

Travmatik epilepsiya biomarkerlari bo'yicha tadqiqotlarning rivojlanishi

Aliye Sabriyevna Velilyayeva

<https://orcid.org/0009-0006-4862-0833>

Xislat G'olibjon-o'g'li Zubaydullayev

<https://orcid.org/0009-0003-9129-9342>

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Annotatsiya: Travmatik epilepsiya (post traumatic epilepsy, PTE) - travmatik miya shikastlanishining og'ir asoratidir va sud-tibbiyot ekspertizasida murakkab muammo hisoblanadi. So'nggi yillarda ko'plab biomarkerlar shikastlanish va kasalliklarni tashxislash, davolash hamda prognoz qilishda qo'llanilmoqda. Epilepsiya tadqiqotlari sohasida PTE biomarkerlari bo'yicha ko'plab ishlar mavjud. Ushbu maqolada so'nggi yillarda PTE biomarkerlari bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar natijalariga sharh beriladi, bu esa PTE sud-tibbiyot ekspertizasiga asos bo'lishi maqsadida tayyorlangan.

Kalit so'zlar: sud tibbiyoti, epilepsiya, travmatik, biomarker, sharh

Development of research on biomarkers of traumatic epilepsy

Aliye Sabriyevna Velilyayeva

<https://orcid.org/0009-0006-4862-0833>

Khislat Golibjon-oglu Zubaydullayev

<https://orcid.org/0009-0003-9129-9342>

Samarkand State Medical University

Abstract: Post traumatic epilepsy (PTE) is a severe complication of traumatic brain injury and is a complex problem in forensic medicine. In recent years, many biomarkers have been used in the diagnosis, treatment, and prognosis of injuries and diseases. There is a lot of work on PTE biomarkers in the field of epilepsy research. This article reviews the results of research on PTE biomarkers conducted in recent years, which is intended to serve as a basis for forensic medical examination of PTE.

Keywords: forensic medicine, epilepsy, traumatic, biomarker, review

KIRISH

Travmatik epilepsiya (PTE) takroriy travmatik tutqanoq xuruji (post traumatic seizures, PTS) bilan tavsiflanadi va travmatik miya shikastlanishining (traumatic

brain injury, TBI) og'ir asoratidir [1]. Tutqanoq xurujlari vaqtiga ko'ra PTS odatda 3 turga bo'linadi: (1) darhol PTS - jarohatdan so'ng 24 soat ichida; (2) erta PTS - jarohatdan 1 hafta ichida; (3) kech PTS - jarohatdan 1 haftadan keyin [2].

Hozirgi vaqtda tadqiqotlar [2] miyaga jismoniy shikast yetishi natijasida yuzaga keladigan anormal razryadlar va stimulatsiya tufayli neyronlar sezuvchanlik darajasining o'zgarishi darhol va erta PTS sababchisi bo'lishi mumkinligini isbotlagan. Keyinchalik qon ketishi, shish, energiya almashinuvining buzilishi, ion muhitining izdan chiqishi, glial hujayralarning ortiqcha yuklanishi va glutamat ajralishining kuchayishi kabi patologik fiziologik o'zgarishlar PTS ni davom ettiradi [3].

Birlamchi va ikkilamchi miya shikastlanishi birgalikda keltirib chiqargan patologik fiziologik jarayon ma'lum vaqt davom etgach, shikastlangan sohadagi miya to'qimasining molekulyar tuzilishi va funksiyasi o'zgaradi: glial hujayralarning noto'g'ri proliferatsiyasi, neyron sinaptik signalizatsiyasining buzilishi, qo'zg'atuvchi va tormozlovchi sinaptik o'tkazuvchanlik disbalans va neyron tarmoq tuzilishining qayta tashkil topishi kuzatiladi - bu esa oxir-oqibat doimiy, o'z-o'zidan takrorlanuvchi PTS ga olib keladi [1]. Ana shu kechki tutqanoq xurujlari haqiqiy ma'nodagi PTE hisoblanadi. Shuning uchun PTE rivojlanish jarayonida molekulyar tuzilish va funksiyada ham o'zgarishlar sodir bo'lib, bu PTE uchun ob'ektiv biomarkerlarni taqdim etadi.

