

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. С. Губейко¹, В. И. Дунай¹, Е. Ф. Радута², А. Г. Шляхтун²

¹ Полесский государственный университет, г. Пинск, Республика Беларусь;

² Институт биологически активных соединений НАН Беларуси,
г. Гродно, Республика Беларусь

Введение. Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии в связи с высокой распространенностью, прогрессирующим течением и ограниченными возможностями ранней диагностики.

Цель. Проанализировать современные данные о наиболее перспективных биохимических маркерах хронической ишемии головного мозга, с фокусом на их диагностическую и прогностическую ценность, а также патогенетическую значимость.

Материалы и методы. Проведен систематический анализ научных публикаций за период 2015–2025 гг. с использованием баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и Cyberleninka.

Результаты. Проведён анализ современных направлений исследований биомаркеров ХИГМ. Выявлен комплекс высокоспецифичных маркеров, отражающих три ключевые патофизиологические оси: нейрональное повреждение, активацию глии и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера. Также систематизированы и охарактеризованы перспективные кандидаты на роль биомаркеров ХИГМ, представляющие интерес для дальнейшей валидации и клинического внедрения.

Заключение. Достигнут значительный прогресс в идентификации биомаркеров хронической ишемии мозга, при этом их стандартизованная валидация и клиническое внедрение остаются приоритетной задачей. Параллельно продолжается поиск новых кандидатов и разработка многоуровневых диагностических панелей для ранней диагностики и персонализированной терапии ХИГМ.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, биомаркеры, нейровоспаление, гематоэнцефалический барьер.

Для цитирования: Биохимические маркеры хронической ишемии головного мозга / А. С. Губейко, В. И. Дунай, Е. Ф. Радута, [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 92–100.

Введение

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии в связи с высокой распространенностью, прогрессирующим течением и ограниченными возможностями ранней и объективной диагностики [1].

В отличие от острых нарушений мозгового кровообращения, ХИГМ представляет собой медленно прогрессирующую дисфункцию, возникающую вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани на фоне длительной церебральной гипоперфузии, ведущих к постепенному нарастанию когнитивных и неврологических расстройств [2, 3].

Основными факторами риска развития ХИГМ являются артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение церебральных артерий, нарушения венозного оттока, диабетическая микроангиопатия, системные васкулиты и гематологические нарушения, ассоциированные с тромбозом.

ХИГМ преимущественно встречается у пациентов пожилого возраста и развивается на фоне длительно существующих факторов риска. Однако в последние годы, на фоне роста распространённости ожирения, гиподинамии и хронического стресса, ХИГМ всё чаще выявляется у лиц среднего возраста. Таким образом, эта проблема выходит за рамки исключительно гериатрической практики, приобретая междисциплинарный характер и обуславливая необходимость в надежных инструментах для своевременного выявления заболевания у разных категорий пациентов.

Современная диагностика ХИГМ основывается на комплексной оценке данных нейровизуализации (МРТ), церебральной гемодинамики и нейропсихологического тестирования [2–4]. При этом окончательный диагноз может быть установлен только при наличии нейровизуализационных признаков ишемии, подтверждении цереброваскулярной патологии и прогрессирующей неврологической дисфункции. Отсутствие любого из перечисленных компонентов обследования лишает

пациента возможности получения точного диагноза и назначения адекватной терапии. Существующий подход является трудоемким и зачастую выявляет уже сформировавшиеся структурные изменения, что ограничивает возможности досимптомной диагностики и раннего начала нейротекторной терапии.

В этой связи поиск надежных лабораторных биомаркеров, объективно отражающих ключевые патогенетические процессы при ХИГМ, приобретает первостепенное значение. Такие биохимические маркеры могут стать инструментом для доклинической диагностики, объективного мониторинга прогрессирования и оценки эффективности терапии при ХИГМ.

Целью настоящего обзора литературы является систематизация и анализ современных данных о наиболее перспективных биохимических маркерах ХИГМ, с фокусом на их диагностическую и прогностическую ценность, а также патогенетическую значимость.

Материалы и методы

Проведён систематический анализ публикаций о молекулярных маркерах хронической ишемии головного мозга, извлечённых из баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и CyberLeninka за период 2015–2025 гг.

Поиск осуществлялся по ключевым словам и их комбинациям, включая «chronic cerebral ischemia», «vascular cognitive impairment», «biomarkers», «neuroinflammation», «angiogenesis», а также их русскоязычные эквиваленты.

В обзор включались оригинальные исследования, обзоры литературы, метаанализы и клинические случаи, содержащие данные о биомаркерах ХИГМ. Исключались работы без доступа к полному тексту, публикации, а также исследования, посвящённые исключительно острым формам нарушения мозгового кровообращения. Первоначально было отобрано 64 публикации, из которых после оценки полноты данных, методологической прозрачности и релевантности теме обзора были включены 16 источников. Критическая оценка проводилась с учётом наличия количественных данных, описания методов биохимического анализа, связи маркеров с клиническими проявлениями ХИГМ и статистической достоверности результатов.

Результаты

Эффективный поиск и валидация биомаркеров любого заболевания, в том числе ХИГМ, зависят от глубокого понимания его патогенеза, который является фундаментом, определяющим стратеги-

ческие направления для идентификации объективных молекулярных индикаторов.

Формирование патологических изменений при ХИГМ происходит по мере разворачивания взаимосвязанных событий, начиная с глобальных физиологических сдвигов в кровоснабжении мозга и заканчивая стойкими метаболическими и структурными повреждениями на клеточном и молекулярном уровнях [5].

