

Нейротрофические факторы как маркеры восстановления после инсульта: обзор

 Костенко Е.В.^{1,2},  Петрова Л.В.^{1,*},  Егоров П.Д.¹,  Погонченкова И.В.¹,
 Филиппов М.С.¹

¹ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Представлен обзор исследований, посвященных роли нейротрофических факторов (BDNF, NGF, GDNF, CNTF, NT-3, NT-4/5, IGF-1) и других биомаркеров в прогнозировании и улучшении восстановления после ишемического инсульта (ИИ).

ЦЕЛЬ. Проанализировать данные последних лет о роли нейротрофических факторов (НТФ) в восстановительных процессах после ИИ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОБЗОРА. Включены работы высокого уровня доказательности (рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы, систематические обзоры), найденные в базах данных PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov. за 2013–2025 гг. Рассмотрены данные о значении НТФ в различные периоды ИИ, а также влияние физической активности, генетических полиморфизмов и новых терапевтических подходов, направленных на повышение уровней НТФ. Установлен высокий потенциал НТФ для прогнозирования исходов и в оптимизации восстановления после ИИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Комбинация физической реабилитации с фармакологической модуляцией механизмов НТФ может стать основой новых терапевтических протоколов, улучшающих качество жизни пациентов после инсульта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсульт, медицинская реабилитация, функциональный исход, нейротрофические факторы, BDNF, факторы риска

Для цитирования / For citation: Костенко Е.В., Петрова Л.В., Егоров П.Д., Погонченкова И.В., Филиппов М.С. Нейротрофические факторы как маркеры восстановления после инсульта: обзор. Вестник восстановительной медицины. 2025; 24(3):123–139. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-3-123-139> [Kostenko E.V., Petrova L.V., Egorov P.D., Pogonchenkova I.V., Filippov M.S. Neurotrophic Factors as Markers of Stroke Recovery: a Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2025; 24(3):123–139. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-3-123-139> (In Russ.).]

* Для корреспонденции: Петрова Людмила Владимировна, E-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru, nauka-org@mail.ru

Статья получена: 03.03.2025
Статья принята к печати: 02.04.2025
Статья опубликована: 16.06.2025

Neurotrophic Factors as Markers of Stroke Recovery: a Review

 Elena V. Kostenko^{1,2},  Liudmila V. Petrova^{1,*},  Pavel D. Egorov¹,
 Irena V. Pogonchenkova¹,  Maksim S. Filippov¹

¹ S.I. Spasokukotsky Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. A review of studies on the role of neurotrophic factors: BDNF, NGF, BDNF, NGF, NT-3, NT-4/5, IGF-1 and other biomarkers, in predicting and enhancing ischemic stroke (IS) recovery is presented.

AIM. To analyze recent data on the role of neurotrophic factors in recovery processes post-stroke rehabilitation.

MAIN CONTENT OF THE REVIEW. High-level evidence-based works (randomized controlled trials, meta-analyses, systematic reviews) found in PubMed and Cochrane Library databases are included, ClinicalTrials.gov. for 2013–2025. The data on the importance of neurotrophic factors (NTF) in various periods of IS, as well as the effects of physical activity, genetic polymorphisms, and new therapeutic approaches aimed at increasing NTF levels are considered. NTFs have significant potential for predicting recovery outcomes and optimizing post-stroke rehabilitation.

CONCLUSION. Combining physical rehabilitation with pharmacological strategies targeting NTF mechanisms could lead to innovative therapies to improve stroke survivors' quality of life.

KEYWORDS: stroke, medical rehabilitation, functional outcome, neurotrophic factors, BDNF, risk factors

For citation: Kostenko E.V., Petrova L.V., Egorov P.D., Pogonchenkova I.V., Filippov M.S. Neurotrophic Factors as Markers of Stroke Recovery: a Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2025; 24(3):123–139. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-3-123-139> (In Russ.).

* **For correspondence:** Liudmila V. Petrova, E-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru, nauka-org@mail.ru

Received: 03.03.2025

Accepted: 02.04.2025

Published: 16.06.2025

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) остается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире, несмотря на достижения в лечении острого периода заболевания. Восстановление утраченных функций после ИИ — сложный многоэтапный процесс активации нейропластичности, включающий ремиелинизацию, ангиогенез, синаптогенез и нейрогенез, формирование компенсаторных механизмов в непораженных областях мозга [1].

Исследования последних десятилетий показали, что нейротрофические факторы (НТФ) — нейротрофический фактор мозга (BDNF), фактор роста нервов (NGF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) и др. — способствуют выживанию нейронов, стимулируют их рост и дифференцировку, участвуют в формировании новых синаптических связей. НТФ являются ключевыми регуляторами нейропластичности, обеспечивая основу для функционального восстановления после повреждений головного мозга [2].

Несмотря на значительный прогресс в понимании роли НТФ в процессе восстановления после ИИ, многие вопросы остаются открытыми. Недостаточно изучены механизмы, посредством которых различные НТФ взаимодействуют друг с другом и сигнальными путями в мозге, неясны временные рамки и оптимальные воздействия для стимуляции НТФ у пациентов с ИИ. Остается дискуссионным вопрос оценки уровней экспрессии различных НТФ *in vivo*, что актуально для мониторинга эффективности реабилитационных мероприятий [3].

ЦЕЛЬ

Проанализировать данные последних лет о роли НТФ в восстановительных процессах после ИИ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОБЗОРА

Методология поиска источников

Проведен комплексный поиск публикаций в базах данных PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov. Для анализа были выбраны данные высокого уровня доказательности (рандомизированные контролируемые исследования [РКИ], метаанализы, систематические обзоры, крупные экспериментальные исследования) за 2016–2025 гг., один источник 2013 г.

Поиск проводился с использованием трех элементов, связанных оператором AND. Первый элемент включал устоявшиеся названия конкретных НТФ (например, brain derived neurotrophic factor [BDNF] как в полной, так и в сокращенной форме), обозначения понятия НТФ (например, neurotrophic factor, neurotrophins), связанных оператором OR. Второй элемент включал понятия, обозначающие ИИ (stroke, ischemia, infarction). Третий элемент включал понятия, отражающие процессы реабилитации (rehabilitation, rehab, recovery).

Согласно заданным параметрам поиска, найдено 246 источников. После исключения дубликатов, исследований без результатов и нерелевантных работ (рассматривались данные о роли BDNF, NGF, GDNF и других НТФ в восстановлении после ИИ в разные временные периоды) в анализ было включено 40 источников. Методика отбора исследований представлена на рисунке.

