

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab111899>

# Биомаркеры инсульта: вопросы диагностики и медицинской реабилитации

Г.В. Пономарев<sup>1</sup>, А.В. Полякова<sup>2</sup>, М.В. Прохорова<sup>2</sup>, И.А. Вознюк<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Инсульт — одна из ведущих причин смерти и инвалидности в мире. Профилактика инсульта, ранняя диагностика и лечение, а также адекватная реабилитация являются ключевыми направлениями для снижения показателей смертности и инвалидизации.

В современной клинической практике многие биохимические маркеры (биомаркеры), определяемые в крови, моче или цереброспинальной жидкости, активно используются для принятия терапевтических решений. Потенциальная польза биомаркеров инсульта при условии их совместного применения со стандартными методами исследования может быть в оптимизации дифференциальной диагностики типа инсульта, прогнозировании развития осложнений и персонализации реабилитационных мероприятий.

К настоящему времени в литературе описано множество потенциальных биомаркеров инсульта и комбинированных панелей, в том числе применяемых для оценки реабилитационных нагрузок. Среди них преобладают пептидные молекулы, связанные с повреждением нейронов и их аксонов, нейроглии, эндотелия сосудов головного мозга. Меньшее внимание уделяется белкам крови, липидам и другим метаболитам. Появляется всё больше убедительных данных о циркулирующих нуклеиновых кислотах как маркерах наступления и прогрессирования инсульта.

Несмотря на очевидную клиническую и экономическую перспективность биомаркеров инсульта, ни один из них до сих пор не применяется в рутинной клинической практике. Это может быть связано как с получаемыми субоптимальными показателями чувствительности и специфичности, так и сложностью организации и проведения трансляционных исследований. Актуальность биомаркеров инсульта в качестве методов контроля реабилитационных нагрузок также подчёркивает необходимость проведения дополнительных исследований.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; диагностика; реабилитация; биомаркеры; кровь.

## Как цитировать

Пономарев Г.В., Полякова А.В., Прохорова М.В., Вознюк И.А. Биомаркеры инсульта: вопросы диагностики и медицинской реабилитации // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2022. Т. 4, № 4. С. 259–270. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab111899>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab111899>

# Stroke biomarkers: Issues of diagnosis and medical rehabilitation

Grigory V. Ponomarev<sup>1</sup>, Alexandra V. Polyakova<sup>2</sup>, Mariia V. Prokhorova<sup>2</sup>, Igor A. Voznjouk<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint Petersburg institute of emergency care n.a. I.I. Dzhanelidze, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

## ABSTRACT

Stroke is the main death and invalidization factor throughout the world. Stroke prevention, early diagnostics and treatment, as well as proper rehabilitation, are the key research directions to reduce death and invalidization numbers.

Current clinical practice widely uses many biochemical markers (biomarkers) found in blood, urine or cerebrospinal fluid to make therapeutic decisions. Used along with standard examination methods, the potential benefit of stroke biomarkers could be seen in stroke type differential diagnostics, complication development forecasting and rehabilitation events personification.

Many potential stroke biomarkers and combined panels, including those used for rehabilitation intensity estimation, are described in science literature. Among them prevail peptide molecules connected with the damage of neurons and their axons, neuroglia, brain vessels endothelium. Less attention is given to blood proteins, lipids and other metabolites. There appears more and more reliable data on circulating nucleic acids as stroke manifestation and progress markers.

Despite obvious clinical and economical biomarkers prospects, no studied stroke markers are used in everyday clinical practice. That could be caused by obtained suboptimal sensitivity and specificity indicators and difficulties with translational studies organization and conducting. Relevance of stroke biomarkers as a way to control rehabilitation intensity also highlights the necessity to additional researches.

**Keywords:** ischemic stroke; diagnostics; rehabilitation; biomarkers; blood.

## To cite this article

Ponomarev GV, Polyakova AV, Prokhorova MV, Voznjouk IA. Stroke biomarkers: Issues of diagnosis and medical rehabilitation. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(4):259–270. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab111899>

## Список сокращений

ВМК — внутримозговое кровоизлияние

MPT — магнитно-резонансная томография

РНК — рибонуклеиновые кислоты

ми-РНК — микроРНК

AUC (area under the curve; pharmacokinetics) — площадь под кривой (фармакокинетика)

BNP (B-type natriuretic peptide) — натрийуретический пептид типа B

GFAP (glial fibrillary acidic protein) — глиальный фибриллярный кислый белок

MMP-9 (matrix metalloproteinase 9) — матриксная металлопротеиназа 9

NDKA (nucleoside-diphosphate kinase A) — нуклеозид дифосфаткиназа A

NfL (neurofilament light chain) — лёгкая цепь нейрофиламента

NMDA (N-methyl-D-aspartate) — тетрамерный рецептор N-метил-D-аспартата

PARK7 (Parkinson disease protein 7) — белок дегликаза DJ-1, известный также как протеин 7 болезни Паркинсона

UCH-L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1) — убиквитин карбокси-концевая гидролаза L1

## ВВЕДЕНИЕ

Инсульт остаётся второй по частоте причиной смерти и одной из ведущих причин инвалидности в мире. Предполагаемые глобальные затраты, связанные с инсультом, составляют более 721 млрд долларов США (0,66% мирового валового внутреннего продукта). С 1990 по 2019 г. частота случаев инсульта возросла на 70%, смертность от него — на 43%. При этом наибольшие медико-социальные и экономические последствия инсульта испытывают страны с низким и ниже среднего уровнем дохода. Профилактика, ранняя диагностика, лечение, а также адекватная реабилитация являются ключевыми направлениями для снижения бремени инсульта [1].

Диагноз инсульта основывается на клинической картине и данных нейровизуализационных методов исследования, таких как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ). Основная цель этих исследований — дифференцировать ишемический инсульт, составляющий более 80% всех инсультов, от внутримозгового кровоизлияния (ВМК), а также ряда инсультоподобных состояний, дебют и клиническая картина которых схожи с инсультом [2]. Тем не менее оба нейровизуализационных подхода имеют ограничения: компьютерная томография обладает высокой чувствительностью в отношении выявления ВМК, но низкой чувствительностью к острой ишемии, в особенности в первые часы от начала заболевания; МРТ имеет большую чувствительность к ишемическому инсульту, однако отличается меньшей доступностью и наличием определённых противопоказаний к исследованию. При этом любая задержка на этапе диагностики способствует снижению эффективности проводимых реперфузионных методов лечения [3, 4].

Разработка и внедрение в диагностический процесс лабораторных биомаркеров может иметь значительный клинический потенциал при их совместном применении со

стандартными методами обследования. В широком смысле под биомаркерами понимают не только биомолекулы, определяемые в ходе лабораторных методов исследования различных биологических жидкостей (слюна, кровь, моча, цереброспинальная жидкость), но также и особые паттерны функциональных и визуализирующих обследований. К молекулярным биомаркерам, о которых пойдёт речь в этом обзоре, относят различные метаболиты: белки тканей и крови, углеводы, липиды и рибонуклеиновые кислоты (РНК) [5].

