

**Молекулярные маркеры ишемического инсульта**

А. М. Голубев<sup>1,2</sup>, М. В. Петрова<sup>2,3</sup>, А. В. Гречко<sup>3</sup>,  
В. Е. Захарченко<sup>3</sup>, А. Н. Кузовлев<sup>1,4</sup>, А. В. Ершов<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов,  
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777

<sup>4</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России,  
Россия, 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1

<sup>5</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,  
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Molecular Markers of Ischemic Stroke**

Arkady M. Golubev<sup>1,2</sup>, Marina V. Petrova<sup>2,3</sup>, Andrey V. Grechko<sup>3</sup>,  
Vladislav E. Zakharchenko<sup>3</sup>, Artem N. Kuzovlev<sup>1,4</sup>, Anton V. Ershov<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow  
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

<sup>3</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
777 Lytkino 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia

<sup>4</sup> A. I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia  
20 Delegatskaya Str., Build 1, 127473 Moscow, Russia

<sup>5</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

**Цель** — оценить клиническую значимость биологических маркеров ЦНС при ишемическом инсульте.

**Материал и методы.** Методом иммуноферментного анализа провели количественную оценку содержания биомаркеров ЦНС в сыворотке крови пациентов с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. Исследовали нейронспецифическую енолазу, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), белок S-100 общий ( $\alpha\beta$ - $\beta\beta$ ), сиалированный углеводный антиген (KL-6), васкулоэндотелиальный фактор роста, супероксиддисмутазу. Все исследования проводили на автоматическом микропланшетном иммуноферментном анализаторе Immupomat TM. Число пациентов с нарушениями мозгового кровообращения — 43 в возрасте от 50 до 80 лет. Из них женщин — 24, мужчин — 19. Содержание биомаркеров ЦНС в сыворотке крови исследовали в первые 3–6 часов, через 2, 3 и 4 недели от начала заболевания. Контрольную группу составили 20 добровольцев (практически здоровых доноров). Статистический анализ провели непараметрическим методом Манна–Уитни. Статистически значимые результаты учитывали при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** В донекротический период и начало формирования некроза отмечали повышение содержания нейронспецифической енолазы, белка S-100, супероксиддисмутазы, снижение содержания нейротрофического фактора головного мозга, глиального нейротрофического фактора, отражающих процессы альтерации структур головного мозга в результате нарушений кровообращения. В последующие сроки наблюдения возрастало содержание нейротрофического фактора головного мозга, глиального нейротрофического фактора, фактора роста эндотелия сосудов, сиалированного углеводного антигена, что свидетельствовало об активизации процессов регенерации центральной нервной системы.

**Заключение.** Содержание биологических маркеров в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом отражает этапы заболевания и позволяет контролировать процессы регенерации ЦНС.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; молекулярные маркеры

**Адрес для корреспонденции:**

Аркадий Михайлович Голубев  
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

**Correspondence to:**

Arkady M. Golubev  
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

**The purpose of the study** was to evaluate the clinical significance of CNS biological markers in an ischemic stroke.

**Materials and methods.** Blood serum biomarkers of CNS were assayed by ELISA in patients suffering from cerebrovascular disorders of ischemic origin. Neuron-specific enolase, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial-derived neurotrophic factor (GDNF), protein S-100 total ( $\alpha\beta$ - $\beta\beta$ ), sialyl carbohydrate antigen (KL-6), vascular endothelial growth factor, and superoxide dismutase were analyzed. All tests were carried out using automatic microplate immunoassay analyzer Immunomat TM. The study included 43 patients of 50 to 80 years of age, suffering from cerebrovascular disorders; among them there were 24 women and 19 men. Blood serum biomarkers of CNS were assayed within the first 3–6 hours, and on week 2, 3, and 4 from onset of the disease. The control group consisted of 20 volunteers (apparently healthy donors). Statistical analysis was carried out using non-parametrical Mann–Whitney test. Results were considered as significant at  $P \leq 0.05$ .

**Results.** During the pre-necrotic and early necrotic period, higher neuron-specific enolase, protein S-100, superoxide dismutase, and lower brain-derived neurotrophic factor and glial-derived neurotrophic factor were observed, reflecting structural brain alterations due to disturbed circulation. At later follow-up time-points, BDNF, GDNF, VEGF, and KL-6 increased evidencing activated CNS regeneration processes.

**Conclusion.** The content of biological markers in blood serum of ischemic stroke patients reflects the disease stages, which helps managing the CNS regeneration processes.

**Key words:** ischemic stroke; molecular markers

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-11-22

## Введение

Ежегодно в мире от инсульта умирает более 5 миллионов человек, а у каждого шестого выжившего развивается повторный ишемический инсульт в течение последующих пяти лет [1]. Ряд исследователей подчеркивает важную роль молекулярных биомаркеров в диагностике и прогнозе ишемического инсульта. В частности, мозговой натрийуретический пептид (BNP) и белок S-100 $\beta$  являются перспективными биомаркерами в диагностике ишемического инсульта и могут использоваться в случаях диагностической неопределенности [2]. Binding Protein 4 (RBP4) и глиальный фибриллярный кислотный белок (GFAP) обладают высокой чувствительностью и специфичностью для дифференцировки ишемического и геморрагического инсультов [3].

Биологические маркеры обеспечивают важную информацию о ключевых биологических процессах, происходящих во время церебральной ишемии. Они позволяют оценить риск развития геморрагической трансформации, выявить пациентов с риском неврологических осложнений и развития неблагоприятных исходов ишемического инсульта, отличить ишемический инсульт от имитаторов инсульта, уточнить этиологию инсульта, оценить риск развития инсульта в той или иной популяции людей [4]. Общеизвестно, что компьютерная томография является наиболее важным методом диагностики ишемического инсульта. Однако в первые часы заболевания она позволяет обнаружить зону ишемии только в одной трети наблюдений. В этом случае терапевтическое окно является непродолжительным по времени, что оказывает влияние на точность диагностики. В связи с этим выявление молекулярных маркеров повреж-

## Introduction

Every year, more than 5 million people die from a stroke while every sixth survived develops a recurrent ischemic stroke within the next five years [1]. A number of studies underline molecular biomarkers' importance in the ischemic stroke diagnosis and prognosis. In particular, brain natriuretic peptide (BNP) and protein S-100 $\beta$  are promising diagnostic biomarkers in cases of diagnostic uncertainty [2]. Binding Protein 4 (RBP4) and glial fibrillary acid protein (GFAP) feature high sensitivity and specificity useful in distinguishing between ischemic and hemorrhagic strokes [3].

Biological markers supply important information about essential biological processes taking place in cerebral ischemia. They allow assessing the risk of hemorrhagic transformation, identifying patients at high risk of neurological complications and adverse outcome of an ischemic stroke, differentiating between an ischemic stroke and stroke imitators, clarifying stroke etiology, estimating the risk of stroke in some population or other [4]. Computer tomography is generally recognized as the most important tool of ischemic stroke diagnosis. However, during the first hours of the disease, it allows detecting the ischemic region in one third of cases only. In this instance, the therapeutic window is very short, which makes it difficult to make an accurate diagnosis. So, detection of molecular markers of CNS injury might be helpful in identifying an ischemic stroke [5–7]. Lately, close attention has been paid to the investigation of DNA and micro-RNA as biomarkers of ischemic and hemorrhagic strokes [8, 9]. Nevertheless, in spite of a great number of biological markers examined in cases of cerebral circulation disorders, their clinical assessment requires large-scale studies [10, 11].

Purpose of the study: to evaluate the clinical significance of biological markers of CNS in the ischemic stroke.

дения ЦНС может оказать существенную помощь в распознавании ишемического инсульта [5–7]. В последнее время пристальное внимание уделяется исследованию ДНК и микро-РНК в качестве биомаркеров ишемического и геморрагического инсультов [8, 9]. Однако, несмотря на значительное число биологических маркеров, исследуемых при нарушениях мозгового кровообращения, их клиническая оценка требует более масштабных исследований [10, 11].

Цель исследования — оценить клиническую значимость биологических маркеров ЦНС при ишемическом инсульте.