Патогенетические основы для поиска биомаркеров ХИГМ

ХИГМ развивается вследствие длительной церебральной гипоперфузии, обусловленной макро- и микроангиопатиями. Стенозирующие процессы в магистральных артериях (атеросклероз, кальциноз) и диффузное поражение мелких сосудов (гипертоническая артериопатия, микроангиопатии) приводят к критическому снижению мозгового кровотока [6–9]. Эти сосудистые изменения лежат в основе каскада взаимосвязанных клеточно-молекулярных нарушений, которые и формируют мишени для поиска потенциальных биомаркеров [10].

Ключевым патогенетическим звеном ХИГМ является нейрональное повреждение, инициируемое энергетическим дефицитом. Снижение синтеза АТФ нарушает работу ионных насосов, приводя к деполяризации мембран, массивному выбросу глутамата и эксайтотоксичности. Неконтролируемый вход ионов Ca^{2+} активирует протеазы (кальпаины), липазы и нуклеазы, запуская механизмы программируемой клеточной гибели (апоптоз, пироптоз, ферроптоз) [11–13]. Этот процесс усугубляется окислительным стрессом и митохондриальной дисфункцией, что делает маркеры нейронального и аксонального повреждения (такие как белки цитоскелета и рецепторы) перспективными для диагностики.

Дисфункция нейронов неизбежно вовлекает в патологический процесс клетки глии. Астроциты, находясь в состоянии хронического реактивного глиоза, утрачивают свои буферные и трофические функции, способствуя хронизации нейровоспаления [4]. Олигодендроциты становятся мишенью для эксайтотоксичности и окислительного стресса, что приводит к их гибели, демиелинизации и нарушению проведения нервных импульсов [12, 14]. Активация микроглии по провоспалительному фенотипу М1 с выбросом цитокинов (ФНО- α , IL-1 β , IL-6 и др.) формирует порочный круг самоподдерживающегося нейровоспаления [15]. Учитывая это, маркеры глиальной активации и воспаления отражают важнейший компонент патофизиологии ХИГМ и могут использоваться в диагностических целях.

Хроническая гипоперфузия и воспалительные медиаторы вызывают структурно-функциональные нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Ремоделирование плотных контактов эндотелия и дисфункция перицитов повышают проницаемость ГЭБ. Это позволяет потенциально нейротоксичным компонентам плазмы и иммунным клеткам проникать в паренхиму мозга, усугубляя повреждение [16]. Маркеры дисфункции ГЭБ и протеолитической активности (например, матриксные металлопротеиназы) являются индикаторами этого критического процесса.

Таким образом, патогенез ХИГМ представляет собой интегративный каскад, включающий нейрональное повреждение, глиальную активацию, демиелинизацию, нейровоспаление и дисфункцию ГЭБ. Эти процессы сопровождаются высвобождением в межклеточное пространство специфических белков, метаболитов и антигенов, которые могут диффундировать в ликвор и, преодолевая ГЭБ, поступать в системный кровоток. Именно корреляция уровней этих веществ в плазме с их содержанием в ЦНС делает их перспективными объектами для лабораторной диагностики, позволяя получить объективное отражение активности ключевых патологических процессов в мозге.

Ключевые биомаркеры хронического ишемического повреждения нервной ткани

Проведенный анализ литературы позволил систематизировать ключевые биомаркеры ХИГМ в соответствии с их клеточным происхождением и вовлеченностью в основные патогенетические процессы.

В представленных ниже разделах детально рассматриваются нейрональные, глиальные и маркеры повреждения ГЭБ и воспаления, представляющие наибольший диагностический и прогностический интерес.

Нейрон-специфические маркеры в диагностике ХИГМ

Повреждение нейронов и аксонов является центральным звеном патогенеза ХИГМ, что обуславливает диагностическую значимость биомаркеров нейронального происхождения. Наиболее перспективными из них считаются белки цитоскелета, компоненты миелиновых оболочек и фрагменты рецепторов, а также аутоантитела к этим антигенам [17].

Легкая цепь нейрофиламентов (NfL), являясь основным структурным компонентом аксонов, высвобождается в ликвор и периферическую кровь при нейроаксональном повреждении. Хотя

NfL считается неспецифическим маркером, он демонстрирует высокую дифференциальную диагностическую ценность. Исследования подтверждают его диагностическую значимость при дифференциальной диагностике ишемической микроангиопатии и нейродегенеративных заболеваний ($AUC = 0,83$) [18]. Важно, что уровень NfL в плазме коррелирует с данными нейровизуализации: выраженностью гиперинтенсивности белого вещества и количеством лакунарных очагов, а также прогрессированием ишемии [19].

Таким образом, NfL представляет собой ценный инструмент для объективной оценки тяжести и динамики нейроаксонального повреждения при ХИГМ.

Основной белок миелина (ОБМ) – ключевой белок миелиновой оболочки, стабилизирующий ее структуру и обеспечивающий связь цитоскелета с мембраной [20]. При демиелинизации, характерной для ХИГМ, концентрация ОБМ повышается в ликворе и сыворотке крови. Показана тесная связь уровней ОБМ с выраженностью лейкоареоза по данным МРТ. Его диагностическая эффективность ($AUC = 0,8761$) превосходит другой известный маркер – нейрон-специфическую енолазу [21]. Дополнительную информацию предоставляет определение аутоантител к ОБМ, уровень которых также повышается у пациентов с ХИГМ, отражая активность процессов демиелинизации [22]. Это делает ОБМ и аутоантитела к нему перспективными маркерами для оценки повреждения белого вещества при ХИГМ [22].

Особый интерес представляет группа маркеров, связанных с эксайтотоксичностью. *NR2-пептид* представляет собой фрагмент NR2-субъединицы NMDA-рецептора, который образуется при его кальпаин-опосредованном расщеплении в условиях хронической ишемии [23]. Эти фрагменты, преодолевая ГЭБ, индуцируют продукцию аутоантител.