В системе оказания помощи при инсульте биомаркеры могут быть применены для решения следующих важных клинических задач:

- 1) дифференциальная диагностика типов инсульта, а также инсультоподобных состояний;
- 2) прогнозирование развития ранних и поздних церебральных осложнений, например геморрагической трансформации ишемического инсульта;
- 3) разработка индивидуального плана медицинской реабилитации и выявление предикторов плохой переносимости нагрузки [6].

К настоящему времени в литературе описано множество потенциальных биомаркеров инсульта и комбинированных панелей, в том числе применяемых для оценки реабилитационных нагрузок. Однако ни один из изученных маркеров до сих пор не применяется в рутинной клинической практике [5–8].

В соответствии с клиническими потребностями были сформулированы основные обязательные характеристики биомаркеров инсульта, среди которых высокие показатели чувствительности и специфичности; способность дифференцировать ишемический инсульт от ВМК и инсультоподобных состояний; возможность прогнозировать течение инсульта, способствуя терапевтическому мониторингу [7].

Перспективным выглядит также использование биомаркеров инсульта в медицинской реабилитации для оценки

реактивности в ответ на проводимое восстановительное лечение, а также для реабилитационной стратификации пациентов в зависимости от риска осложнений [8].

### Критерии поиска и включения литературных источников

Для поиска литературных источников использовали электронные базы данных PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и Scopus (<https://www.scopus.com/home.uri?zone=header&origin=>). Для предметного поиска применяли медицинские предметные рубрики (Medical Subject Headings, MeSH). Использовали следующие термины MeSH: инсульт, инфаркт головного мозга, диагностика, биомаркеры, кровь. Дата выхода публикаций была ограничена двадцатью годами (2002–2022), в основном процитированы источники, опубликованные в течение последних 7 лет.

Поиск литературных источников проводился в августе 2022 года. Всего процитировано 53 зарубежных источника, общее количество источников — 55. В обзор включались статьи, основанные только на клинических исследованиях с участием пациентов. Включение статей с результатами экспериментальных исследований на моделях инсульта у животных не проводилось.

В данном обзоре рассматривались различные по молекулярной природе биомаркеры в соответствии с их ключевыми свойствами:

- 1) способность отличать ишемический инсульт от инсультоподобных и других патологических состояний;
- 2) исключать наличие ВМК;
- 3) определять риски развития геморрагической трансформации инфаркта мозга;
- 4) прогнозировать дальнейшее течение заболевания в остром и раннем восстановительном периодах, что может быть использовано в планировании индивидуальных реабилитационных нагрузок.

В статье рассматриваются также перспективные панели биомаркеров, разработанные и исследованные в целях оптимизации показателей диагностической чувствительности и специфичности. Потенциальное использование панелей биомаркеров продиктовано клинической необходимостью более точного определения инсульта, дифференцирования его типа и оценки прогноза, при этом такие диагностические инструменты должны оставаться технически простыми и экономически доступными [9].

Всё больше исследований посвящается транскрипционным изменениям, вызванным повреждением клеток мозга. Эти процессы, происходящие в момент или сразу после инсульта, также могут служить его достоверным молекулярным показателем. Их можно наблюдать на уровне кодирующих матричных РНК (мРНК) либо на уровне некодирующих РНК. Среди циркулирующих нуклеиновых кислот микроРНК (ми-РНК) обладают высокой стабильностью в плазме, что делает их наиболее пригодными в качестве биомаркеров инсульта [8, 10–12].

## БИОМАРКЕРЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПАНЕЛИ БИОМАРКЕРОВ ИНСУЛЬТА

### Маркеры ишемического инсульта

Белок *S100β*, экспрессируемый астроцитами, принадлежит к группе кальцийсвязывающих белков S100. Считается, что повышение его концентрации напрямую коррелирует с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера и общим количеством астроглиальной ткани, вовлечённой в ишемический процесс [13].

Проведённые исследования показали, что уровень *S100β* в сыворотке крови значительно повышается в течение первых 24 ч после инфаркта мозга и достигает пиков к 48–96 ч от дебюта заболевания [13, 14].

В проведённом систематическом анализе многих биомаркеров инсульта была достоверно показана способность *S100β* отличать ишемический инсульт от здорового контроля, инсультоподобных состояний и ВМК [8]. Однако широкому применению *S100β* в диагностике ишемического инсульта препятствуют его замедленное высвобождение в кровь и недостаточная диагностическая чувствительность и специфичность, поскольку его повышение встречается и при других состояниях, включая травматические поражения головного мозга [9, 15]. Подобные диагностические показатели (высокая специфичность и низкая чувствительность) описаны для нейронспецифической енолазы (neuron specific enolase, NSE) [7, 9].

*NR2-nenmid* — фрагмент тетрамерного рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), обнаруженный преимущественно в нейронах центральной нервной системы, хотя экспрессия NR1- и NR2-субъединиц была также выявлена в олигодендроцитах, нейроэпителиальных клетках, эндотелии сосудов мозга, а также в интрамуральных вегетативных узлах кишечника [16].

В проведённых исследованиях с участием пациентов с ишемическим инсультом, транзиторной ишемической атакой, множественными повторными инсультами в анамнезе, а также здоровых добровольцев были выявлены высокие уровни NR2-пептида и антител к NR2-пептиду в образцах плазмы и сыворотки крови пациентов с установленным ишемическим поражением мозга в течение 72 ч от дебюта заболевания. Оптимальное предельное значение NR2-пептида для острого инфаркта мозга было 1,0 мкг/л с чувствительностью 92% и специфичностью 96%, при которых было достигнуто положительное прогностическое значение 93% [17, 18].

В проведённом метаанализе различных биомаркеров инсульта NR2A/B был единственным мономаркером, который имел высокую отрицательную и положительную прогностическую ценность в популяции с подозрением на ишемический инсульт [19]. Показана возможность антител к NR2-пептиду дифференцировать ишемический инсульт и ВМК [20], хотя проведённые системные анализы такую возможность отвергают [8].

Следует учитывать, что антитела к NR2-пептиду также могут быть повышены при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, что ограничивает их специфичность и, следовательно, роль в дифференциальном диагнозе [7].

Белковая дегликаза DJ-1, известная также как белок PARK7, экспрессируется в глиальных клетках и привычно ассоциируется с развитием нейродегенеративных заболеваний [21].

*Нуклеозид дифосфаткиназа А* (nucleoside-diphosphate kinase, NDKA) экспрессируется в нейронах и задействована в развитии ишемического каскада. Плазменные уровни NDKA и PARK7 были исследованы на обширной группе пациентов с клинической картиной инсульта. Было выявлено, что чувствительность PARK7 составляет 54–91%, специфичность — 80–97%. У NDKA данные показатели составили 70–90% и 90–97% соответственно [21]. В другом исследовании с меньшим количеством участников PARK7 также имел оптимальные диагностические показатели при ишемическом инсульте (AUC 0,89). У NDKA при этом не было обнаружено убедительной дискриминационной ценности (AUC 0,46) [22]. Повышение концентрации PARK7 не позволяло точно определить ишемический или геморрагический тип инсульта, что ограничивает его дифференциально-диагностические возможности [21].