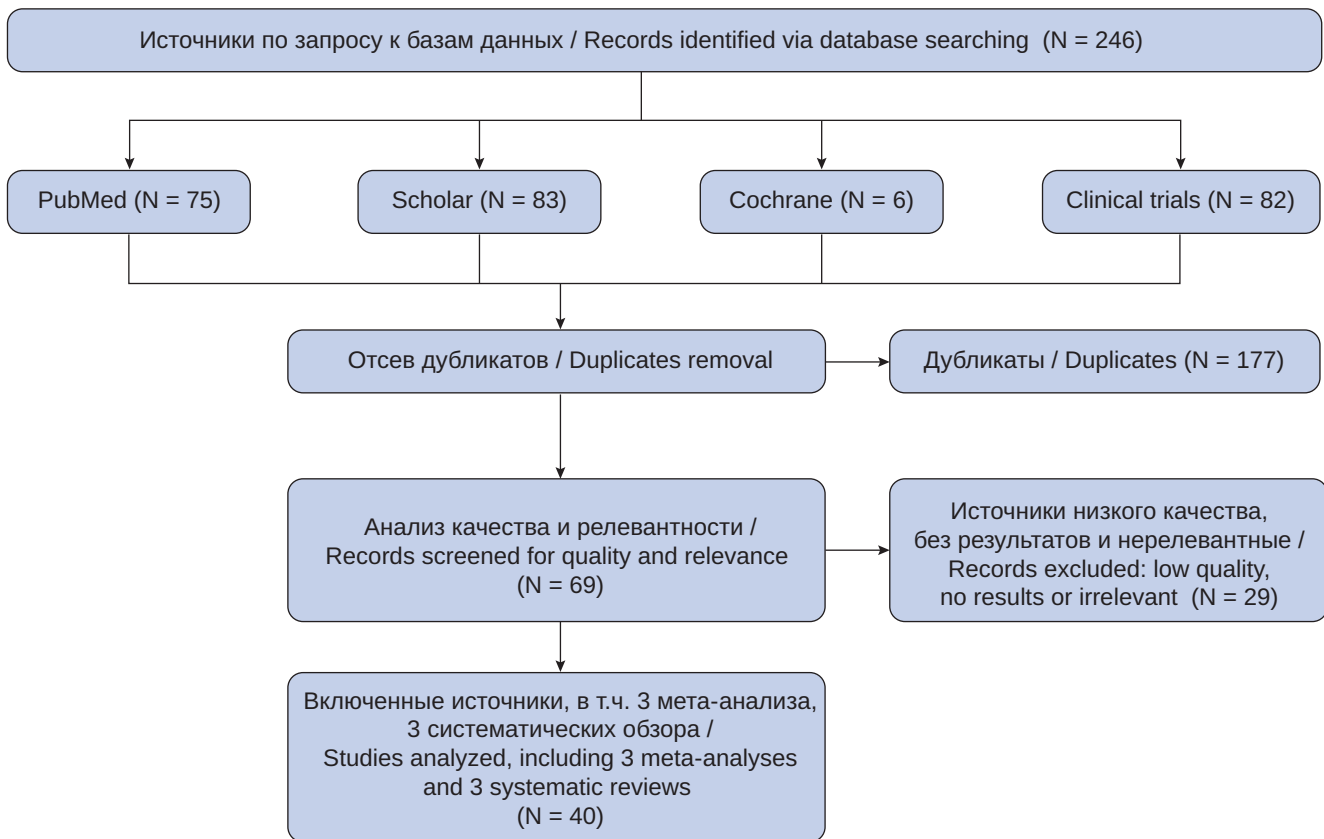


Рис. 1. Блок-схема исследования
Fig. 1. Block diagram of the study

Нейротрофические факторы

НТФ — это полипептидные соединения, обеспечивающие рост, дифференцировку, жизнеспособность нервной ткани и поддержание нейропластичности. Наиболее изученными являются следующие регуляторные белки: NGF, BDNF, НТФ 3 и 4/5 (NT-3, NT-4/5), IGF-1, (GDNF, CNTF) [2–5]. В таблице 1 представлены научные исследования по изучению НТФ при ИИ.

Нейротрофический фактор мозга (BDNF)

BDNF — наиболее распространенный и изученный НТФ в головном мозге взрослого человека, играющий ключевую регуляторную роль в процессах нейропластичности. Связываясь с двумя основными типами рецепторов (TrkB и p75NTR), он повышает экспрессию генов, отвечающих за выживание и дифференцировку нейронов [2]. Имеются данные о влиянии BDNF на модификацию функциональной и структурной пластичности нейронов ГАМК-эргической системы гиппокампа [5]. Молекула BDNF является объектом изучения как в рамках клинических, так и научных экспериментов, включая ее возможное применение в качестве терапевтического агента при лечении и восстановлении пациента с инсультом [6, 7].

Установлено, что в острый период ИИ концентрация BDNF снижается [8], однако мнение о предиктивной значимости BDNF в отношении функциональных исходов ИИ остается неоднозначным. Опубликовано большое число исследований, посвященных роли BDNF как потенциального маркера восстановления после инсульта, направленных на выявление связи между изменением уровня BDNF с реабилитационными вмешательствами и функциональным исходом.

Результаты систематического обзора (28 РКИ) демонстрируют взаимосвязь между уровнем BDNF в первые 3 суток после ИИ с клиническими исходами через 2 и 7 лет: пациенты с низкими уровнями BDNF имеют худшие прогнозы по шкалам mRS (Modified Rankin Scale) и NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), тогда как более высокие уровни BDNF ассоциированы с благоприятным исходом [9]. Значения BDNF 20,7–21,8 нг/мл рассматриваются как оптимальные для восстановления, концентрация ниже 9,96 нг/мл взаимосвязана с неблагоприятными исходами и повышенной смертностью в течение 3 месяцев после ИИ [9]. Установлено, что увеличение уровня BDNF связано с физической активностью [9–10].

В метаанализе (9 РКИ) изучалась взаимосвязь уровня BDNF в сыворотке крови с тяжестью ИИ и его потенциальное влияние на прогноз функционального восстановления. Выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между концентрацией BDNF в острый период и значениями NIHSS ($p = 0,0026$). Уровень BDNF у пациентов с ИИ оказался существенно ниже, чем у контрольной группы (здоровые лица). Полученные данные могут свидетельствовать о потенциальной значимости BDNF как маркера восстановления в острый период ИИ [11].

В систематическом обзоре 62 исследований сравнивались уровни BDNF у пациентов, перенесших инсульт, и у пациентов без ИИ на разных этапах восстановления. Также исследовалась связь между физической активностью, транскраниальной магнитной стимуляцией и наличием депрессии с уровнями BDNF. Результаты показали, что у пациентов с инсультом уровень BDNF был значимо ниже, чем у контрольной группы (SMD [95% ДИ]:

–1,04 [от –1,49 до –0,58]). Различий в концентрации BDNF на ранних и поздних этапах восстановления не обнаружено. У пациентов с депрессией BDNF был ниже в сравнении с теми, кто не страдал депрессией (SMD [95% ДИ]: –0,60 [от –1,10 до –0,10]). Краткосрочное влияние физической активности на BDNF было положительным, долгосрочные эффекты оказались незначительными (SMD [95% ДИ]: 0,02 [от –0,43 до 0,47]). Транскраниальная магнитная стимуляция не оказала заметного влияния на BDNF (SMD = 0,00). Другими работами установлено, что уровни BDNF могут рассматриваться как прогностический фактор развития постинсультной депрессии (ПД), установлена обратная корреляционная связь с вероятностью ее развития через три месяца после ИИ ($r = -0,661, p < 0,001$) [12].

Учитывая роль BDNF в восстановлении нервной ткани, его низкие показатели могут ухудшать процессы регенерации в центральной нервной системе. Имеются сведения, что наличие депрессии угнетает синтез BDNF. Низкий уровень BDNF в острый период ИИ может указывать на риск возникновения ПД у пациентов, ранее не страдавших депрессией [12–13].

Изучению полиморфизма гена BDNF посвящен ряд исследований. Так, согласно метаанализу Liu X., генотип Val66Met AA гена BDNF связан с более медленным восстановлением после ИИ по сравнению с генотипами GA + GG (OR = 1,90; 95% ДИ: 1,17–3,10; $p = 0,010$; $I^2 = 69,2\%$) [14]. Исследование Santoro M. ($n = 49$) выявило, что пациенты с аллелем А-полиморфизма SNP rs6265 гена BDNF демонстрируют более благоприятные результаты восстановления после ИИ (OR = 5,59) [15].

Поиск факторов, стимулирующих выработку BDNF после ИИ, показал, что одним из наиболее перспективных подходов является физическая реабилитация. Было установлено, что аэробные упражнения и тренировка двигательных навыков облегчают высвобождение BDNF в мозге, способствуя нейропластичности и улучшению двигательных функций. Механизмы, лежащие в основе этого эффекта, включают увеличение мозгового кровотока, активацию рецепторов BDNF и усиление синаптической передачи [1, 4, 10–12, 16].

Когнитивная тренировка также влияет на повышение уровня BDNF и улучшение когнитивных функций после ИИ. Упражнения, направленные на улучшение внимания, памяти и исполнительных функций, могут стимулировать нейропластичность и усилить синаптические связи в областях мозга, отвечающие за когнитивные процессы [17, 18].

Из фармакологических вмешательств, которые могут повышать уровень BDNF в мозге и улучшать настроение, когнитивные и двигательные функции после ИИ, рассматриваются антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [19, 20]. Агонисты рецепторов тропомиозин-родственной киназы B (TrkB), рецептора BDNF находятся в стадии разработки и тестирования в качестве потенциальных средств для восстановления после ИИ [21].

Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных доз и режимов введения BDNF или его стимуляторов, а также разработки персонализированных подходов, учитывающих тяжесть и временной период восстановления после инсульта.

Фактор роста нервов (NGF)

NGF связывается с рецепторами TrkA и p75NTR, способствуя регенерации поврежденных аксонов и ангиогенезу, подавлению апоптоза нейронов, поддерживает жизнеспособность нейронов и синаптическую пластичность после ИИ [4].

В острой фазе его уровень в крови повышается, что может оказывать протективное действие в условиях повреждающего процесса. Исследования показывают, что NGF стимулирует реорганизацию нейронных сетей и снижает воспаление, подавляя провоспалительные молекулы IL-6 и TNF- α . Низкий уровень NGF в первые дни после инсульта связан с худшими исходами, замедлением восстановления движений и когнитивных функций [22]. На моделях животных показано, что введение NGF улучшает двигательные функции и уменьшает объем поражения мозга [23].

Luan X. et al. изучали влияние концентрации NGF в крови на функциональное состояние 185 пациентов с ИИ, которым оценивали тяжесть состояния по шкале NIHSS и измеряли уровень NGF. Через три месяца функциональное состояние оценивалось по шкале mRS. Контрольную группу составили 100 здоровых лиц. Результаты показали, что у пациентов с благоприятным исходом (mRS — 0–2 балла) наблюдался более высокий уровень NGF ($9,51 \pm 2,33$ пг/мл) по сравнению с пациентами с менее благоприятными исходами (mRS — 3–6 баллов), у которых уровень NGF был $8,12 \pm 1,61$ пг/мл ($p < 0,001$). Сделан вывод о взаимосвязи концентрации NGF с функциональным восстановлением [24].