### Материал и методы

Методом иммуноферментного анализа провели количественную оценку содержания биомаркеров ЦНС в сыворотке крови пациентов с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. Общее число пациентов в возрасте от 50 до 80 лет составило 43. Из них женщин — 24, мужчин — 19. Пациенты находились на лечении в отделениях реанимации научно-исследовательского института реабилитологии Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии и 3-й городской клинической больницы им. М. П. Кончаловского г. Москва. Исследовали нейронспецифическую енолазу, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), белок S-100 общий ( $\alpha\beta$ - $\beta\beta$ ), сиалированный углеводный антиген (KL-6), васкулоэндотелиальный фактор роста, супероксиддисмутаза. Для определения концентрации субстратов использовали реактивы следующих фирм: нейронспецифическая енолаза — CanAg NSE EIA «FUJIREBIO» (Швеция), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) — Human Free BDNF Immunoassay «R&D systems» (США), глиальный нейротрофический фактор (GDNF) — Human GDNF ELISA «ABfrontier» (Корея), белок S-100 общий ( $\alpha\beta$ - $\beta\beta$ ) — CanAg S 100 EIA «FUJIREBIO» (Швеция), сиалированный углеводный антиген (KL-6) — KL-6 KIT «Sekisui Medical CO» (Япония), васкулоэндотелиальный фактор роста — Human VEGF-A Platinum ELISA «eBioscience» (Австрия), супероксиддисмутаза — Superoxide Dismutase Assay Kit «Cayman chemical» (США). Все исследования проводили на автоматическом микропланшетном иммуноферментном анализаторе Immunomat™. Содержание биомаркеров ЦНС в сыворотке крови исследовали в первые 3–6 часов, через 2, 3 и 4 недели от начала заболевания. Контрольную группу составили 20 добровольцев (практически здоровых доноров). Статистический анализ провели непараметрическим методом Манна-Уитни. Статистически значимые результаты учитывали при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В контрольной группе содержание нейронспецифической енолазы составило 6,1 (5,8; 6,4) мкг/л, нейротрофического фактора голов-

### Materials and Methods

Blood serum biomarkers of CNS were assayed by ELISA in patients suffering from cerebrovascular disorders of ischemic origin. The study included 43 patients of 50 to 80 years of age, suffering from cerebrovascular disorders; among them there were 24 women and 19 men. The patients received treatment in ICUs of the Rehabilitation Research Institute of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation and M.P. Konchalovsky 3<sup>rd</sup> City Clinical Hospital, Moscow. Neuron-specific enolase (NSE), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial-derived neurotrophic factor (GDNF), protein S-100 total ( $\alpha\beta$ - $\beta\beta$ ), sialyl carbohydrate antigen (KL-6), vascular endothelial growth factor (VEGF), and superoxide dismutase (SOD) were analyzed using reagents from the following companies: neuron-specific enolase — CanAg NSE EIA, FUJIREBIO (Sweden), BDNF — Human Free BDNF Immunoassay, R&D Systems (USA), GDNF — Human GDNF ELISA, ABfrontier (Korea), protein S-100 total ( $\alpha\beta$ - $\beta\beta$ ) — CanAg S 100 EIA, FUJIREBIO (Sweden), KL-6 — KL-6 KIT, Sekisui Medical CO (Japan), VEGF — Human VEGF-A Platinum ELISA, eBioscience (Austria), SOD — Superoxide Dismutase Assay Kit, Cayman Chemical (USA). All tests were carried out with the help of automatic microplate immunoassay analyzer Immunomat™. Blood serum biomarkers of CNS were assayed within the first 3–6 hours, and on week 2, 3, and 4 from onset of the disease. The control group consisted of 20 volunteers (apparently healthy donors). Statistical analysis was carried out using non-parametrical Mann–Whitney test. Results were considered significant at  $P \leq 0.05$ .

### Results and Discussion

In the control group, the content of NSE was equal to 6.1 (5.8; 6.4)  $\mu\text{g/l}$ , BDNF — 1853.0 (1650.3; 2108.8)  $\text{pg/ml}$ , GDNF — 30.2 (26.7; 52.8)  $\text{pg/ml}$ , protein S-100 — 41.1 (38.8; 42.9)  $\text{ng/l}$ , KL-6 — 215.0 (198.0; 298.8)  $\text{U/ml}$ , VEGF-A — 318.0 (133.0; 406.0)  $\text{pg/ml}$ , SOD — 0.6 (0.56; 0.75)  $\text{U/ml}$ .

Within the first 3–6 hours after cerebrovascular events, vs. the control group, NSE increased to 7.5 (6.8; 9.1)  $\mu\text{g/l}$ ; BDNF decreased to 1439.0 (1213.0; 1729.0)  $\text{pg/ml}$ ; while GDNF did not change: 31.7 (28.2; 41.8)  $\text{pg/ml}$ . During the first 3–6 hours of ischemic stroke, blood serum protein S-100 increased significantly to 125.4 (48.7; 219.6)  $\text{ng/l}$ , while KL-6 did not change in a statistically significant manner: 231.0 (182.0; 445.0)  $\text{U/ml}$ . VEGF fell down to 269.0 (221.0; 467.0)  $\text{pg/ml}$  vs. the control group. Superoxide dismutase grew to 0.92 (0.69; 1.13)  $\text{U/ml}$ .

One week after a stroke, blood serum NSE did not change vs. the control group: 5.9 (5.4; 6.4)  $\mu\text{g/l}$ . BDNF decreased vs. the control group in a statistically significant manner to 1480.0 (1134.8; 1797.0)  $\text{pg/ml}$ . During that period, blood serum GDNF increased considerably: 67.7 (47.9; 102.8)  $\text{pg/ml}$ . Protein S-100 (total) did not change compared to the control group: 43.4 (39.5; 49.6)  $\text{ng/l}$ . Sialyl carbohydrate antigen (KL-6) did not differ from control



ного мозга — 1853,0 (1650,3; 2108,8) пг/мл, глиального нейротрофического фактора — 30,2 (26,7; 52,8) пг/мл, белка S-100 — 41,1 (38,8; 42,9) нг/л, сиалированного углеводного антигена — 215,0 (198,0; 298,8) ЕД/мл, васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) — 318,0 (133,0; 406,0) пг/мл, супероксиддисмутаза — 0,6 (0,56; 0,75) ЕД/мл.

В первые 3–6 часов после нарушений мозгового кровообращения по сравнению с контрольной группой содержание нейронспецифической енолазы возрастало до 7,5 (6,8; 9,1) мкг/л. Содержание нейротрофического фактора головного мозга снижалось до 1439,0 (1213,0; 1729,0) пг/мл. Содержание глиального нейротрофического фактора по сравнению с контролем не изменялось: 31,7 (28,2; 41,8) пг/мл. Содержание белка S-100 в сыворотке крови в первые 3–6 часов ишемического инсульта значительно возрастало до 125,4 (48,7; 219,6) нг/л, а сиалированного углеводного антигена статистически значимо не менялось — 231,0 (182,0; 445,0) ЕД/мл. Содержание васкулоэндотелиального фактора снижалось до 269,0 (221,0; 467,0) пг/мл по сравнению с группой контроля. Содержание супероксиддисмутаза возрастало до 0,92 (0,69; 1,13) ЕД/мл.

Через неделю после развития инсульта содержание в сыворотке крови нейронспецифической енолазы по сравнению с контрольной группой не менялось: 5,9 (5,4; 6,4) мкг/л. Содержание нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) по отношению к группе контроля статистически значимо снижалось до 1480,0 (1134,8; 1797,0) пг/мл. Существенно в этот период возрастало содержание в сыворотке крови глиального нейротрофического фактора — 67,7 (47,9; 102,8) пг/мл. Содержание белка S-100 (общий) не менялось по сравнению с контрольной группой: 43,4 (39,5; 49,6) нг/л. Сиалированный углеводный антиген (KL-6) также не отличался от значений контрольной группы: 216,5 (188,5; 445,3) ЕД/мл. Значительно и статистически достоверно возрастало содержание в сыворотке крови пациентов васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) 655,0 (309,5; 842,5) пг/мл. Содержание супероксиддисмутаза снижалось по отношению к группе контроля и составляло 0,43 (0,35; 0,58) ЕД/мл.

Через две недели после госпитализации в сыворотке крови пациентов содержание нейронспецифической енолазы в сыворотке крови по сравнению с группой контроля не изменялось: 6,1 (5,6; 6,7) мкг/л. Содержание нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в сыворотке крови пациентов статистически значимо не отличалось от показателей контрольной группы, но достоверно возраста-

group figures either: 216.5 (188.5; 445.3) U/ml. Patients' blood serum VEGF-A increased considerably and statistically reliably to 655.0 (309.5; 842.5) pg/ml. SOD decreased vs. control group down to 0.43 (0.35; 0.58) U/ml.

Two weeks after admission to hospital, the patients' serum NSE (6.1 (5.6; 6.7) µg/l) did not differ from the control group. There was no statistically significant difference in patients' BDNF compared to the control group either, but it increased within first 24 hrs. of stroke. GDNF significantly increased up to 67.0 (43.1; 99.5) pg/ml vs. the control group and the first 24 hrs. of stroke. No significant difference in the serum protein S-100 (total) (46.7 (37.7; 49.5) ng/l) between the patients and control group was noted. Similar findings were received in SCA assay. High content in the patients' blood serum (vs. the control group) of VEGF persisted: 538.5 (384.8; 827.5) pg/ml. During that period, lower blood serum SOD in patients vs. the control group was observed: 0.42 (0.36; 0.58) U/ml.

