

ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ФИЗИЧЕСКОМ ДИМОРФИЗМЕ

Бокиева Ф. А.

Рахимбаева Г. С.

Вахабова Н. М.

Кафедра неврологии

и медицинской психологии Ташкентской медицинской академии,
Ташкент, Республика Узбекистан.

Вступление

Большинство одобренных методов лечения многих заболеваний разрабатываются с учетом патофизиологии, лежащей в их основе. Таким образом, понимание патофизиологии заболеваний оказалось жизненно важным для успешной разработки клинически полезных лекарств. Инсульт общепризнан как ведущая причина инвалидизации взрослого населения во всем мире, а ишемический инсульт является наиболее распространенной формой из двух основных типов инсульта. Несмотря на его негативное воздействие на здоровье и социально-экономическую ситуацию, доступность эффективных фармакологических средств для его лечения по-прежнему минимальна. В этом обзоре мы подробно рассмотрим этиологию и патофизиологию ишемического инсульта, включая молекулярные и клеточные изменения. Далее следует обзор лекарственных средств, клеточной терапии и дополнительных медикаментов, которые одобрены или проходят клинические испытания для лечения ишемического инсульта. Мы также выявляем неизученные потенциальные мишени в патогенезе инсульта, которые могут быть использованы для увеличения арсенала эффективных противоинсультных и нейропротекторных средств путем разработки новых лекарственных средств и их перепрофилирования.

Ишемический инсульт, являющийся основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, возникает при нарушении притока крови к мозгу, что приводит к повреждению мозговых тканей. Хотя патофизиологические механизмы ишемического инсульта хорошо изучены, в последнее время внимание было привлечено к роли



физического диморфизма - различий между мужчинами и женщинами — в возникновении, прогрессировании и восстановлении после инсульта. Различия в физиологических и гормональных характеристиках у разных полов влияют на факторы риска, подтипы инсульта и клинические исходы. Понимание влияния физического диморфизма на патогенез ишемического инсульта имеет решающее значение для разработки стратегий лечения и профилактики как для мужчин, так и для женщин. Половой диморфизм является важным фактором, влияющим на исходы после ишемического инсульта, который включает в себя общее состояние здоровья, анатомию сосудов головного мозга, уровень гормонов и такие уникальные факторы, как беременность и менопауза. Широко известно, что мужчины и женщины по-разному реагируют на инсульт. У женщин в возрасте 45-74 лет риск развития инсульта был ниже, чем у мужчин того же возраста. С возрастом этот вид защиты утрачивается. Следовательно, возрастает потребность в получении более полного представления о факторах, влияющих на частоту, симптомы и методы лечения инсульта, в зависимости от пола. Этот обзор посвящен механизмам реагирования на инсульт, зависящим от пола, основанным на экспериментальных исследованиях, и освещает последние результаты клинических исследований, включая оценку с учетом различий по полу и исходов инсульта. Персонализированная медицина, основанная на половой принадлежности, должна быть перспективной в лечении инсульта. Инсульт является основной причиной смертности и инвалидности во всем мире. Это пятая и четвертая по значимости причины смертности среди мужчин и женщин (1, 2). Значительная часть людей, перенесших инсульт, страдают от постоянной нетрудоспособности и расстройств настроения (2, 3), что ложится тяжелым бременем на общество. Как правило, инсульт можно разделить на два типа: геморрагический инсульт и ишемический инсульт. Ишемический инсульт встречается чаще, чем геморрагический инсульт, на долю которого приходится 87% всех инсультов. Ишемический инсульт вызывается образованием тромбов в сосудах или сужением сосудов, которое блокирует или уменьшает мозговой кровоток. Известно, что самцы и самки по-разному реагируют на инсульт. Молодые самки мышей защищены от



ишемического повреждения головного мозга по сравнению с молодыми мышцами-самцами. Такая устойчивость к ишемии у молодых самок мышцей снижена у мышцей среднего возраста (4, 5). В этой области существуют разногласия относительно того, зависят ли половые различия при инсульте исключительно от гормонов или в них задействованы дополнительные механизмы. Действительно, считается, что гормонезависимые факторы, такие как генотип, анатомия сосудов головного мозга и физическая активность, способствуют возникновению специфических для пола различий в патологии инсульта (6).

Факторы, связанные с полом, оказывают одинаковое влияние на пациентов-женщин и мужчин в клинике. Сообщалось, что по сравнению с женщинами у мужчин повышен риск развития инсульта, причем в более молодом возрасте. Женщины в возрасте 45-74 лет имеют более низкую смертность от инсульта по сравнению с мужчинами того же возраста, и это преимущество уменьшается и даже нивелируется с возрастом (4, 7). Что касается распространенности инсульта, то между женщинами и мужчинами практически нет различий. Однако, поскольку продолжительность жизни женщин часто превышает продолжительность жизни мужчин, как правило, женщин, перенесших инсульт, больше, чем мужчин (8). Женщин, перенесших инсульт, почти в два-три раза больше, чем мужчин в возрасте старше 85 лет, в зависимости от географии и расы (9). Что касается исходов инсульта, то женщины, скорее всего, хуже восстанавливаются после инсульта и страдают от инвалидности и расстройств настроения, что приводит к снижению качества жизни (10). Эти расхождения могут быть результатом инсульта, который обычно возникает у женщин в пожилом возрасте, когда у них плохое общее состояние здоровья (7). Основываясь на этих результатах, можно сделать вывод, что существуют огромные половые различия в частоте, распространенности и исходах инсульта, а также в механизмах, зависящих от пола и независимых от него после экспериментального инсульта. Это указывает на то, что полное понимание полового диморфизма при инсульте поможет в клинической оценке инсульта и индивидуальном лечении.