Результаты исследования Gu C.-L. et al. нейропротекторных и регенеративных свойств NGF при церебральной ишемии показали его роль в предотвращении гибели нейронов, стимуляции регенерации аксонов и образовании новых кровеносных сосудов при взаимодействии с рецептором TrkA. Эти функции зависят от активации сигнальных путей PI3K/AKT и MAPK. Авторы описали механизмы действия NGF в острый и восстановительный периоды ИИ и предложили способы улучшения его терапевтического эффекта с помощью различных систем доставки, таких как интраназальное введение, нановезикулы и генная терапия [25].

Исследование Colitti N. et al. на биологической модели крыс продемонстрировало улучшение функциональных исходов при интраназальном введении NGF в течение 10 недель, которое связывают с усилением нейрогенеза, нейронной дифференциации и сохранением нейронов субвентрикулярной зоны, а также с репрограммированием реактивных астроцитов в острый и подострый периоды ИИ. В исследовании впервые были использованы MPT-биомаркеры (T2 и диффузионно-взвешенная визуализация) для оценки процессов нейрогенеза и восстановления тканей [26].

He J. et al. оценили изменение уровней NGF, BDNF и IFG-1 у пациентов с ИИ в острый период ($n = 200$). Через четыре недели уровни NGF, BDNF и IFG-1 у пациентов группы наблюдения ($n = 100$, не получали восстановительное лечение) оказались значительно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной ($n = 100$, получали стандартное восстановительное лечение). Сделан вывод, что уровни NGF, BDNF и IFG-1 можно рассматривать как потенциальные индикаторы эффективности восстановительного лечения после ИИ [4].

Таблица 1. Научные исследования по изучению нейротрофических факторов при ишемическом инсульте
Table 1. Scientific studies on neurotrophic factors in ischemic stroke

Характеристики включенных исследований / Analyzed studies characteristics					
Исследование / Study	Тип исследования / Type of study	Участники исследования / Study participants	Биомаркеры / Biomarkers	Вмешательство / Intervention	Результат / Result
Xing Y., 2020 [1]	Обзор / Review	Биологические модели ИИ, Пациенты с ИИ / IS biological models, IS patients	BDNF/proBDNF	Аэробные упражнения / Aerobic exercise	Аэробные упражнения в течение 4 недель повышают соотношение mBDNF/proBDNF / Four-week aerobic exercise intervention increases the mBDNF/proBDNF ratio
			VEGF	Упражнения на беговой дорожке / Treadmill exercise	Увеличение экспрессии VEGF непосредственно после инсульта при стимуляции бис(пропил)-когнитивном, антагонистом NMDA-рецепторов / VEGF expression increases immediately after stroke under bis(propyl)-cognitin stimulation, an NMDA receptor antagonist
			BDNF, GAP-43, IGF-1	Различные виды физической нагрузки / Various types of physical activity	Восстановление пареза при физической нагрузке вероятно связано с повышением уровня GAP-43, фосфорилированного по серину 41 (pSer41-GAP-43) и GAP-43 / Motor recovery during physical exercise is likely associated with increased levels of GAP-43 and its serine 41-phosphorylated form (pSer41-GAP-43)
			IGF-1	Аэробные упражнения с когнитивной тренировкой / Aerobic exercise with cognitive training	Повышение уровня IGF-1 в сыворотке крови, улучшение когнитивных способностей у пациентов через 6 месяцев после инсульта. Участие IGF-1 в поведенчески-индуцированной пластичности / Increased serum IGF-1 levels, improved cognitive performance in patients 6 months post-stroke. IGF-1 involvement in behaviorally induced neuroplasticity
Skaper S., 2020 [2]	Обзор / Review	Биологические модели ИИ, нейродегенерации / IS and neurodegeneration biological models	BDNF, NGF, NT-3	Нет / None	НТФ могут быть использованы для лечения нейродегенеративных заболеваний. Внутривенное введение BDNF, конъюгированного с анти-трансферриновым антителом, преодолевает гематоэнцефалический барьер, обеспечивает нейропротекцию / Neurotrophic factors can be used to treat neurodegenerative diseases. Intravenous administration of BDNF conjugated with anti-transferrin antibody crosses the blood-brain barrier and provides neuroprotection

Продолжение таблицы 1 / Table 1 Continued

Характеристики включенных исследований / Analyzed studies characteristics					
Исследование / Study	Тип исследования / Type of study	Участники исследования / Study participants	Биомаркеры / Biomarkers	Вмешательство / Intervention	Результат / Result
Brunelli S., 2023 [3]	Обзор / Review	Более 10 000 пациентов с инсультом, около 3000 пациентов группы контроля, модели ИИ на крысах / over 10 000 stroke patients, about 3000 controls, IS rat models	BDNF, NF-L, легкие белки нейрофиламентов, NSE, S100b, S100, кальцийсвязывающий белок B, тау-белок / BDNF, NF-L, neurofilament light polypeptides, NSE, S100b, S100, calciumbinding protein B, tau protein	Оценка в разные периоды ИИ / Assessment at different stages of IS	Изменения биомаркеров в спинномозговой жидкости и крови отражают степень повреждения мозга и развитие патологических изменений, коррелируют с тяжестью повреждения и активацией репаративных механизмов / Changes in biomarkers in cerebrospinal fluid and blood reflect the degree of brain damage and pathological progression, correlate with the severity of damage and activation of reparative mechanisms
He J., 2023 [4]	РКИ / RCT	200 (100 пациентов основной группы, 100 пациентов — контрольной группы) / 200 patients (100 intervention, 100 control)	NGF, BDNF, IGF-1 и др. / NGF, BDNF, IGF-1, etc.	Мультиомодальная технология в основной группе — 4 недели / Multimodal technology in the intervention group — 4 weeks	NGF, BDNF, IGF-1, HGB, ALB и TRF в основной группе были выше ($p < 0,05$); Fugl — Meyer, показатели шкалы качества жизни (SS-QOL) в группе наблюдения были выше ($p < 0,05$); балл NIHSS в группе наблюдения был ниже ($p < 0,05$) / Levels of NGF, BDNF, IGF-1, hemoglobin (HGB), albumin (ALB), and transferrin (TRF) were significantly higher in the intervention group ($p < 0,05$); Fugl — Meyer and Stroke-Specific Quality of Life Scale (SS-QOL) scores were higher, and NIHSS score was lower in the observation group ($p < 0,05$)
Hernández-del Caño C., 2024 [5]	Обзор / Review	Биологическая модель ИИ / IS biological model	BDNF	Нет / None	Влияние BDNF на ГАМК-ергические нейроны коры и полосатого тела, нарушения их экспрессии или сигнализации — распространенный механизм в патофизиологии заболеваний мозга / BDNF affects GABAergic neurons in the cortex and striatum; impaired BDNF expression or signaling is a common mechanism in the pathophysiology of brain disorders
Liu W., 2020 [6]	Обзор / Review	Биологическая модель ИИ / IS biological model	BDNF	Терапевтические стратегии не указаны / Therapeutic strategies not specified	BDNF стимулирует нейропластичность при реабилитации после инсульта. Показаны возможности использования BDNF как терапевтического агента при лечении инсульта / BDNF stimulates neuroplasticity during post-stroke rehabilitation. Its potential use as a therapeutic agent for stroke treatment is being explored

Продолжение таблицы 1 / Table 1 Continued

Характеристики включенных исследований / Analyzed studies characteristics					
Исследование / Study	Тип исследования / Type of study	Участники исследования / Study participants	Биомаркеры / Biomarkers	Вмешательство / Intervention	Результат / Result
Sims-Knight C., 2022 [7]	Обзор / Review	Более 1600 с ИИ и черепно-мозговой травмой в разные периоды восстановления / Over 1600 with IS and traumatic brain injury, various recovery stages	BDNF, NGF	Различные терапевтические стратегии, изучение генетики, данных нейровизуализации / Various therapeutic strategies, genetic and neuroimaging data analysis	BDNF и NGF играют роль в повышении нейрогенеза и функционального восстановления после инсульта и черепно-мозговой травмы. BDNF и NGF играют синергетическую роль в двигательном обучении и когнитивном восстановлении / BDNF and NGF contribute to enhanced neurogenesis and functional recovery following stroke and TBI. They act synergistically in motor learning and cognitive rehabilitation
Moghanlou A., 2023 [27]	Экспериментальное / experimental	Биологическая модель ИИ / IS biological model	NT-3, NT-4, TrkB, TrkC	Тредмил-тест за 8 недель до ишемии / Treadmill-test exercise 8 weeks before ischemia	Экспрессия генов NT-3, NT-4, TrkB и TrkC и уровни их белков были выше в группе с физической активностью по сравнению с группой без физической активности ($p < 0.05$) / Gene expression and protein levels of NT-3, NT-4, TrkB, and TrkC were significantly higher in the group with physical activity compared with the group without physical activity ($p < 0.05$)
Hayes C., 2021 [37]	Обзор / Review	Пациенты с ИИ (3600) и контрольная группа без ИИ (3000), биологические модели ИИ / IS patients control group without IS (3000), IS biological models	IGF-1	Различные виды физических упражнений / Various types of physical exercise	Получена корреляция IGF-1 до или во время ИИ с показателями смертности. Низкий уровень IGF-1 ассоциирован с высоким риском инсульта. Уровни IGF-1 обратно пропорциональны неврологическому дефициту, отрицательно коррелируют с постинсультной депрессией, хронической усталостью, нарушением сна, мышечной атрофией / Correlation of IGF-1 before or during IS with mortality rates was obtained. Low IGF-1 was associated with higher stroke risk. IGF-1 levels were inversely related to neurological deficit and negatively correlated with post-stroke depression, chronic fatigue, sleep disturbances, and muscle atrophy
Zhang Z., 2021 [31]	Обзор / Review	Биологическая модель ИИ / IS biological model	Нейротрофический фактор из глиальной линии клеток (GDNF) / Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)	Нет / None	После ИИ повышается уровень GDNF, что может ингибировать эксайтотоксичность, апоптоз, окислительный стресс и модулировать синаптическую потерю нейронов, способствуя выживанию нейронов и восстановлению мозга, улучшая исход инсульта / Post-stroke increase in GDNF levels can inhibit excitotoxicity, apoptosis, and oxidative stress, as well as modulate synaptic loss, thereby promoting neuronal survival, brain repair, and improved stroke outcomes

