DOI: 10.48612/cgma/hrng-e9rt-b8md

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ: РОЛЬ БИОМАРКЕРНОГО АНАЛИЗА

Н.А. Ковтун[1, 2*], Т.В. Исаева[1], Е.В. Олемпиева[2], М.И. Савельева[3], С.В. Журавлёв[1, 2], М.Г. Вершинина[2], В.В. Бояринцев[2]

[1] ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

[2] ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва,

[3] ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

OPTIMIZATION OF THE DIAGNOSTICS AND THERAPY OF CEREBRAL DISORDERS: ROLE OF THE BIOMARKER ANALYSIS

N.A. Kovtun[1, 2*], T.V. Isaeva[1], E.V. Olempieva[2], M.I. Savelyeva[3], S.V. Zhuravlev[1, 2], M.G. Vershinina[2], V.V. Boyarintsev[2]

[1] Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

[2] Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

[3] Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

***E-mail:** kovtun.na@mail.ru

Аннотация

Цереброваскулярная патология (инсульт) представляет собой полиморфное клинико-патологическое состояние с необходимостью использования мультидисциплинарного диагностического алгоритма. Современные исследования в области нейробиологии и молекулярной диагностики демонстрируют значительный потенциал нейроспецифических биомаркеров. Их интеграция в клиническую практику может существенно оптимизировать процессы изучения этиопатогенеза, патофизиологических механизмов и динамики прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. Внедрение биомаркерной диагностики открывает новые перспективы для углубленного изучения патогенетических механизмов цереброваскулярных заболеваний и разработки таргетных терапевтических стратегий с учетом индивидуальных особенностей патологического процесса.

Ключевые слова: инсульт, лабораторная диагностика, нейроспецифические биомаркеры.

Abstract

Cerebrovascular pathology (stroke) is a polymorphic clinical and pathological condition requiring a multidisciplinary diagnostic algorithm. Modern researches in neurobiology and molecular diagnostics demonstrate a significant potential of neurospecific biomarkers. Their integration into the clinical practice can significantly optimize the understanding of etiopathogenesis, pathophysiological mechanisms and dynamcis of neurodegenerative disease progressing. The biomarker diagnostics opens new prospects for an in-depth study of pathogenetic mechanisms of cerebrovascular diseases and promotes the development of targeted therapeutic strategies taking into the account individual characteristics of a pathological process.

Keywords: stroke, laboratory diagnostics, neurospecific biomarkers.

Ссылка для цитирования: Ковтун Н.А., Исаева Т.В., Олемпиева Е.В., Савельева М.И., Журавлёв С.В., Вершинина М.Г., Бояринцев В.В. Оптимизация диагностики и терапии церебральных нарушений: роль биомаркерного анализа. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 4: 113–118.

Цереброваскулярная патология является актуальной медико-демографической проблемой современности. В ряду наиболее опасных заболеваний XXI века инсульт наравне с кардиоинфарктом и онкопатологией занимает лидирующие позиции. По показателям летальности данное состояние уступает лишь заболеваниям коронарных сосудов, являясь при этом первостепенной причиной развития инвалидизации среди пациентов [1].

Диагностический алгоритм при остром нарушении мозгового кровообращения базируется на комплексном подходе, включающем: детальный сбор анамнестических данных с целью выявления предикторов развития патологии, оценку общесоматического состояния, исследование неврологического статуса, применение инструментальных методик, лабораторное обследование, нейровизуализационные исследования.

Своевременная верификация и адекватная терапевтическая тактика играют ключевую роль в определении прогноза заболевания и минимизации вероятности повторного инсульта [2]. Внедрение интегративных нейроспецифических биомаркеров открывает перспективы для раннего выявления пациентов, нуждающихся в персонифицированном лечебном подходе.

Биомаркеры ишемического каскада и ассоциированные с ними воспалительные реакции демонстрируют высокую прогностическую ценность в оценке исхода заболевания

на различных этапах (до развития инсульта, в остром периоде, в восстановительном периоде). Данные маркеры коррелируют с ранними неврологическими расстройствами, объемом поврежденной ткани, клиническими результатами, вероятностью ухудшения состояния [3–6].

