен параметрлік емес және үйлестірімнің сипатына әсер етпейтін әдістер таңдалды.

Төрт топтағы маркерлер концентрациясының ерекшелігі белгінің үйлестірілім сипатына қарай Краскел-Уоллис, Стьюдент және Манн-Уитни критерийлері көмегімен бағаланды. Статистикалық болжамдарды тексеру барысында мәнділіктің критикалық деңгейі (p) 0,05 деп алынды.

Инсульттің, МС мен қанның маркерлері арасындағы байланыс көпөлшемді логистикалық регрессиялық талдау әдісімен анықталды, онда «инсульт» деген жағдай жаңғырықтың бинарлы тұрақсыз шамасы ретінде есептелінді. Тәуелсіз тұрақсыз шама жылдамдатылған енгізу әдісімен енгізілді. Регрессияның (β) түзетілмеген (түзетілмеген β) және түзетілген (түзетілген β) коэффициенттері сенімгерлік интервалы 95 %-бен есептелінді. Статистикалық болжамдарды тексеру барысында мәнділіктің критикалық деңгейі 0,05 деп белгіленді.

Нәтижелер мен талқылаулар

Топтардың түсіндірмелі сипаттамасы 2-кестеде келтірілген. Қалыпты үйлестірілген параметрлер орташа шама мен стандартты ауытқу (SD) көмегімен сипатталған, ал қалыпты медианадан ерекшеленген үйлестірілім 25 және 75 перцентилимен сипатталған.

2 - кесте

Топтардың түсіндірмелі сипаттамасы

Белгі	N (%)	1-топ	2-топ	3-топ	4-топ
Жасы		57,5 (53–65,2)*	57(52–66)*	63,7 (10,3)**	65 (9,3)**
Жынысы:					
ерлер	54 (34,4)	31 (81,6)	5 (12,8)	24 (54,5)	11 (30,6)
әйелдер	103(65,6)	7 (18,4)	34 (87,2)	20 (45,5)	25 (69,4)
Белінің айналасы	–	79 (73,8–84,5)*	98,02 (14,96)**	82,09 (12,3)**	96 (90,7–99,7)*
Қандағы глюкоза	–	5 (4,6–5,2)*	5,6 (5,0–5,9)*	5,9 (4,8–6,6)*	6,25 (5,4–8,9)*
Жоғары тығыздықтағы липопротеидтердің холестерині	–	1,35 (1,25–1,59)*	1 (0,88–1,1)*	1,3 (0,44)**	1,04 (0,91–1,4)*
САҚ	–	120 (110–120)*	130 (120–140)*	140 (120–150)*	160 (140–170)*
ДАҚ	–	80 (70–80)*	80 (80–90)*	90 (80–90)*	90 (90–100)*
Үшглицеридтер	–	1,12 (0,39)**	1,79 (0,94)**	1,38 (0,88–1,55)*	1,89 (1,3–2,64)*
NSE	–	5,39 (2,23)**	9,43 (5,7)**	15,9 (2,7)**	15,12 (12,9–17,3)*
GFAP	–	0,01 (0,004–0,039)*	0,029 (0,004–0,055)*	0,2 (0,12–0,25)*	0,2 (0,12–0,26)*
MMP-9	–	215,2 (44,4)**	220,2 (42,0)**	298,4 (243–326,6)*	307,6 (252,6–328,9)*

Ескерту. * — қалыпты медианадан үйлестірілімі ерекшеленген параметрлердің сипаттамасы (25 және 75 перцентили); ** — орташа қалыпты үйлестірілімі бар параметрлердің сипаттамасы (SD).

Іріктеу 4 топқа жіктелгендіктен және NSE, GFAP мен MMP-9 маркерлерінің зерттелетін белгілерінің үйлестірілімі барлық топтарда қалыпты болмауы есебінен, аталған топтарды салыстырғанда қате жібермес үшін Краскел-Уоллис критерийін анықтап, 3 және одан да көп топтарға H-test параметрлік емес тест қолданылды. Талдаудың нәтижелері 3-кестеде келтірілген.