Характеристики включенных исследований / Analyzed studies characteristics

Исследование / Study	Тип исследования / Type of study	Участники исследования / Study participants	Биомаркеры / Biomarkers	Вмешательство / Intervention	Результат / Result
Shahnawaz A., 2024 [9]	Систематический обзор / Systematic review	28 исследований, пациенты с ИИ / 28 studies, IS patients	BDNF, металлопротеиназы MMP-3, MMP-9, MMP-12, легкая цепь нейрофиламента (NFL), тиоредоксин, оментин-1, нетрин-1 / BDNF, metalloproteinases MMP-3, MMP-9, MMP-12, neuroflament light chain (NFL), thioredoxin, omentin-1, netrin-1	Реабилитационные мероприятия не указаны / Rehabilitation activities not specified	BDNF через 72 часа после ИИ коррелирует с исходом через 2 и 7 лет. Высокий BDNF (> 20,7–21,8 нг/мл) — предиктор благоприятного исхода, низкий (< 9,96 нг/мл) — неблагоприятного. MMP-12 и MMP-9 связаны с плохим восстановлением, MMP-3 — с хорошим. Высокий уровень NFL через 3 и 6 месяцев после ИИ связан с худшим прогнозом по mRS и NIHSS. Высокий уровень нетрина-1 связан с хорошим прогнозом через 3 месяца после ИИ. Низкий уровень оментина-1 — ухудшение исходов, высокий уровень — благоприятный исход через 3 месяца после ИИ. Высокий уровень тиоредоксина связан с неблагоприятным исходом ИИ / BDNF levels at 72 hours post-stroke correlate with outcomes at 2 and 7 years. High BDNF (> 20.7–21.8 ng/mL) predicts favorable outcome, while low levels (< 9.96 ng/mL) predict poor outcome. MMP-12 and MMP-9 are associated with poor recovery; MMP-3 with favorable recovery. Elevated NFL levels at 3 and 6 months after stroke are linked to worse prognosis based on mRS and NIHSS. Higher netrin-1 levels are associated with favorable outcomes at 3 months. Low omentin-1 correlates with poor outcomes, while high levels indicate favorable prognosis. Elevated thioredoxin is associated with poor stroke outcomes
Ashcroft S., 2022 [10]	Систематический обзор и метаанализ / Systematic review and meta-analysis	687 пациентов (17 исследований) / 687 patients (17 studies)	BDNF	Различные виды физической нагрузки / Various types of physical activity	Значимое повышение концентрации BDNF после одного сеанса реабилитации (2,49 нг/мл; 95% ДИ: 1,10–3,88) и интенсивных аэробных упражнений (3,42 нг/мл; 95% ДИ: 1,92–4,92) / Significant increase in BDNF concentration after a single rehabilitation session (2.49 ng/mL; 95% CI: 1.10–3.88) and after intensive aerobic exercise (3.42 ng/mL; 95% CI: 1.92–4.92)
Karantali E., 2021 [11]	Систематический обзор и метаанализ / Systematic review and meta-analysis	26 исследований, метаанализ 9 исследований / 26 studies, meta-analysis of 9 studies	BDNF	Нет / None	Наблюдается отрицательная корреляция между уровнями NIHSS и BDNF в острой фазе инсульта (95% ДИ: –0,4725; –0,1082, z = –3,01, p = 0,0026). Уровень BDNF был значимо ниже у пациентов с острым ИИ по сравнению со здоровыми лицами / Negative correlation between NIHSS and BDNF levels in the acute phase of stroke (95 % CI: –0.4725; –0.1082), z = –3.01, p = 0.0026). The BDNF level was significantly lower in patients with acute IS compared with healthy controls

Характеристики включенных исследований / Analyzed studies characteristics					
Исследование / Study	Тип исследования / Type of study	Участники исследования / Study participants	Биомаркеры / Biomarkers	Вмешательство / Intervention	Результат / Result
Mojtabavi H., 2022 [12]	Систематический обзор и метаанализ / Systematic review and meta-analysis	3047 пациентов (62 исследования), из них 1856 пациентов с ИИ / 3047 patients (62 studies), including 1856 IS patients	BDNF	Различные виды физических упражнений / Various types of physical activity	Низкие уровни BDNF у пациентов с ИИ (SMD [95% ДИ] = -1,04 [от -1,49 до -0,58]). Нет корреляции уровня BDNF со временем после ИИ. Уровни BDNF ниже у пациентов с депрессией (SMD [95% ДИ] = -0,60 [от -1,10 до -0,10]). Физические тренировки повышают BDNF, но не оказывают долгосрочного эффекта; SMD [95% ДИ] = 0,49 [0,09-0,88]) и SMD [95% ДИ] = 0,02 [-0,43-0,47]). rTMS не влияет на уровень BDNF / Low BDNF levels were observed in IS patients (SMD [95% CI] = -1.04 [from -1.49 to -0.58]). No correlation are found between BDNF levels and time after stroke. BDNF levels are lower in patients with depression (SMD [95% CI] = -0.60 [from -1.10 to -0.10]). Physical training increases BDNF, but has no long-term effect. (SMD [95% CI] = 0.49 [0.09-0.88] and SMD [95% CI] = 0.02 [-0.43-0.47]). rTMS does not affect the BDNF level
Zhou B., 2024 [13]	Обсервационное / observational	106 пациентов с ИИ и раком / 106 IS patients with cancer	BDNF, NSE, CNTF	Нет / None	NSE, BDNF и CNTF — независимые факторы, влияющие на постинсультную депрессию у пациентов с ИИ, NSE — фактор риска (отношение шансов [OR] > 1, $p < 0,05$), BDNF и CNTF — защитные факторы (OR < 1, $p < 0,05$) / NSE, BDNF and CNTF are independent factors influencing post-stroke depression in patients with IS, NSE is a risk factor (odds ratio [OR] > 1, $p < 0.05$), BDNF and CNTF are protective factors (OR < 1, $p < 0.05$)
Santoro M., 2020 [15]	Обсервационное / observational	49 пациентов, из них 36 с ИИ и 13 с геморрагическим инсультом / 49 patients, 36 of them with IS and 13 with hemorrhagic stroke	Генотипирование BDNF rs6265 / BDNF rs6265 genotyping	Физиотерапия, эрготерапия, роботизированная терапия верхней конечности / Physiotherapy, occupational therapy, robotic upper limb therapy	Аллель А связан с более благоприятными исходами / A-allele is associated with more favorable outcomes
Liu X., 2021 [14]	Систематический обзор / Systematic review	25 исследований / 25 studies	Полиморфизм нуклеотидов в гене BDNF / BDNF gene nucleotide polymorphism	Не указано / Not specified	У пациентов с генотипом Val66Met AA исход может быть хуже, чем у носителей генотипов GA+GG (OR = 1,90; 95% ДИ: 1,17-3,10; $p = 0,010$; $I^2 = 69,2\%$) / Patients with the Val66Met AA genotype may have worse outcomes compared to carriers of GA+GG genotypes (OR = 1.90; 95% CI: 1.17-3.10; $p = 0.010$; $I^2 = 69.2\%$)

