https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200284

Обзор

Роль биомаркеров крови в прогнозировании исхода течения ишемического инсульта

М.Ш. Гулиева✉, С.Д. Багманян, А.С. Чуканова, Е.И. Чуканова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉m.gulieva2014@yandex.ru

Аннотация

Инсульт является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний и третьей причиной инвалидизации пациентов. Ежегодно во всем мире от инсульта умирают более 5 млн человек, и каждый 6-й выживший пациент в течение последующих 5 лет переносит повторный инсульт. За последние два десятилетия отмечается снижение уровня смертности от данного заболевания, однако процент инвалидизации остается еще очень высоким. В настоящее время актуальным направлением научных разработок является прогнозирование течения инсульта, которое позволит разрабатывать оптимальные терапевтические подходы и разрабатывать индивидуальные программы реабилитационного лечения. Одним из перспективных направлений для прогнозирования течения ишемии мозга является использование биомаркеров, изучение роли которых находится в стадии разработки, и их дальнейшие исследования актуальны для возможности их применения в клинической практике врача.

Ключевые слова: ишемия мозга, ишемический инсульт, гематоэнцефалический барьер, нейроспецифические белки, биомаркеры крови, нейронспецифическая енолаза, мозговой нейротрофический фактор, белок p53.

Для цитирования: Гулиева М.Ш., Багманян С.Д., Чуканова А.С., Чуканова Е.И. Роль биомаркеров крови в прогнозировании исхода течения ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 28–32. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200284

Review

The role of blood biomarkers in predicting the outcome of ischemic stroke

Maiia S. Gulieva✉, Sona D. Bagmanian, Anna S. Chukanova, Elena I. Chukanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉m.gulieva2014@yandex.ru

Abstract

Stroke is one of the most common neurological diseases and the third cause of patient disability. More than 5 million people die from stroke worldwide annually, and every 6th patient survived has a second stroke for the next 5 years. Over the past two decades, mortality from this disease has been declining, but the percentage of disability remains very high. Today, predicting the course of stroke is an important field of scientific development, which will allow to elaborate optimal therapeutic approaches and individualized rehabilitation programs. One of the promising directions for predicting the course of cerebral ischemia is the use of biomarkers, the role of which is being studied, and their further research is relevant for the possibility of their use in clinical practice.

Key words: brain ischemia, ischemic stroke, blood-brain barrier, neurospecific proteins, blood biomarkers, neuron-specific enolase, brain neurotrophic factor, protein p53.

For citation: Gulieva M.S., Bagmanian S.D., Chukanova A.S., Chukanova E.I. The role of blood biomarkers in predicting the outcome of ischemic stroke. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 28–32. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200284

Инсульт является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний и третьей причиной инвалидизации пациентов [1]. Благодаря современным знаниям патофизиологии ишемии головного мозга (ГМ) стала возможным разработка методов применения биомаркеров, идентифицирующих происходящие у пациентов патобиохимические процессы, которые могут быть использованы для прогнозирования исхода течения ишемического инсульта (ИИ). Наибольшие перспективы в этом направлении представляют изучение нейроспецифических белков, запущенных апоптотическим и нейротрофическим каскадами, а также изучение воспалительных реакций.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), поддерживающий постоянство внутренней среды мозга, является важнейшим фактором, необходимым для нормального функционирования клеток центральной нервной системы. ГЭБ осуществляет свои функции преимущественно за счет контрольно-пропускной способности эндотелиоцитов капилляров мозга, определяющей, что необходимо для мозга, а что нет [2]. Одним из основных механизмов нарушения проницаемости ГЭБ при гипоксически-ишемическом повреждении ГМ, в частности при остром нарушении мозгового кровообращения, является расхождение «плотных контактов» между эндотелиоцитами (нарушение парацеллюлярных транспортных механизмов), что сопровождается отеком и набуханием концевых отростков астроцитов [3, 4]. ГЭБ не только защищает мозг от проникновения в него токсинов и продуктов метаболизма, но и предотвращает проникновение в кровь белков-антигенов, специфичных для нервной ткани. Поэтому нарушение его целостности сопровождается наравне с транссудацией плазменных белков в ткань мозга выходом в кровь веществ-маркеров, специфичных только для мозга, с последующей выработкой к ним соответствующих антител [3]. Следовательно, выход нейроспецифических белков в кровь позволяет оценить степень выраженности повреждения тканей ГМ и, таким образом, объективизировать степень тяжести пациентов и прогнозировать исход течения заболевания [5–8]. Данные вещества-маркеры в крайне малом количестве присутствуют в норме в крови, однако повышаются при нарушении проницаемости ГЭБ [9].

