

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ИНСУЛЬТ

*Тешаева Малика Кахрамановна**РШТЁИМ Бухарский филиал, невролог*

За последние 30 лет число людей с избыточным весом и ожирением в США удвоилось [4]. Ожирение резко увеличивает риск инсульта, и несколько групп предложили механизмы для объяснения этого явления. Первый механизм заключается в снижении уровня цитокина, называемого адипонектином. Низкий уровень адипонектина может вызвать усиление воспаления, резистентность к инсулину и дегенерацию сосудов [5]. Savoroulos и коллеги показали, что цитокин резистин изменяется при ожирении. Резистин вызывает эндотелиальную дисфункцию, усиливая высвобождение эндотелина-1 [5]. Эндотелин-1 сужает кровеносные сосуды и связывает ожирение с гипертонией. Более того, группа Хишинума показала, что висцеральный жир увеличивает TNF- α . TNF- α действует на пути, которые инициируют соответствующие ответы на воспаление и некоторые другие, вызывающие апоптоз [5]. TNF- α в сочетании с лимфотоксином побуждает макрофаги прикрепляться к эндотелиальным клеткам и выходить из кровеносного сосуда путем диапедеза. Эти макрофаги поглощают патогены и выделяют воспалительные цитокины после ишемического повреждения. Кроме того, во время сосудистой хирургии сообщалось о явлении, известном как парадокс ожирения. Ожирение снижает риск послеоперационного инсульта по сравнению с риском, наблюдаемым у людей без ожирения [5]. Дальнейшая работа показала, что хотя ожирение повышает риск инсульта среди населения в целом, оно увеличивает выживаемость после инсульта. Две преобладающие теории об этом парадоксе — избыточный запас питательных веществ, доступный у людей с ожирением и избыточным весом после инсульта, а также активация рецепторов TNF- α в жировой ткани после инфаркта [5]. Активация рецепторов TNF- α может увеличить вероятность инсульта у лиц с ожирением, но она также обеспечивает большую нейропротекцию после инсульта. Это происходит потому, что известно, что TNF- α активирует пути апоптоза через рецептор фактора некроза ткани 1 (TNFR1) и нейропротекторные пути через рецептор фактора некроза ткани 2 (TNFR2) [3]. Кроме того, многие группы начали уделять внимание влиянию воспаления и врожденного иммунитета на диабет. На данный момент неясно, возникает ли воспаление до или после начала диабета. Специфические цитокины, такие как TNF- α , IL-6 и С-реактивный белок (CRP), повышены у пациентов с диабетом 2 типа по сравнению с контрольной группой без диабета [6]. TNF- α и IL-6 вызывают общие системные реакции, такие как лихорадка и

повышенная проницаемость сосудов, в то время как CRP является ключевым игроком в иммунитете, опосредованном комплементом. СРБ является основным блоком классического пути. СQ связывается с патогеном, а CR и CS расщепляют C4 и C2 с образованием конвертазы C4bC2a. Затем конвертаза помечает патоген для фагоцитоза, расщепляя C4 до C4b и C4a, что позволяет C4b связываться с мембраной. Другой врожденный иммунный ответ управляется толл-подобными рецепторами (TLR). TLR активируются LPS или липотейхоевой кислотой на клеточных мембранах или ДНК или РНК в эндосомах. TLR запускают специфичные для ядра изменения, которые часто приводят к повышенному высвобождению острофазовых реагентов [6]. Эти реагенты острой фазы полезны в ситуациях, когда иммунная система организма ослаблена инфекцией или после острой травмы. В течение более длительного периода времени эти реагенты становятся разрушительными для системной сосудистой системы и вызывают повреждение тканей по всему телу [6]. Это разрушение сосудистой системы способствует другим заболеваниям и травмам, таким как гипертония, цереброваскулярные заболевания, почечная недостаточность и ишемический инсульт [6, 7]. Повреждение опосредовано многочисленными провоспалительными путями. Передача сигналов вызывает усиленный окислительный стресс и токсическое накопление деградированных клеток, белков и молекул [6]. Хотя роль воспаления при диабете все еще изучается, важно учитывать, какие пути могут быть нацелены на лечение. Например, TNF- α индуцирует пути, которые приводят к повышению резистентности к инсулину во всем организме [7]. Резистентность к инсулину является сильным фактором риска ишемического инсульта [6]. Таким образом, нацеливание на пути TNF- α может быть полезным для предотвращения инсультов у пациентов с диабетом. В конечном счете, любая воспалительная травма сосудистой системы будет иметь большое влияние на сосудистую сеть головного мозга. Если воспалительные изменения диабета можно контролировать, это может значительно снизить частоту инсульта в этой популяции.