Продолжение таблицы 1 / Table 1 Continued

Характеристики включенных исследований / Analyzed studies characteristics					
Исследование / Study	Тип исследования / Type of study	Участники исследования / Study participants	Биомаркеры / Biomarkers	Вмешательство / Intervention	Результат / Result
Widodo J., 2016 [22]	Кросс-секционное / Cross-sectional	46 пациентов с ИИ / 46 IS patients	NGF, BDNF	Нет / None	В острый период уровень NGF увеличивается, постепенно снижаясь к 30-му дню. Уровень BDNF исходно низкий, повышался с 14-го дня, продолжал повышаться в течение 30 дней / NGF levels increase during the acute phase and gradually decrease by day 30. BDNF levels are initially low, rising from day 14 and continuing after 30 days
Li X., 2018 [23]	Экспериментальное / Experimental	Биологическая модель ИИ / IS biological model	NGF	Интраназальное введение NGF, 6 суток / Intranasal admission of NGF, 6 days	Интраназальное введение NGF улучшило неврологический функциональный исход и уменьшило объем инфаркта мозга / Intranasal administration of NGF improved neurological functional outcomes and reduced infarct volume
Luan X., 2019 [24]	Обсервационное / Observational	185 пациентов с острым ИИ, 100 здоровых испытуемых / 185 acute IS patients, 100 healthy controls	NGF	Нет / None	Концентрация NGF в сыворотке выше в группе с хорошим функциональным результатом (mRS 0–2), чем в группе с плохим функциональным результатом (mRS 3–6) (9.51 ± 2.33 vs. 8.12 ± 1.61, <i>p</i> < 0.001). Концентрация NGF у здоровых ниже, чем у пациентов с острым ИИ (<i>p</i> < 0.001). Высокая концентрация NGF (> 9.21 ng/L) связана с лучшим прогнозом через 3 месяца (OR = 0.048; 95% ДИ: 0.012–0.185, <i>p</i> < 0.001) / Serum NGF concentration is higher in the group with favorable functional outcome (mRS 0–2) compared to the poor outcome group (mRS 3–6) (9.51 ± 2.33 vs. 8.12 ± 1.61, <i>p</i> < 0.001). NGF levels are lower in healthy controls than in patients with acute IS (<i>p</i> < 0.001). A high NGF concentration (> 9.21 ng/L) is associated with a better 3-month prognosis (OR = 0.048; 95% CI: 0.012–0.185, <i>p</i> < 0.001)
Colitti N., 2022 [26]	Экспериментальное / Experimental	Биологическая модель ИИ (24 крысы) / IS biological model (24 rats)	NGF	Интраназальное введение в течение 10 недель / Intranasal admission over 10 weeks	Наблюдается нейрогенез на 2-й и 3-й месяцы. Реконструкция ткани установлена на T2-взвешенной МРТ на 8-й и 12-й неделе и подтверждена гистологией. NGF значимо увеличил процент зрелых нейронов (19 % против 7 %). Нет связи NGF с сенсомоторным восстановлением / Neurogenesis for 2 and 3 months. Tissue reconstruction was detected on T2-weighted MRI at weeks 8 and 12 and confirmed histologically. NGF significantly increased the proportion of mature neurons (19 % vs 7 %). No association was found between NGF and sensorimotor recovery

Продолжение таблицы 1 / Table 1 Continued

Характеристики включенных исследований / Analyzed studies characteristics					
Исследование / Study	Тип исследования / Type of study	Участники исследования / Study participants	Биомаркеры / Biomarkers	Вмешательство / Intervention	Результат / Result
Chung J.-Y., 2017 [27]	Экспериментальное / Experimental	Биологическая модель ИИ (59 крыс) / IS biological model (59 rats)	NT-3, TrkC	Тредмил-тест 12 дней после ишемии / Treadmill-test for 12 days post-ischemia	Экспрессия TrkC увеличивалась при упражнениях на беговой дорожке, но снижалась в ипсилатеральной области. Упражнения увеличивали экспрессию TrkC в контралатеральной области / TrkC expression increased during treadmill exercise, but decreased in the ipsilateral region. Exercise increased TrkC expression in the contralateral region
		Биологическая модель ИИ (59 крыс) / IS biological model (59 rats)		Тредмил-тест 12 дней после ишемии / Treadmill-test for 12 days after ischemia	Ишемия снизила экспрессию NT-4 и TrkB. Упражнения на беговой дорожке увеличили экспрессию NT-4 и TrkB / Expression of NT-4 and TrkB was reduced by ischemia and increased by treadmill exercise
Chung J.-Y., 2013 [28]	Экспериментальное / Experimental	Биологическая модель ИИ (12 мышей) / IS biological model (12 mice)	GDNF	Нет / None	Низкая концентрация GDNF увеличивает зону ишемии и ухудшает долгосрочные последствия инсульта / Low GDNF concentration is associated with enlargement of the ischemic area and worsening of long-term stroke outcomes
Куракина А.С., 2021 [33]	Обсервационное / Observational	50 пациентов с острым ИИ и 20 здоровых лиц / 50 acute IS patients and 20 healthy controls	GDNF	Нет / None	У пациентов с ИИ уровень GDNF выше (3,4 [2,8; 5,0] пг/мл), чем у здоровых (2,8 [2,6; 2,9] пг/мл), $p = 0,02$. Риск неблагоприятного исхода на 14-е сутки в 2,8 раза выше при повышении GDNF более чем на 30 % за 7 дней (OR = 2,8; 95% ДИ: 1,4–5,7). Летальный исход в первые 14 дней в 6,7 раза вероятнее при GDNF менее 2,9 пг/мл в первые 48 часов (OR= 6,7; 95 % ДИ: 1,5–30,5) / In IS patients, GDNF levels were significantly higher (3.4 [2.8; 5.0] pg/mL) than in healthy controls (2.8 [2.6; 2.9] pg/mL), $p = 0.02$. A > 30 % increase in GDNF within 7 days was associated with a 2.8-fold higher risk of unfavorable outcome at day 14 (OR = 2.8; 95% CI: 1.4–5.7). GDNF < 2.9 pg/mL in the first 48 hours was associated with a 6.7-fold increased risk of death within 14 days (OR = 6.7; 95% CI: 1.5–30.5)
		60 пациентов с острым ИИ / 60 acute IS patients			Наблюдается значительная корреляция между сывороточным уровнем IGF-1 и баллами MRS ($p = 0,020$; $r = -0,32$). Высокие уровни IGF-1 связаны с лучшим результатом в течение 12 месяцев / A significant correlation was found between serum IGF-1 levels and mRS scores ($p = 0.020$; $r = -0.32$). Higher IGF-1 levels were associated with better 12-month outcomes

Характеристики включенных исследований / Analyzed studies characteristics					
Исследование / Study	Тип исследования / Type of study	Участники исследования / Study participants	Биомаркеры / Biomarkers	Вмешательство / Intervention	Результат / Result
Aberg N., 2018 [40]	Обсервационное / Observational	354 пациента с ИИ / 354 IS patients	IGF-1	Не указано / Not specified	Изменения уровней s-IGF-I через 3 месяца, ассоциации с долгосрочными 2-летними результатами незначительные / Changes in s-IGF-I levels at 3 months showed no significant associations with long-term 2-year outcomes
Ploughman M., 2019 [18]	РКИ / RCT	52 пациента в поздний восстановительный период ИИ / 52 chronic IS patients	IGF-1, BDNF	Аэробная физическая нагрузка с когнитивным тренингом / Aerobic physical exercise with cognitive training	Уровень BDNF не изменился. Повышение IGF-1 ассоциировалось с улучшением когнитивной функции, в том числе при долгосрочном наблюдении / No change in BDNF levels was observed. An increase in IGF-1 was associated with improved cognitive function, including during long-term follow-up
Armbrust M., 2016 [39]	Обсервационное / Observational	404 пациента с ИИ / 404 IS patients	IGF-1	Нет / None	Низкие уровни IGF-1 (день 8) связаны с уменьшением риска неблагоприятного исхода (OR = 0,61; 95% ДИ: 0,37–0,99; p = 0,044). Низкие уровни IGFBP-3 и высокие уровни IGF-1 в подострой фазе — предикторы неблагоприятного исхода через 3 месяца после инсульта / Low IGF-1 levels on day 8 were associated with reduced risk of unfavorable outcome (OR = 0.61; 95% CI: 0.37–0.99; p = 0.044). Low IGFBP-3 and high IGF-1 levels in the subacute phase were predictive of unfavorable 3-month outcomes after stroke
Neeraj S., 2021 [41]	Систематический обзор / Systematic review	215 пациентов (9 исследований) / 215 patients (9 studies)	BDNF, IGF-1, VEGF, кортизол, интерлейкин 6, миелопероксидаза / BDNF, IGF-1, VEGF, cortisol, interleukin 6, myeloperoxidase	Различные виды аэробных тренировок / Various types of physical activity	Один сеанс высокоинтенсивной интервальной тренировки значительно увеличивает BDNF, IGF-1 и VEGF. Тренировки (40–45 минут, 24 сеанса, 8 недель) увеличивают уровень BDNF / A single session of high-intensity interval training significantly increased BDNF, IGF-1, and VEGF levels. Training sessions (40–45 minutes, 24 sessions over 8 weeks) increase BDNF levels
Guo D., 2019 [42]	Обсервационное / Observational	3346 пациентов с острым ИИ / 3346 acute IS patients	Нетрин-1	Нет / None	Повышенные уровни нетрина-1 в сыворотке связаны с улучшением прогноза через 3 месяца после ИИ и снижением риска смертности / Elevated serum netrin-1 levels were associated with improved 3-month prognosis after IS and reduced mortality risk
Xu T., 2018 [43]	Обсервационное / Observational	266 пациентов с острым ИИ / 266 acute IS patients	Оментин-1	Нет / None	Высокие исходные уровни оментина-1 отрицательно связаны с худшим функциональным исходом / Higher baseline omentin-1 levels were inversely associated with worse functional outcomes

