

МАРКАЗИЙ НЕРВ ТИЗИМИ ПЕРИНАТАЛ ШИКАСТЛАНИШИ БИОМАРКЕРЛАРИНИНГ ДИАГНОСТИК ВА ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ



Мамадалиев Абдурахмон Маматкулович, Алиев Мансур Абдухоликович, Мамадалиева Саодат Абдурахмоновна, Тилавкулов Муҳиддин Содикжон ўгли Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ТРАВМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Мамадалиев Абдурахмон Маматкулович, Алиев Мансур Абдухоликович, Мамадалиева Саодат Абдурахмоновна, Тилавкулов Муҳиддин Содикжон угли Самарқандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарқанд

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BIOMARKERS OF PERINATAL INJURY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Mamadaliyev Abdurakhmon Mamatkulovich, Aliev Mansur Abdukholikovich, Mamadaliyeva Saodat Abdurakhmonovna, Tilavkulov Mukhidin Sodikjon ugli Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: dr.mansoor1982@mail.ru

Резюме. Перинатал тиббиётда чақалоқлар бош мия тўқимаси ҳолатини баҳолашнинг кўп сонли усуллари бўлишига қарамасдан бош мия шикастланишининг эрта белгиларини аниқлаш замонавий тиббиётнинг жуда муҳим вазифаларидан бири бўлиб ҳисобланади. Марказий нерв системасининг (МНС) шикастланиши даражасини аниқлаш туғруқ вақтидаги краниоцеребрал травмалар, перинатал асфиксия, гипоксик-ишемик энцефалопатия ва интравентрикуляр қон қуйилишларида турли даражадаги усулларнинг натижаларини, шу билан биргаликда неврологик етишмовчиликлар ривожланиш хавфини баҳолашга имкон беради. МНС гипоксик травмаси асоратларини баҳолашда кенг қамровли биомаркерлар ўрганилади ва булар жумласига нейропротеинлар, кальций боғловчи оқсил, вазоактив моддалар, оксидатив стресс маркерлари, яллиғланиш медиаторлари киритилади. Маълумки бош мия шикастланишларида турли хил биологик суюқликларда қатор биомаркерларнинг концентрацияси ошади ва бу ҳолат туғруқ муддатига боғлиқ бўлмаган ҳолдаги шикастланишининг ифодаланиши даражаси билан корреляция қилинади. Шундай қилиб, ушбу мақолада болаларда бош миянинг шикастланишини аниқлашда биомаркерларнинг аҳамиятини баҳолашга қаратилган адабиётлар таҳлили келтирилмоқда.

Калим сўзлар: нейрон-специфик оқсиллар, биомаркерлар, перинатал гипоксия, туғруқ жараёни, краниоцеребрал травма.

Abstract. Despite the fact that in perinatal medicine there are many methods for assessing the state of the brain tissue of newborns, the identification of early signs of brain damage is one of the most important tasks of modern medicine. Determining the degree of damage to the central nervous system (CNS) makes it possible to evaluate the results of various methods of treating TBI during childbirth, perinatal asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy and intraventricular hemorrhages, as well as the risk of developing a neurological deficit. Complex biomarkers, including neuroproteins, calcium-binding protein, vasoactive substances, markers of oxidative stress, and inflammatory mediators, are being studied in assessing the complications of hypoxia and CNS injury. It is known that during brain injuries, the concentration of a number of biomarkers in various biological fluids increases, which correlates with the severity of the injury, regardless of the time of birth. Thus, this article presents an analysis of the literature aimed at assessing the significance of biomarkers in detecting brain damage in children.

Key words: neuron-specific proteins, biomarkers, perinatal hypoxia, birth TBI.

Туғруқ жараёнидаги краниоцеребрал баҳолашда кўплаб биомаркерлардан травмалар, инсулт ёки хомила дистресс фойдаланилади [31, 47, 59]. Шу туфайли бу синдромида бош мия шикастланиш оқибатларини патологиялардаги беморларнинг клиник ҳолати ва

кондаги биомаркерлар концентрацияси ўртасидаги корреляцион алоқа баҳоланади [24, 36, 41, 51]. Неонатологияда бу масала катта аҳамиятга эга, чунки бош мия шикастланиши ташхиси акушерлик анамнези маълумотларига, тегишли клиник белгиларга, асбоб-ускуналар ва лаборатория текшириш маълумотларига асосланиб қўйилади. Ҳозирги вақтда бош миянинг гипоксик шикастланишини ташхислашда кўплаб диагностика усуллари мавжуд, шулардан энг кўп фойдаланиладиган текшириш усулларига электроэнцефалография (ЭЭГ), ультратовушли сканерлаш (УТС) ва магнит-резонансли томография (МРТ) текшириш усуллари киради. Марказий асаб тизими шикастланишларини эрта босқичда текшириш гипоксиянинг кечки давридаги натижаларини баҳолашга имкон беради [32]. Шундай қилиб, барча клиник ва асбоб-ускуналар билан текширишни имкони бўлмаган даврдаёқ МНС шикастланишини бевосита кўрсатадиган янги маркерларни аниқлаш, даволаш усулини тўғри танлаш ва рационал терапия ўтказиш учун жуда муҳимдир. Кардиотокография маълумотларига асосланган, кейинчалик чақалоқларда Апгар шкаласи ва қоннинг кислота-асос ҳолати билан тасдиқланмаган “сохта-мусбат” диагностика турлари ҳам ҳозирги вақтда ўз долзарблигини йўқотгани йўқ.