Комплексная оценка нескольких биомаркеров демонстрирует более высокую диагностическую значимость по сравнению с изолированным определением отдельных показателей, что подтверждается современными исследованиями [7].

Патобиохимическое профилирование церебральной ишемии в современной клинической практике характеризуется экспансией применения мультимаркерных диагностических панелей, обеспечивающих комплексную оценку патогенетически значимых процессов, ассоциированных с ишемическим повреждением головного мозга. Прогностическая значимость определения степени церебрального повреждения позволяет формировать индивидуализированные терапевтические стратегии и осуществлять предиктивную оценку исходов ишемического инсульта на ранних этапах патологического процесса. Стратегия распознавания цереброваскулярных нарушений базируется на интегративном подходе, включающем клинико-анамнестическую оценку, нейровизуализационные методики, лабораторный мониторинг и функциональную диагностику [8].

Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при ишемическом повреждении характеризуется дисрегуляцией межэндотелиальных контактов, дестабилизацией астроцитарного компонента, нарушением трансэндотелиального транспорта, модуляцией иммунных реакций, что может быть ассоциировано с появлением в плазме нейроспецифических белков. Кроме диспротеинемии церебральной ткани, патоморфологическая динамика нарушения целостности ГЭБ сопровождается экскрецией нейроспецифических маркеров в системную циркуляцию с последующим формированием аутоиммунных реакций и нарушением нейроиммунного гомеостаза [9].

Спектр нейроспецифических маркеров включает более 150 идентифицированных биомолекул, классифицируемых по следующим показателям: субклеточной локализации, функциональной экспрессии, паттерну экспрессии в физиологических и патологических условиях.

Ранняя лабораторная верификация обеспечивается возможностью предиктивной оценки динамики уровня нейроспецифических маркеров, предшествующих манифестации структурных изменений, выявляемых инструментальными методами [10].

Репрезентативные нейрохимические маркеры, идентифицируемые в сыворотке крови и отражающие патофизиологические процессы при инсульте, должны соответствовать критериям мультикомпонентности секреции специфических белков различными морфологическими элементами нервной ткани и отражать временную динамику патофизиологических процессов в остром и раннем восстановительном периодах [11].

Перспективные направления исследований в области биомаркерной диагностики включают:

- валидацию новых маркеров повреждения нервной ткани;
- разработку алгоритмов комплексной оценки биомаркерного профиля;
- создание прогностических моделей на основе мультимаркерного анализа;
- оптимизацию терапевтических стратегий на основе биомаркерного мониторинга.

Перечень нейроспецифических биомаркеров, подходящих для использования в ранней лабораторной диагностике цереброваскулярного инцидента, представлен в табл. 1 [9, 12, 13].

Миелиновый компонент в патобиохимическом профиле церебральных нарушений представлен основным белком миелина (Myelin Basic Protein, MBP), который элиминируется в цереброспинальную жидкость при деструкции нейроглиальных структур. Этот биомаркер демонстрирует гиперэкспрессию при различных патологических состояниях, включая травматические поражения центральной нервной системы (ЦНС) с нарушением целостности миелиновых оболочек, неопластические процессы различного генеза, демиелинизирующие заболевания аутоиммунной природы, воспалительные энцефалитические состояния вирусной этиологии, иные нейродегенеративные патологии с поражением белого вещества. В постинсультный период наблюдается значительное увеличение концентрации основного белка миелина (MBP) в цереброспинальной жидкости, что служит индикатором разрушения миелиновых структур нервной ткани. Примечательно, что молекулярная структура MBP, обнаруживаемого в ликворе, демонстрирует определенные отличия от нативного белка, локализованного непосредственно в нейрональных тканях [14].

