UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS

КАЛЬЦИЕВО-ФОСФОРНЫЙ ДИСБАЛАНС В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Н.А.Латибжанов[1], Ф.К.Шермухамедова[2], Р.Б. Азизова[2]
[1] Кафедра неврологии Андижанский государственный медицинский институт
[2] Кафедра неврологии Ташкентский государственный медицинский университет

Аннотация:Инсульт является одной из ведущих причин инвалидизации взрослого населения. Инсульт остаётся одной из ведущих причин смертности в мире и развивается вследствие недостаточного кровоснабжения мозга.Более половины пациентов, перенесших инсульт, спустя 6 месяцев остаются зависимыми от посторонней помощи как минимум в одной повседневной деятельности. Ежегодно в мире регистрируется более 12 миллионов новых случаев инсульта, из которых около 65% составляют ишемические инсульты. У пациентов с симптоматическим стено-окклюзионным поражением сосудов риск повторного инсульта в течение 5 лет составляет не менее 10–15%. Таким образом, изучение патофизиологических изменений, происходящих при инсульте, имеет принципиальное значение для понимания механизмов заболевания и разработки перспективных направлений его управления и лечения.

Ключевые слова: ишемический инсульт; патофизиология инсульта; кальций-фосфорный гомеостаз; минеральный обмен; гиперфосфатемия; сосудистая кальцификация; эндотелиальная дисфункция; церебральная гемодинамика.

Annotatsiya: Insult katta yoshdagi aholi nogironligining yetakchi sabablaridan biridir. Insult dunyoda o‘limning asosiy sabablaridan biri bo‘lib qolmoqda va miyaning qon bilan yetarli darajada ta’minlanmasligi tufayli rivojlanadi.Insultni boshdan kechirgan bemorlarning yarmidan ko‘pi 6 oydan keyin hech bo‘lmaganda bitta kundalik faoliyatda tashqi yordamga qaram bo‘lib qolmoqda. Dunyoda har yili 12 milliondan ortiq yangi insult holatlari qayd etiladi, shundan 65% ga yaqini ishemik insultlardir. Tomirlarning simptomatik devor-okklyuzion shikastlanishi bo‘lgan bemorlarda 5-yil davomida insultning takrorlanish xavfi kamida 10-15% ni tashkil qiladi. Shunday qilib, insultda yuzaga keladigan patofiziologik o‘zgarishlarni o‘rganish kasallik mexanizmlarini tushunish va uni boshqarish hamda davolashning istiqbolli yo‘nalishlarini ishlab chiqish uchun asosiy ahamiyatga ega.

Kalit so‘zlar: ishemik insult; insult patofiziologiyasi; kalsiy-fosfor gomeostazi; mineral almashinuvi; giperfosfatemiya; qon tomir kalsifikatsiyasi; endotelial disfunksiya; serebral gemodinamika.

Abstract. Stroke is one of the leading causes of disability among adults and remains a major cause of mortality worldwide. It develops as a result of insufficient cerebral blood supply. More than half of stroke survivors remain dependent on assistance for at least one activity of daily living six months after the event. Globally, over 12 million new stroke cases are reported annually, of which approximately 65% are ischemic strokes. Patients with symptomatic steno-occlusive vascular disease have a recurrent stroke risk of at least 10–15% within five years. Therefore, studying the pathophysiological changes occurring during stroke is of fundamental importance for understanding disease mechanisms and for developing promising strategies for its management and treatment.

Key words: Ischemic stroke; Stroke pathophysiology; Calcium–phosphorus homeostasis; Mineral metabolism; Hyperphosphatemia; Vascular calcification; Endothelial dysfunction; Cerebral hemodynamics.