Rasmiy tasnifga ko'ra, PTE tufayli yuzaga kelgan nogironlik 3 daraja bilan baholanadi. Biroq sud-tibbiyot ekspertizasida PTE ning ob'ektiv baholanishi katta muammo bo'lib qolmoqda, buning sabablari quyidagilardan iborat: (1) EEG - PTE ni tashxislashda ob'ektiv asos bo'lsa-da, ko'plab bemorlar sharoit tufayli o'z vaqtida EEG tekshiruvidan o'tmaganligi hamda tutqanoq xurujlarining aksariyat hollarda uyda sodir bo'lishi klinikaga yetib borish paytida xuruj ko'rinishining yo'qolishiga olib keladi; (2) tasvirli tashxis ham PTE ni aniqlashda ob'ektiv asos bo'lsada, u PTE bilan to'liq mos kelavermaydi - ensefalomalyatsiya o'chog'i kabi tasviriy ko'rinish PTE mavjudligini anglatmaydi. Agar ob'ektiv biomarkerlar tanlanib, PTE ekspertizasiga tatbiq etilsa, yanada ob'ektiv va aniq ekspertiza xulosalarini olish mumkin. Shu maqsadda ushbu maqolada qon va orqa miya suyuqligi (cerebrospinal fluid, CSF) dagi biomarkerlar ko'rib chiqiladi.

1. NEYROYALLIG'LANISH BIOMARKERLARI

Neyroyallig'lanish - PTE rivojlanishining asosiy patologik-fiziologik mexanizmlaridan biridir [4]. O'rta va og'ir darajadagi kraniotsefal shikastlanishdan so'ng shikastlangan sohadagi mikroglia va astrotsitlar faollashadi, periferik immunhujayralar migratsiyasi sodir bo'ladi, qon aylanishi va miya to'qimasi katta miqdorda yallig'lanish omillarini ishlab chiqaradi - bu esa neyron tuzilishining

buzilishi, sinaptik qayta tashkil topish va neyron qo'zg'aluvchanligining kuchayishiga olib kelib, PTE ni keltirib chiqaradi [5].

Tau oqsili - mikrotubula tuzilishi bilan bog'liq oqsil bo'lib, sinaptik o'tkazuvchanlikda qatnashadi va mikrotubulalar barqarorligini ta'minlash orqali neyronlarning normal funksiyasini saqlaydi [6]. Hozirgi tadqiqotlar [6-7] TBI bilan shikastlangan eksperimental kalamushlar va insonlarda miya to'qimasida tau oqsilining ortiqcha fosforlanishi aniqlangan. O'rta va og'ir TBIdan so'ng periferik qonda umumiy tau oqsili sog'lom odamlarga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lgan [8]. Ortiqcha fosforlangan tau oqsili neyron tarmoq tuzilishini qayta tashkil qilish (masalan, mox tolalarining o'sishi), gippokamp donador qatlamidagi neyronlarning anormal migratsiyasi va NR2B retseptori orqali glutamat ajralishi kabi anomaliyalarga sabab bo'lib, bular PTE bilan uzviy bog'liq [6]. Liu va boshqalar [9] tadqiqoti tau oqsilining ortiqcha fosforlanishini bostirish PTE xurujlarini ham bostirganligini ko'rsatgan.

Yallig'lanish omillari [jumladan, interleykin-1 β (IL-1 β), IL-6 va o'sma nekroz omili α (TNF- α)] neyroyallig'lanish bilan chambarchas bog'liq. Eksperimental sichqonlarda TBIdan so'ng miya to'qimasidagi IL-1 β darajasi keskin ko'tariladi - odatda jarohatdan 4 kun o'tgach eng yuqori qiymatga yetadi [10]. IL-1 β /IL-1R yallig'lanish signali yo'li Ca²⁺, γ -aminobutirat kislotasi (GABA) va glutamat metabolizmi orqali neyronlar qo'zg'aluvchanligining ortiqcha kuchayishiga olib keladi. Shu bilan birga, astrotsitlar va mikroglialarni faollashtirish orqali neyral chandiq hosil bo'ladi, neyrotoksik mediatorlar chiqariladi va neyronlar yo'qoladi. Diamond va boshqalar [11] inson CSF va serumidagi IL-1 β nisbati qanchalik yuqori bo'lsa, PTE xurujlari shunchalik tez-tez takrorlanishini isbotlagan.