За последние десятилетия накопилось большое количество научных данных о нейроспецифических белках, показывающих практическую значимость их прижизненного анализа в биологических жидкостях при разных заболеваниях и патологических процессах в центральной нервной системе [10–12].

Применение нейроспецифических белков для прогнозирования течения ИИ основывается на принципе оценки корреляционной связи уровня этих белков с объемом инфаркта и с выраженностью неврологического дефицита, которые являются одними из самых важных факторов, определяющих исход течения заболевания.

К наиболее часто исследуемым маркерам повреждения нервной ткани относятся белок S-100β, нейронспецифическая енолаза (NSE) и глиофибриллярный кислый белок (GFAP). В отношении GFAP, который является специфичным маркером повреждения преимущественно глиальной

ткани, доказано, что он может больше использоваться в качестве диагностического биомаркера геморрагического инсульта [13], чем в диагностике и прогнозировании течения ИИ. Так, установлена его способность оценивать степень тяжести повреждения и исход при субарахноидальном кровоизлиянии [14], также показана его роль в качестве маркера геморрагической трансформации очага при ИИ.

Белок S-100β представляет собой глиальный протеин с низкой молекулярной массой [15]. Данная форма белка из семейства протеинов S-100 является высокоспецифичной для нервной ткани, но также может быть верифицирована в меланоцитах, адипоцитах и хондроцитах [16]. Белок S-100β обладает высокой стабильностью, и на его высвобождение в цереброспинальную жидкость не влияет гемолиз, что делает возможным его применение в клинической практике [17].

Установлено, что при остром инсульте достоверно повышается уровень сывороточного белка S-100β и он коррелирует с объемом поражения и степенью тяжести по шкале NIHSS [18]. В одном из исследований была показана прогностическая роль белка S-100β, где чувствительность оценки составила 0,87, а его специфичность равнялась 0,78. Дополнительно было установлено, что на концентрацию данного белка не влияют возраст и пол пациента, этиология и факторы риска развития инсульта, а также сторона поражения при инсульте [19]. Однако замедленная кинетика выделения S-100β в 1-е сутки заболевания (она достигает своего пика только на 3–4-е сутки) и низкая специфичность к инсульту ограничивают его использование в качестве диагностического и прогностического маркера ИИ [20].

Другим широко используемым в клинических и экспериментальных исследованиях маркером повреждения ГМ является NSE. Данный маркер активно изучался в качестве клинико-диагностического критерия оценки степени повреждения нейронов при ИИ и геморрагических инсультах [21], а также при черепно-мозговой травме. В проведенных экспериментальных исследованиях установлена достоверная связь между уровнем NSE в сыворотке крови и выраженностью повреждения ГМ [22].

Специфичность NSE при инсульте составляет около 80%, что обусловлено возможностью выделения данного белка экстракраниальными источниками (гемолиз, нейробластома, мелкоклеточный рак легкого), что может значительно снижать диагностическую ценность использования данного маркера [23]. При оценке динамики уровня NSE в сыворотке крови у пациентов в остром периоде инсульта максимальное увеличение ее концентрации отмечается лишь на 4-е сутки (чувствительность составляет более 90%), а в некоторых случаях – к концу 6-го дня развития инфаркта мозга. В первые сутки ИИ чувствительность маркера варьирует в пределах 31% [24].

В ряде научных работ показана положительная корреляция между уровнем NSE в сыворотке крови больных с ИИ со степенью выраженности неврологических нарушений [24–28]. Однако данные результаты подтверждаются далеко не всеми исследованиями [29, 30].