Астроцитарный маркер S100b, обладающий молекулярной массой 21 кДа, характеризуется сложной олигомерной организацией, включающей α- и β-субъединицы с различными комбинаторными вариантами: αα (S100a), αβ (S100ab) и ββ (S100b). Структурная локализация S100b демонстрирует превалирующую экспрессию (85–90%) в астроцитах и шванновских клетках, умеренную экспрессию (10–15%) в нейрональных элементах и минимальную экспрессию (~1%) в олигодендроцитах [15].

S100b относится к кальций-связывающим протеинам и осуществляет контроль над функционированием ионных каналов клеточных мембран. При некротическом поражении астроцитарных элементов в области ишемической полутени происходит деструкция клеточных мембран, что провоцирует интенсивный выход S100b из внутриклеточного пространства. Данный процесс сопровождается проникновением белка через гематоэнцефалический барьер в системный кровоток, что манифестирует патологический процесс повышением его концентрации в периферической крови. Повышение уровня изоформ S100(αβ) и S100(ββ) в цереброспинальной жидкости и системном кровотоке служит высокоспецифичным индикатором органического поражения головного мозга. Количественные показатели S100b при раннем диагностическом обследовании демонстрируют прямую корреляцию со степенью церебрального повреждения и позволяют динамически наблюдать за течением патологического процесса, прогнозировать исход заболевания, оценивать эффективность терапевтических мероприятий, определять степень тяжести поражения нервной ткани [16].

Нейрональная енолаза (Neuron-specific enolase, NSE) представляет собой водорастворимый ферментный белок, составляющий всего 1–2% общего протеинового пула церебральной ткани. Но патобиохимическая динамика NSE характеризуется гиперэкспрессией при острых нарушениях мозгового кровообращения различного генеза, травматических повреждениях нервной ткани с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера, доброкачественных новообразованиях головного мозга с компрессией окружающих структур [11].

Таблица 1

Нейроспецифические биомаркеры

Биомаркер	Основная локализация	Функция
Основной белок миелина (MBP)	Олигодендроциты, шванновские клетки	Миелинизация нервных волокон
Белок S100	Астроциты	Нейротрофическая функция
Нейрон-специфическая енолаза (NSE)	Нейроны	Стабильность аксональных микротрубочек
Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP)	Астроциты	Нейронно-глиальное взаимодействие
Tau-белок	Нейроны	Рост нейронов, регулятор аксонального транспорта
Нейротропин 3 (NT3), 4/5 (NT4/5)	Нейроны	Нейрогенез
Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)	Астроциты, нейроны, шванновские клетки	Модулятор нейромедиаторов, нейрональная пластичность
Глиальный нейротрофический фактор (CNTF)	Глиальные клетки нервной системы	Фактор дифференцировки развивающихся нейронов и глиальных клеток
Пигментный фактор эпителиального происхождения (PEDF)	Нейроны	Нейропротективная и нейротрофическая функции
Нейрофиламент H (pNF-H)	Нейроны	Прочность нейронов и целостность аксонов
Рецептор конечных продуктов гликозилирования (sRAGE)	Нейроны, астроциты, микроглия	Регенерация нейронов
Бета-секретаза (BACE1)	Нейроны	Формирование периферийных миелиновых оболочек
Активин А	Нейроны и нейроглия	Нейропротекция и регенеративные процессы
Триггерный рецептор миелоидных клеток (TREM-2)	Микроглия	Защитная функция
Рецептор кортикотропин-рилизинг гормона (CRHR1)	Нейроны	Нейромодулятор
Ганглиозиды	Плазматическая мембрана нейронов	Нейрогенез
Синаптофизин	Нейроны	Синаптическая передача
B-III тубулин	Нейроны	Нейрогенез
Фактор роста нервов бета (beta-NGF)	Нейроны	Нейрогенез
Циклооксигеназа 2 (COX-II)	Нейроны	Синаптическая активность
Нейрегулин 1 бета 1	Нейроны и нейроглия	Дифференциация шванновских клеток и олигодендроцитов
Сиртуин 1	Ядро и цитоплазма нейрона	Регуляция клеточного гомеостаза