Охирги 20 йил давомида бош миянинг шикастланиш биомаркерларидан ўтказилган краниоцеребрал травма оқибатларини прогноз (башорат) қилиш учун фойдаланилган [28, 34]. Чақалоқларда “асфиксия” диагнози билан бош мияга қон қуйилиш ва унинг тўқималарини зарарланишида кечадиган патофизиологик ўзгаришларни инобатга олган ҳолда охирги йиллар давомида нейропротеинлар, кальций боғловчи оксил, вазоактив моддалар, оксидатил-стресс маркерлари ва яллиғланиш медиаторлари каби биомаркерлар батафсил ўрганилган [21]. Бош мия шикастланишлари оқибатларини эрта баҳолаш учун ушбу маркерлардан фойдаланиш мақсадга мувофиқлиги шубҳасизлигига қарамадан, уларни клиник амалиётда, у ёки бу клиник ҳолатларда қўллаш бўйича тавсияномалар ишлаб чиқилмаганлиги, ҳамда аниқ референс кўрсаткичларнинг йўқлиги уларнинг кенг қўлланилишини чеклайди. Организм турли тўқималарининг шикастланиш биомаркерларидан охирги ўн йилликларда клиник амалиётнинг турли йўналишларида фойдаланиб келинади. “Альцгеймер касаллиги” билан касалланган катта ёшли одамларда бош миянинг шикастланганлигини баҳолашда β-амилоид ва τ-протеин миқдорини аниқлаш ёки амилоид йиғилган ўчоқларни аниқлаш учун позитрон-эмиссион томография (ПЭТ) текширувидан

фойдаланилади [14, 35]. Ўткир коронар синдромда миокарднинг шикастланиш маркерлари сифатида Тропонин Т ва I текширилади [2]. Ушбу мақоламизда бош миянинг шикастланишини кўрсатувчи биомаркерлари, хусусан клиник ва перинатал тиббиётда фойдаланиладиган биомаркерлар учун мос бўлган асосий мезонлар ёритиб берилади. Туғруқ вақтида ҳомила ҳолатини баҳолаш кардиотокография ва инвазив диагностика усуллари ёрдамида ўтказилади. Ҳомила ҳолатини ёмонлашиши билан боғлиқ “сохта-мусбат” ташхислар кўплигини ҳисобга олган ҳолда, кесар кесиш операциясини ўтказиш учун, ҳомила марказий нерв системаси ва унинг шикастланиш даражасини специфик биомаркерлар ёрдамида тасаввур қилиш зарур.

Ҳозирги вақтда МНСнинг оғир даражадаги шикастланишларидаги маълум маркерларнинг референс кўрсаткичлари аниқланган, бироқ ҳомиланинг туғруқ вақтидаги дистресси билан ҳомила инструментал мониторинги ва чақалоқлар ҳолатини Апгар шкаласи бўйича, клиник-неврологик ҳамда нейрорентгенологик жиҳатдан баҳолаш маълумотларининг ўзаро алоқадор кўрсаткичларига етарлича аниқлик киритилмаган.

Чақалоқлар янги туғилган вақтда кардиотокографияда аниқланган турли патологик паттернлар ва ацидознинг йўқлиги ҳолатида гипоксиянинг кечки даврдаги оқибатларини олдиндан айта олиш учун киндик қонидан МНСнинг шикастланиш маркерларини текшириш нисбатан фойдали эканлигини қайд этиш лозим.

Бош миянинг перинатал шикастланиш биомаркерларини текшириш шуни кўрсатадики, мия тўқимаси шикастлангандан сўнг зарарланиш даражаси ва бош миядаги жойлашган жойини олдиндан аниқлаш мумкин.

Ҳомила ҳолатини интранатал кузатишда анъанавий текшириш усуллари ва кўрсатилган биомаркерлар билан биргалликда баҳолаш бош миянинг гипоксик травмасини нисбатан аниқ башорат қилишга имкон яратади.

Чақалоқларда бош миянинг перинатал шикастланишларини аниқлаш учун қўлланиладиган биомаркерлар. Ҳозирги вақтда бош миянинг перинатал шикастланиши ташхиси клиник, инструментал ва лаборатор текшириш хулосалари асосида қўйилади [39, 42]. Травманинг нохуш оқибатларини олдини олишда эрта диагностика қилиш ва даволашни эрта бошлаш катта аҳамиятга эга. Касалликнинг клиник белгилари тўлиқ юзага чиқмасдан бош мия шикастланиш биомаркерларини аниқлашнинг имкони бор.

Вақтидан ўтиб туғилган чақалоқлардаги перинатал асфиксия (ПА), гипоксик ишемик энцефалопатия (ГИЭ) ва мударатига етмай туғилган

чақалоқлардаги бош мия қоринчаларига қон қуйилиши туфайли бош мия шикастланишининг потенциал маркерлари қуйида келтирилган қатор оқсил молекулаларига бўлинади.