Другим активно исследуемым биомаркером для прогнозирования течения острой ишемии ГМ является глутамат – один из основных возбуждающих нейротрансмиттеров в ГМ, опосредующий дегенерацию нейронов при развитии ИИ [27, 28]. Повышенные уровни глутамата при снижении GOT и GPT (ферментов, снижающих уровень глутамата в периферической крови) способны индуцировать апоптоз нейронов [30–33]. Показано, что более высокие уровни глутамата и низкие уровни GOT, GPT связаны с менее благоприятным исходом течения ИИ. Однако следует отметить, что глутамат не является специфичным маркером церебральной ишемии [34], что ставит под сомнение возможность его использования в качестве прогностического маркера оценки исхода течения ИИ.

Маркеры повреждения являются индикаторами преимущественно зоны необратимых изменений (ядро инфаркта) ткани ГМ. Однако нарушения функционирования нервной ткани распространяются и на соседние клетки, образуя переходную зону (ишемическую полутень) между «ишемическим ядром» и неповрежденной тканью. Повреждение тканей в полутени развивается медленнее, в течение нескольких часов, и это «терапевтическое окно» дает время для спасения клеток и ограничения объема инфаркта [35]. В этой зоне превалируют апоптотические процессы, что делает их мишенью для изучения прогностической роли маркеров апоптоза в течении инсульта.

Программированная клеточная смерть (патологический апоптоз) индуцируется по трем основным механизмам, которые идут параллельно друг другу:

- митохондриальному, запускающему внутренний путь апоптоза путем изменения транскрипции ряда генов апоптогенных белков и повышения проницаемости мембран митохондрий с последующим высвобождением цитохрома С и индуцированием каспазного каскада;
- через рецепторы FAS и TNF, запускающие внешний путь апоптоза;
- через прямое повреждение ДНК в процессах активации кальцийзависимых ферментов и течения оксидантного стресса.

Триггером для запуска внешнего пути апоптоза является взаимодействие белков системы Fas-FasL. Экспериментально на животных было показано, что после церебральной ишемии ГМ при ингибировании системы Fas-FasL отмечается уменьшение степени поражения нервной ткани [36]. Было установлено, что на 1–12-е сутки после развития инсульта в крови и в цереброспинальной жидкости уровень указанных молекул был достоверно выше, чем в группе контроля. Однако проведение оценки корреляционной связи между концентрацией растворимых молекул системы Fas и степенью тяжести неврологического дефицита отмечено не было [37].

В работе С.П. Сергеевой и соавт. (2017 г.) была проанализирована и показана достоверная зависимость исхода течения острого периода ИИ от количественной концентрации молекул sFasL и sFas в периферической крови [38]. Концентрации sFasL и sFas были достоверно выше в группе контроля, однако различия в их концентрациях, определяемые в 1-е сутки заболевания между группой с благоприятным и неблагоприятным исходом, были незначимыми, что ставит под сомнение возможность их использования в качестве прогностических маркеров. Однако в данном исследования был получен другой важный вывод – о наличии связи между отношением sFasL/sFas в 1-е сутки инфаркта мозга и прогнозом заболевания, что говорит о возможности использования данного соотношения в качестве прогностического инструмента при оценке степени тяжести течения ИИ.

Белком, способным участвовать во всех механизмах индукции апоптоза, является p53, синтез которого происходит в ответ на различные повреждающие воздействия (оксидантный стресс, эксайтотоксичность, повреждение ДНК). Белок P53 – это фосфопротеин, состоящий из 393 аминокислот и кодирующийся геном TP53. Он является главным стабилизатором генома, обеспечивающим генетическую однородность клеток. Благодаря своей способности узнавать и связываться с поврежденными участками ДНК белок p53 выступает в роли транскрипционного фактора [39]. Гены, находящиеся под контролем p53, преимущественно регулируют процессы повреждения ДНК, апоптоз, ангиогенез и рост клеток. Исследованию белка P53 посвящено более 40 тыс. научных трудов, при этом их число продолжает расти. Большинство исследований касаются онкологических заболеваний, но в связи с важной ролью белка p53 в регуляции клеточной гибели было высказано предположение о вовлеченности белка в процесс гибели клеток, происходящий