30 days later, NSE in patients did not differ from the control group figures: 6.1 (5.5; 6.8) µg/l. BDNF in the patients' blood serum increased relative to the control figures and the first 24-hrs of the disease: 2245.0 (1333.5; 3583.0) pg/ml. Statistically reliable increase of GDNF vs. the control group and the first 24-hrs of the disease persisted: 60.9 (56.5; 42.6) pg/ml. The content of protein S-100 did not differ from the control group figures: 41.8 (38.9; 49.2) ng/l. During that period, the patients' blood serum sialyl carbohydrate antigen increased both vs. the control and vs. and the first 24-hrs of the disease: 332.0 (202.3; 461.0) U/ml. High blood serum VEGF was observed both vs. the control group and vs. and the first 24-hrs of the disease: 791.0 (413.3; 905.8) pg/ml. Decreased SOD vs. the control group persisted: 0.4 (0.35; 0.48) U/ml.

The findings of the study are given in the table.

**Neuron-specific enolase.** Enzyme enolase (phosphopyruvate hydrase) is involved in the final stage of glycolysis rendering influence on the transformation of 2-phospho-D-glyceric acids into phosphoenolpyruvate. In blood serum, the physiologically normal content of neuron-specific enolase does not exceed 13.2 ng/ml. Neuron-specific enolase (NSE) is contained in the cytoplasm of brain neurons and peripheral neuroendocrine cells. It is present in erythrocytes, hence, hemolysis makes test results overestimated. NSE is one of biomarkers forecasting stroke outcome. Determination of correlation between NSE content on the day of admission to hospital, infarct volume, stroke severity and functional indices on day 30 from onset of the disease [12] revealed a positive correlation between blood serum NSE and infarct volume. A strong negative correlation was found between the Glasgow coma scale and NSE on day 1 of the disease. A positive correlation was established

ло по сравнению с первыми сутками развития инсульта. Содержание глиального нейротрофического фактора статистически достоверно возросло как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с первыми сутками развития инсульта: 67,0 (43,1; 99,5) пг/мл. Статистически достоверных отличий содержания в сыворотке крови пациентов белка S-100 (общий) от контрольной группы не отмечали: 46,7 (37,7; 49,5) нг/л. Аналогичные результаты были получены при исследовании содержания сиалированного углеводного антигена: 220,0 (194,0; 447,8) ЕД/мл. Сохранялось высокое содержание в сыворотке крови пациентов (по сравнению с контрольной группой) васкулоэндотелиального фактора роста: 538,5 (384,8; 827,5) пг/мл. Отмечали в этот период сниженный уровень содержания в сыворотке крови пациентов по сравнению с группой контроля супероксиддисмутазы: 0,42 (0,36; 0,58) ЕД/мл.

Через 30 суток в сыворотке крови пациентов содержание нейрон-специфической енолазы не отличалось от показателей контрольной группы: 6,1 (5,5; 6,8) мкг/л. Содержание нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови пациентов возросло по отношению к показателям контроля и первым суткам заболевания: 2245,0 (1333,5; 3583,0) пг/мл. Сохранялся статистически достоверное повышение уровня глиального нейротрофического фактора по сравнению с группой контроля и первыми сутками заболевания: 60,9 (56,5; 42,6) пг/мл. Содержание белка S-100 не отличалось от показателей группы сравнения: 41,8 (38,9; 49,2) нг/л. В этот период возросло содержание в сыворотке крови пациентов сиалированного углеводного антигена как по сравнению с контролем, так по отношению к первым суткам заболевания: 332,0 (202,3; 461,0) ЕД/мл. Отмечали высокое содержание в сыворотке крови васкулоэндотелиального фактора роста по сравнению с контрольной группой и первыми сутками заболевания: 791,0 (413,3; 905,8) пг/мл. Сохранялось сниженным содержание супероксиддисмутазы по сравнению с группой контроля: 0,4 (0,35; 0,48) ЕД/мл.

Результаты исследования представлены в таблице.

**Нейронспецифическая енолаза.** Фермент енолаза (фосфопируватгидратаза) участвует в финальном этапе гликолиза и влияет на превращение 2-фосфо-D-глицериновых кислот в фосфоенолпируват. В сыворотке крови уровень нейронспецифической енолазы в физиологических условиях не превышает 13,2 нг/мл. Нейронспецифическая енолаза содержится в цитоплазме нейронов мозга и периферических нейроэндокринных клетках. Она присутствует в эритроцитах, поэтому

between NSE and functional tests for neurological outcome according to the modified Rankin scale on ischemic stroke day 30 [12].

Since NSE is a marker of the scale brain injury during an ischemic stroke, an investigation was carried out concerning appearance of the second peak of showing NSE increase. It has been established that the second peak of increased NSE is related to hemorrhagic manifestations and disturbed permeability of the blood-brain barrier [13].

An investigation for establishing a relation between blood serum NSE and severity of an acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis using recombinant-type plasminogen activator (rtPA) has shown that after intravenous administration of rtPA, lower serum NSE correlated with favorable outcome of a stroke [14].

Determination of blood serum NSE allows assessing the degree of brain injury during an ischemic stroke, improves diagnostics and evaluation of treatment success in ischemic and hemorrhagic strokes [15].

An investigation for finding subclinical manifestations of brain injury during hypertensive disease based on blood serum NSE showed higher isozyme content taking into account arterial blood pressure of 140/90, disease duration over 10 years, and blood serum NSE equal to 13 µg/l, sensitivity being 80% and 94.4% specificity — 94.4%. The authors have come to a conclusion that NSE might be a useful biomarker of subclinical brain injuries and possible cerebral circulation disorders during hypertensive disease [16].

Analysis of induced somatosensory potentials and the NSE content during an acute ischemic stroke evidences expediency of combining functional and biochemical parameters for forecasting ischemic stroke outcome [17].

**Brain-derived neurotrophic factor.** An important role in brain recovery after a stroke belongs to brain-derived neurotrophic factor — BDNF [18]. It has been demonstrated that large volumes of brain infarction are associated with lower BDNF at the time of patients' admission to hospital [19]. It was found that increased cortisol had a negative correlation with BDNF and neurological manifestations of the disease. In the authors' opinion, BDNF may be a marker of adverse effect of cortisol on the region of ischemia and penumbra, which potentiates cell damage in the ischemia region [20].

Depression is a common complication after a stroke. It has been shown that BDNF can be used as a biomarker of depression development. Patients with blood serum BDNF determined at an early stage of a stroke had predisposition to development of depression [21]. The risk of ischemic stroke development depends on polymorphism of BDNF genes. BDNF of genotype GG is associated with a considerably lower risk of ischemic stroke [22]. Pa-

### Молекулярные маркеры ишемического инсульта в динамике, Me (LQ, HQ). Dynamics of Ischemic Stroke Molecular Markers, Me (LQ, HQ).

| Parameters   | Value of parameters on the study stages |                         |                            |                           |                                 |
|--|---|-------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
|  | Control                                 | 1–3 hrs.                | 7 Day                      | 14 Day                    | 30 Day                          |
| Neuron-specific enolase (NCE), µg/l                | 6,1<br>5,8; 6,4                         | 7,5**<br>6,8; 9,1       | 5,9*<br>5,4; 6,4           | 6,1*<br>5,6; 6,7          | 6,1*<br>5,5; 6,8                |
| Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), pg/ml    | 1853,0<br>1650,3; 2108,8                | 1439**<br>1213; 1729    | 1480,0**<br>1134,8; 1797,0 | 1938,5*<br>1340,5; 3371,8 | 2245,0**,**##<br>1933,5; 3583,0 |
| Glial-derived neurotrophic factor, pg/ml           | 30,2<br>26,7; 52,8                      | 31,7*<br>28,2; 41,8     | 67,7**<br>47,9; 102,8      | 59,9**<br>43,2; 98,1      | 60,9**<br>56,5; 72,6            |
| Protein S-100, total, (αβ+ββ), ng/l                | 41,1<br>38,8; 42,9                      | 125,4**<br>108,7; 189,6 | 43,4*<br>39,5; 49,6        | 46,7*<br>37,7; 49,5       | 41,8*<br>38,9; 49,2             |
| Syalil carbohydrate antigen (KL-6), U/ml           | 215,0<br>198,0; 298,8                   | 231,0<br>182,0; 445,0   | 216,5<br>188,5; 245,3      | 220,0<br>194,0; 347,8     | 332,0**,**##<br>302,3; 361      |
| Vascular endothelial growth factor (VEGF-A), pg/ml | 318,0<br>133,0; 406,0                   | 269,0**<br>221,0; 297,0 | 655,0**<br>309,5; 692,5    | 538,5**<br>484,8; 727,5   | 791,0**,**##<br>783,3; 905,8    |
| Superoxide Dismutase, U/ml                         | 0,60<br>0,56; 0,75                      | 0,92**<br>0,89; 1,13    | 0,43**<br>0,35; 0,51       | 0,42**<br>0,36; 0,58      | 0,40**<br>0,35; 0,48            |

**Note.**  $P < 0,05$ ; \*\* — Vs. the control group; \* — Vs. the first 24 hrs.; ## — Vs. day 7; # — Vs. day 14.

**Примечание.** Parameters — параметры; Value of ... on the study stages — значения ... на стадиях исследования; Control — контроль; hrs. — часы; Day — сутки; Neuron-specific enolase (NCE), µg/l — нейрон-специфическая енолаза, мкг/л; Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), pg/ml — нейротрофический фактор головного мозга, пг/мл; Glial-derived neurotrophic factor, pg/ml — глиальный нейротрофический фактор, пг/мл; Protein, total, ng/l — белок общий, нг/л; Syalil carbohydrate antigen (KL-6), U/ml — сиалированный углеводный антиген, ЕД/мл; Vascular endothelial growth factor (VEGF-A), pg/ml — васкулоэндотелиальный фактор роста, пг/мл; Superoxide Dismutase, U/ml — супероксиддисмутаза, ЕД/мл.  $p < 0,05$ : \*\* — по отношению к группе контроля; \* — по отношению к первым часам; ## — по отношению к 7 суткам; # — по отношению к 14 суткам.

