

## Биомаркеры в современной неврологии. Обзор

М.А. Пирадов, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танащян, Н.В. Пономарева, М.Ю. Максимова  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

## Biomarkers in modern neurology. Review

M.A. Piradov, S.N. Illarioshkin, M.M. Tanashyan, N.V. Ponomareva, M.Yu. Maksimova  
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

### Аннотация

Важнейшей задачей современной неврологии является разработка и валидация информативных и чувствительных биомаркеров социально значимых заболеваний нервной системы. Цель применения биомаркеров – объективизация состояния больных и характера течения патологического процесса на различных его стадиях (включая латентную), а также верификация результатов проводимой терапии. Некоторые из биомаркеров могут быть полезными в оценке патофизиологии изучаемого заболевания. В персонифицированной неврологии востребованными являются не только классические «омиксные» биомаркеры (геномные, транскриптомные, протеомные и т.д.), но и биомаркеры на основе новейших нейровизуализационных и нейрофизиологических технологий, позволяющих осуществлять тонкое структурно-функциональное картирование мозга конкретного пациента. В обзоре данная проблема рассматривается применительно к ряду нейродегенеративных (болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона) и цереброваскулярных заболеваний.

**Ключевые слова:** биомаркеры, нервная система, нейродегенеративные заболевания, цереброваскулярные заболевания.

### Abstract

The most important task of modern neurology is the development and validation of informative and sensitive biomarkers of socially significant neurological diseases. The purpose of biomarkers is to objectify the condition of patients and the nature of the course of the pathological process at its various stages (including latent), and also to verify the results of the therapy. Some of the biomarkers can be useful in assessing the pathophysiology of the disease. In the personified neurology, not only the classical "omix" biomarkers (genomic, transcriptomic, proteomic, etc.) are in demand, but also biomarkers based on the latest neurovisualization and neurophysiological technologies allowing to perform fine structural and functional mapping of the brain of a particular patient. In the review, this problem is considered for a number of neurodegenerative (Alzheimer's disease, Huntington's disease) and cerebrovascular diseases.

**Key words:** biomarkers, nervous system, neurodegenerative diseases, cerebrovascular diseases.

Одним из наиболее значимых достижений неврологии последнего десятилетия является разработка концепции *биомаркеров* как важнейшего средства для проведения диагностического поиска и мониторинга патологического процесса, включая оценку механизмов инициации и прогрессирования болезни, а также объективный контроль эффективности лечения.

В соответствии с общепринятым определением, *биомаркер (биологический маркер)* – это характеристика, которая может быть объективно измерена и оценена как индикатор нормальных биологических процессов, патологических процессов или ответов на терапевтическое вмешательство [1]. Для оценки биомаркеров ключевыми являются понятия *чувствительность и специфичность*. Чувствительность – это доля лиц с положительным результатом теста в популяции с изучаемым заболеванием. В

клинике биомаркер с высокой чувствительностью полезен для исключения диагноза, если результат теста отрицателен. Специфичность определяется как доля лиц, у которых тест отрицателен, среди всех людей без заболевания. Биомаркер с высокой специфичностью, как правило, не допускает отнесения здоровых лиц к категории больных.

Биомаркеры должны иметь количественную характеристику, а их применение должно быть экономически оправданным. Наиболее информативные и чувствительные биомаркеры после соответствующей процедуры валидации могут быть признаны в качестве суррогатной конечной точки при анализе результатов клинических исследований и в качестве основания для регистрации новых лекарственных средств. Некоторые из биомаркеров могут быть полезными в оценке патофизиологии изучаемого заболевания.

Для выполнения своих функций любые биомаркеры должны удовлетворять ряду специфических характеристик: простота количественного определения в тканях, стабильность в общей популяции, независимость от коморбидных факторов, быстрота и воспроизводимость измерения в различное время и в различных центрах, высокая чувствительность и специфичность, прогностическая ценность [2]. Очевидно, что никакой конкретный биомаркер не может соответствовать всем указанным критериям, в связи с чем сегодня наиболее привлекательным является формирование определенного «биомаркерного профиля» — комбинации различных методов и технологий. Традиционно в персонализированной медицине основное внимание уделяется различным «омиксным» технологиям (геномным, транскриптомным, протеомным, метаболомным и, в последние годы, пептидомным исследованиям) [2–4]. Это направление актуально и в неврологии: так, например, оценка экспрессии генов рассматривается как перспективная область новых знаний о биомаркерах заболеваний нервной системы. Однако спецификой персонализированной неврологии является активное использование новейших нейровизуализационных и нейрофизиологических технологий, направленных на тонкое структурно-функциональное картирование мозга в различных стадиях патологического процесса, в том числе в доклинической стадии [5–7]. К ним относятся навигационная транскраниальная магнитная стимуляция, функциональная МРТ (фМРТ), в том числе фМРТ покоя, диффузионно-тензорная МРТ, воксель-ориентированная МРТ-морфометрия и др. Эти методы дают четкое представление о церебральной коннективности и многоуровневых нейросетевых перестройках в ЦНС как основе компенсаторной нейропластичности у конкретного пациента, что позволяет обеспечить прижизненный мониторинг изменений в головном мозге на разных этапах развития патологии и создает основу для адресного нейромодулирующего воздействия на ключевые нейронные поля.

Концепция биомаркеров в современной неврологии получила наибольшее развитие применительно к нейродегенеративным и цереброваскулярным заболеваниям.

### Нейродегенеративные заболевания

Нейродегенеративные заболевания представляют собой острейшую медико-социальную проблему в связи с неуклонно прогрессирующим течением, тяжелой инвалидизацией и возраст-зависимым характером, определяющим рост числа пациентов в современном быстро стареющем обществе.

Всем нейродегенеративным заболеваниям свойственно существование многолетней продромальной (латентной) стадии, на протяжении которой в нейронах-мишенях происходит постепенное нарушение укладки ключевых белков (альфа-синуклеина, бета-амилоида, тау, TDP43, полиглутаминовых белков и др.), формирующих типичные для этих заболеваний фибриллярные структуры и запускающих сложные патобиохимические каскады [8]. Поскольку возможности оказания помощи пациентам максимальны именно в латентной стадии нейродегенерации, ее идентификация с помощью валидных прижизненных биомаркеров представляется критически важной [9, 10].

В настоящей статье рассмотрим подробнее эту проблему на примере болезней Альцгеймера и Гентингтона.