и при развитии ИИ. Доказано, что уровень белка p53 повышается при развитии инфаркта мозга, что приводит к активации p53-зависимого апоптозного пути. Роль гена p53 продемонстрирована на экспериментальной модели фокальной ишемии мозга у животных, где низкое содержание белка p53 отмечалось у мышей с меньшим размером инфаркта. Также была отмечена роль белка p53 в оценке объема уже развившегося инфаркта мозга [40]. Показана корреляция гена белка p53 с тяжестью состояния больного в остром периоде ИИ [41]. Необходимо отметить, что при оценке данных уровня p53 необходимо учитывать возможность его повышения у пациентов с метаболическим синдромом [42], что требует коррекции результатов, однако оценка прогностической роли белка p53 в динамике – в раннем и позднем восстановительных периодах ИИ – не проводилась.

Наряду с инициацией апоптотического механизма гибели клетки индуцируются антиапоптотические белки, направленные на сохранение жизнеспособности клетки. Поэтому данные механизмы также исследуются и обсуждаются с целью прогнозирования и улучшения исходов течения ИИ. Одним из главных антиапоптозных белков, участвующих в процессе апоптоза, является Bcl-2. Он относится к белкам семейства Bcl, которые располагаются на наружной митохондриальной мембране. Белок Bcl-2 является фактором выживания клетки и защищает ее от программированной гибели [43]. Установлено, что уменьшение концентрации Bcl-2 приводит к апоптотической гибели клеток, тогда как его сверхэкспрессия защищает клетки от смерти, что также сопровождается снижением уровня p53 и Bax, а также блокированием глутаматиндуцированного высвобождения цитохрома С. Однако, по данным последних исследований, помимо противоапоптозного действия белок Bcl-2 может стимулировать нейрогенез путем активации нейротрофических факторов. Именно данные факторы способствуют активации компенсаторных механизмов в борьбе с острой ишемией ГМ, что, таким образом, делает возможным использование белка Bcl-2 в качестве маркера, прогнозирующего исходы развившегося инфаркта мозга.

Следующими широко изучаемыми биомаркерами оценки прогноза течения ИИ являются нейротрофические и ростовые факторы. Факторы роста являются важными регуляторами защиты и восстановления нервной ткани после развития ишемии. Совместная активация факторов роста регулирует ангиогенез, нейропротекцию, нейрогенез, а также миграцию нейрональных стволовых клеток в зону ишемии и их дифференцирование в функциональные нейроны. Одним из важных семейств факторов роста является семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGFs). В ГМ VEGF синтезируется астроцитами, эндотелиоцитами и, в меньшей степени, нейронами. За пределами центральной нервной системы источниками VEGF являются различные клетки, включая макрофаги и тромбоциты. В ГМ VEGF является важным регулятором ангиогенеза, нейропротекции и нейрогенеза. Однако результатами исследования J. Lafuente и соавт. показано и его негативное влияние, что проявляется в виде способности увеличивать проницаемость ГЭБ и приводить к отеку ГМ, повышению внутричерепного давления и активации воспалительных процессов. Следует также отметить, что эти механизмы имеют временную зависимость и «вредное» воздействие VEGFs на целостность сосудов является преходящим, в то время как его повышение после острой фазы ишемии мозга имеет нейропротективный эффект. Большинство исследований, посвященных оценке протективной роли VEGF при ИИ, основано преимущественно на экспериментальных моделях на животных. Клинические исследования являются неоднозначными, что, вероятнее всего, определяется плейотропностью его действия. Показано, что у пациентов с инсультом повышается уровень VEGF-A в сыворотке крови [44], однако определение корреляционной связи уровня VEGF-A с тяжестью инсульта является затруднительным.

В одном из исследований была показана возможность использования VEGF-A в качестве предиктора восстановления после инсульта [45]. Результатами другого исследования была установлена положительная корреляция уровня VEGF-A со степенью тяжести инсульта при кардиоэмболическом инфаркте, в то время как при атеротромботическом инфаркте наблюдалась отрицательная корреляция [44]. Таким образом, полученные неоднозначные результаты затрудняют использование VEGF в качестве прогностического маркера.