гемолиз завывает результаты исследований. Нейронспецифическая енолаза является одним из биомаркеров прогнозирования исхода инсульта. Определение корреляции между содержанием нейронспецифической енолазы в день поступления в стационар, объемом инфаркта, тяжестью инсульта и функциональными показателями на 30-й день от начала заболевания [12] выявило положительную корреляцию между содержанием нейронспецифической енолазы в сыворотке крови и объемом инфаркта. Сильная отрицательная корреляция выявлена между шкалой комы Глазко и содержанием нейронспецифической енолазы в 1-й день заболевания. Выявлена положительная корреляция между содержанием нейронспецифической енолазы и функциональными тестами неврологического исхода по модифицированной шкале Ранкина на 30-й день ишемического инсульта [12].

Поскольку нейронспецифическая енолаза является маркером степени повреждения головного мозга при ишемическом инсульте, было проведено исследование, касающееся появления второго пика повышения ее содержания. Установлено, что второй пик повышения содержания нейронспецифической енолазы связан с геморрагическими проявлениями и нарушениями проницаемости гематоэнцефалического барьера [13].

Исследование по установлению связи между содержанием нейронспецифической енолазы в сыворотке крови и тяжестью остро-

tients with allele C of locus rs7124442 were found to have a lower risk of adverse prognosis of ischemic stroke compared to carriers of allele T. Patients with genotype CC or TC demonstrated a lower risk of adverse prognosis compared to carriers of genotype TT, too. Genotype AA in locus rs6265 is probably a factor of ischemic stroke occurrence [23]. According to findings of studies, G-allele carriers should have priority in rehabilitation measures in order to reduce cognitive deficit [24]. During the recovery period, the content of neurotrophic factor correlates with the findings of fractional anisotropy characterizing structural changes in the brain and motor functions recovery [25].

It has been shown that high BDNF on in-patient day three correlates with more than 12-fold increase of the chance of successful outcome in ischemic stroke [26]. Blood serum BDNF in ischemic stroke patients also correlates with clinical parameters and disease prognosis at the acute phase [27]. As a rule, ischemic stroke patients have a lower vs. control BDNF at the time of admission [28].

In neurology, neuroprotective strategies related to pharmacological treatment of ischemic stroke look promising. Amplification of neurotrophic transmission of signals after ischemia is obstructed due to suppression of high-affinity receptor of BDNF — TrkB-FL. A peptide permeable for the blood-brain barrier has been created, which preserves receptors on the surface of neurons and facilitates to reduce of the brain infarction size and improve the neurological outcome [29].

Blood serum BDNF in patients on the first day of admission to hospital correlates with the disease



го ишемического инсульта после внутривенного тромболитического лечения с использованием активатора плазминогена рекомбинантного типа (rtPA), показало, что после внутривенного введения rtPA более низкое содержание сывороточной нейронспецифической енолазы коррелировало с благоприятным исходом инсульта [14].

Определение содержания нейронспецифической енолазы в сыворотке крови позволяет оценить степень повреждения головного мозга при ишемическом инсульте, улучшает диагностику и оценку результатов лечения при ишемическом и геморрагическом инсульте [15].

Исследование по выявлению субклинических проявлений повреждения головного мозга при гипертонической болезни на основе содержания нейронспецифической енолазы в сыворотке крови показало более высокие уровни содержания изофермента с учетом артериального давления 140/90, продолжительности заболевания более 10 лет и содержанием нейронспецифической енолазы в сыворотке крови 13 мкг/л с чувствительностью 80% и специфичностью 94,4%. Авторы пришли к выводу, что нейронспецифическая енолаза может быть полезным биомаркером субклинических повреждений головного мозга и возможных нарушений мозгового кровообращения при гипертонической болезни [16].

Исследование по анализу вызванных соматосенсорных потенциалов и содержания нейронспецифической енолазы при остром ишемическом инсульте свидетельствует о целесообразности сочетания функциональных и биохимических показателей для оценки исхода ишемического инсульта [17].

#### **Мозговой нейротрофический фактор.**

Важную роль в восстановлении мозга после инсульта играет мозговой нейротрофический фактор — BDNF [18]. Показано, что большие объемы инфаркта мозга связаны с более низким содержанием мозгового нейротрофического фактора при поступлении пациентов в клинику [19]. Обнаружено, что повышенный уровень кортизола отрицательно коррелировал с уровнем BDNF и неврологическими проявлениями заболевания. Авторы считают, что содержание мозгового нейротрофического фактора может быть маркером отрицательного воздействия кортизола на область ишемии и полутени, потенцирующего повреждение клеток в области ишемии [20].

Одним из распространенных осложнений после инсульта является депрессия. Показано, что мозговой нейротрофический фактор может быть использован в качестве биомаркера развития депрессии. Пациенты, у которых в ранние сроки инсульта определялось низкое содержание BDNF в сыворотке крови, были

prognosis as well. Low BDNF is an adverse prognostic sign in terms of functional condition of patients on day 90 from onset of the disease [30]. Remote ischemic treatment of extremities renders influence on lessening of the damaging effect of reperfusion in brain ischemia, which is related to neuroprotective action of BDNF thanks to intensification of its expression [31].

**Protein S-100.** Assay of blood serum protein S-100 in ischemic stroke has a practical value in correlation with clinical data and disease prognosis [32]. The study performed has shown that in brain infarction patients, in the middle cerebral artery circulation, the content of protein S-100 reached its peak on post-stroke day 2–3. Protein content was significantly higher in patients with severe neurological deficiency, extensive infarctions and profound ischemic brain edema. There was no correlation between protein S-100 and functional prognosis. Increased blood serum protein S-100 after a stroke might be caused by its leakage from glial cells undergoing necrosis and penetration through the damaged blood-brain barrier [33]. One of protein variants — protein S-100 $\beta$  — may be used as a biomarker for differential diagnosis of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. It was discovered, that in the blood serum of patients suffering from intracerebral hemorrhage, the content of protein S-100 $\beta$  is significantly higher compared to patients with a diagnosed ischemic stroke. The protein content was considerably higher in patients with a negative functional outcome. ROC analysis has shown 100% sensitivity and 76.2% specificity in patients with a negative functional outcome in case of hemorrhagic stroke [34]. Protein S-100 $\beta$  levels are reliably related to the indices of modified Rankin scale (mRS) after 12 weeks from onset of the disease. Protein S-100 $\beta$  levels at the limit value of 140.5 ng/dl reflect acute stroke severity and forecast the functional result in 12 weeks of stroke development [35].

**Glial-derived neurotrophic factor.** Glial-derived neurotrophic factor (GDNF) possesses trophic activity in respect of dopaminergic neurons. This neuroprotective effect is mediated by specific GDNF- $\alpha$ 1 receptor. It was found that this receptor is activated immediately after ischemia onset, resulting in GDNF growth at early stages of ischemia [36].

**Vascular endothelial growth factor.** Vascular endothelial growth factor (VEGF) features neuroprotective properties and is involved in the angiogenesis process. In patients with different variants of ischemic stroke, its content was significantly higher during 90 days compared to the control group. There is a positive correlation between the level of VEGF and neurological severity of ischemic stroke patients. Its value varies in the functional outcome during different variants of stroke [37]. Preliminary conditioning and increase of VEGF

предрасположены к развитию депрессии [21]. Риск развития ишемического инсульта зависит от полиморфизма генов нейротрофического фактора мозга. Так генотип GG мозгового нейротрофического фактора связан со значительно более низким риском ишемического инсульта [22]. Пациенты, у которых обнаруживали аллель С локуса rs7124442 имели более низкий риск неблагоприятного прогноза ишемического инсульта по сравнению с носителями аллеля Т. Пациенты с генотипом СС или ТС также демонстрировали меньший риск неблагоприятного прогноза по сравнению с носителями генотипа ТТ. Генотип АА в локусе rs6265 является, вероятно, фактором возникновения ишемического инсульта [23]. Согласно результатам исследований, носители G-аллеля должны иметь приоритет при проведении реабилитационных мероприятий с целью уменьшения когнитивного дефицита [24]. В восстановительном периоде содержание нейротрофического фактора коррелирует с результатами фракционной анизотропии, характеризующей структурные изменения головного мозга, и восстановлением двигательных функций [25].