В ходе исследований под руководством A. Gójska-Grymajło было установлено статистически значимое соответствие между динамикой содержания нейрон-специфической енолазы (NSE) в периферической крови пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и количественными показателями, а также функциональными параметрами циркулирующих стволовых клеток на протяжении семидневного периода наблюдения. Увеличение концентрации NSE является характерным биохимическим маркером при различных патологических состояниях нервной системы и степень повышения уровня NSE находится в прямой зависимости от объема поврежденной нервной ткани и выраженности неврологического дефицита [17]. Проспективные наблюдения выявили существенные различия в динамике концентрации NSE между пациентами с летальным исходом и выжившими больными. Особенно значимые отличия были зафиксированы на третьи сутки после развития острого нарушения мозгового кровообращения, что позволяет рассматривать данный временной интервал как критический для оценки прогноза заболевания на основании показателей NSE [18–20].

Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) является высокоспецифичным маркером астроцитарной системы с характерными биомаркерными свойствами, а именно: быстрой элиминацией в системный кровоток при травматических повреждениях, тканевой специфичностью (отсутствие экспрессии за пределами ЦНС), возрастной динамикой экспрессии, связанной с процессами физиологического старения [9].

Астроцитарные элементы демонстрируют типичную реакцию в виде астроглиоза при различных формах повреждения центральной нервной системы. Высокая тканевая специфичность GFAP в сочетании с его быстрой элиминацией из структур ЦНС при травматическом поражении головного мозга обуславливает значительный диагностический потенциал данного маркера. Это делает GFAP перспективным индикатором для раннего выявления повреждений нервной ткани и своевременной диагностики патологических состояний [21].

Аксональные маркеры представлены фосфорилированным нейрофиламентом H (pNF-H), который служит высокочувствительным индикатором аксональной деструкции. Характеристики pNF-H как биомаркера включают в себя высокую чувствительность к аксональным повреждениям различного генеза, отсутствие базальной экспрессии в физиологических условиях, транзиторность гиперэкспрессии с последующим возвратом к нормопоказателям, специфичность экспрессии исключительно в аксональных структурах. При развитии патологического процесса концентрация данного маркера способна превышать порог в 250 нанограмм на миллилитр,

после чего наблюдается постепенная нормализация показателей в течение нескольких недель посттравматического периода. Показано, что pNF-H может быть выявлен в плазме или в спинномозговой жидкости у пациентов при злокачественных опухолях мозга или инсульте [10].

Нейротрофические факторы играют ключевую роль в регуляции церебральной пластичности и репаративных процессов [5, 22]:

BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor, мозговой нейротрофический фактор) – регулятор нейрогенеза и синаптической пластичности;

NGF (Nerve Growth Factor, фактор роста нервов) – медиатор трофической поддержки нейрональных популяций;

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, фактор роста эндотелия сосудов) – модулятор ангиогенеза и сосудистой проницаемости.

Результаты многофакторного анализа демонстрируют статистически значимую корреляционную зависимость между степенью неврологического дефицита в острой фазе ишемического инсульта и концентрацией нейрон-специфической енолазы (NSE), проапоптотического белка p53, мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Патогенетические особенности маркеров при различных вариантах течения церебральной ишемии характеризуются различными паттернами. Так, при неблагоприятном прогнозе заболевания отмечаются гиперэкспрессия маркера цитолиза (NSE) и стабилизация уровня или тенденция к снижению BDNF, а при благоприятном прогнозе – супрессия продукции NSE и прогрессивное повышение концентрации BDNF к первой декаде заболевания. Таким образом, стандартизированный алгоритм лабораторного мониторинга должен предусматривать определение концентрации маркеров цитолиза (NSE), оценку показателей апоптотической активности (белок p53), исследование маркеров нейрональной пластичности (BDNF) с проведением серийных исследований на первые и десятые сутки патологического процесса [9, 23].

На основании биомаркерного профиля можно определить следующие терапевтические рекомендации [24]:

- при стабилизации уровня BDNF или его редукции в сочетании с гиперпродукцией NSE на десятые сутки – назначение таргетной терапии, направленной на стимуляцию нейрогенеза;
- регулярный мониторинг маркеров в периоды репарации для объективной оценки эффективности терапевтических интервенций.