Было показано, что повышение уровня этих белков связано также с другими острыми церебральными расстройствами, что существенно ограничивает их ценность для диагностики инсульта [23].

*Натрийуретический пептид тина В* (B-type natriuretic peptide, BNP) — пептидный гормон, продуцируемый кардиомиоцитами, являющийся, тем не менее, одним из наиболее изученных биомаркеров инсульта. В проведенном исследовании с участием 89 пациентов с ишемическим инсультом повышенные концентрации BNP при ишемии мозга отличались от показателей здоровых добровольцев, пациентов с ВМК и другими повреждениями головного мозга (AUC 0,66) [24]. В другом исследовании с участием 100 пациентов было обнаружено, что уровень BNP в плазме увеличивается в 7,9 раз при ишемическом инсульте по сравнению с контролем ( $p=0,001$ ). Предполагается, что концентрации BNP могут коррелировать с тяжестью инсульта и дифференцировать кардиоэмболический подтип ишемического инсульта [25].

Повышение уровня BNP связано также с ишемией миокарда, циррозом печени и другими соматическими патологиями, ограничивая его применение в неврологии [26]. При этом выводы, сделанные в систематическом обзоре Т. Monbailliu и соавт. [8], указывают на то, что только два биомаркера — S100 $\beta$  и BNP — могут убедительно отличать пациентов с ишемическим инсультом от здоровых добровольцев, инсультоподобных состояний и ВМК и, следовательно, могут быть рекомендованы в качестве диагностических биомаркеров ишемического инсульта.

*Изофермент гликогенфосфорилазы ВВ* (glycogen phosphorylase isoenzyme BB, GPBB) близок по кардиогенному происхождению к BNP, однако эта изоформа фермента определяется также и в нервной ткани [27]. В недавно проведенных исследованиях отмечено его 10-кратное увеличение в плазме пациентов с ишемическим инсультом в течение первых 4,5 ч от момента начала заболевания по сравнению со здоровым контролем, при этом чувствительность и специфичность маркера составили 93 и 90% соответственно [27]. Несмотря на имеющийся потенциал GPBB для определения инсульта, он идентифицируется в первую очередь как ранний маркер острого коронарного синдрома [28].

Среди разработанных панелей, способных определять ишемическое поражение мозга, стоит отметить следующие комбинации:

- S100 $\beta$  / фактора роста нервов типа В / фактора фон Виллебранда / матричной металлопротеиназы 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) / моноцитарного хемотаксического протеина-1, показавшую в исследовании с участием 223 пациентов с острым ишемическим инсультом и 214 здоровых добровольцев чувствительность на уровне 92% и специфичность 93% (AUC 0,99) [29];
- зотаксина / рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) / S100A12 / тканевого ингибитора металлопротеиназы-4 (metalloproteinase inhibitor 4, TIMP-4) и пролактинина с чувствительностью 90% и специфичностью 84% (AUC 0,92) [30];
- S100 $\beta$  / MMP-9 / D-димера / BNP, отличавшую ишемический инсульт от инсультоподобных состояний (AUC 0,69) [30].

Среди циркулирующих нуклеиновых кислот в качестве биомаркеров ишемического инсульта наиболее часто упоминаются ми-РНК-106b, ми-РНК-335, ми-РНК-15a, ми-РНК-16, ми-РНК-17-5p, ми-РНК-126, let-7b, ми-РНК-363 и ми-РНК-487b [10, 11]. Было обнаружено, что уровни ми-РНК-15a, ми-РНК-16 и ми-РНК-17-5p значимо выше при ишемическом инсульте по сравнению со здоровым контролем (AUC 0,70; 0,82 и 0,78 соответственно) [31]. При длительности ишемического инсульта менее 6 ч чувствительность ми-РНК-16 снижается до 69,7%, специфичность составляет 87,0% (AUC 0,77) [32].

### Маркеры геморрагического инсульта

*Глиальный фибриллярный кислый белок* (glial fibrillary acidic protein, GFAP), представляющий собой компонент цитоскелета астроцитов и обнаруживаемый исключительно в центральной нервной системе, является наиболее изученным маркером геморрагического инсульта [33]. Первоначально повышенные концентрации данного маркера были обнаружены в сыворотке крови больных ишемическим инсультом с пиком концентраций на 2–4-й день от дебюта заболевания [34]. Дальнейшие исследования позволили

выдвинуть гипотезу о его большей специфичности в отношении геморрагического инсульта, так как стремительно формирующееся ВМК приводит к более быстрому выходу GFAP из астроцитов [9]. Было доказано более быстрое увеличение уровня GFAP в плазме пациентов с ВМК, госпитализированных в течение 6 ч от дебюта заболевания, по сравнению с больными ишемическим инсультом [35].

Позднее установлено, что наиболее точный временной диапазон для дифференцирования ВМК от ишемического инсульта с помощью GFAP составляет 2–6 ч с момента клинического дебюта заболевания [36]. Диагностическая чувствительность GFAP в этом временном отрезке достигает 91%, специфичность — 97%, отрицательная прогностическая значимость — 98,4% [37, 38].

Однако, учитывая, что другой астроглиальный белок S100 $\beta$ , ассоциированный преимущественно с ишемическим поражением, также попадает в кровоток при ВМК, вопрос о наиболее достоверном временном окне для дифференциации ВМК и ишемического инсульта остаётся открытым [15]. Несмотря на определённые успехи в идентификации GFAP как биомаркера инсульта, в упомянутом ранее систематическом обзоре T. Monbailliu и соавт. [8] отрицалась также способность GFAP отличать ишемическое поражение мозга от геморрагического. Применение GFAP как биомаркера инсульта может быть также ограничено его экспрессией при других поражениях мозга, например при черепно-мозговой травме или глиобластоме [39, 40]. Тем не менее GFAP является многообещающим маркером инсульта, ценность которого будет повышаться при условии его включения в мультимаркерные панели [9]. Одной из таких панелей можно считать комбинацию GFAP с убиквитин карбокси-концевой гидролазой L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1, UCH-L1). Панель GFAP/UCH-L1 была апробирована на образцах крови пациентов с инсультом, полученных в течение 4–6 ч от дебюта заболевания. Концентрации обоих маркеров были выше у пациентов с ВМК по сравнению с ишемическим инсультом (AUC 0,87) [41].

Для дифференцирования геморрагического и ишемического типов инсульта были исследованы ми-РНК-124-3р и ми-РНК-16: отмечено, что самый высокий уровень ми-РНК-124-3р в плазме пациентов с ВМК приходится на первые 6 ч после появления симптомов заболевания с последующим его снижением. Напротив, наиболее высокие концентрации ми-РНК-16 наблюдались у пациентов с ишемическим инсультом, поступивших в более поздние сроки от дебюта заболевания (6–24 ч), по сравнению с пациентами с ВМК. Таким образом, ми-РНК-123-3р и ми-РНК-16 могут быть потенциальными дифференциальными маркерами ишемического инсульта и ВМК в течение острого периода заболевания [42].