Показано, что высокий уровень BDNF на третий день после госпитализации, коррелирует более чем с 12-кратным увеличением благоприятного исхода при ишемическом инсульте [26]. Содержание BDNF в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом также коррелирует и с клиническими параметрами и прогнозом заболевания в острой фазе [27]. Как правило, у пациентов с ишемическим инсультом при поступлении регистрируются более низкое содержание мозгового нейротрофического фактора по сравнению с контрольной группой [28].

В неврологии перспективными являются нейропротективные стратегии, связанные с фармакологическим лечением ишемического инсульта. Усиление нейротрофической передачи сигналов после ишемии затруднено из-за подавления высокоаффинного рецептора BDNF — TrkB-FL. Создан проницаемый для гематоэнцефалического барьера пептид, сохраняющий рецепторы на поверхности нейронов, способствующий уменьшению размера инфаркта мозга и улучшению неврологического исхода [29].

Содержание BDNF в сыворотке крови у пациентов в первые сутки поступления в стационар коррелирует и с прогнозом заболевания. Низкий уровень нейротрофического мозгового фактора является неблагоприятным прогностическим признаком с точки зрения функционального состояния пациентов на 90-е сутки после начала заболевания [30]. На снижение повреждающего действия реперфузии

content after the acute phase of the disease render a neuroprotective effect. At the same time, during the acute phase, increased VEGF is associated with injury of the blood-brain barrier resulting in increased permeability of vessels, edema, and increased intracranial pressure [38].

VEGF-A isoform, being a potent angiogenic factor, rises the risk of brain microvasculature destabilization. VEGF-B isoform stabilizes microvasculature in the lesion area facilitating interaction between endothelial cells and pericytes. The effects of this isoform are mediated via its specific receptor — VEGFR-1, which is expressed mostly in brain pericytes [39]. There are data evidencing suppressed expression of VEGF-A in acute ischemic stroke patients [40].

**Superoxide dismutase.** Production of reactive oxygen intermediates due to calcium dysregulation entails damage of nervous cells. Activation of antioxidant enzymes protects nervous cells abating the damaging effect of oxygen radicals. One of such enzymes — superoxide dismutase — degrades reactive oxygen intermediates preventing damage of DNA, proteins and lipids. Application of drugs increasing SOD expression promotes protection of all kind of neurons from the damaging effect of oxygen radicals [41]. It has been recently supposed that hyperhomocysteinemia is a risk factor for the development of vascular diseases of the brain. Increased content of homocysteine leads to increased content of superoxide and impaired vascular response to vasodilators in brain arteries. In arteries, the fraction of non-striated muscles and elastin grows, leading to vascular wall hypertrophy, which is one of mechanisms promoting ischemic stroke development [42]. Manifestation of anxiety, which is a common psycho-neurological affective disorder occurring 1 month after a stroke, is related to increase of SOD activity, which allows surmising its involvement in the qualm development mechanisms [43].

**Sialyl carbohydrate antigen.** All cells of the body are covered with glycocalyx, which consists of glycolipids, glycoproteins, and proteoglycans, and protects cells from injuries of different ethology. Many glycoproteins on the cell surface end with sialic acids that regulate intercellular interactions and are receptors for pathogens and toxins [44]. Sialic acid is part of lectins (siglecs), which are receptors of the cellular surface of microglia and oligodendrocytes. Siglecs are divided into two groups. Siglec-4-myelin-associated glycoprotein is expressed on oligodendrocytes and Schwann's cells and protects neurons from acute toxicity by interacting with sialic acids bound with neuronal gangliosides. The second group of siglecs (CD33) is expressed on immune cells. Humans are characterized by microglial expression of siglec-11 that prevents neurotoxicity by means of interaction with sialic acid oligomers displayed on neuronal



при ишемии мозга оказывает влияние дистанционная ишемическая обработка конечностей. Это связывают с нейропротективным действием мозгового нейротрофического фактора в результате усиления его экспрессии [31].

**Белок S-100.** Практическое значение имеет оценка содержания в сыворотке крови белка S-100 у больных ишемическим инсультом в целях корреляции с клиническими данными и прогнозом заболевания [32]. На основе проведенного исследования показано, что у пациентов с инфарктом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии содержание белка S-100 достигало пика на 2–3-и сутки после инсульта. Содержание белка было значительно выше у пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом, обширными инфарктами и выраженным ишемическим отеком мозга. Значения белка S-100 не коррелировало с функциональным прогнозом. Повышение содержания белка S-100 в сыворотке крови после инсульта может быть обусловлено его утечкой из глиальных клеток, подвергающихся некрозу и прохождением через поврежденный гематоэнцефалический барьер [33]. Один из вариантов белка — белок S-100β может использоваться в качестве биомаркера для дифференциальной диагностики ишемического инсульта и внутримозгового кровоизлияния. Обнаружено, что в сыворотке крови пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями содержание белка S-100β значительно выше по сравнению с пациентами, у которых был диагностирован ишемический инсульт. Причем, содержание белка было значительно более высоким у пациентов с негативным функциональным исходом. Анализ кривой ROC показал 100% чувствительность и 76,2% специфичность у пациентов с негативным функциональным исходом у пациентов при геморрагическом инсульте [34]. Уровни белка S-100β достоверно связаны с показателями модифицированной шкалы Ранкина (mRS) через 12 недель от начала заболевания. Уровни белка S-100β при предельном значении 140,5 нг/дл отражают тяжесть острого инсульта и прогнозируют функциональный результат через 12 недель после развития инсульта [35].

**Глиальный нейротрофический фактор.** Глиальный нейротрофический фактор (GDNF) обладает трофической активностью в отношении дофаминергических нейронов. Данный нейропротективный эффект опосредован специфическим GDNF-рецептором альфа<sub>1</sub>. Обнаружено, что данный рецептор активируется непосредственно после развития ишемии, в результате чего содержание глиального нейротрофического фактора может возрасти на ранних стадиях ишемии [36].

glycocalyx [45]. Microglia recognizes damaged cells, expressing a set of recognition receptors. Receptor TREM2 expressed on myeloid cells and receptor-complement-3 initiates immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) leading to activation of microglia, migration and phagocytosis. Sialic acid-binding lectins from immunoglobulins superfamily (Siglecs) recognize the sialic acid cap of healthy neurons. This starts transmission of ITIM signals suppressing microglia immune responses and phagocytosis. On the contrary, desialylation leads to microglia activation via the adapter protein containing ITAM [46].

## Conclusion

Changes in the content of biological markers in blood serum reflect ischemic stroke stages. During the pre-necrotic and early necrotic period, increase of NSE, protein S-100, and SOD and decrease of BDNF and GDNF reflect the processes of structural alterations in the brain resulting from disturbed cerebral circulation. At subsequent follow-up time-points (days 7–30 from onset of the disease), increased BDNF, GDNF, VEGF, and sialyl carbohydrate antigen evidence activation of the processes of central nervous system regeneration. Decreased SOD activity evidences insufficient efficiency of the system related to neutralization of reactive oxygen intermediates.

**Фактор роста эндотелия сосудов.** Фактор роста эндотелия сосудов обладает нейропротективными свойствами и участвует в процессе ангиогенеза. У пациентов с различными вариантами ишемического инсульта его содержание было значительно выше в течение 90 дней по сравнению с контрольной группой. Уровень фактора роста эндотелия сосудов положительно коррелирует с неврологической тяжестью у пациентов с ишемическим инсультом. Его значение неодинаково в функциональном исходе при различных вариантах инсульта [37]. Предварительное кондиционирование и возрастание содержания VEGF после острой фазы заболевания оказывают нейропротективное действие. В то же время в острой фазе повышенный уровень фактора роста эндотелия сосудов связан с повреждением гематоэнцефалического барьера, что приводит к повышению проницаемости сосудов, отеку и повышению внутричерепного давления [38].

Изоформа VEGF-A, являясь мощным ангиогенным фактором, увеличивает риск дестабилизации микроциркуляторного русла головного мозга. Изоформа VEGF-B стабилизирует микроциркуляторное русло в области повреждения, способствует взаимодействию между эндотелиальными клетками и перещи-

тами. Эффекты этой изоформы опосредованы через его специфический рецептор VEGFR-1, который преимущественно экспрессируется в перicyтах мозга [39]. Имеются данные о подавлении экспрессии VEGF-A у пациентов с острым ишемическим инсультом [40].

**Супероксиддисмутаза.** Продукция активных форм кислорода в связи с нарушением регуляции кальция ведет к повреждению нервных клеток. Активация антиоксидантных ферментов защищает нервные клетки, уменьшая повреждающий эффект радикалов кислорода. Один из таких ферментов — супероксиддисмутаза разлагает активные формы кислорода, предупреждая повреждение ДНК, белков и липидов. Использование препаратов, повышающих экспрессию супероксиддисмутазы, способствует защите различных видов нейронов от повреждающего действия радикалов кислорода [41]. В последнее время выдвинуто предположение, что фактором риска развития сосудистых заболеваний головного мозга является гипергомоцистеинемия. Повышенное содержание гомоцистеина ведет к повышенному содержанию супероксида, нарушению реакции сосудов на вазодилататоры в артериях мозга. В артериях возрастает доля гладких мышц и эластина, приводящих к гипертрофии сосудистых стенок, что является одним из механизмов способствующих развитию ишемического инсульта [42]. Проявление тревожности, являющейся распространенным психоневрологическим аффективным расстройством через 1 месяц после инсульта, связывают с возрастанием активности супероксиддисмутазы, что позволяет предположить ее участие в механизмах развития тревожных состояний [43].