Клинические исследования, представленные в систематическом обзоре [24], демонстрируют высокие диагностические характеристики NR2-маркеров. Чувствительность и специфичность определения как самого NR2-пептида, так и аутоантител к нему, в исследованиях с участием пациентов с ХИГМ превышают 90%. Особую ценность представляет выявленная зависимость концентрации аутоантител от стадии ХИГМ. На I стадии показатели обычно остаются в референсных пределах, при переходе ко II стадии регистрируется значимое повышение уровня аутоантител, тогда как на III стадии наблюдается снижение их концентрации. Авторы связывают это с развитием выраженных атрофических процессов в церебральных

структурах и общим угасанием иммунного ответа у пациентов с далеко зашедшей патологией [24].

Это позволяет рассматривать аутоантитела к NR2-пептиду не только как диагностический, но и как прогностический маркер для стратификации стадии заболевания и мониторинга его прогрессирования.

Сывороточные маркеры хронической ишемии глиального происхождения

Реакция глиальных клеток на хроническую ишемию представляет собой значимый компонент патогенеза ХИГМ. Маркеры астроцитарной активации и повреждения являются ценными индикаторами как самого патологического процесса, так и эффективности проводимых вмешательств.

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) – структурный белок промежуточных филаментов астроцитов, обеспечивающий их структурную целостность и функциональную активность [4]. При ХИГМ наблюдается астроцитарный глиоз, характеризующийся увеличением экспрессии GFAP. Уровень аутоантител к GFAP у пациентов с ХИГМ достоверно превышает показатели здоровых лиц, но остается ниже, чем при остром инсульте, что отражает менее выраженное разрушение глиальных структур при хроническом процессе [5].

Особый интерес представляют данные о корреляции уровней GFAP с цереброваскулярной реактивностью. Исследования показывают, что после стентирования сонной артерии концентрации GFAP и S100B в сыворотке демонстрируют отрицательную корреляцию с улучшением гемодинамических параметров, регистрируемых методом транскраниальной доплерографии [25]. Таким образом, умеренное повышение уровня аутоантител к GFAP отражает хроническую астроцитарную активацию, в то время как значительный рост может свидетельствовать о неблагоприятной динамике – трансформации в острое состояние или появлении новых ишемических очагов.

Белок S100B относится к семейству кальций-связывающих белков и экспрессируется преимущественно в астроцитах, хотя может продуцироваться и вне ЦНС, в частности в адипоцитах [26]. Несмотря на внецеребральные источники, его определение сохраняет диагностическую ценность в контексте оценки церебральных нарушений. Как отмечалось выше, уровень S100B демонстрирует обратную зависимость от улучшения церебральной гемодинамики после реваскуляризирующих вмешательств [25]. Это позволяет рас-

сматривать комбинацию GFAP и S100B в качестве перспективного инструмента для мониторинга эффективности восстановления мозгового кровотока, особенно при использовании в комплексе с методами нейровизуализации.

Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера при ХИГМ

Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) является ранним и значимым звеном патогенеза ХИГМ. Наиболее изученными маркерами этого процесса выступают матриксные металлопротеиназы (ММП), повышенные уровни которых в сыворотке крови и ликворе ассоциированы с развитием когнитивной дисфункции [27].

Матриксная металлопротеиназа-2 (ММП-2, желатиназа А) – цинк-зависимая эндопептидаза, играющая ключевую роль в ремоделировании внеклеточного матрикса [27]. Характерно, что этот фермент демонстрирует специфическую активацию именно при хронической церебральной гипоперфузии, в отличие от острых ишемических повреждений.

Экспериментальные данные на грызунах в модели двусторонней окклюзии сонных артерий (BCAS) демонстрируют резкое возрастание активности ММП-2 в 11,4 раза. Параллельно отмечается увеличение повреждения белого вещества в 3 раза и проницаемости ГЭБ в 4 раза, что подтверждает прямую связь между активностью ММП-2, демиелинизацией и нарушением барьерной функции [28].

Клинические исследования подтверждают диагностическую ценность ММП-2. В работе с участием 144 пациентов с церебральной микроангиопатией выявлена корреляция уровней ММП-2, ММП-9 и TIMP-1 с выраженностью изменений белого вещества по шкале Fazekas. При этом концентрации ММП-2 и его ингибитора TIMP-1 были ассоциированы с общим объемом гиперинтенсивных очагов [27].

Особый интерес представляют результаты клинического исследования Erhardt с соавт., где определение уровня ММП-2 в ликворе в комбинации с оценкой содержания N-ацетиласпартата (по данным 1H-ЯМР) и проницаемости ГЭБ (по МРТ) позволило достоверно диагностировать подкорковую атеросклеротическую энцефалопатию. Двухлетнее наблюдение подтвердило высокую предсказательную точность этого диагностического алгоритма [29].

Таким образом, ММП-2 представляет собой не только специфический маркер дисфункции ГЭБ при ХИГМ, но и потенциальную терапевтическую

мишень для коррекции нарушений гематоэнцефалического барьера.

Новые стратегии в поиске биомаркеров ХИГМ: от системных метаболитов до омикс-технологий

Помимо маркеров, отражающих повреждение конкретных клеточных популяций, перспективу представляют биомаркеры, характеризующие системные эффекты ХИГМ, а также подходы, основанные на высокопроизводительных технологиях. К ним относятся маркеры оксидативного стресса и нейропластичности, а также комплексные протеомные и микроРНК-профили, открывающие путь к персонализированной диагностике.