Yuqori harakatchanlikli B1 guruh oqsili (HMGB1) - hujayra ichidagi DNK bilan bog'lanuvchi oqsil bo'lib, glial hujayralar, endotelial hujayralar va periferik immunoglobulinlarni faollashtirish orqali immun javob beradi [12]. HMGB1 TLR2 va TLR4 kabi bir qancha retseptorlar bilan bog'lanib, mitogen-faollashtirilgan protein kinaza fosforlanishini keltirib chiqaradi va NF- κ B signali yo'lini faollashtiradi - bu esa yallig'lanish omillari (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α) ifodasi orqali neyroyallig'lanish va PTE ni keltirib chiqaradi [12, 13]. Issiqlik zarbidan himoya qiluvchi oqsil 70 (HSP70) ham TLR2 va TLR4 bilan bog'lanib neyroyallig'lanishga vositachilik qiladi [14]. Da Silva Fiorin va boshqalar [15] tadqiqoti neyron shikastlanishidan 2 hafta o'tgach tutqanoq guruhidagi kalamushlarida HSP70 immunoifodasi oshganini, HSP70 esa erta yallig'lanish va oksidlanish stressini bostirib tutqanoq chastotasini kamaytirganini ko'rsatgan.

2. QON TOMIR SHIKASTLANISHI BIOMARKERLARI

Qon ketishi va gematoma PTE shikastlanishining asosi hisoblanadi [16]. TBIdan so'ng turli darajadagi serebrovaskular shikastlanishlar yuzaga keladi: miya mikroqon

tomirlari qon ketishining kuchayishi, qon-miya to'sig'i o'tkazuvchanligining ortishi, subdural gematoma va miya parenximasi ichida qon ketish kabilar. Dadas va boshqalar [17] qon-miya to'sig'ining buzilishi PTE ning muhim patologik-fiziologik mexanizmi ekanini ta'kidlab, bunda akvapoirin 4 (AQP4) kalit rol o'ynashini ko'rsatgan. AQP4 - astrotsitlardagi asosiy su kanalini oqsili bo'lib, markaziy asab tizimi va hujayralararo ion muvozanatini saqlash uchun muhimdir.

Transformatsiyalovchi o'sish omili β (TGF- β) - hujayra differentsiyatsiyasi, apoptoz va boshqa ko'plab hayotiy jarayonlarda ishtirok etuvchi o'sish omilidir [19]. Olingan epilepsiya eksperimental hayvon modellarida albumin ALK5 retseptori bilan bog'lanib, astrotsitlarda TGF- β signali yo'lini ishga tushiradi va qon-miya to'sig'ining buzilishi hamda qo'zg'atuvchi sinaptik o'tkazuvchanlika vositachilik qiladi [5]. Bundan tashqari, TGF- β astrotsitlar orqali proyallig'lanish omillar va glutamat ajralishini boshqarib, suv-ion kanallarini o'zgartirib PTE ni keltirib chiqarishi mumkin [5]. Shu asosda AQP4 va TGF- β sud ekspertizasida PTE ni aniqlashda potentsial biomarkerlar bo'la oladi.

3. STRUKTURAL BIOMARKERLAR

Neyron hujayralarining strukturaviy o'zgarishlari PTE rivojlanishining muhim mexanizmi bo'lib, PTE miya to'qimasida neyronlar yo'qolishi, hujayra proliferatsiyasi (astrogliaz) va sinaptik qayta tashkil topish kabi turli strukturaviy o'zgarishlar bilan kechadi. Miya neyrotrofik omili (BDNF) - oraliq neyronlar rivojlanishi, ularni saqlash, plastisitasi va tormozlovchi o'tkazuvchanlik uchun muhim trofik omil bo'lib, tirozonkinaz B retseptori (trkB) bilan o'zaro ta'sir orqali GABA-ergik o'tkazuvchanlika vositachilik qiladi [20].