3 - кесте

Төрт топта NSE, GFAP және MMP-9 маркерлерін салыстыру нәтижелері

Зерттелген маркер	Краскел-Уоллис критерийі	χ^2	Бостандық дәрежесі	p
NSE	88,498	83,861	3	< 0,001
GFAP	81,962	82,687	3	< 0,001
MMP-9	58,843	59,987	3	< 0,001

Жүргізген H-тесттің нәтижелері бойынша 4 топтағы көрсеткіштердің ерекшеліктері туралы қорытынды жасалды. Әсіресе 1–2, 2–3, 3–4-топтардағы салыстырулар үлкен қызығушылықты тудырды. Ол маркерлердің концентрациясына МС әсерін бағалау үшін қажет болды. H-тест те, дисперсиялық сараптама секілді, нақты қандай топтар арасында ерекшеліктер бар екендігін көрсетпейді, сондықтан Стьюденттің t критерийі мен Манн-Уитни критерийі (топтағы шамаларды

үйлестіру заңдылығына сәйкес) көмегімен салыстырылды. Жүргізілген тесттердің нәтижелері 4-кестеде келтірілген.

4 - кесте

Топтағы үйлестірілім белгілеріне сәйкес 1, 2, 3 және 4-топтар үшін Стьюденттің t-критерийі* және Манн-Уитнидің U критерийінің шамалары**

Белгі	1- және 2-топтар	2- және 3-топтар	3- және 4-топтар
NSE	469,5, $p = 0,005^{**}$	-6,718, $p < 0,01^*$	761,5, $p = 0,76^{**}$
GFAP	590,0, $p = 0,13^{**}$	106,5, $p < 0,01^{**}$	787,5, $p = 0,96^{**}$
MMP-9	-0,501, $p = 0,518^*$	236,0, $p < 0,01^{**}$	657,5, $p = 0,19^{**}$

Жоғарыдағы 4-кестенің мәліметтерінен келесідей қорытынды жасауға болады: 1) 1- және 2-топтарда NSE концентрацияларында статистикалық маңызды ерекшеліктер бар, GFAP мен MMP-9 концентрацияларының ерекшелігі шамалы; 2) 2- және 3-топтар арасында GFAP мен MMP-9 концентрацияларының статистикалық маңызды ерекшеліктері бар, ал NSE концентрацияларында ондай айырмашылықтар жоқ, яғни MC бар пациенттерде NSE деңгейі дені сау адамдармен салыстырғанда жоғары және инсультке шалдыққан пациенттердің NSE деңгейіне сай келеді; 3) 3- және 4-топтар арасында маркерлердің концентрацияларында аса қатты ерекшеліктер жоқ.

MC бар пациенттер мен бақылау тобының қатысушыларында GFAP мен MMP-9 маркерлері арасында ерекшеліктер болған жоқ. Инсультке ұшыраған (3- және 4-топтар) және бас ми қан айналымының жіті бұзылысы болмаған (1- және 2-топтар) топтың жұптары арасында айырмашылықтар болды.

MC мен NSE жоғары деңгейі арасындағы ықтимал байланысты зерттеу үшін «MC» дихотомиялық тұрақсыз шамасы бар логистикалық регрессиялық талдау жүргізілді (5-кесте).

5 - кесте

MC мен NSE жоғарылауы арасындағы байланысты бағалау

Белгі	β	Мүмкіндіктер қатынасы	95 % СИ	p
NSE	0,266	1,305	1,111;1,532	0,001

5-кестенің нәтижелеріне сәйкес MC болғанда NSE мәнділік деңгейі $p = 0,001$ кезінде 1,305 есе артады.