S100B. S100B астроцитлар томонидан, шунингдек, МНС дан ташқарида ҳам синтезланадиган кальций-боғловчи оқсиллар оиласига тегишли. У нейроннинг ўсиши ва кальций миқдорини бошқаришда қатнашади, клиник амалиётда эса асосан меланома онкомаркери сифатида фойдаланилади. S100B кўплаб биологик суяқликлар (церебро-спинал суяқлик, қон, сийдик, амнион суяқлиги, сўлак ва сут) таркибида аниқланади [30]. МНС (глиал хужайралар, нейронлар) да юқори концентрацияда, хужайрадан ташқари муҳитда эса нисбатан кам миқдорда учрайди [20, 46]. S100B нейронал гемостази сақлашда қатнашади. 10-9 мол/л концентрацияда нейритларнинг ўсишини стимуллади ва нейронларнинг яшовчанлигини оширади, 10-6 мол/л концентрацияда яллиғланиш цитокинлари экспрессиясини стимуллади ва апоптозни индуцирлайди.

ПА, ГИЭ ва бош мия қоринчаларига қон қуйилиши туфайли ривожланган бош миянинг перинатал шикастланишларида [10], соғлом чақалоқларда бош миянинг физиологик ривожланишида, шунингдек, ҳомиладорлар, юқори хавф гуруҳига кирувчилар ва чақалоқларни доридармонлар билан даволашнинг ножўя таъсирларини баҳолашда биологик суяқликлар таркибидаги S100B миқдорини аниқлаш зарурий маълумотни бера олади.

Активин А. Бу биомаркер ўсишнинг β-трансформацияловчи омиллари оиласига тааллуқли бўлиб, нейронларнинг дифференциацияси ва пролиферациясини ҳам бошқаради. Охирги бир неча йилда турли биологик суяқликлар (церебро-спинал суяқлик, кўкрак сути, сийдик) таркибидаги активин-А концентрациясини аниқлашнинг имкони пайдо бўлди [22]. Бош мия шикастланиши билан кечувчи турли клиник ҳолатлар (перинатал асфиксия, гипоксик ишемик энцефалопатия, бош мия қоринчаларига қон қуйилиши) ва ҳомиладорларни доридармонлар билан даволашнинг ножўя таъсирларини аниқлашда активин А концентрациясини текшириш керакли маълумотларни беради [53]. Мисол учун активин А концентрациясини аниқлаш, ҳомиладорлик даврида антидепрессантлардан фойдаланилганда, уларнинг ҳомила МНС ривожланиши ва вазифасига таъсирини баҳолаш имконини беради [8]. Хайвонларда ўтказилган экспериментал текширувларда активин А нинг гипоксия туфайли бош мия шикастланишидан кейинги нейропротекция ва регенератив жараёнларга бевосита иштирок этиши исботланган [17]. Ҳозирги кунда бош мия шикастланишларида активин А концентрацияси ва МРТ текшируви ху-

лосалари, шу билан биргаликда даволашнинг эрта ва кечки даврлардаги натижалари ўртасидаги алоқа ҳақида маълумотлар кам. Активин А нинг чақалоқлар ва катта ёшли болаларда турли миқдорда ишлаб чиқарилиши, унинг МНС ривожланишида трофик омил сифатида иштирок этиши мумкинлигини кўрсатади.

Вақтига етиб туғилган перинатал асфиксия туфайли гипоксик ишемик энцефалопатия кузатилган чақалоқларнинг церебро-спинал суяқлиги таркибидаги активин А концентрацияси, гипоксик-ишемик энцефалопатия кузатилмаган чақалоқларникидан юқори бўлади. Бошқа текширувларда вақтига етиб туғилган чақалоқлардаги активин А концентрацияси фетал циркуляциянинг бузилиши ва гипоксия даражасига ижобий корреляция бўлиши кўрсатилган. Сўнги йиллардаги текширувларда чақалоқлар сийдигидаги активин А даражаси гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланиш даражасига боғлиқлиги ўрганилган [23]. Бу текширув хулосаларига кўра, сийдикдаги активин А даражаси >0,08 нг/л бўлиши ўртача ёки оғир даражадаги гипоксик ишемик энцефалопатияни 83,3% сезгирликда ва 100% спецификликда олдиндан айтишга имкон беради.