*Болезнь Альцгеймера.* У пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) патологический процесс начинается за несколько десятилетий до первых клинических проявлений заболевания [11]. Патоморфологическим маркером БА является накопление в мозге патологической изоформы бета-амилоида в виде характерных бляшек, а также появление нейрофибриллярных включений, состоящих из фосфорилированного тау-белка — структурного компонента транспортного аппарата нейронов [8].

Для бета-амилоида разработаны и успешно апробированы на практике несколько радиофармпрепаратов, позволяющих визуализировать данный патологический субстрат в мозге при позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), поэтому в неврологии БА занимает лидирующее положение в рамках разработки проблемы биомаркеров [12]. Наличие длительной пресимптоматической стадии нейродегенерации альцгеймеровского типа показано как при постмортальных исследованиях, так и ПЭТ-исследованиях *in vivo*: так, например, у 31% пожилых людей без когнитивных нарушений установлено наличие бета-амилоидных бляшек в церебральной коре, при этом показано надпороговое повышение уровня бета-амилоида в мозге при переходе от возрастной нормы к доклинической стадии БА [13, 14]. Высокий уровень бета-амилоида в головном мозге у здоровых лиц свидетельствует о статистически значимо большей вероятности появления клинической симптоматики БА в течение последующих 3–4 лет по сравнению с людьми без накопления церебрального бета-амилоида [13].

Другие нейровизуализационные биомаркеры ранней и латентной стадии нейродегенерации альцгеймеровского типа не столь специфичны и помогают в большей степени исследовать общий паттерн региональной церебральной патологии

(в том числе в динамике) и патофизиологию данного процесса. Пресимптоматическая стадия БА сопровождается визуализируемой на МРТ атрофией гиппокампа, паралимбических отделов, височных отделов коры и ряда других областей мозга [15]. Есть данные, что лица с генетическим риском БА — носители аллеля *e4* гена *ApoE* — в младенчестве характеризуются меньшим объемом серого вещества в области поясной извилины, медиальной височной и затылочно-височных областях по сравнению с носителями других генотипов [16], что свидетельствует о влиянии полиморфизма *ApoE* на процессы развития мозга и подчеркивает его биомаркерную роль.

При развивающемся нейродегенеративном процессе альцгеймеровского типа уже на пресимптоматической стадии по данным фМРТ покоя выявляются дезорганизация сети пассивного режима работы головного мозга (СПРР, англ. — *default mode network*) и признаки нарушения функциональной коннективности между предклинем и другими отделами ЦНС — гиппокампом, парагиппокампальной извилиной, поясными извилинами, зрительной корой [17, 18]. Таким образом, изменения паттерна фМРТ покоя могут быть весьма ранним и чувствительным биомаркером нейротоксичности бета-амилоида.

Установленная ассоциация нейровизуализационных изменений с риском развития БА легла в основу концепции *церебрального и когнитивного резерва* [19]. В соответствии с ней существующий структурно-функциональный церебральный резерв позволяет даже при развитии нейродегенеративных изменений обеспечивать когнитивные функции за счет компенсаторных перестроек деятельности мозга. Предполагается, что когнитивный резерв зависит от уровня образования, генетических, алиментарных (например, средиземноморская диета) и других факторов, которые повышают порог возникновения когнитивных нарушений при развитии нейродегенерации [3].

К числу биомаркеров БА можно отнести ряд нейрофизиологических изменений. Так, у лиц с генетической предрасположенностью к БА (носительство аллеля *ApoE-e4* и других вариантов риска) выявлена гиперактивация мозга при когнитивной нагрузке по показателям десинхронизации альфа-ритма ЭЭГ и повышению уровня постоянных потенциалов мозга, что связывают с повышенной возбудимостью и компенсаторными усилиями при выполнении когнитивных задач [20]. Такая гиперактивация является предиктором снижения памяти, что указывает на патогенетическую значимость наблюдаемых изменений. У пациентов с БА в ранней стадии заболевания, а также у здоровых

носителей генотипов риска БА (гены *APOE* и *CLU*) выявляется низкая межполушарная когерентность альфа-активности, свидетельствующая о нарушениях межполушарного взаимодействия [21, 22]. У носителей патологического генотипа *CLU-CC*, связанного с риском БА, в пожилом возрасте наблюдается гиперсинхронизация высокочастотного альфа-ритма в лобных и височных областях, которая может являться предиктором нейродегенерации в структурах гиппокампа [23].

Весьма специфическими биомаркерами латентной стадии нейродегенеративного процесса при БА являются снижение уровня изоформы бета-амилоида Ab42 и повышение уровня фосфорилированной изоформы тау-протеина ptau181 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [24, 25]. На доклиническом этапе БА уровень тау-белка в ЦСЖ коррелирует с уровнем накопления Ab42 в головном мозге [24], причем высокий уровень тау сопровождается более выраженными когнитивными расстройствами [26]. Уровень изоформы ptau181 в ЦСЖ пациентов с БА коррелирует с плотностью нейрофибрилярных клубков, выявленных при аутопсиях [27]. Различные эпитопы фосфорилированного тау-белка могут использоваться для дифференцирования БА и возрастной нормы [28]. Эпитоп ptau231 позволяет дифференцировать БА и лобно-височную деменцию [29], а ptau181 — БА и деменцию с тельцами Леви [28]. Анализ соотношения tau/Ab42 и ptau/Ab42 в ЦСЖ у пожилых людей с сохраненными когнитивными функциями позволяет достоверно прогнозировать появление клинической симптоматики БА [14].

Интересна оценка биомаркерного потенциала такого показателя, как снижение протеина *ApoE* в ЦСЖ [30]. Уровень этого белка непосредственно зависит от генотипа *ApoE*, а его функциональное значение определяется влиянием на накопление Ab42 в головном мозге. Показана также корреляция между содержанием аполипопротеина J в плазме крови и депонированием Ab42 в мозге, оцененным с помощью ПЭТ [31].