## Маркеры геморрагической трансформации

MMP-9, связанный с нарушением проницаемости эндотелия сосудов и гибелью нейронов, является наиболее широко изученным биомаркером риска геморрагической

трансформации инфаркта мозга. Подчёркнута также особая роль MMP-9 в процессах сосудистого ремоделирования в последующих восстановительных периодах [43, 44]. Показано, что концентрация MMP-9 в плазме, превышающая 140–180 нг/мл в первые сутки ишемии мозга, ассоциирована с развитием геморрагической трансформации независимо от причины ишемии (отрицательное прогностическое значение 97%). При этом корреляции между уровнем MMP-9 и объёмом геморрагической трансформации не обнаружено [43, 44].

Широкое применение тромболитической терапии придаёт большую актуальность изучению MMP-9. Показано, что тромболитическая терапия при повышенных плазменных концентрациях MMP-9 способствует дополнительному повреждению базальной мембраны сосудов мозга и выходу крови. Исследование MMP-9 до и через 24 ч после проведения тромболитической терапии у 327 пациентов с ишемическим инсультом показало прямую корреляцию между уровнем биомаркера и развитием ВМК [45]. Аналогичные результаты получены при проведении механической тромбэкстракции [46]. Таким образом, исследование MMP-9 может быть актуально при планировании реперфузионных методов лечения [45, 46].

В недавно опубликованном метаанализе подтверждена высокая чувствительность MMP-9 (84,9%) в прогнозировании риска геморрагической трансформации перед проведением тромболитической терапии. Общая частота ложноположительных результатов при этом составила 18% [47].

Проведённый систематический анализ также подтвердил способность данного маркера различать ишемическое поражение мозга от инсультоподобных состояний, однако разницы между группами ишемического инсульта, ВМК и здоровыми добровольцами не обнаружено [8].

Улучшение диагностических и прогностических характеристик MMP-9 было получено при его совместном применении с другими сосудистыми маркерами. Так, например, биопанель MMP-9 / клеточный фибронектин (с-Fn) способна прогнозировать риск геморрагической трансформации с чувствительностью 87% и специфичностью 90% [5].

## Прогностические маркеры

Маркер *лёгкой цепи нейрофиламента* (neurofilament light chain, NfL) связан с нейроаксональным поражением в центральной и периферической нервной системе [48]. Уровни NfL увеличиваются в первую неделю после ишемического инсульта, коррелируя с объёмом инфаркта мозга по данным МРТ, и обладают лучшей прогностической способностью в остром и раннем восстановительном периодах. Кроме того, высокие уровни NfL ассоциируются с повторными ишемическими поражениями головного мозга в течение 6 мес и значимыми функциональными ограничениями ( $\geq 3$  баллов по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS) [48, 49]. Прогностическая

способность NfL может быть улучшена за счёт комбинации с другими количественными показателями, такими как шкала оценки тяжести неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта для планирования тромболитической терапии (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), гипергликемия и изменения белого вещества на МРТ [50].

В качестве маркеров неблагоприятного функционального восстановления в течение 3 мес после ишемического инсульта изучены также показатели воспаления (ферритин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, С-реактивный белок), сердечные (NT-proBNP и MR-proANP) и гемостатические (фибриноген и D-димер) маркеры, тау-белок, Р-селектин и гомоцистеин. Высокие концентрации данных показателей были ассоциированы со значением mRS >3 [43, 51, 52].

Возможность прогнозирования функционального восстановления была также предположена при изучении циркулирующих нуклеиновых кислот у пациентов с ишемическим инсультом. Обнаружено, что низкий уровень mi-RНК-210 в крови предполагает неблагоприятный функциональный исход после ишемического инсульта (mRS>2). Прогностическая способность данного маркера оценивается как умеренная (чувствительность 83,7%, специфичность 50,7%, AUC 0,65) [53].

Повышенная экспрессия экзосомальной mi-RНК-134, обнаруженная у пациентов с ишемическим инсультом в течение 24 ч от дебюта заболевания, по сравнению с контрольной группой положительно коррелирует со шкалой NIHSS и объёмом инфаркта по данным МРТ головного мозга. При этом отмечена положительная корреляционная связь между уровнем mi-RНК-134 и повышенной экспрессией С-реактивного белка и интерлейкина-6, что подтверждает их прогностический потенциал [54].

Указанные биомаркеры могут быть потенциально применимы для расчёта индивидуальных физических нагрузок при планировании восстановительного лечения после инсульта, однако исследований на эту тему нами не обнаружено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время диагноз инсульта основывается на клиническом обследовании и методах нейровизуализации, однако для перехода на качественно новый уровень диагностики крайне важно оценивать не только функциональные и морфологические нарушения, но и фиксировать различные биохимические и молекулярные изменения в веществе головного мозга, возникающие в первые часы заболевания, во время и после реперфузионной терапии, а также при проведении восстановительного лечения.

Биомаркеры крови являются перспективным направлением для оптимизации текущего диагностического сценария при инсульте, что подтверждается растущим количеством исследований и публикаций на эту тему.

Тем не менее существует ряд значимых ограничений, препятствующих скорому внедрению биомаркеров инсульта в клиническую практику. Так, среди основных ограничений клинического применения биомаркеров в диагностике ишемического инсульта J. Kamtchum-Tatuene и G.C. Jickling [5] выделяют:

- 1) различный объём, продолжительность и локализацию церебральной гипоперфузии, влияющие на экспрессию разных маркеров (нейрональных, нейроглиальных, сосудистых) и функциональный прогноз;
- 2) разнообразие патогенетических подтипов ишемического инсульта с характерным биохимическим профилем;
- 3) несоответствие концентрации биомаркера в крови объёму и тяжести инфаркта мозга в связи с наличием гематоэнцефалического барьера: отмечается, что даже при нарушенной проницаемости барьера возникшая гипоперфузия может препятствовать проникновению биомаркеров в кровь;
- 4) наличие сопутствующей церебральной сосудистой и несосудистой патологии, способствующей формированию аналитической кросс-реактивности;
- 5) нерепрезентативность выборок в проведённых ранее исследованиях [5].

Кроме того, маркеры церебральной ишемии могут иметь недостаточную диагностическую специфичность, повышаясь в случае ряда состояний, клинически имитирующих инсульт.

Таким образом, можно сформулировать характеристики «идеального» биомаркера инсульта, включающие высокие показатели диагностической чувствительности и специфичности, способность дифференцировать геморрагический и ишемический инсульт, способность к раннему и стабильному высвобождению сразу после инсульта, прогностическую способность, быструю измеримость с возможностью переноса технологии в экспресс-формат [9].

В целом, опираясь на ранее проведённые исследования, можно заключить, что любая дифференциальная информация об объёме, локализации, времени и типе инсульта является трудно доказуемой только на основании концентрации биомаркеров крови. Именно поэтому основной ролью биомаркеров инсульта на данный момент следует считать дополнение существующих стандартных методов диагностики. Авторы большинства приведённых в настоящем обзоре исследований, метаанализов и систематических обзоров сходятся во мнении, что единичные биомаркеры не имеют достаточных для клинического применения уровней чувствительности и специфичности, поэтому всё большую актуальность приобретает разработка мультимаркерных панелей.