Характеристики включенных исследований / Analyzed studies characteristics					
Исследование / Study	Тип исследования / Type of study	Участники исследования / Study participants	Биомаркеры / Biomarkers	Вмешательство / Intervention	Результат / Result
Tiedt S., 2018 [44]	Обсервационное / Observational	291 пациент с ИИ (196 — в ранний восстановительный период, 95 — в поздний восстановительный период), 30 здоровых лиц / 291 IS patients (196 — subacute, 95 — chronic), 30 healthy controls	NFL	Нет / None	У пациентов с ИИ сывороточный NFL был выше, чем у здоровых, до 6 месяцев после инсульта, достигая пика на 7-й день (211,2 пг/мл) и коррелируя с объемом инсульта. Через 6 месяцев пациенты с рецидивирующим ИИ имели более высокий NFL. NFL через 6 месяцев коррелировал с нейродегенерацией по MPT, получена прямая положительная связь между показателями NFL на 7 день и баллами шкалы Рэнкин через 3 месяца после инсульта / Serum NFL levels were higher in IS patients than in healthy individuals for up to 6 months post-stroke, peaking on day 7 (211.2 pg/mL) and correlating with infarct volume. At 6 months, patients with recurrent IS had higher NFL levels. NFL at 6 months correlated with MRI-based neurodegeneration and independently predicted 3-month mRS scores when measured on day 7
		457 пациентов с ИИ / 457 IS patients	NSE	Нет / None	
Gao L., 2018 [45]	Обсервационное / Observational	80 пациентов с острым ИИ, 20 пациентов с хронической ишемией головного мозга / 80 acute IS patients, 20 patients with chronic brain ischemia	NSE, BDNF, белок p53 / NSE, BDNF, p53 protein	Не указано / Not specified	У пациентов с благоприятным течением ИИ — низкие NSE и рост BDNF к 10-м суткам. При неблагоприятном течении — высокие NSE и стабильный BDNF. Инвалидизация в ранний период коррелирует с уровнями NSE и BDNF. Тяжесть неврологического дефицита через 12 месяцев обратно коррелирует с уровнем BDNF в сыворотке крови / NSE levels were low and BDNF levels increased by day 10 in patients with favorable IS outcomes. NSE levels were high and BDNF remained stable in patients with unfavorable outcomes. Early disability correlated with NSE and BDNF levels. At 12 months, neurological deficit severity was inversely correlated with serum BDNF levels

Примечание: ИИ — ишемический инсульт; ДИ — доверительный интервал; OR — отношение шансов; SMD — стандартизованная средняя разница; BDNF — мозговой нейротрофический фактор роста; proBDNF — промозговой нейротрофический фактор роста; CNTF — цилиарный нейротрофический фактор; GDNF — глиальный нейротрофический фактор; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; NFL — легкая цепь нейрофиламента; NGF — фактор роста нервов; NSE — нейронспецифическая эналаза; NT-3 — нейротрофин-3; NT-4 — нейротрофин-4; TrkA — тропомиозин-рецепторная киназа A; TrkB — тропомиозин-рецепторная киназа B; TrkC — тропомиозин-рецепторная киназа C; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; GAP-43 — белок, связанный с ростом-43; HGB — гемоглобин; ALB — альбумин; TRF — трансферрин; MMP — матриксная металлопротеиназа; rTMS — ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; MPT — магнитно-резонансная томография.

Note: IS — ischemic stroke; CI — confidence interval; OR — odds ratio; SMD — standardized mean difference; BDNF — cerebral neurotrophic growth factor; proBDNF — pro-cerebral neurotrophic growth factor; CNTF — ciliary neurotrophic factor; GDNF — glial neurotrophic factor; IGF-1 — insulin-like growth factor-1; NFL — neurofilament light chain; NGF — nerve growth factor; NSE — neuron-specific enolase; NT-3 — neurotrophin-3; NT-4 — neurotrophin-4; TrkA — tropomyosin-receptor kinase A; TrkB — tropomyosin-receptor kinase B; TrkC — tropomyosin-receptor kinase C; VEGF — vascular endothelial growth factor; GAP-43 — growth-related protein-43; HGB — hemoglobin; ALB — albumin; TRF — transferrin; MMP — matrix metalloproteinase; rTMS — rhythmic transcranial magnetic stimulation; MRI — magnetic resonance imaging.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на уточнение динамики NGF в подострый и хронический периоды, его взаимодействие с другими маркерами (BDNF, цитокины) и изучение прогностической роли в отношении восстановления нарушенных функций.

Нейротрофические факторы 3 и 4/5 (NT-3, NT-4/5)

NT-3 и NT-4/5, действуя через TrkC и TrkB, поддерживают жизнеспособность, дифференциацию, миелинизацию и нейропластичность нейронов центральной и периферической нервной системы, улучшая двигательные и когнитивные функции. NT-3 способствует выживанию моторных нейронов и восстановлению двигательной активности после инсульта. NT-4/5, подобно BDNF, участвует в нейропластичности и нейрогенезе в гиппокампе, улучшая память [8, 9, 27]. Дефицит этих факторов может снизить реабилитационные эффекты, но их прогностическое значение при инсульте неясно.

В последнее время исследуется роль НТФ при инсульте и возможность повышения их концентрации *in vivo*. Установлено, что физическая активность усиливает экспрессию NT-3, NT-4/5 и их рецепторов, что коррелирует с функциональными исходами ИИ [8, 28, 29]. Эти исследования создают основу для дальнейшего изучения NT-3, NT-4/5 как потенциальных маркеров восстановления после инсульта.

Глиальный НТФ (GDNF)

GDNF является представителем семейства трансформирующих факторов роста β . Первоначально идентифицированный как фактор выживания дофаминергических нейронов, он играет ключевую роль в восстановлении мозга после ИИ. GDNF, связываясь с комплексом рецепторов RET/GFR α 1, участвует в дифференцировке дофаминергических, моторных, энтеральных и адреналовых нейронов, а также стимулирует аксональный рост некоторых из этих типов нейронов. При ИИ его экспрессия увеличивается в реактивных астроцитах перинфарктной зоны, где он способствует снижению окислительного стресса, стимулирует нейрогенез и формирование глиального рубца, ограничивающего зону повреждения. В моторных нейронах (MNs) GDNF не только стимулирует их пролиферацию и созревание, но и участвует в регенерации поврежденных аксонов и модуляции активности нервно-мышечных синапсов [30], стимулирует нейрогенез [31]. Дефицит GDNF в астроцитах усугубляет повреждения: увеличивается объем инфаркта и гибель нейронов, нарушается нейрогенез, снижается пролиферация клеток в перинфарктной зоне [32].

Исследование Куракиной А.С. и соавт. показало, что уровень GDNF в плазме крови пациентов с ИИ в первые 48 часов и его динамика в течение первой недели коррелируют с тяжестью инсульта и его исходами. Высокий уровень GDNF в начале заболевания ассоциирован с риском неблагоприятного исхода в 2,8 раза, а показатели GDNF ниже 2,9 пг/мл — с риском летального исхода в 6,7 раза. Определение уровня GDNF предложено для прогнозирования исходов ИИ [33].

Цилиарный НТФ (CNTF)

CNTF относится к семейству цитокинов IL-6, действие которого осуществляется при связывании с рецептором CNTFR α . CNTF поддерживает клетки центральной и периферической нервной системы, включая гиппокампальные, моторные и сенсорные нейроны, предотвращает дегенерацию моторных аксонов после их повреждения, способствует дифференцировке астроцитов и созреванию олигодендроцитов [34, 35].

Существует предположение, что CNTF может влиять на эмоциональное поведение животных через регуляцию нейротрансмиссии [36]. Так, в исследовании Zhou B., включавшем 106 пациентов с ИИ, ассоциированным с онкологическими заболеваниями, оценивали значимость CNTF и других маркеров в прогнозировании постинсультной депрессии. Была выявлена обратная корреляция между уровнями CNTF в острый период ИИ и развитием ПД ($r = -0,401$, $p = 0,007$) [13].

Имеющиеся исследования демонстрируют роль CNTF в реабилитации после инсульта, предлагая использовать его как маркер для оценки регенеративных процессов.