MC, NSE деңгейінің жоғарылауы мен бас миының қанайналымның жіті бұзылысы арасындағы ықтимал байланысты зерттеу үшін аталған тұрақсыз шамалар логистикалық регрессиялық талдаудың моделіне енгізілді. MC бар пациенттер мен бақылау тобының қатысушыларында айырмашылық болмағандықтан, GFAP мен MMP-9 маркерлері әрі қарай талдауға қосылған жоқ. Нәтижелер 6-кестеде келтірілген.

6 - кесте

MC, NSE деңгейінің жоғарылауы мен бас миының қанайналымның жіті бұзылысы арасындағы байланысты бақылау

Белгі	Түзетілмеген β	Түзетілмеген МҚ	Түзетілмеген 95 % СИ	p	Түзетілген β	Түзетілген МҚ	Түзетілген 95 % СИ	p
NSE	0,442	1,555	1,37;1,76	$< 0,001$	0,465	1,593	1,394;1,82	$< 0,001$
MC	0,227	1,254	0,67;2,349	0,479	1,077	2,937	1,072;8,043	0,036

Жүргізілген логистикалық талдаудан шығатын қорытынды: $p = 0,479$ кезінде MC болуы инсульттің туындау ықтималдығын 1,254 есе жоғарылатады. Іріктеу көлемін арттырғанда мәнділік деңгейі қажетті шамаға (0,05) жетеді. Пациентте NSE деңгейінің жоғарылауы мәнділік деңгейі $p < 0,001$ кезінде бас миының қанайналымның жіті бұзылысының ықтималдығын 1,555 есе (NSE әрбір бірлігіне) өсіреді. Пациенттерде екі фактордың: NSE артуы мен MC болуы инсульттің пайда болу ықтималдығын 2,937 арттырады, $p < 0,001$.

Жүргізілген зерттеулерге сай MC бар пациенттерде NSE — нейрондық бұзылыс маркерінің деңгейі жоғарылағанын байқауға болады.

Зерттелген 2-топтағы МС бар пациенттерде 1-бақылау тобымен салыстырғанда NSE концентрациясы біршама жоғарылағанын байқадық. Алайда 2- және 3- (инсультке шалдыққан пациенттер) топтар арасында айтарлықтай ерекшеліктер жоқ. Бұдан шығатын қорытынды: МС бар пациенттерде де, ишемиялық инсультке шалдыққан пациенттердегідей, нейрондық бұзылыстар орын алған. Аталған пайымдауды логистикалық регрессиялық талдаудың мәліметтері растайды, талдау барысында МС болуы мен NSE концентрациясының жоғарылауы арасында өзара байланыс бары анықталды.

1- және 2-топтарда GFAP мен MMP-9 арасында маңызды ерекшеліктер байқалмады, ал 2- және 3-топтар арасындағы ерекшеліктер аса маңызды емес. Яғни, аталған маркерлердің жоғарылауы жіті үрдістің болуы «қажеттілігі» жөнінде айтуға болады.

3- және 4-топтар арасында қатты айырмашылықтар байқалмайды, бұл бас миының қанайналымының жіті бұзылысы кезінде МС болуы маркерлердің концентрациясына әсер етпейтіндігін дәлелдейді.

Біздің зерттеудің нәтижелерінен МС бар пациенттерде гематоэнцефалдық тосқауылдың тұтастығының бұзылысы мен церебралды нейрондардың симптомсыз ишемиялық бұзылысы жөнінде тұжырым жасауға болады. NSE бас миының жасушаларының плазмалық мембраналары арқылы сыртқа шығуы бас ми нейрондарының жасушалық мембраналарының бұзылысының қарқындылығын дәлелдейді. 2-топтың қатысушыларында GFAP деңгейінің жоғарылауын біз некроздық ошақтың болмауы мен жасушалардың астроциттеріне ишемияның тежеуші әсерімен байланыстырдық. МС бар және инсультке шалдыққан пациенттерде MMP-9 айырмашылықтар 2-топта жіті үрдістің болмауымен түсіндіріледі. Бірақ жеңіл түрде өтетін ишемия мен «жеңіл ишемияның кезеңі неғұрлым ұзақ болса, ауыр түрде өтетін ишемияның кезеңі соғұрлым қысқа өтеді» деген тұжырым жасауға болады [13].