Биомаркеры системного метаболического стресса и компенсации

Ишемически-модифицированный альбумин (ИМА) представляет собой структурно измененную форму сывороточного альбумина со сниженной способностью связывать ионы металлов вследствие окислительной модификации N-концевого участка молекулы [30]. При ХИГМ уровень ИМА в сыворотке крови повышается приблизительно на 18% по сравнению с контролем, что отражает активацию системного оксидативного стресса. ROC-анализ демонстрирует высокую чувствительность (83,6%) при умеренной специфичности (62,1%), что определяет его ценность как скринингового биомаркера. Однако отсутствие корреляции с выраженностью гипоперфузии ограничивает его применение для стратификации тяжести ишемии [31].

Таким образом, ИМА представляет значительный интерес для раннего выявления ХИГМ, но требует комбинации с другими маркерами для комплексной диагностической оценки.

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) – ключевой регулятор нейрональной пластичности и процессов клеточной регенерации в ЦНС [32]. Исследования свидетельствуют о значительном снижении уровня BDNF у пациентов с ХИГМ, что отражает состояние нейротрофической недостаточности.

Характерно, что BDNF обладает исключительно высокой специфичностью (93,1%) при относительно низкой чувствительности (41,8%), что определяет его роль как подтверждающего, а не скринингового маркера [31, 32].

Комбинация BDNF с высокочувствительными маркерами, такими как ИМА, вероятно, позволит создать сбалансированную диагностическую панель, компенсирующую ограничения отдельных показателей.

Протеомные профили сыворотки как маркер при ХИГМ

Протеомный анализ крови с использованием высокоразрешающей масс-спектрометрии открывает новые возможности для комплексной оценки ХИГМ [33]. Пилотное исследование Kaysheva A.L. с соавт. выявило увеличение на 60% количества идентифицируемых белков в плазме пациентов с ХИГМ по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о системном характере патологического процесса. Сформированный диагностический профиль включает 44 белка, из которых 13 демонстрируют статистически значимое увеличение, а 31 белок идентифицирован исключительно у пациентов с ишемией.

Среди наиболее значимых выделяются несколько функциональных групп, в частности, апо-липопротеины (APOE, APOA2, APOA4, APOA1) с увеличением уровней в 3,3-5,58 раз, белки системы свертывания (HRG, SERPINC1, VTN, SERPIND1) и острой фазы воспаления (SERPINA1, ORM1), а также компоненты системы комплемента (C5, C9, C1R) [33].

Следует подчеркнуть, что выявленные изменения протеомного профиля крови пациентов с ХИГМ отражают наличие системной вазопатии и метаболического стресса. В целом, полученные данные являются предварительными и требуют независимой валидации на более репрезентативных когортах, прежде чем указанные белки смогут рассматриваться как потенциальные биомаркеры ХИГМ. Валидация выявленного белкового профиля по отдельным белкам может привести к созданию простой и эффективной системы ранней диагностики и мониторинга ХИГМ на основе ИФА или ИХЛА.

Сывороточные микроРНК как биомаркеры патогенеза ХИГМ

Исследования последних лет все чаще указывают на ключевую роль микроРНК в патогенезе ХИГМ, что открывает перспективы для их использования в качестве диагностических и прогностических биомаркеров. Молекулы микроРНК демонстрируют высокий потенциал благодаря своей стабильности в биологических жидкостях, в частности в плазме крови в составе экзосом, и активному участию в регуляции фундаментальных процессов, лежащих в основе ХИГМ: нейровоспаления, повреждения белого вещества, окислительного стресса и дисфункции гематоэнцефалического барьера.

Как показывают исследования, специфические профили микроРНК тесно ассоциированы с ключевыми проявлениями ХИГМ. Например, в работе

Zhang J. с соавт. показано, что уровень экзосомальной miR-124-3p в плазме достоверно повышен у пациентов с ХИГМ и демонстрирует сильную отрицательную корреляцию с церебральным кровотоком в ишемизированных зонах. Это позволяет рассматривать miR-124-3p в качестве независимого диагностического маркера и предиктора риска развития ХИГМ [34].

Исследование Zhu Y. с колл. обнаружило, что уровень miR-218 в сыворотке повышен у пациентов с ишемическим повреждением белого вещества, а его экспрессия коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений и уровнем воспалительных факторов [35]. Подавление miR-218 в экспериментальной модели снижало уровень нейровоспаления и повреждение белого вещества, улучшало когнитивные функции, что указывает на ее прямую роль в патогенезе через таргетинг гена SOCS3 и модуляцию пути SOCS3/STAT3 в микроглие.

Патогенетическая значимость микроРНК при ХИГМ выходит за рамки простой ассоциации, поскольку они интегрированы в сложные регуляторные сети, контролируемые нейроиммунные взаимодействия. Биоинформатический анализ, проведенный Zhao M. с соавт., позволил идентифицировать miR-216b-5p как ключевую иммунорегуляторную микроРНК, нацеленную на ген RASGRP1, который участвует в передаче сигналов Т-клеточного рецептора и пути Ras/MAPK. Предполагается, что ось miR-216b-5p/RASGRP1 может быть новой иммунорегуляторной мишенью при ХИГМ [36].

Более того, исследование Jiang W.R. с соавт. подчеркивает, что в патогенез ХИГМ вовлечены целые сети конкурирующих эндогенных РНК (ceRNA), где циркулярные РНК могут «захватывать» микроРНК, тем самым влияя на экспрессию их генов-мишеней, многие из которых связаны с иммунными и воспалительными путями. Это свидетельствует о том, что дисрегуляция специфических микроРНК является важным компонентом общего нарушения экспрессии генов, управляю-

щего нейровоспалением и когнитивной дисфункцией при ХИГМ [37].

Таким образом, накопленные данные позволяют рассматривать микроРНК (такие как miR-124-3p, miR-218, miR-216b-5p) в качестве высокоинформативных и многофункциональных биомаркеров ХИГМ. Они не только отражают тяжесть гипоперфузии и структурного повреждения мозга, но и непосредственно участвуют в регуляции ключевых патогенетических механизмов, в первую очередь нейровоспаления. Дальнейшее изучение их роли и регуляторных сетей открывает путь к разработке новых стратегий диагностики, прогнозирования и патогенетической терапии ХИГМ.