Иммунологические маркеры включают NR2-пептиды и соответствующие аутоантитела, которые отражают функциональное состояние NMDAR-рецепторного комплекса, служат ранними индикаторами острого нарушения мозгового кровообращения, используются в алгоритмах лабораторной диагностики церебральных повреждений [11].

Интегративное нарушение структурно-функциональных синаптических взаимодействий между нейроцитами и астроцитами инициирует каскад патологических изменений в церебральной паренхиме, характеризующийся метаболической дисрегуляцией с существенным угнетением энергозависимых процессов в нейрональных популяциях, а также синаптической дестабилизацией с выраженным нарушением функциональной активности трисинаптического комплекса [8].

Эти и другие патогенетические компоненты приводят к глиальной дисфункции, расстройствам механизмов глиотрансмиссии и нейромодуляции с биомаркерной манифестацией данных патологических изменений и элиминацией вышеописанных специфических протеинов (глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), кальций-связывающего белка S100b, нейрон-специфической енолазы (NSE) и др.) [16].

Важно отметить, что глиальный ответ на ишемическое повреждение реализуется посредством пролиферативно-гипертрофических процессов в нейроглиальной ткани с последующими интенсификацией синтеза GFAP и S100b и формированием астроцитарного глиоза [25].

Прогностическая значимость сывороточных концентраций указанных факторов определяется их влиянием на репаративные процессы после ишемического повреждения, что определяет эффективность восстановительных механизмов [26].

Таким образом, интегративный анализ биомаркерного профиля позволяет осуществлять мультипараметрическую оценку патогенетических механизмов церебрального повреждения и формировать научно обоснованные прогностические заключения относительно перспектив восстановления после ишемического поражения головного мозга.

В рамках систематического обзора научной литературы, проведенного исследовательской группой под руководством W. Whiteley, были проанализированы результаты 21 научного исследования. В данных работах были изучены свойства и параметры 58 различных биомаркеров, а также проведено тестирование семи мультимаркерных диагностических панелей. Результаты метаанализа продемонстрировали высокую диагностическую специфичность исследуемых маркеров, хорошую чувствительность биомаркерных показателей и перспективность их применения в клинической практике [27, 28].

Патобиохимические механизмы раннего периода ишемии характеризуются активацией сериновых протеаз в микроциркуляторном русле головного мозга. Данные ферменты инициируют протеолитическое расщепление мембранных доменов NMDA-рецепторов, локализованных на поверхности синаптических структур. Формирование иммунного ответа происходит вследствие образования пептидных фрагментов NR2, проникновения продуктов деградации через поврежденный гематоэнцефалический барьер, активации иммунных механизмов, синтеза специфических антител к NR2-фрагментам [29].

На основании результатов молекулярно-биологических исследований предложена концепция использования NR2-пептидных фрагментов как маркеров острого нарушения мозгового кровообращения и специфических NR2-антител для диагностики перенесенных ишемических событий. Диагностические разработки включают два инновационных теста:

- Gold Dot NR2 Peptide test (производитель CIS Biotech, Inc., США) – для выявления пептидных фрагментов NMDA-рецепторов как маркеров острого инсульта;
- Gold Dot NR2 Antibody test (производитель CIS Biotech, Inc., США) – для диагностики перенесенных ишемических эпизодов.

Оба диагностических теста получили европейскую сертификацию (Conformité Européenne, CE) – документ, подтверждающий соответствие продукции требованиям Европейского союза, проходят клинические испытания на территории США, находятся на стадии рассмотрения в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA). Однако на текущий момент ни одна из исследованных мультимаркерных панелей не получила широкого клинического применения, в том числе и в Российской Федерации [21].

Таким образом, несмотря на высокую диагностическую ценность исследуемых биомаркеров, их внедрение в рутинную клиническую практику нуждается в дополнительных исследованиях и валидации.