Следует также отметить важность корректного проведения трансляционных и клинических исследований. Чтобы добиться успешного перевода в клиническое русло, крайне важно учитывать аспекты дизайна и контроля

качества в исследованиях на животных. Необходимо изучение и сравнение экспрессии маркеров на нескольких моделях инсульта, наличие чётко обоснованного дизайна и применение адекватных статистических методов. При этом многие биомаркеры, показавшие большой потенциал на животных моделях (сигнальные пептиды, хемокины, дельта катенин, UCH-L1 и др.), ещё не были подробно изучены у пациентов с инсультом [6].

Отдельной линией в настоящем обзоре обозначена возможность изучения биомаркеров инсульта при проведении нейрореабилитационных мероприятий, в первую очередь для выявления пациентов с высоким восстановительным потенциалом. Отмечено, что прогностическая значимость многих маркеров и их комбинаций до настоящего времени не исследовалась. Более предметные исследования в данном направлении могут быть актуальными для будущего планирования персонализированных реабилитационных программ. Возможными ограничениями в проведении подобных исследований могут стать выборка пациентов и длительность последующего наблюдения [55].

Сравнительно новым направлением является изучение циркулирующих нуклеиновых кислот как биомаркеров инсульта. Быстрая экспрессия в кровь, высокая стабильность и относительная простота измерения создают оптимальные условия для последующего углублённого изучения ми-РНК в качестве биомаркеров инсульта.

Так или иначе, любой изучаемый биомаркер инсульта должен давать ответы на приоритетные клинические вопросы: был ли у пациента инсульт; является ли инсульт ишемическим или геморрагическим; велик ли риск геморрагической трансформации инфаркта мозга; имеет ли пациент достаточный реабилитационный потенциал для проведения персонализированного восстановительного лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ни один из биомаркеров инсульта и их панелей, несмотря на очевидную перспективность,

не вошёл в рутинную клиническую практику. Очевидно, требуются дальнейшие исследования, прежде чем биомаркеры смогут дополнить стандартные методы диагностики и персонализировать существующие подходы в лечении и реабилитации.

Стоит полагать, что определяющими условиями клинического применения биомаркеров инсульта в будущем станут оптимальные диагностические и аналитические характеристики, а также возможность переноса технологии измерения в экспресс-формат (point of care, POC).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда. Соглашение № 22-25-20179.

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

**Вклад авторов.** Г.В. Пономарев — поисково-аналитическая работа, написание и редактирование текста статьи; А.В. Полякова — написание текста статьи; М.В. Прохорова, И.А. Вознюк — написание и редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation. Agreement No. 22-25-20179.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** G.V. Ponomarev — search and analytical work, writing and editing the text of the article; A.V. Polyakova — writing the text of the article; M.V. Prokhorova, I.A. Voznyuk — writing and editing the text of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 // *Int J Stroke*. 2022. Vol. 17, N 1. P. 18–29. doi: 10.1177/17474930211065917
2. Herpich F., Rincon F. Management of acute ischemic stroke // *Crit Care Med*. 2020. Vol. 48, N 11. P. 1654–1663. doi: 10.1097/CCM.0000000000004597
3. Вознюк И.А., Савелло В.Е., Шумакова Т.А. Неотложная клиническая нейрорадиология. Инсульт. Санкт-Петербург: Фолиант, 2016. 122 с.
4. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 288 с.
5. Kamtchum-Tatuene J., Jickling G.C. Blood biomarkers for stroke diagnosis and management // *Neuromolecular Med*. 2019. Vol. 21, N 4. P. 344–368. doi: 10.1007/s12017-019-08530-0
6. Dias A., Silva L., Moura J., et al. Fluid biomarkers in stroke: From animal models to clinical care // *Acta Neurol Scand*. 2022. Vol. 146, N 4. P. 332–347. doi: 10.1111/ane.13668
7. Dagonnier M., Donnan G.A., Davis S.M., et al. Acute stroke biomarkers: are we there yet? // *Front Neurol*. 2021. N 12. P. 619721. doi: 10.3389/fneur.2021.619721
8. Monbailiu T., Goossens J., Hachimi-Idrissi S. Blood protein biomarkers as diagnostic tool for ischemic stroke: a systematic review // *Biomark Med*. 2017. Vol. 11, N 6. P. 503–512. doi: 10.2217/bmm-2016-0232