Одним из хорошо известных и изученных нейротрофических факторов, синтезирующихся в центральной нервной системе, является мозговой нейротрофический фактор (BDNF). BDNF регулирует развитие нейронов, синаптическую пластичность [46–50], выполняет нейропротекторную функцию [48]. Он активно участвуют в управлении межклеточными и внутриклеточными сигнальными путями через активацию внутри- и внеклеточных киназ, таким образом, эффективно предотвращая нейрональную смерть клетки.

Экспериментальные исследования, проведенные на лабораторных животных, доказали способность BDNF стимулировать механизмы антиапоптоза [51], уменьшать размеры инфаркта [52] и улучшать исход течения заболевания [53]. Доказана его способность усиливать нейрогенез [54–57] и нейропластичность после инсульта [58].

Возможность использования нейротрофического фактора мозга в качестве маркера восстановления при инсульте подтверждается рядом клинических исследований [59, 60], но и в этом случае полученные данные неоднозначны [61]. Установлено, что высокий уровень BDNF в спинномозговой жидкости в первые часы развития инсульта связан с хорошим клиническим восстановлением неврологических функций [59]. При этом отмечается обратная корреляция данного маркера с тяжестью состояния больных при поступлении и размерами сформированного к 5–7-м суткам инфаркта мозга [40, 59]. Следует отметить, что низкие значения BDNF могут также наблюдаться у пациентов с метаболическим синдромом, фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом, что требует учета наличия данной соматической патологии у пациентов с ИИ.

Оценке прогностической роли следующего нейроспецифического белка NGF (фактор роста нервов) посвящено значительно меньше научных работ, но их результаты показали возможность повышения уровня NGF расценивать в качестве положительного прогностического маркера. По данным одного из таких исследований было отмечено, что высокие концентрации трофического фактора NGF связаны с благоприятным исходом течения ИИ (клинико-лабораторный анализ проводился на 3-й месяц от момента начала развития симптомов инфаркта мозга). Установлено, что NGF стимулирует образование аксональных ростков и способствует функциональному восстановлению аксонов. Показано, что активирование NGF уменьшает гибель нейронов после инсульта и приводит к более «щадящему» эффекту от повреждения нервной ткани [62]. Таким образом, более высокая концентрация NGF в сыворотке крови может служить независимым прогностическим маркером благоприятного функционального исхода ИИ.

Патогенетически процесс повреждения ГЭБ, нейронов и клеток глии сопровождается продукцией про- и противовоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, воздействуют на эндотелий мозговых сосудов, способствуя повышению проницаемости ГЭБ вплоть до возможности проникновения клеток иммунной системы в мозг. Повреждение ГМ сопровождается выраженной воспалительной реакцией, неблагоприятно влияющей на восстановление нервной ткани [30, 33]. На этом

принципе основано применение воспалительных маркеров в качестве прогностического инструмента.

По данным исследований показано, что у пациентов с более низкими уровнями хемокина-11 (CCL11), интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-8 и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP1) и более высокими уровнями адипонектина, ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α и лейкоцитов отмечается наиболее плохое восстановление. Пациенты с плохим исходом демонстрировали более чем в два раза повышенные уровни копептина, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α по сравнению с пациентами с хорошим исходом восстановления [63]. Однако их применение как прогностических маркеров является дискутабельным, что обусловлено их неспецифичностью к церебральной ишемии и возможностью его выработки при других коморбидных заболеваниях.

Таким образом, актуальная потребность в объективизации выраженности повреждения и оценки состояния пациента необходима для выбора рационального терапевтического подхода и своевременной коррекции лекарственной терапии и стимулирует дальнейшие исследования информативности применяемых панелей биомаркеров для прогнозирования исхода ИИ.