**Болезнь Гентингтона.** Болезнь Гентингтона (БГ) является тяжелым нейродегенеративным заболеванием с аутомно-доминантным типом наследования и обусловлена экспансией полиглутамин-кодирующих (CAG)<sub>n</sub>-повторов в гене *HTT* [32]. Накопление интранейрональных белковых включений с патологически удлиненной полиглутаминовой цепью у пациентов с БГ имеет место преимущественно в неостриатуме, глубоких слоях коры, миндалинах и гиппокампе. Однако тонкие морфофункциональные изменения возникают уже за несколько десятилетий до клинической манифестации БГ, поэтому

важнейшей целью является разработка эффективных подходов к предотвращению манифестации заболевания у клинически здоровых носителей мутации, т.е. у лиц в асимптомном периоде. Для оценки эффективности такой терапии и нужны в первую очередь когнитивные, двигательные, нейрофизиологические, нейровизуализационные, биохимические и другие биомаркеры. Они же позволяют осуществлять объективный мониторинг течения заболевания на всех уровнях, от клинического до клеточного и молекулярного, обеспечивая системный взгляд на происходящие в организме пациента с БГ процессы как при «естественном» ходе событий, так и на фоне проводимого лечения.

Показано, что наиболее ранним изменением головного мозга, выявляемым у асимптомных носителей мутации в гене *HTT* при воксел-ориентированной морфометрии, является уменьшение объема серого вещества в скорлупе и островке [33, 34]. По мере прогрессирования процесса у пациентов с клинической стадией БГ церебральная атрофия усиливается в базальных ядрах (вовлечение хвостатого ядра, бледного шара, прилегающего ядра) и распространяется на ряд корковых регионов, в основном входящих в подкорково-галамокортикальные пути. У всех носителей мутантного гена — как на асимптомной стадии, так и при развернутых клинических проявлениях БГ — имеет место прямая корреляция между длиной мутантного аллеля и выраженностью атрофических изменений хвостатого ядра и скорлупы с двух сторон. Важно отметить, что первые признаки атрофии скорлупы регистрируются морфометрически уже за 15–20 лет до манифестации клинической стадии БГ [35, 36]. Средний темп нарастания атрофии скорлупы у пациентов с продромальной и ранней симптомной стадиями БГ составляет соответственно 2,3 и 4,5% в год, атрофии хвостатого ядра в тех же группах — 1,5 и 3,9% в год, а общей атрофии головного мозга — 0,2 и 0,6% [37]. Эти цифры статистически значимо превышают аналогичные показатели в группе контроля (клинически и генетически здоровые лица сопоставимого возраста).

В исследовании TRACK-HD было продемонстрировано, что показательным МРТ-признаком неуклонного прогрессирования церебральной патологии при БГ является нарастание атрофии белого вещества больших полушарий [36, 38]. Оно определяется уже в асимптомной стадии, не менее чем за 10 лет до прогнозируемого появления клинически манифестных симптомов БГ, и сохраняется на протяжении всего течения заболевания. Наиболее значительные изменения белого веще-

ства имеют место вокруг стриатума, в мозолистом теле и в задних отделах нисходящих проводящих трактов [39]. Сопоставимость результатов разных авторов при проведении морфометрических исследований говорит о хорошей воспроизводимости методик количественной оценки структурной МРТ при БГ, что нашло свое отражение в использовании этих показателей в качестве конечных точек в ряде клинических исследований.

Перспективными биомаркерами БГ признаны данные фМРТ покоя. У асимптомных носителей мутантного гена *HTT* при исследовании фМРТ покоя выявлены нарушения функциональной коннективности в структурах СПРР — предклинье, поясной извилине, парацентральной дольке, островке и префронтальной коре, а также дезинтеграция связей между моторной корой и стриатумом [40–42]. Выявленные изменения спонтанной активности СПРР при БГ свидетельствуют о сложной функциональной реорганизации головного мозга (повышение нагрузки на недоминантное полушарие, рекрутирование дополнительных участков коры и др.) по мере перехода нейродегенерации из асимптомного периода в клинически манифестную стадию.

Весьма значимыми представляются данные функциональной нейровизуализации с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Так, в асимптомной и манифестной стадиях БГ при ПЭТ-исследовании обнаруживается прогрессирующее снижение связывания радиофармпрепаратов с дофаминовыми рецепторами ЦНС, коррелирующее с ухудшением когнитивных и двигательных функций [43, 44]. Прогрессирующая дофаминергическая дисфункция у пациентов с БГ регистрируется и при ОФЭКТ с применением соответствующих пре- и постсинаптических дофаминовых лигандов [45]. Показано повышение метаболизма флуорозоксиглюкозы в головном мозге пациентов с БГ на фоне применения стабилизатора дофаминергической передачи придопидина [46], что иллюстрирует потенциал ПЭТ-показателей метаболической активности мозга в качестве биомаркеров ответа на лечение.

В последние годы при ПЭТ-исследованиях у носителей мутации БГ получил применение радиофармпрепарат [<sup>11</sup>C]-PK11195 — лиганд к транслокаторному белку TSPO, экспрессирующемуся на поверхности активированной микроглии. С помощью такого подхода у пациентов с асимптомной и манифестной стадиями БГ было показано повышение активности микроглии и, следовательно, уровня нейровоспаления в стри-

атуме, ряде экстрастриатных областей головного мозга и гипоталамусе [47]. Эти изменения коррелировали со снижением связывания дофаминовых рецепторов и моторной дисфункцией, а также позволяли с высокой точностью предсказывать дебют клинической стадии БГ. Результаты изучения прижизненной визуализации TSPO-микроглиального воспаления с помощью ПЭТ в сочетании с патоморфологическими данными о наличии активированной микроглии в наиболее уязвимых областях мозга больных БГ стали важным подтверждением концепции нейровоспаления как одного из ведущих и ранних молекулярных событий при нейродегенеративной патологии.

Чрезвычайно перспективным биомаркером БГ признана фосфодиэстераза 10A (PDE10A) — фермент, осуществляющий гидролиз вторичных мессенджеров (циклических монофосфатов) и тем самым регулирующий целый ряд внутриклеточных сигнальных каскадов. Наиболее высокая экспрессия PDE10A наблюдается в средних шипиковых нейронах полосатого тела, где данный фермент посредством сложных механизмов регулирует активность прямого и непрямого стриопаллидарных путей [48]. При оценке церебрального уровня PDE10A с помощью специфического радиофармпрепарата [<sup>18</sup>F]-MNI-659 и аналогичных трейсеров было показано существенное (на 47–70%) снижение сигнала в скорлупе и хвостом ядре у пациентов с клинической стадией БГ и менее выраженное снижение PDE10A в продромальной стадии [49, 50]. Более того, в ранней асимптомной стадии БГ снижение сигнала от PDE10A-связывающего трейсера отмечалось также в островке и затылочной коре [51]. Таким образом, разнонаправленные изменения PDE10A-сигнализации в патоморфологически интактных нейронных сетях ЦНС являются наиболее ранним нейровизуализационным маркером, который может быть выявлен более чем за 40 лет до прогнозируемого начала симптомной стадии БГ [52]. Изменения экспрессии PDE10A, по-видимому, информативны и для мониторинга течения церебральной патологии при БГ.