9. Saenger A.K., Christenson R.H. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment // *Clin Chem*. 2010. Vol. 56, N 1. P. 21–33. doi: 10.1373/clinchem.2009.133801
10. Wang W., Li D.B., Li R.Y., et al. Diagnosis of hyperacute and acute ischaemic stroke: the potential utility of exosomal microRNA-21-5p and MicroRNA-30a-5p // *Cerebrovasc Dis*. 2018. Vol. 45, N 5-6. P. 204–212. doi: 10.1159/000488365
11. Dewdney B., Trollope A., Moxon J., et al. Circulating MicroRNAs as biomarkers for acute ischemic stroke: a systematic review // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018. Vol. 27, N 3. P. 522–530. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.058
12. Bejleri J., Jirström E., Donovan P., et al. Diagnostic and prognostic circulating MicroRNA in acute stroke: a systematic and bioinformatic analysis of current evidence // *J Stroke*. 2021. Vol. 23, N 2. P. 162–182. doi: 10.5853/jos.2020.05085
13. Foerch C., du Mesnil de Rochemont R., Singer O., et al. S100B as a surrogate marker for successful clot lysis in hyperacute middle cerebral artery occlusion // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003. Vol. 74, N 3. P. 322–325. doi: 10.1136/jnnp.74.3.322
14. Foerch C., Singer O.C., Neumann-Haefelin T., et al. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction // *Arch Neurol*. 2005. Vol. 62, N 7. P. 1130–1134. doi: 10.1001/archneur.62.7.1130
15. Wiese S., Karus M., Faissner A. Astrocytes as a source for extracellular matrix molecules and cytokines // *Front Pharmacol*. 2012. N 3. P. 120. doi: 10.3389/fphar.2012.00120
16. Furukawa H., Singh S.K., Mancusso R., Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors // *Nature*. 2005. Vol. 438, N 7065. P. 185–192. doi: 10.1038/nature04089
17. Dambinova S.A., Bettermann K., Glynn T., et al. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 7. P. e42362. doi: 10.1371/journal.pone.0042362
18. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R., Dambinova S.A. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA) / stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events // *J Neurol Sci*. 2011. Vol. 300, N 1-2. P. 97–102. doi: 10.1016/j.jns.2010.09.023
19. Dolmans L.S., Rutten F.H., Koenen N.C., et al. Candidate biomarkers for the diagnosis of transient ischemic attack: a systematic review // *Cerebrovasc Dis*. 2019. Vol. 47, N 5-6. P. 207–216. doi: 10.1159/000502449
20. Stanca D.M., Mărginean I.C., Sorițău O., et al. GFAP and antibodies against NMDA receptor subunit NR2 as biomarkers for acute cerebrovascular diseases // *J Cell Mol Med*. 2015. Vol. 19, N 9. P. 2253–2261. doi: 10.1111/jcmm.12614
21. Allard L., Burkhard P.R., Lescuyer P., et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke // *Clin Chem*. 2005. Vol. 51, N 11. P. 2043–2051. doi: 10.1373/clinchem.2005.053942
22. Tulantched D.S., Min Z., Feng W.X. Comparison of plasma PARK7 and NDKA diagnostic value in acute stroke // *Future Sci OA*. 2019. Vol. 5, N 5. P. FSO375. doi: 10.2144/fsoa-2018-0080
23. Mingina T., Zhao M. Role of PARK7 and NDKA in stroke management: a review of PARK7 and NDKA as stroke biomarkers // *Biomark Med*. 2018. Vol. 12, N 5. P. 419–425. doi: 10.2217/bmm-2018-0013
24. Menon B., Ramalingam K., Conjeevaram J., Munisusmitha K. Role of brain natriuretic peptide as a novel prognostic biomarker in acute ischemic stroke // *Ann Indian Acad Neurol*. 2016. Vol. 19, N 4. P. 462–466. doi: 10.4103/0972-2327.194422
25. Maruyama K., Shiga T., Iijima M., et al. Brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014. Vol. 23, N 5. P. 967–972. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.003
26. Panagopoulou V., Deftereos S., Kossyvakis C., et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases // *Curr Top Med Chem*. 2013. Vol. 13, N 2. P. 82–94. doi: 10.2174/1568026611313020002
27. Park K.Y., Ay I., Avery R., et al. New biomarker for acute ischaemic stroke: plasma glycogen phosphorylase isoenzyme BB // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018. Vol. 89, N 4. P. 404–409. doi: 10.1136/jnnp-2017-316084
28. Lim W.Y., Thevarajah T.M., Goh B.T., Khor S.M. Paper microfluidic device for early diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction via quantitative multiplex cardiac biomarker detection // *Biosens Bioelectron*. 2019. N 128. P. 176–185. doi: 10.1016/j.bios.2018.12.049
29. Reynolds M.A., Kirchick H.J., Dahlen J.R., et al. Early biomarkers of stroke // *Clin Chem*. 2003. Vol. 49, N 10. P. 1733–1739. doi: 10.1373/49.10.1733
30. Laskowitz D.T., Kasner S.E., Saver J., et al.; BRAIN Study Group. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study // *Stroke*. 2009. Vol. 40, N 1. P. 77–85. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516377
31. Wu J., Du K., Lu X. Elevated expressions of serum miR-15a, miR-16, and miR-17-5p are associated with acute ischemic stroke // *Int J Clin Exp Med*. 2015. Vol. 8, N 11. P. 21071–21079.
32. Tian C., Li Z., Yang Z., et al. Plasma microRNA-16 is a biomarker for diagnosis, stratification, and prognosis of hyperacute cerebral infarction // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 11. P. e0166688. doi: 10.1371/journal.pone.0166688
33. Pujol-Calderón F., Zetterberg H., Portelius E., et al. Prediction of outcome after endovascular embolectomy in anterior circulation stroke using biomarkers // *Transl Stroke Res*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 65–76. doi: 10.1007/s12975-021-00905-5
34. Foerch C., Singer O., Neumann-Haefelin T., et al. Utility of serum GFAP in monitoring acute MCA territorial infarction // *Cerebrovasc Dis*. 2003. Vol. 16, Suppl. 4. P. 45.
35. Foerch C., Curdt I., Yan B., et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006. Vol. 77, N 2. P. 181–184. doi: 10.1136/jnnp.2005.074823
36. Dvorak F., Haberer I., Sitzer M., Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke // *Cerebrovasc Dis*. 2009. Vol. 27, N 1. P. 37–41. doi: 10.1159/000172632
37. Katsanos A.H., Makris K., Stefani D., et al. Plasma glial fibrillary acidic protein in the differential diagnosis of intracerebral hemorrhage // *Stroke*. 2017. Vol. 48, N 9. P. 2586–2588. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018409
38. Mattila O.S., Ashton N.J., Blennow K., et al. Ultra-Early differential diagnosis of acute cerebral ischemia and hemorrhagic stroke by measuring the prehospital release rate of GFAP // *Clin Chem*. 2021. Vol. 67, N 10. P. 1361–1372. doi: 10.1093/clinchem/hvab128

- 39.** Pelinka L.E., Kroepfl A., Schmidhammer R., et al. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma // *J Trauma*. 2004. Vol. 57, N 5. P. 1006–1012. doi: 10.1097/01.ta.0000108998.48026.c3
- 40.** Jung C.S., Foerch C., Schänzer A., et al. Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme // *Brain*. 2007. Vol. 130, Pt 12. P. 3336–3341. doi: 10.1093/brain/awm263
- 41.** Luger S., Jæger H.S., Dixon J., et al. Diagnostic accuracy of glial fibrillary acidic protein and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 serum concentrations for differentiating acute intracerebral hemorrhage from ischemic stroke // *Neurocrit Care*. 2020. Vol. 33, N 1. P. 39–48. doi: 10.1007/s12028-020-00931-5
- 42.** Leung L.Y., Chan C.P., Leung Y.K., et al. Comparison of miR-124-3p and miR-16 for early diagnosis of hemorrhagic and ischemic stroke // *Clin Chim Acta*. 2014. N 433. P. 139–144. doi: 10.1016/j.cca.2014.03.007
- 43.** Castellanos M., Leira R., Serena J., et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke // *Stroke*. 2003. Vol. 34, N 1. P. 40–46.
- 44.** Yuan R., Tan S., Wang D., et al. Predictive value of plasma matrix metalloproteinase-9 concentrations for spontaneous haemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke: a cohort study in Chinese patients // *J Clin Neurosci*. 2018. N 58. P. 108–112. doi: 10.1016/j.jocn.2018.09.014
- 45.** Inzitari D., Giusti B., Nencini P., et al. MMP9 variation after thrombolysis is associated with hemorrhagic transformation of lesion and death // *Stroke*. 2013. Vol. 44, N 10. P. 2901–2903. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002274
- 46.** Mechtouff L., Bochaton T., Paccalet A., et al. Matrix metalloproteinase-9 relationship with infarct growth and hemorrhagic transformation in the era of thrombectomy // *Front Neurol*. 2020. N 11. P. 473. doi: 10.3389/fneur.2020.00473
- 47.** Krishnamoorthy S., Singh G., Jose K.J., et al. Biomarkers in the prediction of hemorrhagic transformation in acute stroke: a systematic review and meta-analysis // *Cerebrovasc Dis*. 2022. Vol. 51, N 2. P. 235–247. doi: 10.1159/000518570
- 48.** Tiedt S., Duerig M., Barro C., et al. Serum neurofilament light: a biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke // *Neurology*. 2018. Vol. 91, N 14. P. e1338–e1347. doi: 10.1212/WNL.0000000000006282
- 49.** Purroy F., Farré-Rodríguez J., Mauri-Capdevila G., et al. Basal IL-6 and S100b levels are associated with infarct volume // *Acta Neurol Scand*. 2021. Vol. 144, N 5. P. 517–523. doi: 10.1111/ane.13487
- 50.** Uphaus T., Bittner S., Gröschel S., et al. NFL (Neurofilament Light Chain) levels as a predictive marker for long-term outcome after ischemic stroke // *Stroke*. 2019. Vol. 50, N 11. P. 3077–3084. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026410
- 51.** Jiang J., Tan C., Zhou W., et al. Plasma C-reactive protein level and outcome of acute ischemic stroke patients treated by intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis // *Eur Neurol*. 2021. Vol. 84, N 3. P. 145–150. doi: 10.1159/000514099
- 52.** Oh B.M. A path to precision medicine: incorporating blood-based biomarkers in stroke rehabilitation // *Ann Rehabil Med*. 2021. Vol. 45, N 5. P. 341–344. doi: 10.5535/arm.21171
- 53.** Zeng L., Liu J., Wang Y., et al. MicroRNA-210 as a novel blood biomarker in acute cerebral ischemia // *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011. Vol. 3, N 4. P. 1265–1272. doi: 10.2741/e330
- 54.** Zhou J., Chen L., Chen B., et al. Increased serum exosomal miR-134 expression in the acute ischemic stroke patients // *BMC Neurol*. 2018. Vol. 18, N 1. P. 198. doi: 10.1186/s12883-018-1196-z
- 55.** Picelli A., Filippetti M., Del Piccolo L., et al. Rehabilitation and biomarkers of stroke recovery: study protocol for a randomized controlled trial // *Front Neurol*. 2021. Vol. 11. P. 618200. doi: 10.3389/fneur.2020.618200