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)

IGF-1 относится к полипептидам, главным образом производимым и секретируемым гепатоцитами в кровотоке, где он оказывает системные эффекты, реализуя способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Связывание IGF-1 с рецептором IGF-1R нейронов активирует сигнальные пути PI3K/Akt и MAPK/ERK, что повышает выживаемость нейронов и защищает их от апоптоза. IGF-1 стимулирует ангиогенез, увеличивая количество кровеносных сосудов и улучшая кровоснабжение поврежденных участков мозга [37], что позволяет рассматривать его как один из потенциальных маркеров восстановления пациентов после ИИ.

Исследования *in vivo* и клинические исследования показывают, что низкие уровни IGF-1 при инсульте коррелируют с более высокими баллами NIHSS. Пациенты с благоприятными исходами по mRS в ранний восстановительный период ИИ имеют более высокие уровни IGF-1 в сыворотке крови [38–40]. Однако восстановление возможно и при низких уровнях IGF-1, что требует дальнейших исследований для определения прогностической значимости IGF-1 при ИИ [18, 39].

Систематический обзор 9 исследований (215 пациентов с ИИ) показал, что высокоинтенсивные аэробные тренировки значительно повышают уровни IGF-1 и BDNF ($p < 0,05$), улучшая когнитивные и моторные функции ($p < 0,05$). Эти результаты подтверждают возможность использования этих факторов в качестве биомаркеров для оценки эффективности реабилитации после ИИ [41].

Прочие НТФ и маркеры ИИ

Исследования других биомаркеров восстановления, таких как нетрин-1, оментин-1 и легкая цепь нейрофиламента (NFL), каждый из которых потенциально обладает прогностической ценностью для оценки исходов инсульта [42–44], показали, что высокие концентрации NFL в сыворотке крови через 3 и 6 месяцев после ин-

сульта ассоциировались с неблагоприятным прогнозом согласно mRS и NIHSS [9, 44].

У пациентов с ИИ уровень NSE прямо коррелирует с тяжестью состояния и вероятностью неблагоприятного исхода [45]. Чуканова А.С. и соавт. выявили положительную связь уровня NSE на 10-е сутки с тяжестью состояния пациентов с ИИ без гипертензии в ранний восстановительный период. Подтверждена прогностическая значимость NSE для развития ПД у пациентов с онкологическими заболеваниями ($r = 0,564$, $p < 0,05$) [8].

NSE может рассматриваться как перспективный маркер для прогнозирования восстановления пациентов после ИИ, включая оценку риска неблагоприятных исходов в группах, отличающихся по клинико-функциональным характеристикам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейротрофические факторы (BDNF, NGF, NT-3, NT-4/5, GDNF и IGF-1) могут рассматриваться в качестве прогностических предикторов восстановления после инсульта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Костенко Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы; невролог, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0629-9659>

Петрова Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, невролог, заведующий отделом медицинской реабилитации, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы.

E-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru, nauka-org@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>

Егоров Павел Дмитриевич, младший научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0238-1604>

Погонченкова Ирэна Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, директор, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5123-5991>

Филиппов Максим Сергеевич, заведующий филиалом № 3, врач физической реабилитационной медицины, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9522-5082>

Тем не менее их прогностическая значимость влияния на функциональное восстановление после инсульта пока изучена недостаточно. Основное внимание в большинстве исследований этих НТФ сейчас уделяется их функциям в процессе реабилитации. Имеющиеся данные указывают на наличие у них потенциала в прогнозировании исходов заболевания.

Анализ научных публикаций выявил неоднородность методологий изучения НТФ при инсульте, что затрудняет сопоставление данных. Необходима разработка стандартизированных подходов к оценке НТФ. Современные исследования направлены на поиск методов терапевтического использования НТФ (рекомбинантные белки, генная терапия, мультимодальные препараты, инновационные лекарственные средства, нанотехнологии), что может улучшить исходы инсульта. Комбинация физической реабилитации и фармакологических агентов, модулирующих нейротрофические пути, обещает стать основой персонализированной терапии, улучшая реабилитацию и качество жизни пациентов.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают свое авторство в соответствии с международными критериями ICMJE (все авторы внесли значительный вклад в концепцию, дизайн исследования и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательный вариант до публикации). Наибольший вклад распределен следующим образом: Костенко Е.В. — руководство проектом, методология, анализ данных, проверка и редактирование рукописи; Егоров П.Д. — научное обоснование, верификация данных, анализ данных, проверка и редактирование рукописи; Погонченкова И.В. — руководство проектом, проверка и редактирование рукописи; Петрова Л.В. — написание черновика рукописи, проверка и редактирование рукописи; Филиппов М.С. — проверка и редактирование рукописи.

Источники финансирования. Данное исследование выполнено в соответствии с Государственным заданием Департамента здравоохранения города Москвы, регистрационный номер № 123041200084–9.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Авторы заявляют, что все процедуры, использованные в данной статье, соответствуют этическим стандартам учреждений, проводивших исследование, и соответствуют Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения города Москвы (протокол № 3 от 15.05.2023).

Информированное согласие. В исследовании не раскрывается сведений, позволяющих идентифицировать личность пациентов. От всех пациентов (законных представителей) было получено письменное согласие на публикацию всей соответствующей медицинской информации, включенной в рукопись.

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

ADDITIONAL INFORMATION

Elena V. Kostenko, D.Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, S.I. Spasokukotsky Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department; Neurologist, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0629-9659>

Ljudmila V. Petrova, Ph.D. (Med.), Head of Department of Medical Rehabilitation, S.I. Spasokukotsky Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department.

E-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru, nauka-org@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>

Pavel D. Egorov, Junior Research Assistant, S.I. Spasokukotsky Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0238-1604>

Irena V. Pogonchenkova, D.Sc. (Med.), Director, S.I. Spasokukotsky Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5123-5991>

Maxim S. Filippov, D.Sc. (Phys.), Head of Branch No. 3., S.I. Spasokukotsky Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9522-5082>

Author Contributions. All authors confirm their authorship according to the international ICMJE criteria (all authors contributed significantly to the conception, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Special Contributions: Kostenko E.V. — project administration; methodology; writing — review & editing; Egorov P.D. — conceptualization; formal analysis; validation; writing — review & editing; Petrova L.V. — writing — original draft; Pogonchenkova I.V. — project administration; writing — review & editing; Filippov M.S. — writing — original draft.

Funding. This study was performed in accordance with the State Assignment of the Moscow City Department of Health, registration number No. 123041200084-9.

Disclosure. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics Approval. The authors declare that all procedures used in this article are in accordance with the ethical standards of the institutions that conducted the study and are consistent with the 2013 Declaration of Helsinki. The study was approved by the Local Ethics Committee of the S.I. Spasokukotsky Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department (Protocol No. 3 dated 15.05.2023).

Informed Consent for Publication. The study does not disclose information to identify the patient(s). Written consent was obtained from all patients (legal representatives) for publication of all relevant medical information included in the manuscript.

Data Access Statement. The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

Список литературы / References

- Xing Y., Bai Y. A Review of Exercise-Induced Neuroplasticity in Ischemic Stroke: Pathology and Mechanisms. *Mol Neurobiol.* 2020; 57(11): 4218–4231. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02021-1>
- Skaper S. Neurotrophic Factors: An Overview. In: Skaper S., editor. *Neurotrophic Factors: Methods and Protocols.* New York, NY: Springer. 2018. p. 1–17. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_1
- Brunelli S., Giannella E., Bizzaglia M., et al. Secondary neurodegeneration following Stroke: what can blood biomarkers tell us? *Front Neurol.* 2023; 14: 1038808. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1198216>
- He J., Chen L., Tang F., et al. Multidisciplinary team collaboration impact on NGF, BDNF, serum IGF-1, and life quality in patients with hemiplegia after stroke. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2023; 69(12): 57–64. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.12.10>
- Hernández-del Caño C., Varela-Andrés N., Cebrián-León A., Deogracias R. Neurotrophins and Their Receptors: BDNF's Role in GABAergic Neurodevelopment and Disease. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(15): 8312. <https://doi.org/10.3390/ijms25158312>
- Liu W., Wang X., O'Connor M., et al. Brain-derived neurotrophic factor and its potential therapeutic role in Stroke comorbidities. *Neural Plast.* 2020; 2020: 8107274. <https://doi.org/10.1155/2020/1969482>
- Sims-Knight C., Wilken-Resman B., Smith C., et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Therapeutics for Brain Injury: The Current Translational Challenges in Preclinical and Clinical Research. *Neural Plast.* 2022; 2022: 9830128. <https://doi.org/10.1155/2022/3889300>
- Чуканова А.С., Гулиева М.Ш., Чуканова Е.И., Багманян С.Д. Применение сывороточных биомаркеров повреждения, апоптоза и нейротрофичности в оценке прогноза ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2022; 122(8–2): 48–53. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208248> [Chukanova A.S., Gulieva M.Sh., Chukanova E.I., Bagmanyan S.D. A panel of serum biomarkers, including damage, apoptosis and neurotrophic markers, for the assessment of prognosis of the course of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022; 122 (8–2): 48–53. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208248> (In Russ.).]
- Shahnawaz A., Varun Kumar S., Varsha Ch., Rameshwar Nath Ch. Neurorehabilitation and its relationship with biomarkers in motor recovery of acute ischemic stroke patients — A systematic review. *J Clin Sci Res.* 2024; 13(2):125. http://dx.doi.org/10.4103/jcsr.jcsr_16_23
- Ashcroft S., Ironside D., Johnson L., et al. Effect of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in Stroke Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2022; 53(12): 3706–3716. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.122.039919>
- Karantali E., Kazis D., Papavasileiou V., et al. Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(3): 297. <https://doi.org/10.3390/medicina57030297>
- Mojtabavi H., Shaka Z., Momtazmanesh S., et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor as a potential biomarker in stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2022; 20(1): 233. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03312-y>
- Zhou B., Mu K., Yu X., Shi X. Serum Levels and Clinical Significance of NSE, BDNF and CNTF in Patients with Cancer-associated Ischemic Stroke Complicated with Post-stroke Depression. *Actas Esp Psiquiatr.* 2024; 52(4): 474–483. <https://doi.org/10.62641/aep.v52i4.1667>
- Liu X., Fang J.-C., Zhi X.-Y., et al. The Influence of Val66Met Polymorphism in Brain-Derived Neurotrophic Factor on Stroke Recovery Outcome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2021; 35(6): 550–560. <https://doi.org/10.1177/15459683211014119>