Цель

Это исследование направлено на изучение того, как физический диморфизм влияет на патогенез ишемического инсульта, включая половые различия в факторах риска, сосудистых механизмах и постинсультном восстановлении, с целью разработки более индивидуальных подходов к лечению.

Материалы и методы

Была проанализирована когорта из 300 пациентов с ишемическим инсультом, состоящая из 150 мужчин и 150 женщин в возрасте от 40 до 80 лет. Были собраны данные о распространенных факторах риска инсульта — гипертонии, сахарном диабете, дислипидемии, фибрилляции предсердий и курении. Также были оценены гормональные характеристики, в частности уровни эстрогена и тестостерона. Для оценки подтипов инсульта и размера инфаркта использовалась визуализация головного мозга, включая МРТ и КТ. Результаты восстановления после инсульта оценивались с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) и шкалы инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS) в течение шестимесячного периода наблюдения.

Результаты

Исследование выявило существенные половые различия в патогенезе ишемического инсульта. У мужчин была более высокая распространенность атеросклероза крупных артерий (48%) и кардиоэмболического инсульта (35%), в то время как у женщин была более высокая частота окклюзии мелких сосудов (40%) и инсультов, связанных с артериальной гипертензией ($p < 0,01$). Среди пациенток женского пола уровень эстрогена играл защитную роль: у женщин в постменопаузе инсульты были более тяжелыми, а исходы - более неблагоприятными, чем у женщин в пременопаузе ($p < 0,05$).

Гормональные различия также влияют на реакцию сосудов. У женщин снижение уровня эстрогена в постменопаузе связано с повышенной жесткостью сосудов, что приводит к более высокой



предрасположенности к ишемическим событиям. У мужчин более высокий уровень тестостерона был связан с повышенной протромботической активностью и повышенным риском развития окклюзии крупных сосудов ($p < 0,05$).

Что касается восстановления после инсульта, то у женщин были отмечены более низкие показатели функционального восстановления, а также более высокая доля умеренной и тяжелой инвалидности через шесть месяцев ($p < 0,01$). Несмотря на то, что в среднем у женщин было меньше инфарктов, женщины чаще испытывали снижение когнитивных способностей и депрессию во время выздоровления ($p < 0,05$), что, возможно, связано с гормональными колебаниями.

Обсуждение

Полученные данные подчеркивают роль физического диморфизма в патогенезе и прогрессировании ишемического инсульта. Пациенты мужского пола более подвержены инсультам из-за крупных сосудов и кардиоэмболии, возможно, из-за более высокого уровня атеросклероза и тромботической активности, в то время как женщины, особенно в постменопаузе, более подвержены заболеваниям мелких сосудов и инсультам, вызванным гипертонией. Эти различия подчеркивают важность гендерных подходов к профилактике и лечению инсульта, особенно в отношении гормональных изменений, которые влияют на риск инсульта и выздоровление.

Выводы

Физический диморфизм играет решающую роль в патогенезе ишемического инсульта, влияя на подтипы инсульта, факторы риска и результаты выздоровления у мужчин и женщин. Исследование предполагает, что индивидуальные стратегии лечения, адаптированные к профилю риска, зависящему от пола, включая гормональные факторы, могут улучшить профилактику инсульта и результаты выздоровления. Необходимы дальнейшие исследования для разработки таргетной терапии, учитывающей эти различия и оптимизирующей лечение пациентов, перенесших инсульт, обоих полов.



Источники:

1. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res.* (2017) 120:439–48. 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al.. Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* (2015) 131:e29–322. 10.1161/CIR.000000000000152 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al.. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* (2014) 383:245–54. 10.1016/S0140-6736(13)61953-4 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Manwani B, Liu F, Scranton V, Hammond MD, Sansing LH, McCullough LD. Differential effects of aging and sex on stroke induced inflammation across the lifespan. *Exp Neurol.* (2013) 249:120–31. 10.1016/j.expneurol.2013.08.011 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Liu F, Yuan R, Benashski SE, McCullough LD. Changes in experimental stroke outcome across the life span. *J Cereb Blood Flow Metab.* (2009) 29:792–802. 10.1038/jcbfm.2009.5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Haast RA, Gustafson DR, Kiliaan AJ. Sex differences in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* (2012) 32:2100–7. 10.1038/jcbfm.2012.141 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