Заключение

Проведенный анализ подтверждает, что наиболее перспективными для ближайшего внедрения в клиническую практику являются биомаркеры нейроаксонального повреждения (NfL) и демиелинизации (ОБМ), обладающие высокой корреляцией с данными нейровизуализации. Маркеры глиальной активации (GFAP) и дисфункции ГЭБ (MMP-2) важны для оценки патогенетических механизмов и эффективности терапии при ХИГМ.

Продолжается активный поиск новых биомаркеров ХИГМ, что подчеркивает сохраняющуюся потребность в совершенствовании диагностики, в том числе ее дифференциального компонента. Перспективы связаны с разработкой комплексных диагностических панелей, интегрирующих маркеры структурного повреждения (нейрональные, глиальные), показатели системного метаболического стресса (IMA) и нейропластичности (BDNF), а также инновационные протеомные и микроРНК-профили.

Такой многоуровневый подход в будущем позволит не только выявлять ХИГМ на доклинической стадии, но и определять индивидуальные патогенетические особенности для подбора персонализированной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Список цитированных источников

1. Chronic ischemia of the brain: morphological aspects and drug therapy / O. V. Zaratyants, A. L. Vertkin, A. L. Kebina, A. V. Nosova // *Opinion Leader*. – 2019. – Vol. 10, № 28. – P. 16–22.
2. Чуканова, Е. И. Хроническая ишемия мозга – междисциплинарная проблема / Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова, С. Д. Багманян // *Терапия*. – 2021. – № 5. – С. 149–156. doi: 10.18565/therapy.2021.5.149-156.
3. Усманова, Д. Д. Участие нейротрофического белка S100 и основного белка миелина в патогенезе развития хронической ишемии мозга / Д. Д. Усманова, Ё. Н. Маджидова

- ва // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2017. – № 1. – С. 60–63. doi: 10.20333/2500136-2017-1-60-63.
4. Amalia, L. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): neuroinflammation biomarker in acute ischemic stroke / L. Amalia // *J. Inflamm. Res.* – 2021. – Vol. 14. – P. 7501–7506. doi: 10.2147/JIR.S342097.
5. Chronic cerebral hypoperfusion: An undefined, relevant entity / A. Ciacciarelli, G. Sette, F. Giubilei, F. Orzi // *J Clin Neurosci.* – 2020. – Vol. 73. – P. 8–12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.01.026.
6. Anatomical variations of the circle of Willis and their prevalence, with a focus on the posterior communicating artery: a