Жіті церебралды ишемия нейрондық бұзылыстарға, микроглиялық белсенділікке және астроцитозға әкеледі. Астроциттер ишемияның алғашқы минуттарынан жауап қайтарады және GFAP синтезінің төмендеуімен сипатталады, ал 6–10 сағаттан соң ишемиялық бұзылысты айналасындағы астроциттерде GFAP синтезі жоғарылай түседі [14]. Жіті ишемиядан кейін 1 сағаттан соң нейрондарда гетерохроматин топтаса бастайды, эндоплазмалық тор кеңейеді, митохондриялық матрикс ісініп, вакуолизденеді. Бұл жасушаның бұзылуына және қанайналымға NSE шығуына әкеледі [15]. Бас миының жіті ишемиялық зақымдалуы кезінде жасушалардың некрозы дамиды, алайда жеңіл түрде өтетін ишемия кезінде апоптоз есебінен тіршілігін жояды [13].

Апоптоз — ДНК-дан шықпай, қабыну белгілерінсіз жасушалардың тіршілігін жою механизмі. Апоптоз ишемиядан кейін 1–2 сағаттан кейін байқалады [15]. Зақымдалудан кейін 2 сағат өткен соң ишемияланған мида апоптозға ұшыраған 90–95 % нейрондар, 5–10 % астроциттер, 1 % эндотелиялық жасушалар анықталды [16]. Апоптоз жағдайында ишемиядан кейін 24–48 сағаттан соң жасушалардың саны артады. Апоптоз 4 аптадай көрініс береді.

Sala-ның мәліметтері бойынша [2], МС бар пациенттерде бас миының зақымдалуы диффузиялық сипатқа ие болады және МС прогрессиялау дәрежесімен байланыстырылады. Авторлар МС қауіп факторларының жиынтығы бас миының ақ және сұр заттарының микроқұрылымдық зақымдалуына әкелетінін көрсетті, және ол үлкен макроқұрылымдық өзгерістермен немесе демиелинделу үрдістерімен емес, диффузиялық өзгерістермен байланысты болуы мүмкін. Бас миының сұр затының микроқұрылымындағы анықталған диффузиялық өзгерістер ишемияның салдары болып табылады.

Жапон зерттеулерінің нәтижелері бойынша, МС бас миының үш симптомсыз зақымдалуымен байланыстырылады: ишемиялық зақымдалу, перивентрикулярлық гиперқарқындылықтың ошақтары мен аз заттың қыртыс маңы зақымдалуы. Авторлардың айтуынша, МС бірге жүретін метаболизмдік өзгерістер бас миының артерияларының зақымдалуына, кейін тіпті бас миының симптомсыз зақымдалуына әкелуі мүмкін. Зерттеушілер МС мен бас миының симптомсыз зақымдалуы арасындағы байланысты бас ми қанайналымының жіті бұзылысының алдын алу және болжау үшін диагностикалық аспап ретінде қолдануды ұсынады.

Құрсақ ішілік гипоксияға ұшыраған жаңа туған нәрестелерде NSE зерттеуге арналған жұмыстар жоқ емес. Авторлардың айтуынша, балаларда NSE жоғары концентрациясы бас миының өзгеріске ұшырауын сипаттайды, бірақ клиникалық белгілер уақытша көрініс бермейді [17].