Комплексный анализ современных научных данных демонстрирует существование обширного спектра биологических маркеров различной химической природы и функциональной значимости, ассоциированных с патогенезом нарушений мозгового кровообращения, церебральной ишемии и нейродегенеративных процессов. Потенциальные биомаркеры представлены разнообразными клеточными компонентами, относящимися к различным классам химических соединений, которые высвобождаются при различных формах деструкции и гибели нейрональных элементов. Типоспецифические маркеры демонстрируют характерную динамику в зависимости от механизма клеточной гибели, включающего разнообразные процессы: апоптотические процессы, некротические изменения, ферроптотические реакции, партанатоз, пироптотические механизмы, сармоптоз, аутолизные реакции, онкотические изменения, аутофагические процессы, эксайтотоксические повреждения. Данная дифференциация позволяет осуществлять высокоспецифичную диагностику патологических состояний [30].

Персонализированный подход в медицинской практике обоснован использованием клинически релевантных нейронспецифических маркеров клеточной гибели, поскольку молекулярно-клеточные индикаторы отражают индивидуальные особенности нейродегенеративных процессов.

Ограничения методологии определяются недостаточным количеством верифицированных биомаркеров, демонстрирующих достоверную корреляцию с конкретными формами нарушений мозгового кровообращения, что обусловливает необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые факторы успешного внедрения биомаркерной диагностики в клиническую практику включают оптимизацию диагностических характеристик, совершенствование аналитических параметров, разработку экспресс-методик (point of care, POC), валидацию полученных результатов.

Таким образом, можно заключить, что эффективность терапевтического вмешательства при нарушениях мозгового кровообращения напрямую зависит от своевременной верификации нозологической формы патологического процесса и корректного выбора тактики лечения. Внедрение современных методов исследования нейроспецифических маркеров открывает новые перспективы в совершенствовании диагностического алгоритма и повышении качества медицинской помощи пациентам с церебральными нарушениями.

Клиническая значимость каждого исследуемого биомаркера определяется его способностью предоставлять информацию по ключевым диагностическим аспектам, включающим верификацию факта церебрального инсульта, возможность дифференциальной диагностики ишемической и геморрагической форм, оценку вероятности геморрагической трансформации ишемического очага, прогнозирование реабилитационного потенциала, персонификацию восстановительных мероприятий.

Патогенетическая сложность ишемического инсульта обусловлена многокомпонентностью нейробиологических процессов, участвующих в формировании клинического исхода. Интегративный подход к анализу биомаркерного профиля позволит углубить понимание патогенетических механизмов, совершенствовать методы ранней диагностики, оптимизировать терапевтические стратегии и повысить эффективность реабилитационных мероприятий.

Таким образом, развитие методологии биомаркерной диагностики представляет собой перспективное направление в совершенствовании системы оказания медицинской помощи пациентам с церебральными нарушениями в целях повышения эффективности лечебно-диагностического процесса.