15. Santoro M., Siotto M., Germanotta M., et al. BDNF rs6265 Polymorphism and Its Methylation in Patients with Stroke Undergoing Rehabilitation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22): 8438. <https://doi.org/10.3390/ijms21228438>
16. Sukhan D., Liudkevych H., Olkhova I., et al. The role of neurotrophins in post-stroke rehabilitation. *Rep Vinnytsia Nation Med Univ.* 2021; 25(4): 651–656. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-25](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-25)
17. Ledreux A., Håkansson K., Carlsson R., et al. Differential Effects of Physical Exercise, Cognitive Training, and Mindfulness Practice on Serum BDNF Levels in Healthy Older Adults: A Randomized Controlled Intervention Study. *J Alzheimers Dis.* 2019; 71(4): 1245–1261. <https://doi.org/10.3233/JAD-190756>
18. Ploughman M., Eskes G., Kelly L., et al. Synergistic Benefits of Combined Aerobic and Cognitive Training on Fluid Intelligence and the Role of IGF-1 in Chronic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019; 33(3): 199–212. <https://doi.org/10.1177/1545968319832605>
19. Björkholm C., Monteggia L. BDNF — a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology.* 2016; 102: 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.034>
20. Cubillos S., Engmann O., Brancato A. BDNF as a Mediator of Antidepressant Response: Recent Advances and Lifestyle Interactions. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(22): 14445. <https://doi.org/10.3390/ijms232214445>
21. Brunello C., Cannarozzo C., Castrén E. Rethinking the role of TRKB in the action of antidepressants and psychedelics. *Trends Neurosci.* 2024; 47(11): 865–874. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2024.08.011>
22. Widodo J., Asadul A., Wijaya A., Lawrence G. Correlation between Nerve Growth Factor (NGF) with Brain Derived Neurotropic Factor (BDNF) in Ischemic Stroke Patient. *Bali Med J.* 2016; 5(2): 10. <https://doi.org/10.15562/bmj.v5i2.199>
23. Li X., Li F., Ling L., et al. Intranasal administration of nerve growth factor promotes angiogenesis via activation of PI3K/Akt signaling following cerebral infarction in rats. *Am J Transl Res.* 2018; 10(11):3481–3492.
24. 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. *Clinica Chimica Acta.* 2019; 488: 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.10.030>
25. Gu C.-L., Ma L., Hou Y., et al. Exploring the Cellular and Molecular Basis of Nerve Growth Factor in Cerebral Ischemia Recovery. *Neuroscience.* 2024; 566: 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.12.049>
26. Colitti N., Desmoulin F., Le Fric A., et al. Long-Term Intranasal Nerve Growth Factor Treatment Favors Neuron Formation in de Novo Brain Tissue. *Front Cell Neurosci.* 2022; 16: 871532. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.871532>
27. Moghanlou A., Yazdani M., Roshani S., et al. Neuroprotective effects of pre-ischemic exercise are linked to expression of NT-3/NT-4 and TrkB/TrkC in rats. *Brain Res Bull.* 2023; 194: 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.01.004>
28. Chung J.-Y., Kim M.-W., Im W., et al. Expression of Neurotrophin-3 and TrkC Following Focal Cerebral Ischemia in Adult Rat Brain with Treadmill Exercise. *J Korean Med Sci.* 2017; 32(9): 1486–1492. <https://doi.org/10.1155/2017/9248542>
29. Chung J.-Y., Kim M.-W., Bang M.-S., Kim M. Increased Expression of Neurotrophin 4 Following Focal Cerebral Ischemia in Adult Rat Brain with Treadmill Exercise. *PLoS One.* 2013; 8(3): e52461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052461>
30. Cortés D., Carballo-Molina O., Castellanos-Montiel M., Velasco I. The Non-Survival Effects of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor on Neural Cells. *Front Mol Neurosci.* 2017; 10: 287. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00258>
31. Zhang Z., Sun G., Ding S. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor and Focal Ischemic Stroke. *Neurochem Res.* 2021; 46(10): 2638–2650. <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03266-5>
32. Zhang N., Zhang Z., He R., et al. GLAST-CREERT2 Mediated Deletion of GDNF Increases Brain Damage and Exacerbates Long-Term Stroke Outcomes After Focal Ischemic Stroke in Mouse Model. *Glia.* 2020; 68(11): 2395–2414. <https://doi.org/10.1002/glia.23848>
33. Куракина А.С., Семенова Т.Н., Щелчкова Н.А. и др. Прогностическая значимость определения уровня глиального нейротрофического фактора в плазме крови у больных с ишемическим инсультом. *Пермский медицинский журнал.* 2021; 38(2):95–102. <https://doi.org/10.17816/pmj38295-102> [Kurakina A.S., Semenova T.N., Shchelchkova N.A. et al. The prognostic significance of determining the level of glial neurotrophic factor in blood plasma in patients with ischemic stroke. *Perm Medical Journal.* 2021; 38(2): 95–102. <https://doi.org/10.17816/pmj38295-102> (In Russ.).]
34. Pasquin S., Sharma M., Gauchat J.-F. Cytokines of the LIF/CNTF Family and Metabolism. *Cytokine.* 2016; 82: 122–124. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.12.019>
35. Stansberry W., Pierchala B. Neurotrophic factors in the physiology of motor neurons and their role in the pathobiology and therapeutic approach to amyotrophic lateral sclerosis. *Front Mol Neurosci.* 2023; 16: 1238453. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1238453>
36. Jia C., Brown R., Malone H., et al. Ciliary Neurotrophic Factor Is a Key Sex-Specific Regulator of Depressive-Like Behavior in Mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 100: 96–105. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.038>
37. Hayes C., Valcarcel-Ares M., Ashpole N. Preclinical and clinical evidence of IGF-1 as a prognostic marker and acute intervention with ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021; 41(10): 2475–2491. <https://doi.org/10.1177/0271678x211000894>
38. Mehrpour M., Rahatlou H., Hamzehpur N., et al. Association of insulin-like growth factor-I with the severity and outcomes of acute ischemic stroke. *Iran J Neurol.* 2016; 15(4): 214–218.
39. Armbrust M., Worthmann H., Dengler R., et al. Circulating Insulin-like Growth Factor-1 and Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 predict Three-months Outcome after Ischemic Stroke. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017; 125(7): 485–491. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103965>
40. Aberg N., Aberg D., Jood K., et al. Altered Levels of Circulating Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) Following Ischemic Stroke Are Associated with Outcome — A Prospective Observational Study. *BMC Neurol.* 2018; 18: 106. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1107-3>
41. Neeraj S., Limaye L., Braighi Carvalho L., Kramer S. Effects of Aerobic Exercise on Serum Biomarkers of Neuroplasticity and Brain Repair in Stroke: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021; 102(8): 1633–1644. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.04.010>
42. Guo D., Zhu Z., Zhong C., et al. Increased Serum Netrin-1 Is Associated with Improved Prognosis of Ischemic Stroke: An Observational Study from CATIS. *Stroke.* 2019; 50(4): 845–852. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.024631>
43. Xu T., Zuo P., Wang Y., et al. Serum Omentin-1 Is a Novel Biomarker for Predicting the Functional Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients. *Clin Biochem.* 2018; 56:350–355. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0282>
44. Tiedt S., Duering M., Barro C., et al. Serum Neurofilament Light: A Biomarker of Neuroaxonal Injury After Ischemic Stroke. *Neurology.* 2018; 91(14): e1338–e1347. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000006282>
45. Gao L., Xie J., Zhang H., et al. Neuron-Specific Enolase in Hypertension Patients with Acute Ischemic Stroke and Its Value Forecasting Long-Term Functional Outcomes. *BMC Geriatr.* 2023; 23(1): 294. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-03986-z>