Әдебиеттердің мәліметтері мен біз жүргізген зерттеулерді қорытындылай отырып, МС бар пациенттердегі қауіп факторлары жеңіл түрде өтетін ишемияға әкеледі деген тұжырым жасауға болады. Мұндай зақымдалулар жасушалардың некрозын тудырмайды, дегенмен нейрондардың

диффузиялық апоптозын қолдайды. Осының салдарынан NSE концентрациясы арта түседі. Апоптоз жаппай қабыну және бүліну реакцияларын іске қоспайды, ишемиялық зақымдалу ошағы болмайды, сондықтан GFAP мен MMP-9 концентрациялары бақылау топтан ерекшеленбейді. MC бар пациенттерде нейроспецификалық маркерлер тұңғыш рет анықталды. Қолжеткізілген нәтижелерді әдебиеттерден алынған мәліметтермен салыстыру үшін нейровизуализация және нейроспецификалық маркерлерді анықтауды қолдана отырып, зерттеу жұмыстарын жалғастыру керек.

Клиникада NSE анықтау ИИ туындау қауіпі аса жоғары пациенттерде (MC бар пациенттер) скринингтік тексерулерде нейровизуализацияның аса қымбатқа түсетін әрі жиі қолжетімді емес әдістері бас миының симптомсыз зақымдалуын анықтауға мүмкіндік береді. Сонымен қатар қауіптің 35 факторының математикалық моделіне негізделген инсультті болжаудың біз жасаған әдістемесі NSE анықтаумен толықтырылды, ол болжау дәлдігін жоғарылатуға мүмкіндік береді. Қазіргі кезде аталған скринингтік әдістеме Қарағанды қаласының БМСК орталығында инсульттің туындау ықтималдығын анықтау үшін қолданылады [18].

Біз жасаған зерттеудің артықшылығы инсультке шалдыққан және шалдықпаған топтарда NSE, GFAP және MMP-9 маркерлерінің концентрациясына MC әсері зерттелді. Қазақстанда тұңғыш рет бас миының симптомсыз зақымдалуы мен NSE анықтау арқылы метаболизмдік синдром арасындағы байланыс зерттелді.

Зерттеудің кемшілігі — нейровизуализация әдісімен (КТ/МРТ)MC бар пациенттер мен бақылау топтың қатысушыларын параллельді зерттеу жүргізу мүмкін болмауы. Әрі қарай зерттеулер жоғарыда айтылған пункттерді есепке ала отырып, орындалады.

Сонымен, біз жасаған зерттеу көрсетіп отырғандай, MC бар пациенттерде бас миының зақымдалуы маркері — NSE деңгейі жоғарылайды. Ол нейрондардың симптомсыз ишемиялық зақымдалуы мен гематоэнцефалды тосқауылдың бұзылысын дәлелдейді, яғни MC бар пациенттерде бас ми қанайналымының жіті бұзылысы туындағанға дейін нейропротекторлы емдеу шараларын қолдану қажеттілігін айқындайды. Сонымен қатар MC бар пациенттерге жүрек-қантамыр жүйесімен байланысты аурулардың алдын алу мақсатында өзінің салмағын қалыпқа келтіру, артериялық қысымды төмендету, қандағы глюкоза мен холестерин деңгейін түсіру ұсынылды.