Применение панели биомаркеров позволит «нивелировать» эти недостатки, что является перспективным направлением в современной неврологии и позволяет индивидуализировать процесс восстановления у пациентов с ИИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. Circ Res 2017; 120 (3): 439–48. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413
2. Рябухин И.А. Нейроспецифические белки в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера человека и животных. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
[Riabukhin I.A. Neirospetsificheskie belki v otsenke pronitsaemosti gematoentsefalicheskogo bar'era cheloveka i zhivotnykh. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2004 (in Russian).]
3. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 2: функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (1): 70–84.
[Blinov D.V. Sovremennye predstavleniia o roli narusheniia rezistentnosti gematoentsefalicheskogo bar'era v patogeneze zabolevanii TsNS. Chast' 2: funktsii i mekhanizmy povrezhdeniia gematoentsefalicheskogo bar'era. Epilepsiia i paroksizmal'nye sostoianiia. 2014; 6 (1): 70–84 (in Russian).]
4. Fischer S, Clauss M, Wiesnet M et al. Hypoxia induces permeability in brain microvessel endothelial cells via VEGF and NO. Am J Physiol 1999; 276: 812–20.
5. Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. Stroke 1994; 25: 558–65.
6. Barone FC, Clerk RK, Price W. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. Brain Res 1993; 1: 71–82.
7. Herrmann M, Jost S, Kutz S et al. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. J Neurotrauma 2000; 17: 113–22.
8. Herrmann M, Elirenreich H. Brain derived proteins as markers of acute stroke: their relation to pathophysiology, outcome prediction and neuroprotective drug monitoring. Restor Neurol Neurosci 2003; 21: 177–90.
9. Chekhonin VP, Zhirkov YA, Belyaeva IA et al. Serum time course of two brain-specific proteins, alpha(l) brain globulin and neuron-specific enolase, in tick-born encephalitis and Lyme disease. Clin Chim Acta 2002; 320: 117–25.
10. Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969–2000). Neurochem Res 2000; 25: 1439–51.
11. Engvall E, Perlman P. Enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. Immunochem 1971; 8: 871–9.
12. Чехонин В.П., Жирков Ю.А., Турина О.И. и др. Количественно-кинетические параметры элиминации нейроспецифических антигенов и антител к ним при некоторых нервно-психических заболеваниях. Рос. психиатрич. журн. 2000; 3: 4–8.
[Chekhonin V.P., Zhirkov Iu.A., Turina O.I. et al. Kolichestvenno-kineticheskie parametry eliminatsii neirospetsificheskikh antigenov i antitel k nim pri nekotorykh nervno-psikhicheskikh zabolevaniiakh. Ros. psikhiatrich. zhurn. 2000; 3: 4–8 (in Russian).]
13. Perry LA, Lucarelli T, Penny-Dimri JC et al. Glial fibrillary acidic protein for the early diagnosis of intracerebral hemorrhage: Systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. Int J Stroke 2019; 14 (4): 390–9. DOI: 10.1177/1747493018806167
14. Nylén K, Csajbok LZ, Ost M et al. Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 2007; 38 (5): 1489–94.
15. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. Biochem Biophys Res Commun 1965; 19: 739–44.
16. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. Int J Biochem Cell Biol 2001; 33: 637–68.
17. Saengen AK, Christenson RN. Stroke Biomarkers: Progress and Challenges for Diagnosis, Prognosis, Differentiation and Treatment. Clin Chem 2010; 56 (1): 21–33.