Адреномедуллин. Адреномедуллин (АМ) кальцитонин гени билан боғланган оқсиллар оиласига киради ва биринчи марта феохромоцитомга билан касалланган беморда аниқланган. У гипоксия ва яллиғланиш жараёнларида иштирок этади. Интерлейкин-1β таъсирида ишлаб чиқарилади ҳамда неоваскуляризация жараёнида ўсиш факторлари ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради [21]. У МНС да нейрон ва қон-томир эндотелийсидан ишлаб чиқарилади. Эндотелий хужайраларидан NO (азот II оксиди) чиқишини стимуллаш орқали қон томирларни кенгайтирувчи таъсир кўрсатади. Нейронал гемостази кўллаб қувватлаш ва апоптозни ингибирлашга иштирок этиши ҳақида маълумотлар мавжуд. Шунингдек АМ нинг ҳомила ва чақалоқлардаги ишемия вақтида юрак-қон томир тизимининг реперфузион шикастланишидаги аҳамияти ўрганилмоқда. Унинг қондаги, церебро-спинал суяқликдаги, амнион суяқлигидаги миқдорини аниқлаш ПЕ, ГИЭ, мия қоринчаларига қон қуйилиши, ҳомила ўсиши тўхташ синдромида ҳомила ёки чақалоқлардаги бош миянинг ўткир ва сурункали шикастланишлари ҳақида маълумот беради [44]. Ҳомиланинг сурункали гипоксияси ва ҳомила ўсиш тўхташи синдромида АМ нинг концентрацияси ўлчанади, шу билан биргаликда даволашнинг эффективлигини баҳолаш учун фойдаланилади [7]. П. Флорио ва ҳаммуаллифлари (2008) томонидан туғма юрак нуқсонини билан туғилган чақалоқлардаги

кардиохирургия амалиёти вақтида, сунъий қон айланиш аппаратидан фойдаланилганда, бўлиши мумкин бўлган МНСнинг шикастланишини баҳолаш учун АМ концентрациясини ўлчаш билан боғлиқ илмий текширув ўтказилган. Шуни таъкидлаш керакки, адреномедуллин концентрацияси билан бош мия шикастланиши даражаларининг МРТ кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқлиги охиригача ўрганилмаган. Шунингдек, чақалоқлар ва катта ёшдаги болалардаги адреномедуллин миқдорининг референс кўрсаткичлари аниқланмаган. Гестацион ёш ёки жинс билан адреномедуллин концентрацияси ўртасидаги алоқалар ҳақида маълумотлар ҳам етарли эмас.

Нейроспецифик энোлаза. Нейроспецифик энолаза (НСЭ) – гликолиз учун зарур бўлган энолаза ферментининг изомери. Ҳозирги вақтда НСЭ нейронлар шикастланишининг ўзига хос лаборатор белгиларидан бири сифатида қаралади ва марказий нерв тизимининг дифференциация даражасини аниқлаш учун хизмат қилади (НСЭ нейронлар дифференциациясининг нисбатан кеч босқичларида, синаптогенез бошланиши билан яъни ҳомиладорликнинг 22-ҳафтасидан кейин аниқланади). НСЭ нейроэндокрин ўсмалар ва нерв тўқимаси шикастланишининг специфик зардоб маркери ҳисобланади [56].

Нейроспецифик энолаза нерв тўқимаси шикастланишининг асосий оксил маркери ҳисобланади. НСЭ марказий нерв тўқимаси хужайраларининг хужайра ичи ферменти ҳисобланади. Нейроэндокрин келиб чиқишга эга хужайраларда мавжуд ва ҳозирги вақтда аниқланишича барча дифференциациялашган нейронларнинг умумий, ягона маркер ҳисобланади. Невр тўқимасининг зарарланиши билан кечувчи патологик жараёнларда бу оксилнинг церебро-спинал суюқликда ёки қон зардобида сифат ва миқдорий жиҳатдан аниқланиши, нейронлар шикастланиш даражаси ва гематоэнцефалитик тўсиқ бутунлиги бузилиши тўғрисида қимматли маълумотлар беради [9, 13, 33, 48].

Цитоплазма ичи гликолитик энолаза ферментининг нейронга хос шакли нейрон ва нейроэндокрин хужайра цитоплазмасида ишлаб чиқарилади [7, 44]. У инсульт, краниоцеребрал травма, перинатал энцефалопатия, гипоксик-ишемик энцефалопатиядан кейинги нерв тўқимаси шикастланиши ёки гематоэнцефалит тўсиқ ўтказувчанлигининг бузилишида қон ва церебро-спинал суюқлик таркибида аниқланади [25, 27]. НСЭ чақалоқлар бош мия травмалари ва асфиксия билан туғилганлар учун истиқболли биомаркер бўлишига қарамасдан, унинг эритроцитлар мембранасига экспрессияси

туфайли юзага келувчи гемолиз жараёни ундан фойдаланишни чеклайди. Ҳозирги вақтда НСЭ концентрацияси ва бош мия шикастланиши даражаларининг МСКТ, МРТ кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцияси тўлиқ ўрганилмаган.

Муддатига етиб туғилган чақалоқлар қонидаги НСЭ миқдорининг ошиши назорат гуруҳига кирувчи чақалоқларнинг натижалари билан таққослангани адабиётларда қайд қилинган. Бундан ташқари, НСЭ нинг юқори миқдорда бўлиши ушбу гуруҳга кирувчи чақалоқлардаги салбий оқибатлар билан боғлиқлиги кўрсатилган [12]. Бошқа текширувларда НСЭ миқдори билан гипоксик-ишемик энцефалопатия ўртасидаги боғлиқлик аниқланмаган [43]. Ўз навбатида Роса ва ҳаммуаллифлари туғилгандан кейинги ва 2 ёшли болалардаги неврологик текширувларнинг НСЭ билан аниқ боғлиқлик борлигини исботлашган.