- literature review and meta-analysis / J. D. Jones, P. Castanho, P. Bazira, K. Sanders // *Clinical Anatomy*. – 2021. – Vol. 34, № 7. – P. 978–990. doi: 10.1002/ca.23662.
7. Gunnal, S. A. Anatomical variations of the circulus arteriosus in cadaveric human brains / S. A. Gunnal, M. S. Farooqui, R. N. Wabale // *Neurology Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – Art. 687281. doi: 10.1155/2014/687281.
8. Hypertension and cerebral small vessel disease: a review of the pathophysiology, progression, and prevention / A. Osman [et al.] // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17, № 9. – Art. e92760. doi: 10.7759/cureus.92760.
9. A vessel for change: endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease / S. Quick, J. Moss, R. M. Rajani, A. Williams // *Trends in Neurosciences*. – 2021. – Vol. 44, № 4. – P. 289–305. doi: 10.1016/j.tins.2020.11.003.
10. Frontal white matter hyperintensities, clasmotodendrosis and gliovascular abnormalities in ageing and post-stroke dementia / A. Chen, R. O. Akinyemi, Y. Hase [et al.] // *Brain*. – 2016. – Vol. 139, Pt 1. – P. 242–258. doi: 10.1093/brain/awv328.
11. Oxidative stress and chronic cerebral hypoperfusion: an overview from preclinical rodent models / S. Kimura, M. Iwata, H. Takase [et al.] // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2025. – Vol. 45, № 3. – P. 381–395. doi: 10.1177/0271678X241305899.
12. What type of cell death occurs in chronic cerebral hypoperfusion? A review focusing on pyroptosis and its potential therapeutic implications / Y. He, X. Chen, M. Wu [et al.] // *Front. Cell. Neurosci.* – 2023. – Vol. 17. – Art. 1073511. doi: 10.3389/fncel.2023.1073511.
13. Effect of ferroptosis on chronic cerebral hypoperfusion in vascular dementia / P. Fu, Y. Chen, M. Wu [et al.] // *Experimental Neurology*. – 2023. – Vol. 370. – Art. 114538. doi: 10.1016/j.expneurol.2023.114538.
14. Joutel, A. Pathogenesis of white matter changes in cerebral small vessel diseases: beyond vessel-intrinsic mechanisms / A. Joutel, H. Chabriat // *Clin. Sci.* – 2017. – Vol. 131, № 8. – P. 635–651. doi: 10.1042/CS20160380.
15. Microglial morphological changes and activation in chronic cerebral hypoperfusion are suppressed by lipid peroxidation inhibitor, methyl dopa / R. Hagimori, M. Abe, R. Ueno [et al.] // *J. Neurochem.* – 2025. – Vol. 169, № 11. – Art. e70287. doi: 10.1111/jnc.70287.
16. Blood-brain barrier dysfunction and the potential mechanisms in chronic cerebral hypoperfusion induced cognitive impairment / W. Xu, Q. Bai, Q. Dong [et al.] // *Front. Cell. Neurosci.* – 2022. – Vol. 16. – Art. 870674. doi: 10.3389/fncel.2022.870674.
17. Blood-based biomarkers of cerebral small vessel disease / L. Y. Wu, Y. L. Chai, I. K. Cheah [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2024. – Vol. 95. – Art. 102247. doi: 10.1016/j.arr.2024.102247.
18. Serum neurofilament light chain levels are related to small vessel disease burden / M. Duering, M. J. Konieczny, S. Tiedt [et al.] // *J. Stroke*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 228–238. doi: 10.5853/jos.2017.02565.
19. Association of plasma neurofilament light with small vessel disease burden in nondemented elderly: a longitudinal study / Y. Qu, C. C. Tan, X. N. Shen [et al.] // *Stroke*. – 2021. – Vol. 52, № 3. – P. 896–904. doi: 10.1161/STROKEA-HA.120.030302.
20. Trafimovich, Y. Myelin basic protein: unlocking the key to brain function / Y. Trafimovich // *World J. Neurosci.* – 2025. – Vol. 15, № 4. – P. 1–6.
21. Myelin basic protein and occludin may be the biomarkers to diagnose leukoaraiosis and cognitive dysfunction / Y. Chen, H. Li, J. Lin [et al.] // *Sci. Rep.* – 2025. – Vol. 15, № 1. – Art. 31547. doi: 10.1038/s41598-025-17617-7.
22. Fu, Y. Emerging role of immunity in cerebral small vessel disease / Y. Fu, Y. Yan // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 67. doi: 10.3389/fimmu.2018.00067.
23. Serum reactive antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor NR2 subunit—could they act as potential biomarkers? / M. S. Hadjiagapiou, G. Krashias, C. Christodoulou [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 22. – Art. 16170. doi: 10.3390/ijms242216170.
24. Глутаматные биомаркеры в комплексной диагностике острой и хронической ишемии головного мозга / Г. В. Пономарев, И. А. Вознюк, М. А. Идзуми, А. А. Скоромец // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 15–22. doi: 10.25692/ACEN.2020.4.2.
25. Serum glial fibrillary acidic protein and S100 calcium-binding protein B correlates cerebral vessel reactivity following carotid artery stenting / X. Yuan, L. Guo, J. Wang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – Art. 16366. doi: 10.1038/s41598-021-95867-x.
26. Synergistic effects of plasma S100B and MRI measures of cerebrovascular disease on cognition in older adults / C. Pappas, C. E. Bauer, V. Zachariou [et al.] // *Geroscience*. – 2025. – Vol. 47, № 3. – P. 3131–3146. doi: 10.1007/s11357-024-01498-1.
27. Correlation between matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and white matter hyperintensities in patients with cerebral small vessel disease based on cranial magnetic resonance 3D imaging / B. L. Luo, S. P. He, Y. F. Zhang [et al.] // *Magn Reson Imaging*. – 2024. – Vol. 113. – Art. 110213. doi: 10.1016/j.mri.2024.110213.
28. Protection of blood-brain barrier as a potential mechanism for enriched environments to improve cognitive impairment caused by chronic cerebral hypoperfusion / C. Qu, L. Xu, J. Shen [et al.] // *Behav. Brain. Res.* – 2020. – Vol. 379. – Art. 112385. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112385.
29. Biomarkers identify the Binswanger type of vascular cognitive impairment / E. B. Erhardt, J. C. Pesko, J. Prestopnik [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2018. – Vol. 39, № 8. – P. 1602–1612. doi: 10.1177/0271678X18762655.
30. Human albumin and its modifications in emergency medicine / E. G. Sorokina, V. P. Reutov, O. V. Karaseva [et al.] // *Russian Pediatric Journal*. – 2025. – Vol. 28, № 2. – P. 134–140. doi: 10.46563/1560-9561-2025-28-2-134-140.
31. Peripheral blood diagnostic markers of chronic cerebral hypoperfusion / Q. Zhang, X. Zhang, J. Zhang, N. Yu // *Am. J. Transl. Res.* – 2024. – Vol. 16, № 7. – P. 2973–2981.
32. Colucci-D'Amato, L. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer / L. Colucci-D'Amato, L. Speranza, F. Volpicelli // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 20. – Art. 7777. doi: 10.3390/ijms21207777.
33. Relative abundance of proteins in blood plasma samples from patients with chronic cerebral ischemia / A. L. Kaysheva, A. T. Kopylov, E. A. Ponomarenko [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* – 2018. – Vol. 64, № 3. – P. 440–448. doi: 10.1007/s12031-018-1040-3.
34. Predictive value of plasma exosomal miR-124-3p for the risk of chronic cerebral hypoperfusion / J. Zhang, X. Zhang, Q. Zhang [et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2023. – Vol. 62, № 10. – P. 1194–1199. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20230510-00247.
35. Suppression of miR-218 promotes SOCS3 expression to alleviate cognitive impairment and white matter injury after chronic cerebral hypoperfusion / Y. Zhu, J. Tong, J. Jiang [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 2025. – Vol. 40, № 3. – Art. 147. doi: 10.1007/s11011-025-01572-3.

36. Prediction of immunotherapy targets for chronic cerebral hypoperfusion by bioinformatics method / M. Zhao, Y. Xue, Q. Tian [et al.] // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. – 2025. – Vol. 42, № 2. – P. 382–388. doi: 10.7507/1001-5515.202409037.
37. A circRNA ceRNA network involved in cognitive dysfunction after chronic cerebral hypoperfusion / W. R. Jiang, Y. M. Zhou, W. Wu [et al.] // *Aging*. – 2024. – Vol. 16, № 2. – P. 1161–1181. doi: 10.18632/aging.205387.