Әдебиеттер тізімі

- 1 Семак А.Е. Проблема мозговых инсультов и пути ее решения / А.Е. Семак, Ю.С. Карнацевич // Медицинские новости. — 2002. — № 1. — С. 3–7.
- 2 Sala M. Microstructural Brain Tissue Damage in Metabolic Syndrome / M. Sala, A. de Roos, A. van den Berg, I. Altmann-Schneider, P. Slagboom, R. Westendorp et al. // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 37, No. 2. — P. 493–500. <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-1160>.
- 3 Березин А.Е. Нейроспецифические белки у пациентов с мозговым инсультом / А.Е. Березин // Украинський неврологічний журнал. — 2012. — № 2. — С. 22–27.
- 4 Al-Rawi N. Salivary neuron specific enolase: an indicator for neuronal damage in patients with ischemic stroke and stroke-prone patients / N. Al-Rawi, K. Atiyah // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. — 2009. — Vol. 47, No. 12. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm.2009.345>.
- 5 Foerch C. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke / C. Foerch // *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. — 2006. — Vol. 77, No. 2. — P. 181–184. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.074823>.
- 6 Rosell A. A Matrix Metalloproteinase Protein Array Reveals a Strong Relation Between MMP-9 and MMP-13 With Diffusion-Weighted Image Lesion Increase in Human Stroke / A. Rosell, J. Alvarez-Sabin, J. Arenillas, A. Rovira, P. Delgado, I. Fernandez-Cadenas et al. // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36, No. 7. — P. 1415–1420. <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.0000170641.01047.cc>
- 7 Kitagawa K. Relationship between cerebral blood flow and later cognitive decline in hypertensive patients with cerebral small vessel disease / K. Kitagawa, N. Oku, Y. Kimura, Y. Yagita, M. Sakaguchi, J. Hatazawa et al. // *Hypertension Research*. — 2009. — Vol. 32, No. 9. — P. 816–820. <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2009.100>.
- 8 Sotgiu S. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia / S. Sotgiu, B. Zanda, B. Marchetti, M. Fois, G. Arru, G. Pes et al. // *European Journal Of Neurology*. — 2006. — Vol. 13, No. 5. — P. 505–513. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01280.x>
- 9 Rosell A. Increased Brain Expression of Matrix Metalloproteinase-9 After Ischemic and Hemorrhagic Human Stroke / A. Rosell, A. Ortega-Aznar, J. Alvarez-Sabin, I. Fernandez-Cadenas, M. Ribo, C. Molina et al. // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37, No. 6. — P. 1399–1406. <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.0000223001.06264.af>
- 10 Alberti K. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation / K. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Diabetic Medicine*. — 2006. — Vol. 23, No. 5. — P. 469–480. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
- 11 Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 400 с.

12 Чехонин В.П. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов / В.П. Чехонин, Т.Б. Дмитриева, Ю.А. Жирков. — М.: Медицина, 2000. — 415 с.

13 Kermer P. Transection of the optic nerve in rats: studying neuronal death and survival in vivo / P. Kermer, N. Klöcker, J. Weishaupt, M. Bähr // Brain Research Protocols. — 2001. — Vol. 7, No. 3. — P. 255–260. [http://dx.doi.org/10.1016/s1385-299x\(01\)00076-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1385-299x(01)00076-9).

14 Li Y. Apoptosis and protein expression after focal cerebral ischemia in rat / Y. Li, M. Chopp, C. Powers, N. Jiang // Brain Research. — 1997. — Vol. 765, No. 2. — P. 301–312. [http://dx.doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00524-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00524-6).

15 Ropele S. The Impact of Sex and Vascular Risk Factors on Brain Tissue Changes with Aging: Magnetization Transfer Imaging Results of the Austrian Stroke Prevention Study / S. Ropele, C. Enzinger, M. Sollinger, C. Langkammer, M. Wallner-Blazek, R. Schmidt, F. Fazekas // American Journal Of Neuroradiology. — 2010. — Vol. 31, No. 7. — P. 1297–1301. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.a2042>.

16 Bokura H. Metabolic Syndrome Is Associated With Silent Ischemic Brain Lesions / H. Bokura, S. Yamaguchi, K. Iijima, A. Nagai, H. Oguro // Stroke. — 2008. — Vol. 39, No. 5. — P. 1607–1609. <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.107.508630>.

17 Самсонова Т.В. Продукция нейропептидов у детей при перинатальных поражениях головного мозга и их отдаленных последствиях / Т.В. Самсонова // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5. — С. 515.

18 Есенбаева Г.Т. Методика прогнозирования вероятности возникновения инсульта / Г.Т. Есенбаева, С.Б. Жаутикова, Ф.А. Миндубаева, И.А. Кадырова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т. 3. — С. 51–54.