Оксидланиш стресси маркерлари. Оксидланиш стресси ҳомила ва чақалоқлар касалликлари патогенезида асосий аҳамият касб этади [11, 45]. Муддатига етмай туғилган чақалоқларда антиоксидант тизим тўлиқ шаклланимаган бўлади. Бундай ҳолда эркин радикаллар таъсирига қарши таъсир қилиш имкони бўлмайди ва хужайра, тўқима ҳамда органларнинг шикастланиши учун қулай шароит пайдо бўлади. Эритроцитлар таркибида кислород концентрацияси юқорилиги ва темир сақловчи гем моддасининг борлиги туфайли улар эркин радикалларнинг шикастловчи таъсирига сезгир ҳисобланади. Бу муддатига етмай туғилган чақалоқларда гипоксияга жавобан анемия ривожланиши сабабларидан биридир.

С. Перроне ва ҳаммуаллифлар (2012) перинатал даврда ҳомиладорлик ҳамда эрта неонатал даврнинг асоратли кечиши билан оксидланиш стресси даражасини ўзаро алоқасини кўрсатиб беришган. Шундай қилиб, турли биологик суюқликлар таркибидаги оксидланиш стресси маркерлари концентрациясини аниқлаш ва оксидланиш стресси маркерлари миқдори билан бош мия шикастланиши даражаларининг МСКТ, МРТ кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцияни аниқлаш муҳим ҳисобланади.

Глиал фибрилляр кислотали оксил (G-FAP) Глиал фибрилляр кислотали оксил нерв тўқимаси шикастланиши ва нейроглиоз жараёнида тез ажралиб чиқади. Унинг қон зардобидаги концентрацияси инсультдан сўнг, бош миянинг ишемик шикастланиш даражасига мос равишда ошиб боради. Бундан ташқари, перинатал асфиксия кузатилган болаларда G-FAP нинг концентрацияси, соғлом болаларга нисбатан юқори бўлади. G-FAP дан биомаркер сифатида чақалоқлардаги гипоксик ишемик энцефалопатияни аниқлаш, шунингдек, неонатал

гипотермиядан фойдаланилганда МНС ҳолатини мониторинг қилишда фойдаланилади [19]. Чақалоқлардаги гипоксик ишемик энцефалопатия оқибатларидаги неврологик бузилишларнинг диагностикасида G-FAP ни аниқлаш барча клиник кўрсаткичларга нисбатан устунроқ эканлигини айтиш мумкин. Кейинги илмий изланишларда G-FAP билан неврологик етишмовчиликлар ҳамда бош мия шикастланишларининг МРТ маълумотлари ўртасидаги алоқани аниқлаш ва кечки оқибатларни баҳолаш зарур.

Гемооксигеназа-1. Гемооксигеназа-1 (НО-1) гем деградацияси тезлигини чеклайдиган фермент бўлиб, темирнинг эквимолляр миқдори, углерод ИИ оксиди ва биливердин таъсирида ишлаб чиқарилади, сўнгра, биливердинредуктаза ферменти таъсирида билирубин ҳосил қилади [58]. НО-1 индукцияланувчи фермент изоформаси ҳисобланади. У турли патологик ҳолатларда, шу билан биргаликда перинатал даврда ҳам синтезланиши мумкин [4, 5, 15, 18, 55]. Перинатал ишемик энцефалопатияда НО-1 синтезининг ошиши унинг химоя функцияси билан боғлиқ ҳисобланади [57]. У антиоксидант, яллиғланишга ва апоптозга қарши таъсир кўрсатади [26]. Турли биологик суюқликлар таркибидаги НО-1 концентрациясини ўрганиш келажакда плацентация жараёнидаги томирлар тўри ривожланиши, асоратланган ҳомиладорлик патогенези ва вақтидан олдинги туғруқда НО-тизим муҳим рол ўйнашини тахмин қилишга асос ҳисобланади [37]. Шундай қилиб, келажакда перинатал асфиксия, гипоксик ишемик энцефалопатия ва бош мия қоринчаларига қон қуйилиши вақтида НО-1 даражасини ўзгаришларини ўрганишга бағишланган илмий изланишларни олиб бориш, шунингдек, НО-1 концентрацияси ва бош мия шикастланиш даражасининг МРТ маълумотлари ўртасидаги алоқани баҳолаш зарур.

МикроРНК. МикроРНКлар ўзида тахминан 22 та нуклеотид сақловчи кичик кодланмаган РНК молекулаларидир [1]. РНК нинг бу фрагментлари матрикс (мРНК) трансляцияси ва кейинги оксил синтезини ингибирлаш йўли билан генлар экспрессиясини бошқаради. Шундай қилиб, микроРНК хужайраларнинг пролиферацияси, дифференциацияси, метаболизми ва биологик хужайралар ўлимида иштирок этади [6].