В настоящее время при БГ с помощью все новых и новых радиофармпрепаратов изучаются возможности функциональной нейровизуализации аденозиновой, опиоидной, ГАМК-ергической, серотонинергической, гистаминергической и других нейротрансмиттерных систем головного мозга [52]. Очевидно, что наиболее объективная информация о начале развивающейся церебральной патологии и ее многоэтапном прогрессировании может быть получена с помощью комбинации методик, которые

с развитием нейровизуализационных технологий будут становиться все более доступными.

Биохимические показатели, определяемые в различных биологических жидкостях (тканях) пациентов с БГ и имеющие прямое отношение к развивающимся в организме системным молекулярным каскадам, являются значимыми для мониторинга результатов лечения данного заболевания. Среди них в качестве биомаркеров изучались маркеры митохондриальной дисфункции и окислительного стресса, маркеры иммунного ответа, различные маркеры церебрального и системного метаболизма, экспрессионные мРНК-маркеры [37–39]. Наиболее серьезные данные получены к настоящему времени для содержания мутантного белка гентингина (mHTT) и белка нейрофиламентов NFL в ликворе [53]. Независимыми группами было установлено, что повышение концентрации mHTT в ЦСЖ является весьма специфическим биомаркером БГ как на асимптомной, так и на манифестной стадиях заболевания, коррелируя с двигательными и когнитивными нарушениями [54, 55]. Подтверждением патогенетической значимости данного биомаркера и его нейронального происхождения является выявление mHTT в ликворе трансгенных мышей, экспрессирующих мутантный ген *HTT*, а также подавление иммунологического сигнала в ликворе и мозге мышей после интравентрикулярного введения mHTT-снижающих антисмысловых олигонуклеотидов [54].

Статистически значимое повышение содержания белка NFL в ликворе у пациентов с БГ по сравнению с контролем показано в нескольких независимых исследованиях [56–58]. Это повышение коррелирует с показателями прогрессирования заболевания [56], имеется также четкая взаимосвязь между увеличением концентраций обоих биомаркерных белков NFL и mHTT в ликворе пациентов с БГ [55].

Таким образом, сочетанное исследование обоих указанных белков позволяет объективизировать стадию, степень тяжести, характер течения нейродегенеративного процесса и нозомодифицирующее действие тех или иных лекарственных средств, в том числе препаратов нового поколения, направленных на снижение продукции мутантного гентингина или усиление его выведения из клеток.

### Цереброваскулярные заболевания

*Биохимические маркеры острой ишемии головного мозга.* Гибель нейронов при ишемии мозга происходит в результате каскада патофизиологических процессов, имеющих определенные временные и пространственные характеристики.

В качестве биомаркеров особый интерес вызывают нейроспецифические белки, которые вовлечены в процессы синтеза и обмена нейромедиаторов, синаптической передачи, выполняют цитоскелетную роль, транспортную функцию, являются ферментами основных метаболических путей, модуляторами рецепторов связывания [59]. Так, например, исследование нейроспецифической енолазы (НСЕН) расширяет и дополняет возможность ранней диагностики инфарктов мозга. Повышение уровня НСЕН определяется уже через 6 ч с момента развития признаков острой очаговой ишемии мозга, т.е. задолго до их визуализации с помощью КТ [60]. Установлена зависимость степени повышения уровня НСЕН в ЦСЖ от локализации и объема инфаркта мозга [61]. Имеются убедительные данные о связи высокой экспрессии НСЕН с наиболее важным фактором неблагоприятного прогноза ишемического инсульта — большим объемом инфаркта мозга [62]. Многие авторы расценивают уровень НСЕН как наиболее существенный (по сравнению со всем комплексом используемых параметров — клинических, нейровизуализационных, биохимических) маркер для прогноза ишемического инсульта.

*Матриксные металлопротеиназы.* Матриксные металлопротеиназы относятся к семейству цинковых эндопептидаз. Для многих из них установлено увеличение экспрессии при ОНМК, причем активация их происходит под действием цитокинов, факторов роста, секретируемых макрофагами и лимфоцитами. Согласно современным представлениям, матриксные металлопротеиназы ММР-2 и ММР-9 оказывают существенное влияние на процессы деструкции внеклеточного матрикса, нарушение функции эндотелия и активацию тромбоцитарного звена гемостаза [63, 64]. Уровни ММР-2 и ММР-9 повышаются в течение 1–3 ч после развития ишемии мозга, а их экспрессия соотносится с объемом инфаркта мозга, риском развития геморрагической трансформации, тяжестью инсульта [65, 66].

*Маркеры реакций воспалительного каскада.* Реакции воспалительного каскада при острой церебральной ишемии проявляются аксональной и синаптической дисфункцией, изменением межклеточных взаимодействий, нарушением метаболизма и развитием апоптоза. Противовоспалительные факторы, напротив, подавляют экспрессию провоспалительных цитокинов и способствуют выживаемости нейронов и благоприятному течению ишемического инсульта [67].

Результаты изучения цитокинов в остром периоде инсульта свидетельствуют о том, что эти

показатели можно использовать для прогноза и оценки риска развития повторного инсульта [68]. В первые часы острой фокальной ишемии мозга выявлено изменение баланса цитокинов, характеризующееся увеличением уровня провоспалительных цитокинов [69]. Степень и длительность увеличения уровней интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-10 имеют прогностическое значение для определения тяжести инсульта на протяжении всего острого периода. В первые 3 ч инсульта уровни ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли) были ниже, чем в группе больных, поступивших в стационар через 6–12 ч, что свидетельствует об отсроченных реакциях воспалительного каскада по отношению к быстрой реакции глутамат-кальциевого каскада [3, 70].