18. Harish Kumar, Manoj Lakhotia, Hansraj Pahadiya, Jagdish Singh. To study the correlation of serum S-100 protein level with the severity of stroke and its prognostic implication. J Neurosci Rural Pract 2015; 6 (3): 326–30. DOI: 10.4103/0976-3147.158751
19. Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T et al. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. Arch Neurol 2005; 62 (7): 1130–4.
20. Dassan P, Keir G, Brown MM. Criteria for a clinically informative serum biomarker in acute ischaemic stroke: a review of S100B. Cerebrovasc Dis 2009; 27 (3): 295–302. DOI: 10.1159/000199468
21. Hatfield R, McKernan R. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. Brain Res 1992; 577: 249–52.
22. Woertgen C, Rothoerl RD, Brawanski A. Neuron-specific enolase serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. J Neurotrauma 2001; 18: 569–73.
23. Haupt WF, Chopan G, Sobesky J et al. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase, and S100 for short-term outcome in ischemic stroke. J Neurophysiol 2016; 115: 1273–8.
24. Stevens H, Jakobs C, de Jager AE et al. Neurone-specific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischaemic stroke. Eur J Clin Invest 1999; 29: 6–11.
25. Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. Stroke 1994; 25: 558–65.
26. Bharosay A, Bharosay VV, Varma M et al. Correlation of brain biomarker Neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. Indian J Clin Biochem 2012; 27 (2): 186–90.
27. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. Stroke 1999; 30: 1190–5.
28. Hill MD, Jackowski G, Bayer N et al. Biochemical markers in acute ischemic stroke. CMAJ 2000; 162: 1139–40.
29. Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. J Neurol Sci 1997; 148 (1): 101–5.
30. Cunningham RT, Watt M, Winder J et al. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. Eur J Clin Invest 1996; 26 (4): 298–303.
31. Cunningham RT, Young IS, Winder J et al. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. Eur J Clin Invest 1991; 21 (5): 497–500.
32. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. Stroke 1997; 28 (10): 1956–60.
33. Hasan N, McColgan P, Bentley P et al. Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review. Br J Clin Pharmacol 2012; 74: 230–40.
34. Martinez-Sanchez P, Gutierrez-Fernandez M, Fuentes B et al. Biochemical and inflammatory biomarkers in ischemic stroke: translational study between humans and two experimental rat models. J Transl Med 2014; 12: 220.
35. Mehta SL, Manhas N, Raghubir R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics. Brain Res Rev 2007; 4: 34–66. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.11.003
36. Niu FN, Zhang X, Hu XM et al. Targeted mutation of Fas ligand gene attenuates brain inflammation in experimental stroke. Brain Behavior Immunity 2012; 26 (1): 61–71. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.07.235
37. Mahovic D, Zurak N, Lakusic N et al. The dynamics of soluble Fas/APO 1 apoptotic biochemical marker in acute ischemic stroke patients. Adv Med Sci 2013; 58 (2): 298–303. DOI: 10.2478/ams-2013-0014
38. Сергеева С.П., Савин А.А., Архипов В.В. и др. Прогнозирование исхода острого периода ишемического инсульта: роль маркеров апоптоза. Клиническая неврология. 2017; 11 (1): 21–7.
[Sergeeva S.P., Savin A.A., Arkhipov V.V. et al. Prognozirovanie iskhoda ostrogo perioda ishemicheskogo insul'ta: rol' markerov apoptoza. Klinicheskaia nevrologiia. 2017; 11 (1): 21–7 (in Russian).]
39. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. Успехи биологической химии. 2007; 47: 3–52.
[Chumakov P.M. Belok r53 i ego universal'nye funktsii v mnogokletochnom organizme. Uspekhi biologicheskoi khimii. 2007; 47: 3–52 (in Russian).]