Введение. В глобальном масштабе инсульт ежегодно является причиной более семи миллионов смертей[1]. Ежегодно около 800 000 человек переносят новый или повторный инсульт, при этом большинство случаев составляют впервые возникшие эпизоды. Примерно 87% инсультов имеют ишемический характер, около 10% приходятся на внутримозговые кровоизлияния, и около 3% - на субарахноидальные кровоизлияния. Несмотря на общее снижение заболеваемости инсультом за последние 30 лет, демографические изменения и старение населения приводят к прогнозируемому увеличению числа пациентов[2].Это подчёркивает сохраняющуюся высокую медико-социальную значимость инсульта и необходимость усиления профилактических мер. Контроль модифицируемых факторов риска играет ключевую роль в профилактике инсульта. Эффективное управление артериальным давлением, уровнем глюкозы и холестерина в крови, поддержание регулярной физической активности, нормализация массы тела, а также снижение воздействия неблагоприятных экологических факторов, включая загрязнение воздуха, способны существенно уменьшить риск развития инсульта. Следовательно, профилактические стратегии должны быть направлены прежде всего на коррекцию именно этих управляемых факторов риска[3, 4]. Подавляющее большинство случаев инсульта может быть предотвращено при эффективном контроле артериального давления, соблюдении здорового питания, регулярной физической активности и отказе от курения. Ключевые модифицируемые факторы риска — артериальная гипертензия, питание, гиподинамия, курение и абдоминальное ожирение — определяют основную долю популяционного риска как ишемического, так и геморрагического инсульта. По данным международных исследований, до 90% глобального бремени инсульта связано с управляемыми факторами риска.Комплексное воздействие на несколько факторов одновременно (антиагрегантная терапия, статины, антигипертензивные препараты, диета и физическая активность) обеспечивает выраженный аддитивный эффект и может снижать риск повторных сосудистых событий до 80%. Несмотря на доказанную эффективность профилактических мер, контроль факторов риска среди пациентов, перенёсших инсульт, остаётся недостаточным, что подчёркивает необходимость усиления программ вторичной профилактики[4].

Нарушение кальциевого гомеостаза является ключевым патогенетическим механизмом ишемического повреждения нейронов. В условиях ишемии происходит избыточное высвобождение глутамата, активация NMDA-рецепторов и стремительное перемещение ионов Ca^{2+} во внутриклеточное пространство, что запускает каскад клеточной гибели.Повышение внутриклеточной концентрации кальция приводит к митохондриальной дисфункции, отёку митохондрий, нарушению их мембранной проницаемости и усиленному образованию активных форм кислорода. Оксидативный стресс и митохондриальная перегрузка кальцием способствуют активации механизмов апоптоза и некроза, что усугубляет ишемическое повреждение ткани мозга[5].Таким образом, избыточное накопление Ca^{2+} играет важную роль в формировании объёма мозгового инфаркта, тяжести неврологического дефицита и неблагоприятного исхода ишемического инсульта, включая риск его рецидива. При ишемическом инсульте активация внутреннего (митохондриального) пути апоптоза играет ключевую роль в гибели нейронов. В условиях ишемии повышается внеклеточная концентрация глутамата, что приводит к активации N-метил-D-аспартат-рецепторов (N-methyl-D-aspartate receptors, NMDAR) и массивному притоку ионов кальция (Ca^{2+}) в клетку.Повышение внутриклеточного Ca^{2+} активирует кальций-зависимую протеазу — кальпаин, который расщепляет белок BID (Bcl-2 interacting domain), образуя его активную форму — укороченный BID (truncated BID, tBID). tBID взаимодействует с проапоптотическим белком Bax (Bcl-2-associated X protein), что способствует формированию митохондриальной поры переходной проницаемости (mitochondrial permeability transition pore, mPTP).Через сформированные поры из митохондрий высвобождается цитохром С (cytochrome C, Cytc), который связывается с апоптоз-активирующим фактором-1 (apoptotic

protease activating factor-1, Apaf-1) и прокаспазой-9, формируя апоптосому. Апоптосома последовательно активирует каспазу-9 и затем исполнительную каспазу-3, что приводит к программируемой клеточной гибели — апоптозу.Таким образом, кальциевая перегрузка при ишемическом инсульте инициирует митохондриальную дисфункцию и каскад апоптоза, усиливая повреждение мозговой ткани(Рис1.).

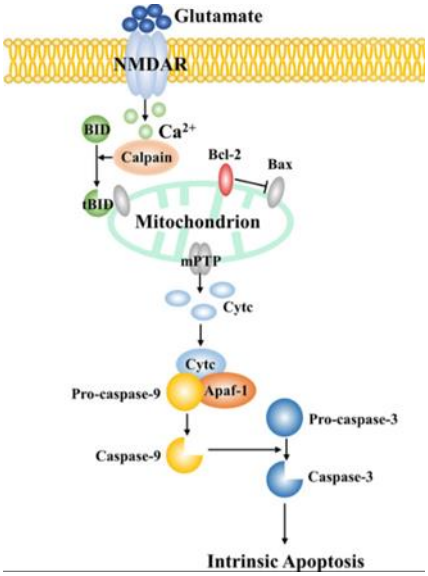


Рисунок 1. Схема кальций-индуцированного митохондриального апоптоза при ишемическом инсульте.