При просмотре литературы несколько воспалительных путей, по-видимому, постоянно активируются после ишемии, и их стоит изучить с помощью этой всеобъемлющей модели. Например, некоторые цитокины, высвобождаемые после ишемии, такие как IL-6, онкостатин M и цилиарный нейротрофический фактор, связываются с рецептором gp130 [1]. Эти цитокины вызывают усиление воспаления и рекрутирование иммунных клеток. Неудивительно, что эти же самые цитокины изменяются с возрастом и факторами метаболического синдрома [5, 2]. Как только рецептор gp130 активируется, он индуцирует нижестоящую янус-киназу 2 (JAK2) фосфорилирование остатка тирозина на STAT3. STAT3 уникален своей

способностью активировать разные гены в разных типах клеток [3]. Другим путем, который выглядит многообещающим, является активация TNF- α секреторной фосфолипазы A2 IIА (sPLA2 IIА). Активация sPLA2 IIА приводит к разрушению фосфатидилхолина в мембранах, а также к увеличению размера инфаркта, зависящего от воспаления [94]. Цитокин TNF- α специфически вызывает расширение эндотелия и диапедез макрофагов. Как упоминалось ранее, уровни TNF- α изменяются в зависимости от ожирения, возраста и других факторов метаболического синдрома. Наконец, протеинкиназа C (PKC) является хорошо известным модулятором воспалительных путей. PKC имеет 12 различных изоформ, многие из которых изменяются в зависимости от метаболического синдрома и возраста [5, 6]. Эти ответы иногда могут работать друг против друга в зависимости от того, какая изоформа PKC активна. PKC δ связан с нейротоксичностью, где PKC ϵ инициирует нейропротекцию [7]. Хотя многое еще предстоит узнать об инсульте, использование всеобъемлющей модели животных было полезным инструментом для трансляционных исследований других болезненных состояний и может оказаться полезным также для исследования ишемического инсульта. Это позволит исследователям выделить нейротоксические и нейропротекторные пути и выяснить, как они функционируют в зависимости от возраста и метаболического синдрома. Расширение терапевтических возможностей может увеличить выживаемость и восстановление после ишемического инсульта.

Литература:

1. Akhmedova, D. B. (2021). Tension headache-treated with amitriptyline-A. In International Multidisciplinary Scientific Conference on the Dialogue between sciences & arts, religion/march-april-91-92.
2. Akhmedova, D. B., & Xodjjeva, D. T. (2021). Analysis of the prevalence of headaches among the population in bukhara region. ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal, 11(3), 431-433.
3. Ходжиева, Д. Т., & Ахмедова, Д. Б. (2021). Гирудотерапия тарихи ва илмий асослари. Журнал "Медицина и инновации", (3), 143-146.
4. Дарсалия, В.; Мансури, С.; Ортсетер, Х.; Олверлинг, А.; Нозадзе Н.; Каппе, К.; Иверфельдт, К.; Трейси, LM; Гранквист, Н.; Сьёхольм, А.; и другие. Активация рецептора глюкагоноподобного пептида-1 снижает ишемическое повреждение головного мозга после инсульта у крыс с диабетом 2 типа. Клин. наук. (Лондон.) 2012 , 122
5. Вахтола, Э.; Лоухелайнен, М.; Форстен, Х.; Мерасто, С.; Райвио, Дж.; Кахейнен, П.; Кито, В.; Тикканен, И.; Левийоки, Дж.; Мерваала, Э. Сиртуин1-p53, forkhead box O3a, p38 и постинфарктное ремоделирование

сердца у крыс Гото-Какидзакис со спонтанным диабетом. Кардиоваск. Диабетол 2010 , 9 , 5.

6. Кумари, Р.; Уиллинг, Л.Б.; Патель, С.Д.; Баскервиль, Калифорния; Симпсон, И.А. Повышенная активность металлопротеазы-9 церебрального матрикса связана с нарушением восстановления у мышей db/db с диабетом после инсульта. Дж. Нейрохим. 2011 , 119 , 1029–1040.
7. Рис, Д.А.; Альколадо, Дж. К. Животные модели сахарного диабета. Диабет. Мед 2005 , 22 , 359–370.