И.А. Кадырова, Г.А. Лепесбаева, Г.К. Рыспаева

Вариации концентраций нейроспецифических маркеров у пациентов с метаболическим синдромом

Метаболический синдром является комплексным состоянием, при котором изменяется метаболический и физиологический статус пациента. К изменениям при данной патологии относятся: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия, гипергликемия и инсулинорезистентность. Запускающим эти изменения фактором является абдоминальное ожирение. Метаболический синдром признан достоверным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, острые нарушения мозгового кровообращения, в том числе и ишемический инсульт. Подчеркнуто, что острое нарушение мозгового кровообращения является глобальной медицинской и социальной проблемой, так как приводит к высокой смертности и инвалидизации пациентов. Ишемический инсульт достигает 80 процентов среди всех форм острого нарушения мозгового кровообращения. Важной задачей медицины и медико-биологических наук является поиск новых методов лечения, профилактики и ранней диагностики ишемического инсульта. Авторами статьи получены данные об изменении концентрации нейроспецифических маркеров: нейронспецифической енолазы, глиального фибриллярного кислого протеина и матриксной металлопротеиназы 9 у пациентов с метаболическим синдромом. Результаты исследования позволяют предположить наличие бессимптомного повреждения нейронов головного мозга у пациентов с метаболическим синдромом. Эта информация может быть использована в качестве раннего маркера нейрональной дисфункции и предиктора развития острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Ключевые слова: метаболический синдром, ишемический инсульт, нейроспецифические маркеры, NSE, GFAP, MMP-9, иммуноферментный анализ, ишемия, нейроны, медицина.

I.A. Kadyrova, G.A. Lepesbayeva, G.K. Ryspayeva

Variations of neuron specific markers' concentrations in patients with metabolic syndrome

Metabolic syndrome is a complex state in which the metabolic and physiological status of a patient changes. Changes in this pathology include: hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, arterial hypertension, hyperglycemia and insulin resistance. The factor that triggers these changes is abdominal obesity. Metabolic syndrome is recognized as a significant risk factor for the development of cardiovascular diseases, such as: coronary heart disease, atherosclerosis, acute disorders of cerebral circulation, including ischemic stroke. Acute disorders of cerebral circulation are a global medical and social problem, because leads to high mortality and disability of patients. Ischemic stroke reaches 80 percent among all forms of acute impairment of cerebral circulation. An important task of medicine and biomedical sciences is the search for new methods of treatment, prevention and early diagnosis of ischemic stroke. The authors of the article obtained data on the change in the concentration of neurospecific markers: neuron-specific enolase, glial fibrillar acid protein and matrix metalloproteinase 9 in patients with metabolic syndrome. The results of the study suggest the presence of asymptomatic neuronal damage to the brain in patients with metabolic syndrome. This information can be

used as an early marker of neuronal dysfunction and a predictor of the development of acute cerebral circulation disorders according to the ischemic type.

Keywords: metabolic syndrome, ischemic stroke, neurospecific markers, NSE, GFAP, MMP-9, immunoassay, ischemia, neurons, medicine.