А. Луней ва ҳаммуаллифлари (2015) маълумотларига кўра, перинатал асфиксия ва ГИЭ билан туғилган чақалоқлардаги микро-РНК374а (миР-374а) концентрацияси соғлом болалардагига нисбатан кам эканлиги аниқланган. Унинг камайишига олиб келадиган сабаблар охиригача ўрганилмаган ҳамда полимераза занжир реакцияси усулида аниқланган микроРНК нинг референс миқдорларига ҳозиргача аниқлик

киритилмаган [38]. Ҳомиладорлар қонидаги мРНК миқдорини аниқлаш, ҳомила гипоксияси вақтида унинг миқдори ошишини кўрсатади.

Хулоса. Ҳозирги вақтда биомаркерлар МНСнинг ривожланиши, фаолияти ва зарарланишини ҳисобга оладиган кўрсаткичлар сифатида кейинги тадқиқотларнинг муҳим объектига айланиши тобора аниқ бўлиб бормоқда. Аммо шуни ҳисобга олиш керакки, биомаркерларни турли анализатор тизимлари ва усуллари (ELISA, хемилюминесценс, газ хроматографияси ва бошқалар) ёрдамида аниқлаш мумкин, уларнинг ҳар бири битта бемор учун турли натижаларни кўрсатиши мумкин. Бундан ташқари, ҳар хил биологик муҳитда, шунингдек, ҳомиладорлик ёши, жинси, туғилиш паритети билан боғлиқ бўлган ҳар бир биомаркер учун референс қийматлари ҳали тўлиқ аниқланмаган [52]. Шунингдек, туғруқ вақтида асфиксия ҳолати кузатилмаган чақалоқлар дистрессидида МНСнинг ҳолатини баҳолайдиган маълумотлар йўқ. Туғруқ пайтида кардиотокография маълумотларига қараб МНС нинг кечки даврдаги шикастланишларини башорат қилиш кесар кесиш операциясини ўтказиш масаласини ўз вақтида ҳал қилиш имконини беради. Тадқиқотнинг яна бир муҳим йўналиши - бу диагностиканинг "олтин стандарти" бўлган кўпроқ вақт талаб қиладиган ва қимматли тадқиқот усуллари (МРТ) ёрдамида аниқланган мия шикастланишининг прогнози сифатида биомаркер даражасини баҳолаш ҳисобланади. S100В ва активин А мия шикастланишини аниқлаш ва унинг оқибатларини баҳолаш учун энг ишончли ва истикболли биомаркерлардир [3, 40, 49]. Биомаркерларни тиббиётда қўллашнинг асосий афзалликлари – текширишнинг осонлиги, аниқлаш қийматининг арзонлиги билан биргаликда бу усулнинг юқори самарадорлиги, инсонга зарарли таъсир қилмасдан сийдик ва сўлак каби биологик суюқликлардан аниқлаш имконининг борлиги, узоқ вақт мониторинг қилиш ва қисқа вақтда натижаларни олиш имкониятининг мавжудлиги ҳисобланади.

Перинатал асфиксия билан туғилган чақалоқларда ўтказиладиган терапиянинг натижаларини баҳолаш мақсадида биомаркерларни ўрганиш истикболли йўналишлардан бири ҳисобланади [3, 16]. Юқорида санаб ўтилган барча биологик фаол моддалар турли патофизиологик жараёнларда иштирок этади ҳамда турли даволаш усулларининг самарадорлигини баҳолашда ижобий аҳамиятга эга. А. Роса ва ҳаммуаллифларга кўра (2012), перинатал асфиксия ва гипоксик ишемик энцефалопатия кузатиган чақалоқларда гипотермия ўтказилишини мониторинг қилиш вақтидаги

кўрсаткичлар шуни кўрсатадики, ёмон неврологик натижалар ҳамда эрта неонатал ўлим билан биомаркерлар концентрацияси ўзаро корреляция бўлади [50]. Кейинги тадқиқотларда биомаркерлар нафақат гипотермия ўтказилаётган чақалоклар ҳолатини мониторинг қилиш, балки бошқа турдаги даволаш усулларининг натижаларини баҳолаш мақсадида ҳам фойдаланиш, аҳамиятини баҳолаш мақсадга мувофиқ.

Хулоса ўрнида перинатал шикастланишларда МНСнинг ҳолатини комплекс баҳолаш панелини тузиш, нейронлар ўлими, нерв импульсларининг нейронларо ўтказувчанлиги ва бош мия когнитив вазифасининг бузилишини бевосита ифодаловчи маркерларнинг беморлардаги клиник-неврологик ва нейрорентгенологик текширувлар хулосалари билан боғлиқлигини ўрганиш долзарб аҳамият касб этади.