**Сиалированный углеводный антиген.** Все клетки организма покрыты гликокаликсом, который состоит из гликолипидов, гликопротеинов и протеогликанов и защищает клетки от повреждений различной этиологии. Многие гликопротеины на клеточной поверхности заканчиваются сиаловыми кислотами, регулируемыми межклеточные взаимодействия, и являются рецепторами для патогенов и токсинов [44]. Сиаловая кислота входит в состав лектинов (сиглесов), являющихся рецепторами клеточной поверхности микроглии и олигодендроцитов. Сиглеса подразделяют на две группы. Сиглес-4-миелин-ассоциированный

гликопротеин — экспрессируется на олигодендроцитах и клетках Шванна и защищает нейроны от острой токсичности посредством взаимодействия с сиаловыми кислотами, связанными с нейрональными ганглиозидами. Вторая группа сиглесов (CD33) экспрессируется на иммунных клетках. Для человека специфична микроглиальная экспрессия сиглеса-11, предотвращающая нейротоксичность посредством взаимодействия с олигомерами сиаловой кислоты, экспонированными на нейрональном гликокаликсе [45]. Микроглия распознает поврежденные клетки, экспрессируя набор рецепторов распознавания. Рецептор TREM2, экспрессируемый на миелоидных клетках, и рецептор-комплемент-3 запускают сигнал активации иммунорецептора на основе тирозина (ITAM), приводящий к активации микроглии, миграции и фагоцитозу. Связывающие сиаловую кислоту лектины суперсемейства иммуноглобулинов (Siglecs) распознают шапку сиаловой кислоты здоровых нейронов. Это включает передачу сигналов ITIM, подавляющие иммунные реакции микроглии и фагоцитоз. Напротив, десалирование ведет к активации микроглии через белок-адаптер, содержащий ITAM [46].

## Заключение

Изменение содержания биологических маркеров в сыворотке крови отражает стадии ишемического инсульта. В донекротический период и начало формирования некроза повышение содержания нейронспецифической енолазы, белка S-100, супероксиддисмутазы, снижение содержания нейротрофического фактора головного мозга, глиального нейротрофического фактора отражают процессы альтерации структур головного мозга, развивающиеся в результате нарушений кровообращения. В последующие сроки наблюдения (7–30 дней от начала заболевания) возрастание содержания нейротрофического фактора головного мозга, глиального нейротрофического фактора, фактора роста эндотелия сосудов, сиалированного углеводного антигена свидетельствуют об активизации процессов регенерации центральной нервной системы. Сниженная активность супероксиддисмутазы свидетельствует о недостаточной эффективности системы, связанной с нейтрализацией активных форм кислорода.

## Литература

1. Sonderer J., Katan Kahles M. Aetiological blood biomarkers of ischemic stroke. *Swiss Med. Wkly.* 2015; 145: w14138. PMID: 26024210. DOI: 10.4414/sm.v.2015.14138.
2. Monbailliu T., Goossens J., Hachimi-Idrissi S. Blood protein biomarkers tool for ischemic stroke: a systematic review. *Biomark. Med.* 2017; 11 (6): 503–512. DOI:10.2217/bmm-2016-0232.
3. Misra S., Kumar A., Kumar P., Yadav A.K., Mohania D., Pandit A.K., Prasad K., Vibha D. Blood-based protein biomarkers for stroke

## References

1. Sonderer J., Katan Kahles M. Aetiological blood biomarkers of ischemic stroke. *Swiss Med. Wkly.* 2015; 145: w14138. PMID: 26024210. DOI: 10.4414/sm.v.2015.14138.
2. Monbailliu T., Goossens J., Hachimi-Idrissi S. Blood protein biomarkers tool for ischemic stroke: a systematic review. *Biomark. Med.* 2017; 11 (6): 503–512. DOI: 10.2217/bmm-2016-0232.
3. Misra S., Kumar A., Kumar P., Yadav A.K., Mohania D., Pandit A.K., Prasad K., Vibha D. Blood-based protein biomarkers for stroke