Gu va boshqalar [20] PTE li eksperimental sichqonlar miya to'qimasida BDNF darajasi pasayishi GABA-ergik funksiyaning kamayishiga olib kelishini ko'rsatgan. BDNF/trkB signalizatsiyasining to'siqlanishi oraliq neyronlarning tuzilishiy anomaliyalariga sabab bo'ladi. Ular keyinchalik trkB kichik molekulyar agonisti LM22A-4 bilan davolangan sichqonlarda BDNF/trkB signali kuchayishi GABA darajasini oshirishi va tutqanoq chastotasi hamda intensivligini kamaytirganini isbotlagan [21].

Neuberger va boshqalar [22] TBIdan so'ng neyronogenezning kuchayishi neyronlar qo'zg'aluvchanligini va epilepsiyaga moyillikni oshirishini isbotlagan - bu esa vaskular endotelial o'sish omili A (VEGF-A) bilan uzviy bog'liq. Reaktiv astrogliaz tutqanoq xurujlarining xavf omili sifatida yallig'lanish hujayralarining o'choqqa kirishini nazorat qilish, qon-miya to'sig'ini tiklash va oksidlanish stressini kamaytirish orqali neyroinflamatsiyaga vositachilik qiladi [23]. Shuning uchun EGF, FGF va ET-1 kabi astrogliazga ta'sir etuvchi omillar PTE uchun potentsial biomarkerlar sifatida ko'rib chiqilishi mumkin [24].

4. METABOLIK BIOMARKERLAR

Inson miyasi sarflaydigan energiya organizmning umumiy energiyasining 20% ni tashkil etadi, shundan 80–90% neyron faoliyatiga sarflanadi. TBIdan so‘ng miyaning energiya almashinuv muvozanati buziladi. Astrotsit-neyron laktat shuttle (ANLS) modelida astrotsitlar asosiy metabolik ta‘minot hujayralari sifatida transporter oqsillari orqali glutamat o‘zlashtirishi va neyronlar qo‘zg‘atuvchi o‘tkazuvchanligiga vositachilik qilish imkoniyatiga ega [25].

Tadqiqotlar [26] miya glyukoza metabolizmi o‘zgarishining TBIdan keyingi ko‘plab noqulay natijalar (xususan, PTE) uchun patologik-fiziologik asos ekanini isbotlagan. Tutqanoq xuruji muqarrar ravishda glyukoza metabolizmini kuchaytiradi va oksidlanish stressiga olib kelib PTE ni keltirib chiqaradi. Shu sababli oksidlanish stressi biomarkerlari - gidroksinenoat (HNE), gipoksiya-induktiv omil 1α (HIF 1α) va superoksid dismutaza 2 (SOD2) - potentsial metabolik biomarkerlar hisoblanadi. Bundan tashqari, klinik amaliyotda glyukoza metabolizmi maqsadlarini ta‘sirlash orqali PTE ni davolash mumkinligi ta‘kidlangan [26].

5. XULOSA

PTE biomarkerlarini tanlash ma‘lum qiyinchiliklarni talab qiladi. Ob‘ektiv tashxis va ekspertiza markeri sifatida quyidagi 3 xususiyatga ega bo‘lishi kerak: (1) yuqori spetsifiklik, aniqlik va aniqlanish imkoniyati; (2) tahlil usulining ishonchligi va takrorlanishi; (3) tashxis va prognoz ma‘lumotlarini taqdim etish imkoniyati.

Garchi biomarkerlarni PTE ekspertizasida qo‘llash quyidagi cheklovlarga ega bo‘lsa-da, ular shu sohadagi tadqiqot yo‘nalishlarini ham belgilaydi:

(1) Vaqt cheklovi. PTE TBIdan so‘ng turli vaqtlarda yuzaga kelishi mumkin; darhol, erta va kech PTE patogenezi farq qilgani uchun potentsial biomarkerlar ham farqlanishi mumkin. Ba‘zi neyroinflamatuvar biomarkerlarning yarim parchalanish muddati nisbatan qisqa bo‘lib, tekshirish vaqt oynasi tor.