Адабиётлар:

1. Ambros V. microRNAs: tiny regulators with great potential. *Cell*. 2001; 107: 823–6.
2. Apple F.S., Jesse R.L., Newby L.K., et al. National Academy of Clinical Biochemistry; IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007; 115: e352–5.
3. Atzori L., Antonucci R., Barberini L., et al. ¹H NMR-based metabolomic analysis of urine from pre-term and term neonates. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011; 3: 1005–12.
4. Bainbridge S.A., Smith G.N. HO in pregnancy. *Free Radic Biol Med*. 2005; 38: 979–88.
5. Barber A., Robson S.C., Myatt L., et al. Heme oxygenase expression in human placenta and placental bed: reduced expression of placenta endothelial HO-2 in preeclampsia and fetal growth restriction. *FASEB J*. 2001; 15: 1158–68.
6. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004; 116: 281–97.
7. Basile A.M., Fusi C., Conti A.A., et al. S-100 protein and neuron specific enolase as markers of sub-clinical cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study. *Eur Neurol*. 2001; 45: 151–9.
8. Bellissima V., Visser G.H., Ververs T.F., et al. Antenatal maternal antidepressants drugs affect activin A concentrations in maternal blood, in amniotic fluid and in fetal cord blood. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24: 31–4.

9. Berezin V.A., Belik Ya. V. Специфические белки нервной ткани /- Киев : Наукова думка, 1990. — С. 264.
10. Blennow M., Savman K., Ilves P., et al. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr*. 2001; 90: 1171–5.
11. Bracci R., Perrone S., Buonocore G. The timing of neonatal brain damage. *Biol Neonate*. 2006; 90: 145–55.
12. Celtik C., Acunas B., Oner E., et al. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic encephalopathy. *Brain Dev*. 2004; 26: 398–402.
13. Chekhonin V.P., Gurina O. I, Ryabukhin I. A. Иммуноферментный анализ нейронспецифической енолазы на основе моноклональных антител в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при невропсихических заболеваниях / [и др.] // *Рос. психиатр. журн.* — 2000. — № 4. — С. 15–19.
14. Cullen V.C., Fredenburg R.A., Evans C., et al. Development and advanced validation of an optimized method for the quantitation of Ab42 in human cerebrospinal fluid. *AAPS J*. 2012; 14: 510–8.
15. Denschlag D., Marculescu R., Unfried G., et al. The size of a microsatellite polymorphism of the haem oxygenase 1 gene is associated with idiopathic recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod*. 2004; 10: 211–4.
16. Dessi A., Atzori L., Noto A., et al. Metabolomics in newborns with intrauterine growth retardation (IUGR): urine reveals markers of metabolic syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24: 35–9.
17. Di Iorio R., Marinoni E., Lituania M., et al. Adrenomedullin creases in term asphyxiated newborns developing intraventricular hemorrhage. *Clin Biochem*. 2004; 37: 1112–6.
18. Eide I.P., Isaksen C.V., Salvesen K.A., et al. Decidual expression and maternal serum levels of heme oxygenase 1 are increased in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; 87: 272–9.
19. Ennen C.S., Huisman T.A., Savage W.J., et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with whole-body cooling. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205: 251–7.
20. Ferri G.L., Probert L., Cocchia D., et al. Evidence for the presence of S-100 protein in the glial component of the human enteric nervous system. *Nature*. 1986; 297: 409–10.
21. Florio P., Abella R., Marinoni E., et al. Biochemical markers of perinatal brain damage. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010; 2: 47–72.
22. Florio P., Frigiola A., Battista R., et al. Activin A in asphyxiated full term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2010; 2: 36–42.