## REFERENCES

- 1.** Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022;17(1):18–29. doi: 10.1177/17474930211065917
- 2.** Herpich F, Rincon F. Management of acute ischemic stroke. *Crit Care Med*. 2020;48(11):1654–1663. doi: 10.1097/CCM.0000000000004597
- 3.** Voznyuk IA, Savello VE, Shumakova TA. Emergency clinical neuroradiology. *Stroke*. Sankt-Peterburg: Foliant; 2016.122 p. (In Russ).
- 4.** Piradov MA, Maksimova MY, Tanashyan MM. Stroke: step-by-step instructions. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 288 p. (In Russ).
- 5.** Kamtchum-Tatuene J, Jickling GC. Blood biomarkers for stroke diagnosis and management. *Neuromolecular Med*. 2019;21(4):344–368. doi: 10.1007/s12017-019-08530-0
- 6.** Dias A, Silva L, Moura J, et al. Fluid biomarkers in stroke: From animal models to clinical care. *Acta Neurol Scand*. 2022;146(4):332–347. doi: 10.1111/ane.13668
- 7.** Dagonnier M, Donnan GA, Davis SM, et al. Acute stroke biomarkers: are we there yet? *Front Neurol*. 2021;12:619721. doi: 10.3389/fneur.2021.619721
- 8.** Monbailliu T, Goossens J, Hachimi-Idrissi S. Blood protein biomarkers as diagnostic tool for ischemic stroke: a systematic review. *Biomark Med*. 2017;11(6):503–512. doi: 10.2217/bmm-2016-0232
- 9.** Saenger AK, Christenson RH. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment. *Clin Chem*. 2010;56(1):21–33. doi: 10.1373/clinchem.2009.133801
- 10.** Wang W, Li DB, Li RY, et al. Diagnosis of hyperacute and acute ischaemic stroke: the potential utility of exosomal MicroRNA-21-5p and MicroRNA-30a-5p. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(5-6):204–212. doi: 10.1159/000488365
- 11.** Dewdney B, Trollope A, Moxon J, et al. Circulating MicroRNAs as biomarkers for acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(3):522–530. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.058
- 12.** Bejleri J, Jirström E, Donovan P, et al. Diagnostic and prognostic circulating MicroRNA in acute stroke: a systematic and bioinformatic analysis of current evidence. *J Stroke*. 2021;23(2):162–182. doi: 10.5853/jos.2020.05085
- 13.** Foerch C, du Mesnil de Rochemont R, Singer O, et al. S100B as a surrogate marker for successful clot lysis in hyperacute middle cerebral artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(3):322–325. doi: 10.1136/jnnp.74.3.322
- 14.** Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T, et al. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1130–1134. doi: 10.1001/archneur.62.7.1130