Литература

1. Сраилова К.Б. и др. Современные представления о социально-экономических особенностях инсультов // Uzbek Journal of Case Reports. – 2023. – Т. 3. – № 3. – С. 32–38. [Srailova K.B. et al. Modern ideas about the socio-economic features of strokes // Uzbek Journal of Clinical Research. – 2023. – V. 3. – No 3. – P. 32–38. In Russian]. DOI: 10.55620/ujcr.3.3.2023.4.
2. Анисимов К.В. и др. Методы определения распространенности ишемических изменений вещества мозга в прогнозе клинического исхода после успешной тромбоэкстракции // Журнал неврологии и психиатрии. – 2025. – Т. 125. – № 3–2. – С. 17–27. [Anisimov K.V. et al. Methods for determining the prevalence of ischemic changes in brain tissue in the prognosis of clinical outcome after successful thromboextraction // Journal of Neurology and Psychiatry. – 2025. – V. 125. – No 3–2. – P. 17–27. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro202512503217.
3. Пономарев Г.В. и др. Биомаркеры инсульта: вопросы диагностики и медицинской реабилитации // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2022. – Т. 4. – № 4. – С. 259–270. [Ponomarev G.V. et al. Stroke biomarkers: issues of diagnostics and medical rehabilitation // Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation. – 2022. – V. 4. – No 4. – P. 259–270. In Russian]. DOI: 10.36425/rehab111899.
4. Baez S.C. et al. Scalable biomarker combinations for early stroke diagnosis: a systematic review // Frontiers in neurology. – 2021. – V. 12. – P. 638693. DOI: 10.3389/fneur.2021.638693.
5. Taylor K.R. et al. Glioma synapses recruit mechanisms of adaptive plasticity // Nature. – 2023. – V. 623. – No 7986. – P. 366–374. DOI: 10.1038/s41586-023-06678-1.
6. Живкович М. и др. Нейротрофический фактор мозга BDNF: новые данные, функции и вопросы // Гены и Клетки. – 2024. – Т. 19. – № 1. – С. 61–84. [Zhivkovich M. et al. Brain-derived neurotrophic factor BDNF: new data, functions and questions // Genes and Cells. – 2024. – V. 19. – No 1. – P. 61–84. In Russian]. DOI: 10.17816/gc623163.
7. Вознюк И.А. и др. Роль биомаркеров в диагностике и реабилитации пациентов с инсультом // Sciences of Europe. – 2022. – № 106. – С. 58–62. [Voznyuk I.A. et al. The role of biomarkers in diagnosis and rehabilitation of patients with stroke // Sciences of Europe. – 2022. – No 106. – P. 58–62. In Russian]. DOI: 10.5281/zenodo.7408615.
8. Голубев А.М. и др. Молекулярные маркеры геморрагического инсульта // Общая реаниматология. – 2020. – Т. 16. – № 3. – С. 34–45. [Golubev A.M. et al. Molecular markers of hemorrhagic stroke // General