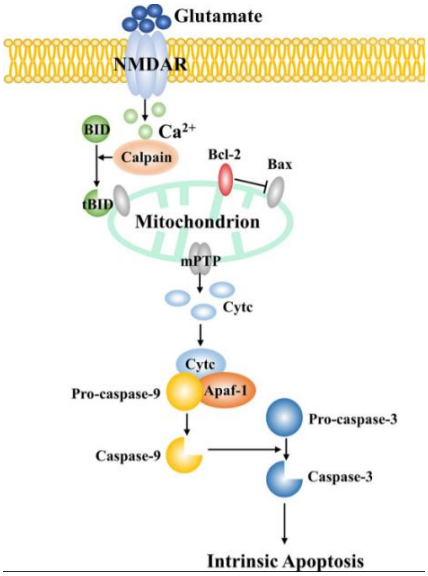


Рисунок 2. Кальций-индуцированная активация аутофагии при ишемическом инсульте.

Схема рисунок 2 иллюстрирует механизм активации аутофагии при ишемическом инсульте под воздействием эксайтотоксичности. В условиях ишемии происходит чрезмерная активация N-метил-D-аспартат-рецепторов (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR), что приводит к массивному притоку ионов кальция (Ca^{2+}) в нейроны. Избыточное накопление кальция вызывает стресс эндоплазматического ретикулума (ER-stress) и накопление неправильно свернутых белков.ER-стресс активирует три основных трансмембранных сенсора: IRE1 (inositol-requiring enzyme 1 — инозитол-зависимый фермент 1), ATF6 (activating transcription factor 6 — активирующий транскрипционный фактор 6) и PERK (PKR-like endoplasmic reticulum kinase — киназа эндоплазматического ретикулума, подобная протеинкиназе R).Сигнальный путь IRE1 активирует митоген-активируемую протеинкиназу 8 (mitogen-activated protein kinase 8, MAPK8), что приводит к усилению экспрессии BECN1 (Beclin-1 — ключевой регулятор аутофагии). Кроме того, IRE1 активирует XBP1 (X-box binding protein 1), который усиливает экспрессию транскрипционных факторов FOXO1 (forkhead box O1) и TFEB (transcription factor EB — главный регулятор генов аутофагии и лизосомального биогенеза), тем самым индуцируя аутофагию, в том числе независимо от BECN1.Сигнальный путь PERK через фактор инициации трансляции eIF2α (eukaryotic initiation factor 2 alpha) активирует ATF4 (activating transcription factor 4) и CHOP (CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein — белок, связанный с апоптозом). Эти факторы усиливают транскрипцию генов аутофагии, включая MAP1LC3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3 — маркер аутофагосом), а также ATG5 и ATG12 (autophagy-related genes 5 и 12), необходимые для формирования аутофагосомы.Сигнальный путь ATF6 активирует DAPK1 (death-associated protein kinase 1 — киназа, ассоциированная с клеточной гибелью), которая фосфорилирует BECN1 и усиливает аутофагический процесс. Кроме того,

ATF6 способен усиливать активацию XBP1 и CHOP, интегрируя сигналы всех трёх путей.Таким образом, при ишемическом инсульте кальциевая перегрузка инициирует ER-стресс и запускает каскад сигнальных путей IRE1, PERK и ATF6, что приводит к активации генов аутофагии и формированию аутофагосом. При умеренной активации аутофагия может выполнять защитную функцию, однако её чрезмерная и длительная стимуляция способствует нейрональной гибели и усугублению ишемического повреждения мозга.

Фосфорный дисбаланс и его значение в патогенезе инсульта.Фосфор играет важную роль в клеточном метаболизме, межклеточной коммуникации и функционировании остеобластов. Его уровень в крови регулируется сложной гормональной системой, включающей паратгормон (Parathyroid Hormone, PTH), кальцитриол (1,25-дигидроксихолекальциферол), фибробластный фактор роста-23 (Fibroblast Growth Factor-23, FGF-23) и α-клото. Нарушения фосфорного гомеостаза, включая гиперфосфатемию, повышение FGF-23 и снижение α-клото, способствуют сосудистой кальцификации и апоптозу, что может приводить к развитию сосудистых патологий. Повышенный уровень фосфора в сыворотке крови ассоциирован с повышенной смертностью при инфаркте миокарда (Myocardial Infarction, MI).