- differentiation: A systematic review/ *Proteomics Clin. Appl.* 2017; 11 (9–10). DOI: 10.1002/prca.201700007.
4. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C., Arumugam T.V., Seet R.C.S. Stroke biomarkers in clinical practice: A critical appraisal. *Neurochem Int.* 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005.
  5. Stanca D.M., Marginean I.C., Soritau O., Muresanu D.F. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke. *J. Med. Life.* 2015; 8: 21–25. PMID: 26366222. PMCID: PMC4564040.
  6. Lu G., He Q., Shen Y., Cao F. Potential biomarkers for predicting hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Int. J. Neurosci.* 2018; 128 (1): 79–89. DOI: 10.1080/00207454.2017.1349766.
  7. Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Антонова В.В., Захарченко В.Е., Петрова М.В., Гречко А.В. Молекулярные биомаркеры прогнозирования неврологического исхода после внезапной остановки кровообращения (обзор). *Общая реаниматология.* 2018; 14 (3): 68–81. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-68-81.
  8. Jolana L., Kamil D. The Role microRNA in ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr. Drug Deliv.* 2017; 14 (6): 816–831. DOI: 10.2174/1567201813666160919142212.
  9. Chen W., Sinha B., Benowitz L., Chen Q., Zhang Z., Patel N.J., Aziz-Sultan A.M., Chiocca A.E., Wang X. Monogenic, Polygenic R.N.A., Micro R.N.A. Markers for Ischemic stroke. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56 (2): 1330–1343. DOI: 10.1007/s12035-018-1055-3.
  10. Branco J.P., Costa J.S., Sargento-Freitas J., Oliveira S., Mendes B., Lains J., Pinheiro J. Neuroimaging and Blood Biomarkers in Functional Prognosis after Stroke. *Acta Med. Port.* 2016; 29 (11): 749–754. DOI: 10.20344/amp.7411.
  11. Makris K., Haliassos A., Chondrogianni M., Tsvigoulis G. Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018; 55 (5): 294–328. DOI: 10.1080/10408363.2018.1461190.
  12. Zaheer S., Beg M., Rizvi I., Islam N., Ullah E., Akhtar N. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2013; 16 (4): 504–508. DOI: 10.4103/0972-2327.120442.
  13. Kim B.J., Kim Y.J., Ahn S.H., Kim N.Y., Kang D.W., Kim J.S., Kwon S.U. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (9): 2437–2443. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020.
  14. Lu K., Xu X., Cui S., Wang F., Zhang B., Zhao Y. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis. *J. Neurol. Sci.* 2015; 359 (1–2): 202–206. DOI: 10.1016/j.jns.2015.10.034.
  15. Isgro M.A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 867: 125–143. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0\_9.
  16. Gonzalez-Quevedo A., Gonzalez-Garcia S., Hernandez-Diaz Z., Fernandez Concepcion O., Fernandez-Fluirall I., Menendez-Sainz M.C., Fernandez-Carriera R. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension. *J. Neurosci.* 2016; 363: 158–163. DOI: 10.1016/j.jns.2016.02.052.
  17. Haupt W.F., Chopan G., Sobesky J., Liu W.C., Dohmen C. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase? And S100 for short-term outcome in ischemic stroke. *J. Neurophysiol.* 2016; 115 (3): 1273–1278. DOI: 10.1152/jn.01012.2015.
  18. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Голубев А.М., Голубева Н.В. Роль мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB в устойчивости нейронов гиппокампа к ишемии-реперфузии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2018. 14 (6): 41–50. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-41-50.
  19. Qiao H.J., Li Z.Z., Wang L.M., Sun W., Yu J.C., Wang B. Association of lower serum Brain-derived neurotrophic factor levels with larger infarct volumes in acute ischemic stroke. *J. Neuroimmunol.* 2017; 307: 69–73. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.04.002.
  20. Casas S., Perez A.F., Mattiazzi M., Lopez J., Folgueira A., Gargiulo-Monachelli G.M. Potential Biomarkers with Plasma Cortisol, Brain-derived Neurotrophic Factor and Nitrites in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Curr. Neurovasc. Res.* 2017; 14 (4): 338–346. DOI: 10.2174/1567202614666171005122925.
  21. Xu H.B., Xu Y.H., He Y., Xue F., Wei J., Zhang Y., Wu J. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic May Indicate the Development of Poststroke Depression in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (3): 709–715. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.003.
  22. Bao M.H., Zhu S.Z., Gao X.Z., Sun H.S., Feng Z.P. Meta-Analysis on the Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor Polymorphism rs6265 and ischemic Stroke, Poststroke Depression. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (6): 1599–1608. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.010.
  23. Zhou J., Ma M.M., Fang J.H., Zhao L., Zhou V.K., Guo J., He L. Differences in brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms between acute ischemic stroke patients and healthy controls in the Han population of southwest China. *Neural Regen Res.* 2019; 14(8): 1404–1411. DOI: 10.4103/1673-5374.253525.
- differentiation: A systematic review/ *Proteomics Clin. Appl.* 2017; 11 (9–10). DOI: 10.1002/prca.201700007.
  4. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C., Arumugam T.V., Seet R.C.S. Stroke biomarkers in clinical practice: A critical appraisal. *Neurochem Int.* 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005.
  5. Stanca D.M., Marginean I.C., Soritau O., Muresanu D.F. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke. *J. Med. Life.* 2015; 8: 21–25. PMID: 26366222. PMCID: PMC4564040.
  6. Lu G., He Q., Shen Y., Cao F. Potential biomarkers for predicting hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Int. J. Neurosci.* 2018; 128 (1): 79–89. DOI: 10.1080/00207454.2017.1349766.
  7. Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Antonova V.V., Zakharchenko V.E., Petrova M.V., Grechko A.V. Molecular Biomarkers for Prediction of Neurological Outcome after Sudden Circulatory Arrest (Review). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2018; 14 (3): 68–81. [In Russ.] <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-68-81>
  8. Jolana L., Kamil D. The Role microRNA in ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr. Drug Deliv.* 2017; 14 (6): 816–831. DOI: 10.2174/1567201813666160919142212.
  9. Chen W., Sinha B., Benowitz L., Chen Q., Zhang Z., Patel N.J., Aziz-Sultan A.M., Chiocca A.E., Wang X. Monogenic, Polygenic R.N.A., Micro R.N.A. Markers for Ischemic stroke. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56 (2): 1330–1343. DOI: 10.1007/s12035-018-1055-3.
  10. Branco J.P., Costa J.S., Sargento-Freitas J., Oliveira S., Mendes B., Lains J., Pinheiro J. Neuroimaging and Blood Biomarkers in Functional Prognosis after Stroke. *Acta Med. Port.* 2016; 29 (11): 749–754. DOI: 10.20344/amp.7411.
  11. Makris K., Haliassos A., Chondrogianni M., Tsvigoulis G. Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018; 55 (5): 294–328. DOI: 10.1080/10408363.2018.1461190.
  12. Zaheer S., Beg M., Rizvi I., Islam N., Ullah E., Akhtar N. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2013; 16 (4): 504–508. DOI: 10.4103/0972-2327.120442.
  13. Kim B.J., Kim Y.J., Ahn S.H., Kim N.Y., Kang D.W., Kim J.S., Kwon S.U. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (9): 2437–2443. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020.
  14. Lu K., Xu X., Cui S., Wang F., Zhang B., Zhao Y. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis. *J. Neurol. Sci.* 2015; 359 (1–2): 202–206. DOI: 10.1016/j.jns.2015.10.034.
  15. Isgro M.A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 867: 125–143. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0\_9.
  16. Gonzalez-Quevedo A., Gonzalez-Garcia S., Hernandez-Diaz Z., Fernandez Concepcion O., Fernandez-Fluirall I., Menendez-Sainz M.C., Fernandez-Carriera R. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension. *J. Neurosci.* 2016; 363: 158–163. DOI: 10.1016/j.jns.2016.02.052.
  17. Haupt W.F., Chopan G., Sobesky J., Liu W.C., Dohmen C. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase? And S100 for short-term outcome in ischemic stroke. *J. Neurophysiol.* 2016; 115 (3): 1273–1278. DOI: 10.1152/jn.01012.2015.
  18. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Голубев А.М., Голубева Н.В. The Contribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and its TrkB Receptor to Hippocampal Neuron Resistance to Ischemia-Perfusion (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2018; 14 (6): 41–50. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-41-50
  19. Qiao H.J., Li Z.Z., Wang L.M., Sun W., Yu J.C., Wang B. Association of lower serum Brain-derived neurotrophic factor levels with larger infarct volumes in acute ischemic stroke. *J. Neuroimmunol.* 2017; 307: 69–73. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.04.002.
  20. Casas S., Perez A.F., Mattiazzi M., Lopez J., Folgueira A., Gargiulo-Monachelli G.M. Potential Biomarkers with Plasma Cortisol, Brain-derived Neurotrophic Factor and Nitrites in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Curr. Neurovasc. Res.* 2017; 14 (4): 338–346. DOI: 10.2174/1567202614666171005122925.
  21. Xu H.B., Xu Y.H., He Y., Xue F., Wei J., Zhang Y., Wu J. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic May Indicate the Development of Poststroke Depression in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (3): 709–715. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.003.
  22. Bao M.H., Zhu S.Z., Gao X.Z., Sun H.S., Feng Z.P. Meta-Analysis on the Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor Polymorphism rs6265 and ischemic Stroke, Poststroke Depression. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (6): 1599–1608. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.010.
  23. Zhou J., Ma M.M., Fang J.H., Zhao L., Zhou V.K., Guo J., He L. Differences in brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms between acute ischemic stroke patients and healthy controls in the Han population of southwest China. *Neural Regen Res.* 2019; 14 (8): 1404–1411. DOI: 10.4103/1673-5374.253525.