40. Stanne TM, Aberg ND, Nilsson S et al. Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with poor long-term functional outcome after ischemic stroke. Stroke 2016; 47 (7): 1943–5.
41. Filichia E, Shen H, Zhou X et al. Forebrain neuronal specific ablation of p53 gene provides protection in a cortical ischemic stroke model. J Neuroscience 2015; 295: 1–10.
42. Кольцова К.В. Роль полиморфных вариантов генов, участвующих в рецепторном пути индукции апоптоза (FADD, Fas и каспазы-8) в патогенезе ишемического инсульта. Дис. … канд. мед. наук. М., 2007.
[Kol'tsova K.V. Rol' polimorfnykh variantov genov, uchastvuiushchikh v retseptornom puti induktsii apoptoza (FADD, Fas i kaspazy-8) v patogeneze ishemicheskogo insul'ta. Dis. … kand. med. nauk. Moscow, 2007 (in Russian).]
43. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. Индуктор апоптоза – белок p53 и инсулинорезистентность при метаболическом синдроме. Кубанский науч. мед. вестн. 2012; 131 (2): 186–90.
[Chernysheva E.N., Panova T.N. Induktor apoptoza – belok r53 i insulinorezistentnost' pri metabolicheskom sindrome. Kubanskii nauch. med. vestn. 2012; 131 (2): 186–90 (in Russian).]
44. Matsuo R, Ago T, Kamouchi M et al. Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke – Research for biomarkers in ischemic stroke (rebios) study. BMC Neurol 2013; 13: 32.
45. Lee SC, Lee KY, Kim YJ et al. Serum VEGF levels in acute ischaemic strokes are correlated with long-term prognosis. Eur J Neurol 2010; 17: 45–51.
46. Putaala J, Metso AJ, Metso TM et al. Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke: The Helsinki Young Stroke Registry. Stroke 2009; 40: 1195–203.
47. Kumar S, Parkash J, Kataria H, Kaur G. Interactive effect of excitotoxic injury and dietary restriction on neurogenesis and neurotrophic factors in adult male rat brain. Neurosci Res 2009; 65 (4): 367–74.
48. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. Prog Neurobiol 2005; 76 (2): 99–125.
49. Walz C, Jungling K, Lessmann V, Gottmann K. Presynaptic plasticity in an immature neocortical network requires NMDA receptor activation and BDNF release. J Neurophysiol 2006; 96: 3512–6.
50. Kramar EA, Chen LY, Lauterborn JC et al. BDNF upregulation rescues synaptic plasticity in middle-aged ovariectomized rats. Neurobiol Aging 2010; 33: 708–19.
51. Yamashita K, Wiessner C, Lindholm D et al. Post-41 occlusion treatment with BDNF reduces infarct size in a model of permanent occlusion of 42 the middle cerebral artery in rat. Metab Brain Dis 1997; 12: 271–80.
52. Schabitz WR, Berger C, Kollmar R et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor treatment and forced arm 24 use on functional motor recovery after small cortical ischemia. Stroke 2004; 35: 992–7.
53. Jiang Y, Wei N, Zhu J et al. Effects of brainderived neurotrophic factor on local inflammation in experimental stroke of rat. Mediat Inflamm 2010; 2010: 1–10.
54. Bus BA, Molendijk ML, Penninx BJ et al. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. Psychoneuroendocrinology 2011; 36: 228–39.
55. McAllister AK, Lo DC, Katz LC. Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. Neuron 1995; 15: 791–803.
56. Lee J, Seroogy KB, Mattson MP. Dietary restriction enhances neurotrophins expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. J Neurochem 2002; 80 (3): 539–47.
57. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. Nat Rev Neurosci 2005; 6 (8): 603–14.
58. Yang L, Zhang Z, Sun D et al. Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26 (5): 495–502.
59. Еремова Н.М. Роль «отдаленных последствий ишемии» (нейротрофической дисфункции, аутоиммунной и воспалительной реакций) в патогенезе ишемического инсульта. Дис. … канд. мед. наук. М., 2003.
[Eremova N.M. Rol' "otdalennykh posledstvii ishemii' (neirotroficheskoi disfunktsii, autoimmunnoi i vospalitel'noi reaktsii) v patogeneze ishemicheskogo insul'ta. Dis. … kand. med. nauk. Moscow, 2003 (in Russian).]
60. Pikula A, Beiser AS, Chen TC et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham Study. Stroke 2013; 44: 2768–75.
61. Hope TM, Seghier ML, Leff AP, Price CJ. Predicting outcome and recovery after stroke with lesions extracted from MRI images. Neuroimage Clin 2013; 2: 424–33.
62. Luan X, Qiu H, Hong X et al. High serum nerve growth factor concentrations are associated with good functional outcome at 3 months following acute ischemic stroke. Clin Chim Acta 2019; 488: 20–4. DOI: 10.1016/j.cca.2018.10.030
63. Lai YJ, Hanneman SK, Casarez RL et al. Blood biomarkers for physical recovery in ischemic stroke: a systematic review. Am J Transl Res 2019; 11 (8): 4603–13.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гулиева Майя Шохлатовна – ст. лаборант, каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: m.gulieva2014@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9889-0125

Багманян Сона Дживановна – ст. лаборант, каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: sona156@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9221-5230

Чуканова Анна Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: chukanova.anna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0940-782X

Чуканова Елена Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chukanova-elena@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3291-9615

Maiia S. Gulieva – Laboratory Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: m.gulieva2014@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9889-0125

Sona D. Bagmanian – Laboratory Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: sona156@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9221-5230

Anna S. Chukanova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: chukanova.anna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0940-782X

Elena I. Chukanova – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: chukanova-elena@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3291-9615

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020