15. Wiese S, Karus M, Faissner A. Astrocytes as a source for extracellular matrix molecules and cytokines. *Front Pharmacol*. 2012;(3):120. doi: 10.3389/fphar.2012.00120
16. Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature*. 2005; 438(7065):185–192. doi: 10.1038/nature04089
17. Dambinova SA, Bettermann K, Glynn T, et al. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2012;7(7):e42362. doi: 10.1371/journal.pone.0042362
18. Weissman JD, Khunteev GA, Heath R, Dambinova SA. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci*. 2011;300(1-2):97–102. doi: 10.1016/j.jns.2010.09.023
19. Dolmans LS, Rutten FH, Koenen NC, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis of transient ischemic attack: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2019;47(5-6):207–216. doi: 10.1159/000502449
20. Stanca DM, Mărginean IC, Sorițău O, et al. GFAP and antibodies against NMDA receptor subunit NR2 as biomarkers for acute cerebrovascular diseases. *J Cell Mol Med*. 2015;19(9):2253–2261. doi: 10.1111/jcmm.12614
21. Allard L, Burkhard PR, Lescuyer P, et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. *Clin Chem*. 2005;51(11):2043–2051. doi: 10.1373/clinchem.2005.053942
22. Tulantched DS, Min Z, Feng WX. Comparison of plasma PARK7 and NDKA diagnostic value in acute stroke. *Future Sci OA*. 2019;5(5):FS0375. doi: 10.2144/fsoa-2018-0080
23. Mingina T, Zhao M. Role of PARK7 and NDKA in stroke management: a review of PARK7 and NDKA as stroke biomarkers. *Biomark Med*. 2018;12(5):419–425. doi: 10.2217/bmm-2018-0013
24. Menon B, Ramalingam K, Conjeevaram J, Munisumitha K. Role of brain natriuretic peptide as a novel prognostic biomarker in acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016;19(4):462–466. doi: 10.4103/0972-2327.194422
25. Maruyama K, Shiga T, Iijima M, et al. Brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5): 967–972. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.003
26. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C, et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(2):82–94. doi: 10.2174/1568026611313020002
27. Park KY, Ay I, Avery R, et al. New biomarker for acute ischaemic stroke: plasma glycogen phosphorylase isoenzyme BB. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(4):404–409. doi: 10.1136/jnnp-2017-316084
28. Lim WY, Thevarajah TM, Goh BT, Khor SM. Paper microfluidic device for early diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction via quantitative multiplex cardiac biomarker detection. *Biosens Bioelectron*. 2019;(128):176–185. doi: 10.1016/j.bios.2018.12.049
29. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem*. 2003;49(10):1733–1739. doi: 10.1373/49.10.1733
30. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, et al.; BRAIN Study Group. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study. *Stroke*. 2009;40(1):77–85. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516377
31. Wu J, Du K, Lu X. Elevated expressions of serum miR-15a, miR-16, and miR-17-5p are associated with acute ischemic stroke. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21071–21079.
32. Tian C, Li Z, Yang Z, et al. Plasma microRNA-16 is a biomarker for diagnosis, stratification, and prognosis of hyperacute cerebral infarction. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166688. doi: 10.1371/journal.pone.0166688
33. Pujol-Calderón F, Zetterberg H, Portelius E, et al. Prediction of outcome after endovascular embolectomy in anterior circulation stroke using biomarkers. *Transl Stroke Res*. 2022;13(1):65–76. doi: 10.1007/s12975-021-00905-5
34. Foerch C, Singer O, Neumann-Haefelin T, et al. Utility of serum GFAP in monitoring acute MCA territorial infarction. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(Suppl. 4):45.
35. Foerch C, Curdt I, Yan B, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):181–184. doi: 10.1136/jnnp.2005.074823
36. Dvorak F, Haberer I, Sitzer M, Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(1):37–41. doi: 10.1159/000172632
37. Katsanos AH, Makris K, Stefani D, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein in the differential diagnosis of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2017;48(9):2586–2588. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018409
38. Mattila OS, Ashton NJ, Blennow K, et al. Ultra-Early differential diagnosis of acute cerebral ischemia and hemorrhagic stroke by measuring the prehospital release rate of GFAP. *Clin Chem*. 2021;67(10):1361–1372. doi: 10.1093/clinchem/hvab128
39. Pelinka LE, Kroepfl A, Schmidhammer R, et al. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma. *J Trauma*. 2004;57(5):1006–1012. doi: 10.1097/01.ta.0000108998.48026.c3
40. Jung CS, Foerch C, Schänzer A, et al. Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme. *Brain*. 2007;130(Pt 12): 3336–3341. doi: 10.1093/brain/awm263
41. Luger S, Jæger HS, Dixon J, et al. Diagnostic accuracy of glial fibrillary acidic protein and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-11 serum concentrations for differentiating acute intracerebral hemorrhage from ischemic stroke. *Neurocrit Care*. 2020;33(1):39–48. doi: 10.1007/s12028-020-00931-5
42. Leung LY, Chan CP, Leung YK, et al. Comparison of miR-124-3p and miR-16 for early diagnosis of hemorrhagic and ischemic stroke. *Clin Chim Acta*. 2014;(433):139–144. doi: 10.1016/j.cca.2014.03.007
43. Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(1):40–46.
44. Yuan R, Tan S, Wang D, et al. Predictive value of plasma matrix metalloproteinase-9 concentrations for spontaneous haemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke: a cohort study in Chinese patients. *J Clin Neurosci*. 2018;58:108–112. doi: 10.1016/j.jocn.2018.09.014
45. Inzitari D, Giusti B, Nencini P, et al. MMP9 variation after thrombolysis is associated with hemorrhagic transformation of lesion and death. *Stroke*. 2013;44(10):2901–2903. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002274
46. Mechtouff L, Bochaton T, Paccalet A, et al. Matrix metalloproteinase-9 relationship with infarct growth and hemorrhagic transformation in the era of thrombectomy. *Front Neurol*. 2020;(11):473. doi: 10.3389/fneur.2020.00473

- 47.** Krishnamoorthy S, Singh G, Jose KJ, et al. Biomarkers in the prediction of hemorrhagic transformation in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2022;51(2):235–247. doi: 10.1159/000518570
- 48.** Tiedt S, Duerig M, Barro C, et al. Serum neurofilament light: a biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke. *Neurology.* 2018;91(14):e1338–e1347. doi: 10.1212/WNL.0000000000006282
- 49.** Purroy F, Farré-Rodríguez J, Mauri-Capdevila G, et al. Basal IL-6 and S100b levels are associated with infarct volume. *Acta Neurol Scand.* 2021;144(5):517–523. doi: 10.1111/ane.13487
- 50.** Uphaus T, Bittner S, Gröschel S, et al. NfL (Neurofilament Light Chain) levels as a predictive marker for long-term outcome after ischemic stroke. *Stroke.* 2019;50(11):3077–3084. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026410
- 51.** Jiang J, Tan C, Zhou W, et al. Plasma C-reactive protein level and outcome of acute ischemic stroke patients treated by intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neurol.* 2021;84(3):145–150. doi: 10.1159/000514099
- 52.** Oh BM. A path to precision medicine: incorporating blood-based biomarkers in stroke rehabilitation. *Ann Rehabil Med.* 2021;45(5):341–344. doi: 10.5535/arm.21171
- 53.** Zeng L, Liu J, Wang Y, et al. MicroRNA-210 as a novel blood biomarker in acute cerebral ischemia. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011;3(4):1265–1272. doi: 10.2741/e330
- 54.** Zhou J, Chen L, Chen B, et al. Increased serum exosomal miR-134 expression in the acute ischemic stroke patients. *BMC Neurol.* 2018;18(1):198. doi: 10.1186/s12883-018-1196-z
- 55.** Picelli A, Filippetti M, Del Piccolo L, et al. Rehabilitation and biomarkers of stroke recovery: study protocol for a randomized controlled trial. *Front Neurol.* 2021;11:618200. doi: 10.3389/fneur.2020.618200

## ОБ АВТОРАХ

\* **Пономарев Григорий Вячеславович**, к.м.н.;  
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург,  
ул. Льва Толстого, д. 6-8;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6219-8855>;  
eLibrary SPIN: 1143-4227; e-mail: [grigoryponomarev@yandex.ru](mailto:grigoryponomarev@yandex.ru)

**Полякова Александра Викторовна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3091>;  
eLibrary SPIN: 7714-6154; e-mail: [polyakova.alexandra@bk.ru](mailto:polyakova.alexandra@bk.ru)

**Прохорова Мария Викторовна**, м.н.с.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3412-0038>;  
eLibrary SPIN: 9565-1368; e-mail: [airty@mail.ru](mailto:airty@mail.ru)

**Вознюк Игорь Алексеевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>;  
eLibrary SPIN: 3340-2897; e-mail: [voznjouk@yandex.ru](mailto:voznjouk@yandex.ru)

## AUTHORS' INFO

\* **Grigory V. Ponomarev**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 6-8 Leo Tolstoy street, 197022,  
St. Petersburg, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6219-8855>;  
eLibrary SPIN: 1143-4227; e-mail: [grigoryponomarev@yandex.ru](mailto:grigoryponomarev@yandex.ru)

**Alexandra V. Polyakova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3091>;  
eLibrary SPIN: 7714-6154; e-mail: [polyakova.alexandra@bk.ru](mailto:polyakova.alexandra@bk.ru)

**Mariia V. Prokhorova**, Junior Research Associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3412-0038>;  
eLibrary SPIN: 9565-1368; e-mail: [airty@mail.ru](mailto:airty@mail.ru)

**Igor A. Voznjouk**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>;  
eLibrary SPIN: 3340-2897; e-mail: [voznjouk@yandex.ru](mailto:voznjouk@yandex.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author