Установлено, что ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  ассоциированы с ранним увеличением инфаркта и высокой летальностью больных с кардиогенным эмболическим инсультом, обусловленным фибрилляцией предсердий [71–73]. Высокий уровень ИЛ-6 в 1-е сутки инсульта является маркером геморрагической трансформации инфаркта, по-видимому, вследствие активации матриксных металлопротеиназ и нарушения проницаемости ГЭБ [74].

*Факторы межклеточного взаимодействия.* Существенная роль в иммунном ответе отводится в настоящее время факторам межклеточного взаимодействия, представляющим собой белки, связанные с мембраной. Они обеспечивают взаимодействие эндотелиоцитов и клеток крови, участвуют в реакциях связывания активированных лейкоцитов, вызывая их роллинг («прокатывание» по эндотелию) и проникновение через сосудистую стенку в ткань мозга. Показано, что высокая экспрессия ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1 — молекула межклеточной адгезии 1-го типа) при сердечно-сосудистых заболеваниях коррелирует с факторами риска их развития — артериальной гипертензией, гиперлипидемией, курением, а также с маркером дисфункции эндотелия — повышением содержания фибриногена. Высокий уровень ICAM-1 связан с большим объемом инфаркта мозга и тяжелой степенью неврологических нарушений [75]. В ряде экспериментальных работ было установлено, что антитела к ICAM-1 предотвращают активацию лейкоцитов и микроциркуляторные нарушения, улучшая прогноз фокальной ишемии мозга [76, 77].

В последние годы получены данные о высокой прогностической значимости маркера активации тромбоцитов — sCD40. Было показано, что высокий уровень sCD40 связан с высокой летальностью при мерцательной аритмии [78].

**Биомаркеры дисфункции эндотелия.** Функциональная активность эндотелия во многом зависит от экспрессии молекул адгезии на мембране эндотелиоцитов. В клинических исследованиях для характеристики этого процесса используют определение уровня растворимых форм клеточных молекул адгезии, таких как sICAM-1 (soluble ICAM-1), sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1 — растворимая молекула сосудистой адгезии 1-го типа), pE-селектин, pP-селектин, а также фактор Виллебранда [79]. При максимальном повышении базального уровня sICAM-1 наблюдается существенное увеличение риска атеротромботического инсульта, а повышение уровня pE-селектина ассоциировалось с риском развития атеросклероза ВСА. У пациентов с инсультом увеличение уровня sVCAM-1 (а также sICAM-1) имело прогностическое значение в отношении риска развития повторного инсульта [80].

Серия исследований была посвящена изучению растворимых форм клеточных молекул адгезии в остром периоде инсульта. У пациентов с ОНМК уровень растворимых форм клеточных молекул адгезии всех четырех типов увеличивается в острый период (первые 48 ч), сохраняется повышенным 3–6 мес, а затем постепенно снижается к концу 12-го месяца. При этом концентрация sVCAM-1 в крови при поступлении была существенно выше у пациентов, у которых в течение последующих 6 мес развивались повторные НМК или летальный исход [76].

Одними из наиболее мощных вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды — эндотелины. Самый изученный представитель этого класса — эндотелин-1, стимулирующий в высоких концентрациях стойкую вазоконстрикцию и экспрессию клеточных молекул адгезии. Уровень эндотелина-1 в крови повышен при ишемическом инсульте и является маркером тяжести состояния больных [81].

**Мультиплексные аналитические технологии.** В практику ангионеврологии все шире внедряются мультиплексные технологии — принципиально новый уровень лабораторных исследований, предполагающий одновременное тестирование множества биомаркеров в одном образце небольшого микролитрового объема, что значительно сокращает время получения результатов. Показано, что при использовании множественных панелей определенные комбинации биомаркерных молекул в пробах, полученных в течение 12 ч с момента появления неврологических симптомов, характеризуются весьма высокой чувствительностью (до 91%) и специфичностью (до 97%) в диагностике ишемического инсульта [82, 83].

Дальнейшие перспективы совершенствования диагностики цереброваскулярных заболеваний связаны с поиском новых высокочувствительных и специфичных биомаркеров на основе протеомных, транскриптомных и геномных исследований. Большое значение также имеют нейровизуализационные биомаркеры, определяемые с помощью таких методов, как диффузионно-взвешенная и диффузионно-тензорная МРТ, КТ/МРТ-перфузия и др. Комбинированное использование различных методик позволяет судить о сохранности нейронов в области ишемии, оценивать эффективность терапевтических и хирургических вмешательств и определять прогноз заболевания [84–86]. Было показано, в частности, что ишемическая пенумбра существует в течение более длительного, чем полагали ранее, периода. Благодаря этому в ряде случаев достигается расширение «окна терапевтических возможностей» и проведение реперфузионной терапии в сроки, превышающие временной лимит, равный 4,5–6,0 ч [87].

Можно заключить, что результаты исследований биомаркеров являются важным фактором развития современных представлений о ключевых звеньях патогенеза нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний, способствуют объективизации оценки состояния больных и течения патологического процесса, верификации результатов терапии и ее персонификации.

### Литература

1. Atkinson A.J., Colburn W.A., DeGruttola V.G. et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69(3): 89–95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
2. Henley S.M., Bates G.P., Tabrizi S.J. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 18(6): 698–705. doi: 10.1097/01.wco.0000186842.51129.cb.
3. Иллариошкин С.Н., Танашиян М.М., Максимова М.Ю., Захарова М.Н., Пономарева Н.В. Концепция биомаркеров в клинической неврологии: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. В кн.: *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей. Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашиян. Т. 1. М.: АТМО, 2015: 363–424 [Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Zakharova M.N., Ponomareva N.V. Kontsepsiya biomarkerov v klinicheskoi nevrologii: vozmozhnosti rannei diagnostiki i prognozirovaniya individual'nogo riska. In: Nevrologiya XXI veka: diagnosticheskie, lechebnye i issledovatel'skie tekhnologii: Rukovodstvo dlya vrachei. M.A. Piradova, S.N. Illarioshkina, M.M. Tanashyan. T. 1. M.: АТМО, 2015: 363–424. In Russian].*
4. Wang J., Hoekstra J.G., Zuo C. et al. Biomarkers of Parkinson's disease: current status and future. *Drug.*