23. Florio P., Frigiola A., Battista R., et al. Activin A in asphyxiated full-term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Front. Biosci.* 2010; 2: 36–42.
24. Foerch C., Singer O.C., Neumann-Haefelin T., et al. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol.* 2005; 62: 1130–4.
25. Fogel W., Krieger D., Veith M., et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med.* 1997; 25: 1133–8.
26. Fujita T., Toda K., Karimova A., et al. Paradoxical rescue from ischemic lung injury by inhaled carbon monoxide driven by derepression of fibrinolysis. *Nat Med.* 2001; 7: 598–604.
27. Garcia-Alix A., Cabanas F., Pellicer A., et al. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics.* 1994; 93: 234–40.
28. Gazzolo D., Abella R., Frigiola A., et al. Neuromarkers and unconventional biological fluids. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23: 66–9.
29. Gazzolo D., Frigiola A., Bashir M., et al. Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *PLoS One.* 2009; 4: e4298.
30. Gazzolo D., Michetti F. Perinatal S100B protein assessment in human unconventional biological fluids: a minireview and new perspectives. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2010; 2010: 703563.
31. Hayakata T., Shiozaki T., Tasaki O., et al. Changes in CSF S100B and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock.* 2004; 22: 102–7.
32. Hellstrom-Westas L., Rosen I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006; 11: 503–11.
33. Karyakina G. M., Nadezhkina M. V., Hinko M. A. Нейронспецифическая енолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах // *Неврол. вестн.* — 2007. — Т. 39, № 1. — С. 41–44. 6
34. Kochanek P.M., Berger R.P., Bayir H., et al. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: diagnosis, prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making. *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14: 135–41.
35. Koo J., Byun Y. Current status of PET-imaging probes of beta-amyloid plaques. *Arch Pharm Res* 2013; 36 (10): 1178–84.
36. Kovcsdi E., Luckl J., Bukovics P., et al. Up-date on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir (Wien).* 2010; 152: 1–17.
37. Li Volti G., Galvano F., Frigiola A., et al. Potential immunoregulatory role of heme oxygenase-1 in human milk: a combined biochemical and molecular modeling approach. *J Nutr Biochem.* 2010; 21: 865–71.
38. Looney A.M., et al. Down-regulation of umbilical cord blood levels of miR-374a in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J. Pediatr.* 2015; 167: 269–73.
39. Low J.A., Lindsay B.G., Derrick E.J. Threshold of metabolic acidosis-associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;
40. Michetti F., Corvino V., Geloso M.C., et al. The S100B protein in biological fluids: more than a life-long biomarker of brain distress. *J Neurochem.* 2012; 120: 644–59.
41. Moritz S., Schmidt C., Bucher M., et al. Neuromonitoring in carotid surgery: are the results obtained in awake patients transferable to patients under sevoflurane/fentanyl anesthesia? *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010; 22: 21–31.
42. Mulligan J.C., Painter M.J., O'Donoghue P.A., et al. Neonatal asphyxia II. Neonatal mortality and long-term sequelae. *J Pediatr.* 1980; 96: 903–7.
43. Nagdyman N., Komen W., Ko H., et al. Early biochemical indicators of hypoxic ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001; 49: 502–6.
44. Pahlman S., Esscher T., Bergvall P., Odelstad L. Purification and characterization of human neuron-specific enolase: radioimmunoassay development. *Tumour Biol.* 1984; 5: 127–39.
45. Perrone S., Tataranno M.L., Stazzoni G., Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in fetal and neonatal diseases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 2575–8.
46. Pham N., Fazio V., Cucullo L., et al. Extracranial sources of S100B do not affect serum levels. *PLoS One.* 2010; 5 (9). 47: 954–6.
47. Pleines U.E., Morganti-Kossmann M.C., Rancan M., et al. S-100 beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2001; 18: 491–8.
48. Protein S100, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients / K. J. Lamers, P. Vos, M. M. Verbeek [et al.] // *Brain Res. Bull.* — 2003. — Vol. 15. — P. 261–264.
49. Risso F.M., Serpero L.D., Zimmermann L.J., et al. Urine S100 BB and A1B dimers are valuable predictors of adverse outcome in full-term asphyxiated infants. *Acta Paediatr.* 2013; 102 (10): e467.
50. Roka A., Kelen D., Halasz J., et al. Serum S100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia. *Acta Paediatr.* 2012; 101: 319–23

51. Sanchez-Pena P., Pereira A.R., Sourour N.A., et al. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit Care Med* 2008; 36: 2267–73.
52. Sannia A., Rizzo F.M., Zimmermann L.J., et al. S100B urine concentrations in late preterm infants are gestational age and gender dependent. *Clin Chim Acta*. 2013; 417: 31–4.
53. Sannia A., Zimmermann L.J., Gavilanes A.W., et al. Elevated activin A urine levels are predictors of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Acta Paediatr.* 2013; 102 (10). doi: 10.1111/apa.12332.
54. Serpero L.D., et al. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26 (S2): 44–9. Downloaded by [Federal State Institution] at 04:02 11 July 2016.
55. Shrestha Dangol D., Chen H.P. Role of hemeoxygenase-2 in pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004; 85: 44–6.
56. Singh H.V., Pandey A., Shrivastava A.K., Raizada A., Singh S.K., Singh N. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clin Chim Acta* 2013; 419: 136–138.
57. Tanaka Y., Maher J.M., Chen C., Klaassen C.D. Hepatic ischemia reperfusion induces renal heme oxygenase-1 via NF-E2-related factor 2 in rats and mice. *Mol Pharmacol*. 2007; 71: 817–25.
58. Tenhunen R., Marver H.S., Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1968; 61: 748–55.
59. Woertgen C., Rotherl R.D., Metz C., Brawanski A. Comparison of clinical, radiologic, and serum

marker as prognostic factors after severe head injury. *J Trauma*. 1999; 47: 1126–30.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ТРАВМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Мамадалиев А.М., Алиев М.А., Мамадалиева С.А.,
Тилавкулов М.С.

Резюме. Несмотря на то, что в перинатальной медицине существует множество методов оценки состояния мозговой ткани новорожденных, выявление ранних признаков поражения головного мозга является одной из важнейших задач современной медицины. Определение степени поражения центральной нервной системы (ЦНС) позволяет оценить результаты различных методов лечения врожденной черепно-мозговой травмы, перинатальной асфиксии, гипоксически-ишемической энцефалопатии и внутрижелудочкового кровоизлияния, а также риск развития неврологического дефицита. В оценке осложнений гипоксии и травмы ЦНС изучаются комплексные биомаркеры, в том числе нейропротеины, кальций-связывающий белок, вазоактивные вещества, маркеры оксидативного стресса, медиаторы воспаления. Известно, что при травмах головного мозга повышается концентрация ряда биомаркеров в различных биологических жидкостях, что коррелирует со степенью выраженности травмы независимо от времени рождения. Таким образом, в данной статье представлен анализ литературы, направленный на оценку значения биомаркеров в выявлении поражения головного мозга у детей.

Ключевые слова: нейрон-специфические белки, биомаркеры, перинатальная гипоксия, родовая краниоцеребральная травма.