References

- 1 Semak, A.Ye., & Karnatsevich, Yu.S. (2002). Problema mozgovykh insultov i puti ee resheniia [The problem of cerebral stroke and ways of its solution]. *Meditsinskie novosti — Medical news*, 1, 3–7 [in Russian].
- 2 Sala, M., de Roos, A., van den Berg, A., Altmann-Schneider, I., Slagboom, P., & Westendorp, R. et al. (2013). Microstructural Brain Tissue Damage in Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, 37(2), 493–500 <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-1160>.
- 3 Berezin, A.Ye. (2012). Neirospetsificheskie belki u patsientov s mozhovym insultom [Neurospecific proteins in patients with cerebral stroke]. *Ukrainskii nevrologichnii zhurnal — Ukrainian neurological Journal*, 2, 22–27 [in Russian].
- 4 Al-Rawi, N., & Atiyah, K. (2009). Salivary neuron specific enolase: an indicator for neuronal damage in patients with ischemic stroke and stroke-prone patients. *Clinical Chemistry And Laboratory Medicine*, 47(12). <http://dx.doi.org/10.1515/cclm.2009.345>.
- 5 Foerch, C. (2006). Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(2), 181–184. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.074823>.
- 6 Rosell, A., Alvarez-Sabin, J., Arenillas, J., Rovira, A., Delgado, P., & Fernandez-Cadenas, I. et al. (2005). A Matrix Metalloproteinase Protein Array Reveals a Strong Relation Between MMP-9 and MMP-13 With Diffusion-Weighted Image Lesion Increase in Human Stroke. *Stroke*, 36(7), 1415–1420. <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.0000170641.01047.c>
- 7 Kitagawa, K., Oku, N., Kimura, Y., Yagita, Y., Sakaguchi, M., Hatazawa, J., & Sakoda, S. (2009). Relationship between cerebral blood flow and later cognitive decline in hypertensive patients with cerebral small vessel disease. *Hypertension Research*, 32(9), 816–820. <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2009.100>
- 8 Sotgiu, S., Zanda, B., Marchetti, B., Fois, M., Arru, G., & Pes, G. et al. (2006). Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia. *European Journal Of Neurology*, 13(5), 505–513. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01280.x>
- 9 Rosell, A., Ortega-Aznar, A., Alvarez-Sabin, J., Fernandez-Cadenas, I., Ribo, M., & Molina, C. et al. (2006). Increased Brain Expression of Matrix Metalloproteinase-9 After Ischemic and Hemorrhagic Human Stroke. *Stroke*, 37(6), 1399–1406. <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.0000223001.06264.af>
- 10 Alberti, K., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, 23(5), 469–480. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
- 11 Gusev, E.I., & Skvortsova, V.I. (2001). *Ishemiia holovnoho mozha [Brain ischaemia]*. Moscow: Meditsina [in Russian].
- 12 Chekhonin, V.P., Dmitrieva, T.B., & Zhirkov, Yu.A. (2000). *Immunokhimicheski analiz neirospetsificheskikh antihenov [Immunochemical analysis of neurospecific antigens]*. Moscow: Meditsina [in Russian].
- 13 Kermer, P., Klöcker, N., Weishaupt, J., & Bähr, M. (2001). Transection of the optic nerve in rats: studying neuronal death and survival in vivo. *Brain Research Protocols*, 7(3), 255–260. [http://dx.doi.org/10.1016/s1385-299x\(01\)00076-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1385-299x(01)00076-9).
- 14 Li, Y., Chopp, M., Powers, C., & Jiang, N. (1997). Apoptosis and protein expression after focal cerebral ischemia in rat. *Brain Research*, 765(2), 301–312. [http://dx.doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00524-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00524-6).
- 15 Ropele, S., Enzinger, C., Sollinger, M., Langkammer, C., Wallner-Blazek, M., Schmidt, R., & Fazekas, F. (2010). The Impact of Sex and Vascular Risk Factors on Brain Tissue Changes with Aging: Magnetization Transfer Imaging Results of the Austrian Stroke Prevention Study. *American Journal Of Neuroradiology*, 31(7), 1297–1301. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.a2042>.
- 16 Bokura, H., Yamaguchi, S., Iijima, K., Nagai, A., & Oguro, H. (2008). Metabolic Syndrome Is Associated With Silent Ischemic Brain Lesions. *Stroke*, 39(5), 1607–1609. <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.107.508630>.
- 17 Samsonova, T.V. (2006). Produktsiia neuropeptidov u detei pri perinatalnykh porazheniiakh holovnoho mozha i ikh otdalennykh posledstviyakh [Production of neuropeptides in children with perinatal brain lesions and their long-term consequences]. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Questions of modern pediatry*, 5, 15.
- 18 Esenbayeva, G.T., Zhautikova, S.B., Mindubayeva, F.A., & Kadyrova, I.A. (2014). Metodika prohozhivaniia veroiatnosti vozniknoveniia insulti [Method for predicting probability of stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova — Journal of S.S. Korsakov Neurology and Psychiatry*, 3, 51–54 [in Russian].