(2) Namuna cheklovi. Amaliyotda serum biomarkerlari takrorlanishi va invaziv emasligi bois eng yaxshi tanlov hisoblanadi. Biroq ba‘zi biomarkerlar faqat CSF da mavjud bo‘lib, qon zardobida juda kam miqdorda uchraydi. Bundan tashqari, og‘ir TBIdan so‘ng qon-miya to‘sig‘ining ochilishi CSF dagi spetsifik biomarkerlarning periferik qonga o‘tishiga va ularning CSF dagi konsentratsiyasini suyultirishiga olib keladi.

(3) Eksperimental cheklov. Yosh va jins PTE ning xavf omillari bo‘lishiga qaramay, mavjud PTE hayvon modeli tajribalari ko‘pincha hayvonning yoshi va jinsining PTE ga potentsial qo‘shimcha ta‘sirini hisobga olmagan. Shuning uchun tanlangan biomarkerlarni hayvon tajribalaridan inson PTE tashxisiga tatbiq etish uchun keng qamrovli tekshiruv ishlari talab etiladi.

Biomarkerlar onkologik va onkologik bo‘lmagan kasalliklarning klinik tashxis va davolashda keng qo‘llanilmoqda. Molekulyar biologiya texnologiyalarining rivojlanishi bilan birga biomarkerlar shikastlanish, o‘lim va boshqa sud-tibbiyot

sohalarida ham yangi tadqiqot yo'nalishiga aylanishi muqarrar. PTE biomarkerlarini tanlash va aniqlash PTE patogenezi, profilaktikasi, tashxisi, davolash va ekspertizasida muhim klinik va sud-tibbiyot ahamiyatiga ega.

Foydalanilgan adabiyotlar

- [1] Tubi M.A., Lutkenhoff E., Blanco M.B. et al. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: A longitudinal study // *Neurobiol Dis.* — 2019. — Vol. 123. — P. 115–121.
- [2] Ritter A.C., Wagner A.K., Fabio A. et al. Incidence and risk factors of posttraumatic seizures following traumatic brain injury // *Epilepsia.* — 2016. — Vol. 57(12). — P. 1968–1977.
- [3] DeGrauw X., Thurman D., Xu L. et al. Epidemiology of traumatic brain injury-associated epilepsy and early use of anti-epilepsy drugs // *Epilepsy Res.* — 2018. — Vol. 146. — P. 41–49.
- [4] Webster K.M., Sun M., Crack P. et al. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury // *J Neuroinflammation.* — 2017. — Vol. 14(1). — P. 10.
- [5] Ali I., Silva J.C., Liu S. et al. Targeting neurodegeneration to prevent post-traumatic epilepsy // *Neurobiol Dis.* — 2019. — Vol. 123. — P. 100–109.
- [6] Glushakova O.Y., Glushakov A.O., Borlongan C.V. et al. Role of caspase-3-mediated apoptosis in chronic caspase-3-cleaved tau accumulation and blood-brain barrier damage // *J Neurotrauma.* — 2018. — Vol. 35(1). — P. 157–173.
- [7] Albayram O., Kondo A., Mannix R. et al. Cis P-tau is induced in clinical and preclinical brain injury and contributes to post-injury sequelae // *Nat Commun.* — 2017. — Vol. 8(1). — P. 1000.
- [8] Mohamed A.Z., Cumming P., Götz J. et al. Tauopathy in veterans with long-term posttraumatic stress disorder and traumatic brain injury // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2019. — Vol. 46(5). — P. 1139–1151.
- [9] Liu S.J., Zheng P., Wright D.K. et al. Sodium selenate retards epileptogenesis in acquired epilepsy models reversing changes in protein phosphatase 2A and hyperphosphorylated tau // *Brain.* — 2016. — Vol. 139(Pt 7). — P. 1919–1938.
- [10] Semple B.D., O'Brien T.J., Gimlin K. et al. Interleukin-1 receptor in seizure susceptibility after traumatic injury to the pediatric brain // *J Neurosci.* — 2017. — Vol. 37(33). — P. 7864–7877.
- [11] Diamond M.L., Ritter A.C., Failla M.D. et al. IL-1 β associations with posttraumatic epilepsy development: A genetics and biomarker cohort study // *Epilepsia.* — 2015. — Vol. 56(7). — P. 991–1001.