References

- 1 Zaratyants OV, Vertkin AL, Kebina AL, Nosova AV. Chronic ischemia of the brain: morphological aspects and drug therapy. *Opinion Leader*. 2019;10(28):16-22.
- 2 Chukanova EI, Chukanova AS, Bagmanyany SD. Hronicheskaia ishemija mozga – mezhdisciplinarnaja problema [Chronic cerebral ischemia – an interdisciplinary problem]. *Terapiia [Therapy]*. 2021;(5):149-56. (Russian) doi: 10.18565/therapy.2021.5.149-156.
- 3 Usmanova DD, Madzhidova EN. Uchastie nejrotroficheskogo belka S100 i osnovnogo belka mielina v patogeneze razvitiia hronicheskoj ishemii mozga [The role of neurotrophic protein S100 and myelin basic protein in the pathogenesis of chronic cerebral ischemia]. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie [Siberian Medical Review]*. 2017;(1):60-3. (Russian) doi: 10.20333/2500136-2017-1-60-63.
- 4 Amalia L. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): neuroinflammation biomarker in acute ischemic stroke. *J Inflamm Res*. 2021;14:7501-6. doi: 10.2147/JIR.S342097.
- 5 Ciacciarelli A, Sette G, Giubilei F, Orzi F. Chronic cerebral hypoperfusion: An undefined, relevant entity. *J Clin Neurosci*. 2020;73:8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.01.026.
- 6 Jones JD, Castanho P, Bazira P, Sanders K. Anatomical variations of the circle of Willis and their prevalence, with a focus on the posterior communicating artery: A literature review and meta-analysis. *Clin Anat*. 2021;34(7):978-90. doi: 10.1002/ca.23662.
- 7 Gunnal SA, Farooqui MS, Wabale RN. Anatomical variations of the circulus arteriosus in cadaveric human brains. *Neurol Res Int*. 2014;2014:687281. doi: 10.1155/2014/687281.
- 8 Osman A, Kanaan A, Azeroual S, Abubakr M, Jwayyed J, Bhutta R. Hypertension and cerebral small vessel disease: a review of the pathophysiology, progression, and prevention. *Cureus*. 2025;17(9):e92760. doi: 10.7759/cureus.92760.
- 9 Quick S, Moss J, Rajani RM, Williams A. A vessel for change: endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease. *Trends Neurosci*. 2021;44(4):289-305. doi: 10.1016/j.tins.2020.11.003.
- 10 Chen A, Akinyemi RO, Hase Y, Firbank MJ, Ndung'u MN, Foster V, et al. Frontal white matter hyperintensities, clasmotodendrosis and gliovascular abnormalities in ageing and post-stroke dementia. *Brain*. 2016;139(Pt 1):242-58. doi: 10.1093/brain/awv328.
- 11 Kimura S, Iwata M, Takase H, Lo EH, Arai K. Oxidative stress and chronic cerebral hypoperfusion: An overview from preclinical rodent models. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2025;45(3):381-95. doi: 10.1177/0271678X241305899.
- 12 He Y, Chen X, Wu M, Hou X, Zhou Z. What type of cell death occurs in chronic cerebral hypoperfusion? A review focusing on pyroptosis and its potential therapeutic implications. *Front Cell Neurosci*. 2023;17:1073511. doi: 10.3389/fncel.2023.1073511.
- 13 Fu P, Chen Y, Wu M, Bao B, Yin X, Chen Z, et al. Effect of ferroptosis on chronic cerebral hypoperfusion in vascular dementia. *Exp Neurol*. 2023;370:114538. doi: 10.1016/j.expneurol.2023.114538.
- 14 Joutel A, Chabriat H. Pathogenesis of white matter changes in cerebral small vessel diseases: beyond vessel-intrinsic mechanisms. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(8):635-51. doi: 10.1042/CS20160380.
- 15 Hagimori R, Abe M, Ueno R, Ko S, Yamasaki R, Isobe N, et al. Microglial morphological changes and activation in chronic cerebral hypoperfusion are suppressed by lipid peroxidation inhibitor, methyl dopa. *J Neurochem*. 2025;169(11):e70287. doi: 10.1111/jnc.70287.
- 16 Xu W, Bai Q, Dong Q, Guo M, Cui M. Blood-brain barrier dysfunction and the potential mechanisms in chronic cerebral hypoperfusion induced cognitive impairment. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:870674. doi: 10.3389/fncel.2022.870674.
- 17 Wu LY, Chai YL, Cheah IK, Chia RSL, Hilal S, Arumugam TV, et al. Blood-based biomarkers of cerebral small vessel disease. *Ageing Res Rev*. 2024;95:102247. doi: 10.1016/j.arr.2024.102247.
- 18 Duering M, Konieczny MJ, Tiedt S, Baykara E, Tuladhar AM, Leijssen EV, et al. Serum neurofilament light chain levels are related to small vessel disease burden. *J Stroke*. 2018;20(2):228-38. doi: 10.5853/jos.2017.02565.
- 19 Qu Y, Tan CC, Shen XN, Li HQ, Cui M, Tan L, et al. Association of plasma neurofilament light with small vessel disease burden in nondemented elderly: a longitudinal study. *Stroke*. 2021;52(3):896-904. doi: 10.1161/STROKEA-HA.120.030302.
- 20 Trafimovich Y. Myelin basic protein: unlocking the key to brain function. *World J Neurosci*. 2025;15(4):1-6.
- 21 Chen Y, Li H, Lin J, Huang H, Cao Y, Zhou H. Myelin basic protein and occludin may be the biomarkers to diagnose leukoaraiosis and cognitive dysfunction. *Sci Rep*. 2025;15(1):31547. doi: 10.1038/s41598-025-17617-7.
- 22 Fu Y, Yan Y. Emerging Role of Immunity in Cerebral Small Vessel Disease. *Front Immunol*. 2018;9:67. doi: 10.3389/fimmu.2018.00067.
- 23 Hadjiagapiou MS, Krashias G, Christodoulou C, et al. Serum reactive antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor NR2 subunit – could they act as potential biomarkers? *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16170. doi: 10.3390/ijms242216170.
- 24 Ponomarev GV, Voznyuk IA, Izumi MA, Skoromets AA. Glutamatergic biomarkers v kompleksnoj diagnostike ostroj i hronicheskoj ishemii golovnogo mozga [Glutamate biomarkers in the complex diagnosis of acute and chronic cerebral ischemia]. *Annaly klinicheskoi i jeksperimental'noj nevrologii [Annals of clinical and experimental neurology]*. 2020;14(4):15-22. (Russian) doi: 10.25692/ACEN.2020.4.2.
- 25 Yuan X, Guo L, Wang J, Wang D, Yang S, Guo F. Serum glial fibrillary acidic protein and S100 calcium-binding protein B correlates cerebral vessel reactivity following carotid artery stenting. *Sci Rep*. 2021;11(1):16366. doi: 10.1038/s41598-021-95867-x.
- 26 Pappas C, Bauer CE, Zachariou V, Libecap TJ, Rodolpho B, Sudduth TL, et al. Synergistic effects of plasma S100B and MRI measures of cerebrovascular disease on cognition in older adults. *Geroscience*. 2025;47(3):3131-46. doi: 10.1007/s11357-024-01498-1.
- 27 Luo BL, He SP, Zhang YF, et al. Correlation between matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and white matter hyperintensities in patients with cerebral small vessel disease based on cranial magnetic resonance 3D imaging. *Magn Reson Imaging*. 2024;113:110213. doi: 10.1016/j.mri.2024.110213.
- 28 Qu C, Xu L, Shen J, Li Y, Qu C, Song H, et al. Protection of blood-brain barrier as a potential mechanism for enriched