- Discov. Today. 2013;18(3-4):155-162. doi: 10.1016/j.drudis.2012.09.001.
5. Stoessl A.J., Martin W.W., McKeown M.J. et al. Advances in imaging in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2011; 10(11): 987-1001. doi: 10.1016/s1474-4422(11)70214-9.
6. Ziemann U. Pharmacotranscranial magnetic stimulation studies of motor excitability. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 116: 387-397. doi: 10.1016/b978-0-444-53497-2.00032-2.
7. Vucic S., Kiernan M.C. Utility of transcranial magnetic stimulation in delineating amyotrophic lateral sclerosis pathophysiology. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 116: 561-575. doi: 10.1016/b978-0-444-53497-2.00045-0.
8. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2002. 248 с. [Illarioshkin S.N. Konformatsionnye bolezni mozga. M.: Yanus-K, 2003. 248 p. In Russian].
9. Abdulkadir A., Ronneberger O., Wolf R.C. et al. Functional and structural MRI biomarkers to detect pre-clinical neurodegeneration. *Curr. Alzheimer Res.* 2013; 10(2): 125-134. doi: 10.2174/1567205011310020002.
10. Potter W.Z. Mining the secrets of the CSF: developing biomarkers of neurodegeneration. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(9): 3051-3053. doi: 10.1172/jci65309.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitarayan E.A. Dementsii. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: MEDpress-inform, 2010. 272 p. In Russian].
12. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013; 2: 39-50 [Illarioshkin S.N., Vlassenko A.G., Fedotova E.Yu. Current means for identifying the latent stage of a neurodegenerative process. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii (Annals of clinical and experimental neurology).* 2013; 7(2): 39-50. In Russian].
13. Morris J.C., Roe C.M., Grant E.A. et al. Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66(12): 1469-1475. doi: 10.1001/archneurol.2009.269.
14. Власенко А.Г., Иллариошкин С.Н. Нейровизуализация в дифференциальной диагностике деменций. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112(6): 86-90 [Illarioshkin S.N., Vlassenko A.G. Neurovisualization in the differential diagnosis of dementia. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry).* 2012; 6: 86-90. In Russian].
15. Bourgeat P., Chételat G., Villemagne V.L. et al. Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia. *Neurology.* 2010; 74(2): 121-127. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181c918b5.
16. Dean D.C., Jerskey B.A., Chen K. et al. Brain differences in infants at differential genetic risk for late-onset Alzheimer disease: a cross-sectional imaging study. *JAMA Neurol.* 2014; 71(1): 11-22. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4544.
17. Sheline Y.I., Raichle M.E., Snyder A.Z. et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol. Psychiat.* 2010; 67(6): 584-587. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.024.
18. Braskie M.N., Ringman J.M., Thompson P.M. Neuroimaging measures as endophenotypes in Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheim. Dis.* 2011; 2011: 1-15. doi: 10.4061/2011/490140.
19. Barulli D., Stern Y. Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn. Sci.* 2013; 17(10): 502-509. doi: 10.1016/j.tics.2013.08.012.
20. Пономарева Н.В., Андреева Т.А., Протасова М.С., Малина Д.Д., Зеленцова Н.А., Митрофанов А.А. и др. Асимметричная активация мозга при когнитивной нагрузке и ее зависимость от генотипов аполипопротеина E и кластерина, связанных с предрасположением к болезни Альцгеймера. В кн.: *Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга. Материалы Всероссийской конференции с международным участием.* Под ред. С.Н. Иллариошкина, В.Ф. Фокина. М., 2012: 156-159 [Ponomareva N.V., Andreeva T.A., Protasova M.S., Malina D.D., Zelentsova N.A., Mitrofanov A.A. et al. Asimmetrichnaya aktivatsiya mozga pri kognitivnoi nagruzke i ee zavisimost' ot genotipov apolipoproteina E i klasterina, svyazannykh s predrasplozheniem k bolezni Al'tsgeimera. In: *Funktsional'naya mezhpolusharnaya asimmetriya i plastichnost' mozga. Materialy Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem.* S.N. Illarioshkina, V.F. Fokina. M., 2012: 156-159. In Russian].
21. Jelic V., Julin P., Shigeta M. et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele decreases functional connectivity in Alzheimer's disease as measured by EEG coherence. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1997; 63(1): 59-65. doi: 10.1136/jnnp.63.1.59.
22. Braskie M.N., Jahanshad N., Stein J.L. et al. Common Alzheimer's disease risk variant within the CLU gene affects white matter microstructure in young adults. *J. Neurosci.* 2011; 31(18): 6764-6770. doi: 10.1523/jneurosci.5794-10.2011.
23. Ponomareva N., Andreeva T., Protasova M. et al. Age-dependent effect of Alzheimer's risk variant of CLU on EEG alpha rhythm in non-demented adults. *Front. Aging Neurosci.* 2013; 5: 86. doi: 10.3389/fnagi.2013.00086.
24. Fagan A.M., Mintun M.A., Shah A.R. et al. Cerebrospinal fluid tau and ptau(181) increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. *EMBO Mol. Med.* 2009; 1(8-9): 371-380. doi: 10.1002/emmm.200900048.
25. Snider B.J., Fagan A.M., Roe C. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch. Neurol.* 2009; 66(5): 638-645. doi: 10.1001/archneurol.2009.55.
26. Shaw L.M., Vanderstichele H., Knapik-Czajka M. et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's