[12] Parker T.M., Nguyen A.H., Rabang J.R. et al. The danger zone: Systematic review of the role of HMGB1 danger signalling in traumatic brain injury // *Brain Inj.* — 2017. — Vol. 31(1). — P. 2–8.

[13] Pauletti A., Terrone G., Shekh-Ahmad T. et al. Targeting oxidative stress improves disease outcomes in a rat model of acquired epilepsy // *Brain.* — 2017. — Vol. 140(7). — P. 1885–1899.

[14] Oraby A.M., Raouf E.R., El-Saied M.M. et al. Cognitive function and heat shock protein 70 in children with temporal lobe epilepsy // *J Child Neurol.* — 2017. — Vol. 32(1). — P. 41–45.

[15] da Silva Fiorin F., de Oliveira Ferreira A.P., Ribeiro L.R. et al. The impact of previous physical training on redox signaling after traumatic brain injury in rats // *J Neurotrauma.* — 2016. — Vol. 33(14). — P. 1317–1330.

[16] Xu T., Yu X., Ou S. et al. Risk factors for posttraumatic epilepsy: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Behav.* — 2017. — Vol. 67. — P. 1–6.

[17] Dadas A., Janigro D. Breakdown of blood brain barrier as a mechanism of post-traumatic epilepsy // *Neurobiol Dis.* — 2019. — Vol. 123. — P. 20–26.

[18] Chen L.H., Zhang H.T., Xu R.X. et al. Interaction of aquaporin 4 and N-methyl-D-aspartate NMDA receptor 1 in traumatic brain injury of rats // *Iran J Basic Med Sci.* — 2018. — Vol. 21(11). — P. 1148–1154.

[19] David C.J., Massagué J. Contextual determinants of TGF β action in development, immunity and cancer // *Nat Rev Mol Cell Biol.* — 2018. — Vol. 19(7). — P. 419–435.

[20] Gu F., Parada I., Shen F. et al. Structural alterations in fast-spiking GABAergic interneurons in a model of posttraumatic neocortical epileptogenesis // *Neurobiol Dis.* — 2017. — Vol. 108. — P. 100–114.

[21] Gu F., Parada I., Yang T. et al. Partial TrkB receptor activation suppresses cortical epileptogenesis through actions on parvalbumin interneurons // *Neurobiol Dis.* — 2018. — Vol. 113. — P. 45–58.

[22] Neuberger E.J., Swietek B., Corrubia L. et al. Enhanced dentate neurogenesis after brain injury undermines long-term neurogenic potential and promotes seizure susceptibility // *Stem Cell Reports.* — 2017. — Vol. 9(3). — P. 972–984.

[23] Jahan-Abad A.J., Negah S.S., Ravandi H.H. et al. Human neural stem/progenitor cells derived from epileptic human brain in a self-assembling peptide nanoscaffold improve traumatic brain injury in rats // *Mol Neurobiol.* — 2018. — Vol. 55(12). — P. 9122–9138.

[24] Okada S., Hara M., Kobayakawa K. et al. Astrocyte reactivity and astrogliosis after spinal cord injury // *Neurosci Res.* — 2018. — Vol. 126. — P. 39–43.

[25] Koenig J.B., Dulla C.G. Dysregulated glucose metabolism as a therapeutic target to reduce posttraumatic epilepsy // *Front Cell Neurosci.* — 2018. — Vol. 12. — P. 350.

[26] Buitrago B.M., Prashant G.N., Vespa P.M. Cerebral metabolism and the role of glucose control in acute traumatic brain injury // *Neurosurg Clin N Am.* — 2016. — Vol. 27(4). — P. 453–463.