- environments to improve cognitive impairment caused by chronic cerebral hypoperfusion. *Behav Brain Res.* 2020;379:112385. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112385.
- 29 Erhardt EB, Pesko JC, Prestopnik J, et al. Biomarkers identify the Binswanger type of vascular cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;39(8):1602-12. doi: 10.1177/0271678X18762655.
 - 30 Sorokina EG, Reutov VP, Karaseva OV, et al. Human albumin and its modifications in emergency medicine. *Russian Pediatric Journal.* 2025;28(2):134-40. doi: 10.46563/1560-9561-2025-28-2-134-140.
 - 31 Zhang Q, Zhang X, Zhang J, Yu N. Peripheral blood diagnostic markers of chronic cerebral hypoperfusion. *Am J Transl Res.* 2024;16(7):2973-81.
 - 32 Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7777. doi: 10.3390/ijms21207777.
 - 33 Kaysheva AL, Kopylov AT, Ponomarenko EA, et al. Relative abundance of proteins in blood plasma samples from patients with chronic cerebral ischemia. *J Mol Neurosci.* 2018;64(3):440-8. doi: 10.1007/s12031-018-1040-3.
 - 34 Zhang J, Zhang X, Zhang Q, Cheng XD, Wang LR, Jia LJ, et al. Predictive value of plasma exosomal miR-124-3p for the risk of chronic cerebral hypoperfusion. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2023;62(10):1194-9. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20230510-00247.
 - 35 Zhu Y, Tong J, Jiang J, Shi K, Xie J, Zhu Y, et al. Suppression of miR-218 promotes SOCS3 expression to alleviate cognitive impairment and white matter injury after chronic cerebral hypoperfusion. *Metab Brain Dis.* 2025;40(3):147. doi: 10.1007/s11011-025-01572-3.
 - 36 Zhao M, Xue Y, Tian Q, Yang H, Jiang Q, Yu M, et al. [Prediction of immunotherapy targets for chronic cerebral hypoperfusion by bioinformatics method]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2025;42(2):382-8. Chinese. doi: 10.7507/1001-5515.202409037.
 - 37 Jiang WR, Zhou YM, Wu W, Yang LJ, Wu Y, Zhang XY, et al. A circRNA ceRNA network involved in cognitive dysfunction after chronic cerebral hypoperfusion. *Aging (Albany NY).* 2024;16(2):1161-81. doi: 10.18632/aging.205387.

BIOCHEMICAL MARKERS OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

A. S. Gubeyko¹, V. I. Dunai¹, A. F. Raduta², A. H. Shlyahun²

¹ Polessky State University, Pinsk, Republic of Belarus

² Institute of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

Background. Chronic cerebral ischemia (CCI) remains one of the most pressing issues in modern neurology due to its high prevalence, progressive course, and limited opportunities for early diagnosis.

Objective. To review current data on the most promising biochemical biomarkers of chronic cerebral ischemia, with particular attention to their diagnostic and prognostic performance and pathogenetic significance.

Materials and methods. A systematic analysis of scientific publications from 2015 to 2025 was conducted using the PubMed, Scopus, Web of Science, and Cyberleninka databases.

Results. An analysis of current research directions on biomarkers for CCI was performed. A panel of highly specific biomarkers delineating three principal pathophysiological domains – neuronal injury, glial activation, and blood–brain barrier disruption – was identified. Promising candidate markers for CCI, prioritized for further validation and potential clinical implementation, have been systematically catalogued and characterized.

Conclusion. Comprehensive biomarker analysis enhances the diagnostic accuracy of CCI. A promising direction is the development of multicomponent diagnostic panels for early disease detection and personalized therapeutic approaches.

Keywords: chronic cerebral ischemia, biomarkers, neuroinflammation, blood-brain barrier.

For citation: Gubeyko AS, Dunai VI, Raduta AF, Shlyahun AH. Biochemical markers of chronic cerebral ischemia. *Biochemistry and molecular biology.* 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 92–100 (in Russian).

Поступила 30.07.2025