- disease neuroimaging initiative subjects. *Ann. Neurol.* 2009; 65(4): 403–413. doi: 10.1002/ana.21610.
27. Blennow K., Dubois B., Fagan A.M. et al. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2015; 11(1): 58–69. doi: 10.1016/j.jalz.2014.02.004.
28. Hampel H., Buerger K., Zinkowski R. et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch. Gen. Psychiat.* 2004; 61(1): 95–102. doi: 10.1001/archpsyc.61.1.95.
29. Buerger K., Zinkowski R., Teipel S.J. et al. Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. *Arch. Neurol.* 2002; 59(8): 1267–1272. doi: 10.1001/archneur.59.8.1267.
30. Cruchaga C., Kauwe J.S., Nowotny P. et al. Cerebrospinal fluid APOE levels: an endophenotype for genetic studies for Alzheimer's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21(20): 4558–4571. doi: 10.1093/hmg/dd296.
31. Gupta V.B., Doecke J.D., Hone E. et al. Plasma apolipoprotein J as a potential biomarker for Alzheimer's disease: Australian Imaging, Biomarkers and lifestyle study of aging. *Alzheimer's Dement. (Amst).* 2015; 3: 18–26. doi: 10.1016/j.dadm.2015.12.001.
32. Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А. Болезнь Гентингтона. М.: АТМО, 2018. 472 с. [Illarioshkin S.N., Klyushnikov S.A., Selivyorstov Yu.A. *Bolezni Gentingtona*. М.: АТМО, 2018. 472 p. In Russian].
33. Юдина Е.Н., Коновалов Р.Н., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Опыт применения МРТ-морфометрии при болезни Гентингтона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013; 7(4): 16–19 [Yudina E.N., Konovalov R.N., Abramychcheva N.Yu., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. *Opyt primeneniya MRT-morfometrii pri bolezni Gentingtona*. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii (Annals of clinical and experimental neurology).* 2013; 7(4): 16–19. In Russian].
34. Юдина Е.Н. Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014 [Yudina E.N. *Morfofunktsional'nye izmeneniya golovnogo mozga pri bolezni Gentingtona*. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. М., 2014. In Russian].
35. Georgiou-Karistianis N., Gray M.A., Domínguez D.J.F. et al. Automated differentiation of pre-diagnosis Huntington's disease from healthy control individuals based on quadratic discriminant analysis of the basal ganglia: the IMAGE-HD study. *Neurobiol. Dis.* 2013; 51: 82–92. doi: 10.1016/j.nbd.2012.10.001.
36. Tabrizi S.J., Scahill R.I., Owen G. et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol.* 2013; 12(7): 637–649. doi: 10.1016/s1474-4422(13)70088-7.
37. Weir D.W., Sturrock A., Leavitt B.R. Development of biomarkers for Huntington's disease. *Lancet Neurol.* 2011; 10(6): 573–590. doi: 10.1016/s1474-4422(11)70070-9.
38. Bates G.P., Dorsey R., Gusella J.F. et al. Huntington disease. *Nature Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15005. doi: 10.1038/nrdp.2015.5.
39. Ross C.A., Aylward E.H., Wild E.J. et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10(4): 204–216. doi: 10.1038/nrneurol.2014.24.
40. Селиверстов Ю.А. Клинико-нейровизуализационный анализ функциональных изменений головного мозга при болезни Гентингтона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015 [Seliverstov Yu.A. *Kliniko-neirovizualizatsionnyi analiz funktsional'nykh izmenenii golovnogo mozga pri bolezni Gentingtona*. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. М., 2015. In Russian].
41. Unschuld P.G., Joel S.E., Liu X. et al. Impaired corticostriatal functional connectivity in prodromal Huntington's Disease. *Neurosci. Lett.* 2012; 514(2): 204–209. doi: 10.1016/j.neulet.2012.02.095.
42. Wolf R.C., Sambataro F., Vasic N. et al. Default-mode network changes in preclinical Huntington's disease. *Exp. Neurol.* 2012; 237(1): 191–198. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.06.014.
43. Pavese N., Politis M., Tai Y.F. et al. Cortical dopamine dysfunction in symptomatic and premanifest Huntington's disease gene carriers. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37(2): 356–361. doi: 10.1016/j.nbd.2009.10.015.
44. Politis M., Piccini P. Positron emission tomography imaging in neurological disorders. *J. Neurol.* 2012; 259(9): 1769–1780. doi: 10.1007/s00415-012-6428-3.
45. Ehrlich D.J., Walker R.H. Functional neuroimaging and chorea: a systematic review. *J. Clin. Mov. Disord.* 2017; 4(1): 8. doi: 10.1186/s40734-017-0056-0.
46. Esmailzadeh M., Kullingsjö J., Ullmann H. et al. Regional cerebral glucose metabolism after pridopidine (ACR16) treatment in patients with Huntington disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2011; 34(3): 95–100. doi: 10.1097/wnf.0b013e31821c31d8.
47. Politis M., Pavese N., Tai Y.F. et al. Microglial activation in regions related to cognitive function predicts disease onset in Huntington's disease: a multimodal imaging study. *Hum. Brain Mapp.* 2011; 32(2): 258–270. doi: 10.1002/hbm.21008.
48. Girault J-A. Integrating neurotransmission in striatal medium spiny neurons. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 970: 407–429. doi: 10.1007/978-3-7091-0932-8\_18.
49. Ahmad R., Bourgeois S., Postnov A. et al. PET imaging shows loss of striatal PDE10A in patients with Huntington disease. *Neurology.* 2014; 82(3): 279–281. doi: 10.1212/wnl.000000000000037.
50. Russel D.S., Jennings D.L., Barret O. et al. Change in PDE10A across early Huntington disease assessed by [<sup>18</sup>F] MNI-659 and PET imaging. *Neurology.* 2016; 86(8): 748–754. doi: 10.1212/wnl.0000000000002391.