Дислипидемия также играет ключевую роль в патогенезе инсульта: низкий уровень липопротеидов высокой плотности (High-Density Lipoprotein, HDL) и высокий уровень триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (Low-Density Lipoprotein, LDL) способствуют развитию атеросклероза, атеротромбоза и эндотелиальной дисфункции. Кроме того, нарушения электролитного баланса, такие как диснатриемия и дис-калиемия, связаны с острыми цереброваскулярными заболеваниями (Cerebrovascular Disease, CVD) и тяжестью инсульта.Несмотря на достаточное количество исследований, посвящённых связи уровня фосфора с инфарктом миокарда, его роль в цереброваскулярной патологии изучена недостаточно.

Исследования показали наличие связи между острыми цереброваскулярными заболеваниями и уровнем фосфора в сыворотке крови. Установлено, что при остром периоде цереброваскулярной патологии уровень фосфора достоверно повышается, а его пороговое (cut-off) значение составило 3,47 мг/дл, что может иметь диагностическое и прогностическое значение.Фосфор является важным макроэлементом, участвующим в регуляции кислотно-щелочного равновесия и энергетическом обмене, в частности в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ). Повышенный уровень фосфора ассоциируется с сосудистой кальцификацией и развитием сосудистых патологий. Экспериментальные исследования показали, что при увеличении концентрации фосфора до уровней, характерных для гиперфосфатемии (более 2 ммоль/л), гладкомышечные клетки сосудов начинают подвергаться минерализации. Повышенный уровень фосфатов способствует сосудистой кальцификации, индуцируя остеохондрогенную трансформацию гладкомышечных клеток сосудов и апоптоз. Нарушение функции почек является важным фактором гиперфосфатемии, а увеличение уровня фосфора связано с повышенным риском коронарной кальцификации[6], сердечной недостаточности и смертности.[7] Экспериментальные данные также подтверждают связь между ишемией и повышением уровня фосфора[8].Несмотря на ограниченное количество исследований, посвящённых взаимосвязи фосфора и цереброваскулярных заболеваний, некоторые работы показали более высокий уровень сывороточного фосфора у пациентов с цереброваскулярной патологией по сравнению с контрольной группой[9, 10]. Отличия от данных некоторых публикаций могут быть обусловлены недостаточным учётом сопутствующих заболеваний и медикаментозных факторов, влияющих на фосфорный обмен. Контроль и регуляция кальций- фосфорного гомеостаза могут рассматриваться как перспективное направление в оптимизации патогенетической терапии ишемического инсульта.

Список литературы

1. Feigin, V.L., et al., *World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025*. Int J Stroke, 2025. **20**(2): p. 132-144.
2. Virani, S.S., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association.* Circulation, 2021. **143**(8): p. e254-e743.
3. Gasull, T. and A. Arboix, *Molecular Mechanisms and Pathophysiology of Acute Stroke: Emphasis on Biomarkers in the Different Stroke Subtypes.* Int J Mol Sci, 2022. **23**(16).
4. Kleindorfer, D.O., et al., *2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke, 2021. **52**(7): p. e364-e467.
5. Ludhiadch, A., et al., *Role of Calcium Homeostasis in Ischemic Stroke: A Review.* CNS Neurol Disord Drug Targets, 2022. **21**(1): p. 52-61.
6. Bugnicourt, J.M., et al., *Relation between intracranial artery calcifications and aortic atherosclerosis in ischemic stroke patients.* J Neurol, 2010. **257**(8): p. 1338-43.
7. Park, K.S., et al., *Association between serum phosphorus and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic Korean individuals without kidney dysfunction.* Am J Clin Nutr, 2020. **112**(1): p. 66-73.
8. Karabulut, K., et al., *Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and phosphorus in acute mesenteric ischemia.* Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2011. **17**(3): p. 193-8.
9. Talebi, A., et al., *Cerebrovascular disease: how serum phosphorus, vitamin D, and uric acid levels contribute to the ischemic stroke.* BMC Neurol, 2020. **20**(1): p. 116.
10. Ataman, S., et al., *Relationship of serum phosphorus level with acute cerebrovascular disease.* Scientific Reports, 2025. **15**(1): p. 16229.