Reanimatology. – 2020. – V. 16. – No 3. – P. 34–45. In Russian]. DOI: 10.15360/18139779-2020-3-34-45.
9. Пономарев Г.В. и др. Биомаркеры инсульта: вопросы диагностики и медицинской реабилитации // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2022. – Т. 4. – № 4. – С. 259–270. [Ponomarev G.V. et al. Stroke biomarkers: issues of diagnostics and medical rehabilitation // Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation. – 2022. – V. 4. – No 4. – P. 259–270. In Russian]. DOI: 10.36425/rehab111899.
10. Ершов В.И. и др. Распространенность и влияние белково-энергетической недостаточности на осложнения и исход тяжелого инсульта, требующего респираторной поддержки: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2024. – № 1. – С. 58–68. [Ershov V.I. et al. Prevalence and impact of protein-energy malnutrition on complications and outcome of severe stroke requiring respiratory support: a multicenter prospective observational study // Bulletin of Intensive Therapy named after A. I. Saltanov. – 2024. – No 1. – P. 58–68. In Russian]. DOI: 10.21320/1818-474X-2024-1-58-68.
11. Misra S. et al. Blood biomarkers for the diagnosis and differentiation of stroke: A systematic review and meta-analysis // International Journal of Stroke. – 2020. – V. 15. – No 7. – P. 704–721. DOI: 10.1177/1747493020946157.
12. Corbali O. et al. Pathophysiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease // Frontiers in Neurology. – 2023. – V. 14. – P. 1137998. DOI: 10.3389/fneur.2023.1137998.
13. Биомаркеры инсульта. Под ред.: Ф.В. Пеплоу, Б. Мартинес, С.А. Дамбиновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2022. – 512 с. [Stroke biomarkers. Edited by: F.V. Peplou, B. Martinez, S.A. Dambinova. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2022. – 512 p. In Russian].
14. Cavrak M.E. et al. Leukocyte biomarkers for the differential diagnosis of mild acute ischemic stroke, transient ischemic attack, and stroke mimic // Cureus. – 2021. – V. 13. – No 2. DOI: 10.7759/cureus.13383.
15. Shahbaz K. et al. Crocins for ischemic stroke: a review of current evidence // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – V. 13. – P. 825842. DOI: 10.3389/fphar.2022.825842.
16. Forró T. et al. GFAP as astrocyte-derived extracellular vesicle cargo in acute ischemic stroke patients – a pilot study // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – V. 25. – No 11. – P. 5726. DOI: 10.3390/ijms25115726.
17. Gójska-Grymajło A. et al. CXCR7 + and CXCR4 + stem cells and neuron specific enolase in acute ischemic stroke patients // Neurochemistry International. – 2018. – V. 120. – P. 134–139. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.08.009.
18. Королева Е.Р. и др. Оценка уровней нейронспецифической енолазы и мозгового нейротрофического фактора на этапах реабилитации в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 8–2. – P. 30–36. [Koroleva E.S. et al. Assessment of the levels of neuron-specific enolase and BDNF at the stages of rehabilitation in the acute and early recovery periods of ischemic stroke // Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2020. – V.120. – No 8–2. – P. 30–36. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro202012008230.
19. Gao L. et al. Neuron-specific enolase in hypertension patients with acute ischemic stroke and its value forecasting long-term functional outcomes // BMC Geriatrics. – 2023. – V. 23. – No 1. – P. 294. DOI: 10.1186/s12877-023-03986-z.
20. Hu J. et al. NSE and S100β as serum alarmins in predicting neurological outcomes after cardiac arrest // Scientific Reports. – 2024. – V. 14. – No 1. – P. 25539. DOI: 10.1038/s41598-024-76979-6.
21. Zhang C. et al. Identification of novel proteins for lacunar stroke by integrating genome-wide association data and human brain proteomes // BMC Medicine. – 2022. – V. 20. – No 1. – P. 211. DOI: 10.1186/s12916-022-02408-y.
22. Зыкова Ю.В. и др. Нейротрофический фактор головного мозга как индикатор заболеваний центральной нервной системы // Врач. – 2021. – Т. 32. – № 4. – С. 5–9. [Zykova Yu.V. et al. Brain-derived neurotrophic factor as an indicator of central nervous system diseases // Doctor. – 2021. – V. 32. – No 4. – P. 5–9. In Russian]. DOI: 10.29296/25877305- 2021-04-01.
23. Yang K. et al. A systematic review of the research progress of non-coding RNA in neuroinflammation and immune regulation in cerebral infarction/ischemia-reperfusion injury // Frontiers in Immunology. – 2022. – V. 13. – P. 930171. DOI: 10.3389/fimmu.2022.930171.
24. Huang X.X. et al. Lipidomic analysis identifies long-chain acylcarnitine as a target for ischemic stroke // Journal of Advanced Research. – 2024. – V. 61. – P.133–149. DOI: 10.1016/j.jare.2023.08.007.
25. Florijn B.W. et al. Non-coding RNAs versus protein biomarkers to diagnose and differentiate acute stroke: Systematic review and meta-analysis // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2023. – V. 32. – No 11. – P. 107388. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107388.
26. Anogianakis G. et al. Current trends in stroke biomarkers: the prognostic role of S100 calcium-binding protein B and glial fibrillary acidic protein // Life. – 2024. – V. 14. – No 10. – P. 1247. DOI: 10.3390/life14101247.
27. Whiteley W. et al. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review // Stroke. – 2008. – V. 39. – No 10. – P. 2902–2909. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.511261.
28. Дамбинова С.А. и др. Роль и место биохимических маркеров в диагностике ишемических церебральных инсультов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – № 9–2. – С. 24–29. [Dambinova S.A. et al. The role and place of biochemical markers in the diagnosis of ischemic cerebral strokes // Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2010. – V. 110. – No 9–2. – P. 24–29. In Russian].
29. Li S. et al. Creatine kinase is associated with recurrent stroke and functional outcomes of ischemic stroke or transient ischemic attack // Journal of the American Heart Association. – 2022. – V. 11. – No 6. – P. e022279. DOI: 10.1161/JAHA.121.022279.
30. Levinson S. et al. Neuroinflammation and acute ischemic stroke: impact on translational research and clinical care // Frontiers in Surgery. – 2025. – V. 12. – P. 1501359. DOI: 10.3389/fsurg.2025.1501359.