24. Keshavarz P, Saberi A., Sharafshah A., Asgari K., Rezaei S. Association of BDNF G196A Gene Polymorphism with Ischemic Stroke Occurrence and its 6-Month Outcome in an Iranian Population. *Top Stroke Rehabil.* 2016; 23 (4): 254–260. DOI: 10.1080/10749357.2016.1141491.
25. Luo W., Liu T., Li S., Wen H., Zhou F., Zafonte R., Luo X., Xu M., Black-Schaffer R., Wood L., Wang Y., Wang Q.M. The Serum BDNF Level Offers Minimum Predictive Value for Motor Function Recovery After Stroke. *Transl Stroke Res.* 2019; 10 (4): 342–351. DOI: 10.1007/s12975-018-0648-5.
26. Pedard M., Breniere C., Pernet N., Vergely C., Bejot Y., Marie C. Brain-derived neurotrophic factor in peripheral blood mononuclear cells and stroke outcome. *Exp. Biol. Med.* 2018; 24: 15353702188115612. DOI: 10.1117/15353702188115612.
27. Mourao A.M., Vicente L.C.C., Abreu M.N.S., Vale Sant'Anna R., Vieira ELM., de Souza L.C., de Miranda A.S., Rachid M.A., Teixeira A.L. Plasma Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor are Associated with Prognosis in the Acute Phase of Ischemic Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019; 28 (3): 735–740. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.013.
28. Algin A., Erdogan V., Aydin I., Poyraz MK., Sirik M. Clinical usefulness of brain-derived neurotrophic factor and vimentin-like protein-1 in early diagnostic tests for acute stroke. *Am. J. Emerg. Med.* 2019; pii: S0735-6757(19)30124-X. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.02.037.
29. Tejada G.S., Esteban-Ortega G.M., San Antonio E., Vidaurre O.G. Prevention of excitotoxicity-induced processing of BDNF receptor TrkB-FL leads to stroke neuroprotection. *EMBO Mol. Med.* 2019; 11 (7): e9950. DOI: 10.15252/emmm.201809950.
30. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Scypulka H., Rozicka J., Holecki M., Dulawa J., Lewin-Kowalik J. Low Concentration of BDNF in the Acute Phase Ischemic Stroke as a Factor in Poor Prognosis in Terms of Functional Status of Patients. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 3900–3905. DOI: 10.12659/MSM.895358
31. Ramagiri S., Taliyan R. Remote limb ischemic post conditioning during early reperfusion alleviates cerebral ischemic reperfusion injury via GSK-3 $\beta$ /CREB/BDNF pathway. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 803: 84–93. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.03.028.
32. He Y., Cai Z., Chen Y. Role of S-100 $\beta$  in stroke. *Int. J. Neurosci.* 2018; 128 (12): 1180–1187. DOI: 10.1080/00207454.2018.1481065.
33. Böttner T., Weyers S., Postert T., Sprengelmeyer R., Kühn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke.* 1997; 28(10): 1961–1965. DOI: 10.1161/01.STR.28.10.1961
34. Zhou S., Bao J., Wang Y., Pan S. S100 $\beta$  as a diomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke. *Neurol. Res.* 2016; 38 (4): 327–332. DOI: 10.1080/01616412.2016.1152675.
35. Branco J.P., Oliveira S., Sargento-Freitas J., Santos Costa J., Cordeiro G., Cunha L., Freire Goncalves A., Pinheiro J. S100 $\beta$  Protein as a Predictor of Poststroke Functional Outcome: A Prospective Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (7): 1890–1896. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.046.
36. Wang Y., Chang C.F., Morales M., Chiang Y.H., Hoffer J.P. Protective effects of glial cell line-derived neurotrophic factor in ischemic brain injury. *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 2002; 962: 423–437.
37. Matsuo R., Ago T., Kamouchi M., Kuroda J., Kuwashiro T., Hata J., Sugimori H., Fukuda K., Gotoh S., Makihara N., Fukuhara M., Awano H., Isomura T., Suzuki K., Yasaka M., Okada Y., Kiyohara Y., Kitazono T. Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke – research for biomarkers I ischemic stroke (REBIOS) study. *BMC Neurol.* 2013; 13: 32. DOI: 10.1186/1471-2377-13-32.
38. Geiseler S.J., Morland C. The Janus Face of VEGF in Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (5). Pii: 1362. DOI: 10.3390/ijms190511362.
39. Jean LeBlanc N., Guruswamy R., ELAli A. Vascular Endothelial Growth Factor Isoform-B Stimulates Neurovascular Repair After Ischemic Stroke by Promoting the Function of Pericytes via Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55 (5): 3611–3626. DOI: 10.1007/s12035-017-0478-6.
40. Setyopranoto I., Sadeva A.H., Wibowo S., Widayadharmia L.P.E. Comparison of Mean VEGF-A Expression Between Acute Ischemic Stroke Patients and Non-ischemic Stroke. *Open Access Maced J. Med. Sci.* 2019; 7 (5): 747–751. DOI: 10.3889/oamjms.2019.175.
41. Davis S.M., Pennypacker K.R. Targeting antioxidant enzyme expression as a therapeutic strategy for ischemic stroke. *Neurochem int.* 2017; 107: 23–32. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.12.007.
42. Dayal S., Baumbach G.L., Arning E., Bottiglieri T., Faraci F.M., Lentz S.R. Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia. *PLoS One.* 2017; 12 (4): e0175732. DOI: 10.1371/journal.pone.0175732.
43. Liu Z., Cai Y., Zhang X., Zhu Z., He J. High serum levels of malondialdehyde and antioxidant enzymes are associated with post-stroke anxiety. *Neurol. Sci.* 2018; 39 (6): 999–1007. DOI: 10.1007/s10072-018-3287-4.
44. Schnaar R.L., Gerardy-Schahn R., Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol. Rev.* 2014; 94 (2): 461–518. DOI: 10.1152/physrev.00033.2013.
45. Linnartz-Gerlach B., Mathews M., Neumann H. Sensing the neuronal glycocalyx by glial sialic acid binding immunoglobulin-like lectins. *Neuroscience.* 2014; 275: 113–124. DOI: 10.1016/j.neurosci.2014.05.061.
46. Linnartz B., Neumann H. Microglial activator (immunoreceptor tyrosine-based activation motif)- and inhibitory (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif)-signaling receptors for recognition of the neuronal glycocalyx. *Glia.* 2013; 61 (1): 37–46. DOI: 10.1002/glia.22359.
24. Keshavarz P, Saberi A., Sharafshah A., Asgari K., Rezaei S. Association of BDNF G196A Gene Polymorphism with Ischemic Stroke Occurrence and its 6-Month Outcome in an Iranian Population. *Top Stroke Rehabil.* 2016; 23 (4): 254–260. DOI: 10.1080/10749357.2016.1141491.
25. Luo W., Liu T., Li S., Wen H., Zhou F., Zafonte R., Luo X., Xu M., Black-Schaffer R., Wood L., Wang Y., Wang Q.M. The Serum BDNF Level Offers Minimum Predictive Value for Motor Function Recovery After Stroke. *Transl Stroke Res.* 2019; 10 (4): 342–351. DOI: 10.1007/s12975-018-0648-5.
26. Pedard M., Breniere C., Pernet N., Vergely C., Bejot Y., Marie C. Brain-derived neurotrophic factor in peripheral blood mononuclear cells and stroke outcome. *Exp. Biol. Med.* 2018; 24: 15353702188115612. DOI: 10.1117/15353702188115612.
27. Mourao A.M., Vicente L.C.C., Abreu M.N.S., Vale Sant'Anna R., Vieira ELM., de Souza L.C., de Miranda A.S., Rachid M.A., Teixeira A.L. Plasma Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor are Associated with Prognosis in the Acute Phase of Ischemic Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019; 28 (3): 735–740. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.013.
28. Algin A., Erdogan V., Aydin I., Poyraz MK., Sirik M. Clinical usefulness of brain-derived neurotrophic factor and vimentin-like protein-1 in early diagnostic tests for acute stroke. *Am. J. Emerg. Med.* 2019; pii: S0735-6757(19)30124-X. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.02.037.
29. Tejada G.S., Esteban-Ortega G.M., San Antonio E., Vidaurre O.G. Prevention of excitotoxicity-induced processing of BDNF receptor TrkB-FL leads to stroke neuroprotection. *EMBO Mol. Med.* 2019; 11 (7): e9950. DOI: 10.15252/emmm.201809950.
30. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Scypulka H., Rozicka J., Holecki M., Dulawa J., Lewin-Kowalik J. Low Concentration of BDNF in the Acute Phase Ischemic Stroke as a Factor in Poor Prognosis in Terms of Functional Status of Patients. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 3900–3905. DOI: 10.12659/MSM.895358
31. Ramagiri S., Taliyan R. Remote limb ischemic post conditioning during early reperfusion alleviates cerebral ischemic reperfusion injury via GSK-3 $\beta$ /CREB/BDNF pathway. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 803: 84–93. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.03.028.
32. He Y., Cai Z., Chen Y. Role of S-100 $\beta$  in stroke. *Int. J. Neurosci.* 2018; 128 (12): 1180–1187. DOI: 10.1080/00207454.2018.1481065.
33. Böttner T., Weyers S., Postert T., Sprengelmeyer R., Kühn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke.* 1997; 28 (10): 1961–1965. DOI: 10.1161/01.STR.28.10.1961
34. Zhou S., Bao J., Wang Y., Pan S. S100 $\beta$  as a diomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke. *Neurol. Res.* 2016; 38 (4): 327–332. DOI: 10.1080/01616412.2016.1152675.
35. Branco J.P., Oliveira S., Sargento-Freitas J., Santos Costa J., Cordeiro G., Cunha L., Freire Goncalves A., Pinheiro J. S100 $\beta$  Protein as a Predictor of Poststroke Functional Outcome: A Prospective Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (7): 1890–1896. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.046.
36. Wang Y., Chang C.F., Morales M., Chiang Y.H., Hoffer J.P. Protective effects of glial cell line-derived neurotrophic factor in ischemic brain injury. *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 2002; 962: 423–437.
37. Matsuo R., Ago T., Kamouchi M., Kuroda J., Kuwashiro T., Hata J., Sugimori H., Fukuda K., Gotoh S., Makihara N., Fukuhara M., Awano H., Isomura T., Suzuki K., Yasaka M., Okada Y., Kiyohara Y., Kitazono T. Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke – research for biomarkers I ischemic stroke (REBIOS) study. *BMC Neurol.* 2013; 13: 32. DOI: 10.1186/1471-2377-13-32.
38. Geiseler S.J., Morland C. The Janus Face of VEGF in Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (5). Pii: 1362. DOI: 10.3390/ijms190511362.
39. Jean LeBlanc N., Guruswamy R., ELAli A. Vascular Endothelial Growth Factor Isoform-B Stimulates Neurovascular Repair After Ischemic Stroke by Promoting the Function of Pericytes via Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55 (5): 3611–3626. DOI: 10.1007/s12035-017-0478-6.
40. Setyopranoto I., Sadeva A.H., Wibowo S., Widayadharmia L.P.E. Comparison of Mean VEGF-A Expression Between Acute Ischemic Stroke Patients and Non-ischemic Stroke. *Open Access Maced J. Med. Sci.* 2019; 7 (5): 747–751. DOI: 10.3889/oamjms.2019.175.
41. Davis S.M., Pennypacker K.R. Targeting antioxidant enzyme expression as a therapeutic strategy for ischemic stroke. *Neurochem int.* 2017; 107: 23–32. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.12.007.
42. Dayal S., Baumbach G.L., Arning E., Bottiglieri T., Faraci F.M., Lentz S.R. Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia. *PLoS One.* 2017; 12 (4): e0175732. DOI: 10.1371/journal.pone.0175732.
43. Liu Z., Cai Y., Zhang X., Zhu Z., He J. High serum levels of malondialdehyde and antioxidant enzymes are associated with post-stroke anxiety. *Neurol. Sci.* 2018; 39 (6): 999–1007. DOI: 10.1007/s10072-018-3287-4.
44. Schnaar R.L., Gerardy-Schahn R., Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol. Rev.* 2014; 94 (2): 461–518. DOI: 10.1152/physrev.00033.2013.
45. Linnartz-Gerlach B., Mathews M., Neumann H. Sensing the neuronal glycocalyx by glial sialic acid binding immunoglobulin-like lectins. *Neuroscience.* 2014; 275: 113–124. DOI: 10.1016/j.neurosci.2014.05.061.
46. Linnartz B., Neumann H. Microglial activator (immunoreceptor tyrosine-based activation motif)- and inhibitory (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif)-signaling receptors for recognition of the neuronal glycocalyx. *Glia.* 2013; 61 (1): 37–46. DOI: 10.1002/glia.22359.

Поступила 26.07.19

Received 26.07.19