51. Wilson H., Niccolini N., Haider S. et al. Loss of extrastriatal phosphodiesterase 10A expression in early premanifest Huntington's disease gene carriers. *J. Neurol. Sci. Turk.* 2016; 368: 243-248. doi: 10.1016/j.jns.2016.07.033.
52. Wilson H., De Micco R., Niccolini F., Politis M. Molecular imaging markers to track Huntington's disease pathology. *Front. Neurol.* 2017; 8: 11. doi: 10.3389/fneur.2017.00011.
53. Byrne L.M., Wild E.J. Cerebrospinal fluid biomarkers for Huntington's disease. *J. Huntingtons Dis.* 2016; 5(1): 1-13. doi: 10.3233/jhd-160196.
54. Southwell A.L., Smith S.E., Davis T.R. et al. Ultrasensitive measurement of huntingtin protein in cerebrospinal fluid demonstrates increase with Huntington disease stage and decrease following brain huntingtin suppression. *Sci. Rep.* 2015; 5: 12166. doi: 10.1038/srep12166.
55. Wild E.J., Boggio R., Langbehn D. et al. Quantification of mutant huntingtin protein in cerebrospinal fluid from Huntington's disease patients. *J. Clin. Invest.* 2015; 125(5): 1979-1986. doi: 10.1172/jci80743.
56. Constantinescu R., Romer M., Oakes D. et al. Levels of the light subunit of neurofilament triplet protein in cerebrospinal fluid in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15(3): 245-248. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.05.012.
57. Niemelä V., Landtblom A.M., Blennow K., Sundblom J. Tau or neurofilament light-Which is the more suitable biomarker for Huntington's disease? *PLoS One.* 2017; 12(2): e0172762. doi: 10.1371/journal.pone.0172762.
58. Vinther-Jensen T., Börnsen L., Budtz-Jørgensen E. et al. Selected CSF biomarkers indicate no evidence of early neuroinflammation in Huntington disease. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2016; 3(6): e287. doi: 10.1212/wnxi.0000000000000287.
59. Максимова М.Ю., Ионова В.Г., Сыскина Е.Н., Шабалина А.А., Костырева М.В., Сенектутова О.А. Нейроспецифические белки в оценке состояния ткани мозга при атеротромботическом инсульте (клинико-биохимическое исследование). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2011; 3(5): 4-9 [Maksimova M.Yu., Ionova V.G., Syskina E.N., Shabalina A.A., Kostyreva M.V., Senektutova O.A. Neirospetsificheskie belki v otsenke sostoyaniya tkani mozga pri aterotromboticheskom insul'te (kliniko-biokhimicheskoe issledovanie). *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii (Annals of clinical and experimental neurology).* 2011; 3(5): 4-9. In Russian].
60. Hill M.D., Jackowski G., Bayer N. et al. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ.* 2000; 162(8): 1139-1140.
61. Ahmad O., Wardlaw J., Whiteley W.N. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc. Dis.* 2012; 33(1): 47-54. doi: 10.1159/000332810.
62. Selakovic V., Raicevic R., Radenovic L. The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. *J. Clin. Neurosci.* 2005; 12(5): 542-547. doi: 10.1016/j.jocn.2004.07.019.
63. Lo E.H., Wang X., Cuzner M.L. Extracellular proteolysis in brain injury and inflammation: role for plasminogen activators and matrix metalloproteinases. *J. Neurosci. Res.* 2002; 69(1): 1-9. doi: 10.1002/jnr.10270.
64. Del Zoppo G.J., Milner R., Mabuchi T. et al. Vascular matrix adhesion and the blood-brain barrier. *Biochem. Soc. Trans.* 2006; 34(6): 1261-1266. doi: 10.1042/bst0341261.
65. Ramos-Fernandez M., Bellolio M.F., Stead L.G. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2011; 20(1): 47-54. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008.
66. Jickling G.C., Liu D., Stamova B. et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34(2): 185-199. doi: 10.1038/jcbfm.2013.203.
67. Seifert H.A., Pennypacker K.R. Molecular and cellular immune responses to ischemic brain injury. *Transl. Stroke Res.* 2014; 5(5): 543-553. doi: 10.1007/s12975-014-0349-7.
68. Segal H.C., Burgess A., Poole D.L. et al. Population-based study of blood biomarkers in prediction of subacute recurrent stroke. *Stroke.* 2014; 45(10): 2912-2917. doi: 10.1161/strokeaha.114.005592.
69. Rodríguez-Yáñez M., Sobrino T., Arias S.V. et al. Early biomarkers of clinical-diffusion mismatch in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2011; 42(10): 2813-2818. doi: 10.1161/strokeaha.111.614503.
70. Domac F.M., Somay G., Misirli H., Erenoglu N.Y. Tumor necrosis factor alpha serum levels and inflammatory response in acute ischemic stroke. *Neurosciences.* 2007; 12(1): 25-30.
71. Brea D., Sobrino T., Ramos-Cabrer P., Castillo J. Inflammatory and neuroimmunomodulatory changes in acute cerebral ischemia. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27(Suppl 1): 48-64. doi: 10.1159/000200441.
72. Licata G., Tuttolomondo A., Di Raimondo D. et al. Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke. *Thromb. Haemost.* 2009; 101(5): 929-937. doi: 10.1160/th08-06-0375.
73. Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Di Sciacca R. et al. Effects of clinical and laboratory variables at admission and of in-hospital treatment with cardiovascular drugs on short term prognosis of ischemic stroke. *The GIFA study. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013; 23(7): 642-649. doi: 10.1016/j.numecd.2012.01.010.
74. Rodríguez-Yáñez M., Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21(3): 353-357. doi: 10.1097/wco.0b013e3282ffafbf.
75. Wiseman S., Marlborough F., Doubal F. et al. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and

inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2014; 37(1): 64-75. doi: 10.1159/000356789.

76. Yilmaz G., Granger D.N. Cell adhesion molecules and ischemic stroke. *Neurol. Res.* 2008; 30(8): 783-793. doi: 10.1179/174313208x341085.

77. Del Zoppo G.J. The neurovascular unit, matrix proteases, and innate inflammation. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2010; 1207(1): 46-49. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05760.x.

78. Ehrlich J.R., Kaluzny M., Baumann S. et al. Biomarkers of structural remodelling and endothelial dysfunction for prediction of cardiovascular events or death in patients with atrial fibrillation. *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100(11): 1029-1036. doi: 10.1007/s00392-011-0337-9.

79. Wiseman S., Marlborough F., Doubal F. et al. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2014; 37(1): 64-75. doi: 10.1159/000356789.

80. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003; 170(2): 191-203. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00097-2.

81. Madden J.A. Role of the vascular endothelium and plaque in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2012; 79(13 Suppl 1): S58-62. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182695836.

82. Reynolds M.A., Kirchick H.J., Dahlen J.R. et al. Early biomarkers of stroke. *Clin. Chem.* 2003; 49(10): 1733-1739. doi: 10.1373/49.10.1733.

83. Lynch J.R., Blessing R., White W.D. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke.* 2004; 35(1): 57-63. doi: 10.1161/01.str.0000105927.62344.4c.

84. González R.G. Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From «time is brain» to «physiology is brain». *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27(4): 728-735.

85. Wintermark M., Sesay M., Barbier E. et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke.* 2005; 36(9): e83-99. doi: 10.1161/01.str.0000177839.03321.25.

86. Eastwood J.D., Engelter S.T., MacFall J.F. et al. Quantitative assessment of the time course of infarct signal intensity on diffusion-weighted images. *Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24(4): 680-687.

87. Максимова М.Ю., Коробкова Д.З., Кротенкова М.В. Методы визуализации пенумбры при ишемическом инсульте. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2013; 6: 57-66 [Maksimova M.Yu., Korobkova D.Z., Krotenkova M.V. Neuroimaging of the penumbra in ischemic stroke. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology).* 2013;6: 57-66. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author  
Иллариошкин Сергей Николаевич/ Illarioshkin Sergey  
snillario@gmail.com