

# БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

A. С. Губейко<sup>1</sup>, В. И. Дунай<sup>1</sup>, Е. Ф. Радута<sup>2</sup>, А. Г. Шляхтун<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Полесский государственный университет, г. Пинск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> 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 микроangiопатия, системные васкулиты и гематологические нарушения, ассоциированные с тромбогенезом.

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 заболеваний 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 нейропротекторной 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 до-клинической 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 маркёрах 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 острый формам нарушения мозгового кровообращения. Первоначально было отобрано 64 публикаций, 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 развертывания 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  $\text{Ca}^{2+}$  активирует протеазы (кальпанины), липазы и нуклеазы, запуская механизмы программируемой клеточной гибели (апоптоз, пироптоз, ферроптоз) [11–13]. Этот процесс усиливается окислительным стрессом и митохондриальной дисфункцией, что делает маркеры нейронального и аксонального повреждения (такие как белки цитоскелета и рецепторов) 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 M1 с выбросом цитокинов (ФНО- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 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: выраженной 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 выраженной 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 экскайтотоксичностью. NR2-пептид представляет собой фрагмент NR2-субъединицы NMDA-рецептора, который образуется при его кальциевом-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 фибрillлярный кислый белок (GFAP)* – структурный белок промежуточных филементов 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 допплерографии [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-

матривать 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 (ММР), повышенные уровни которых в сыворотке крови и ликворе ассоциированы с развитием когнитивной дисфункции [27].

*Матриксная металлопротеиназа-2* (ММР-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 ММР-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 ММР-2, демиелинизацией и нарушением барьевой функции [28].

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

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

Таким образом, ММР-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 миРНК-профили, открывающие путь к персонализированной диагностике.

#### **Биомаркеры системного метаболического стресса и компенсации**

*Ишемически-модифицированный альбумин* (IMA) представляет собой структурно измененную форму сывороточного альбумина со сниженной способностью связывать ионы металлов вследствие окислительной модификации N-концевого участка молекулы [30]. При ХИГМ уровень IMA 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, IMA 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 IMA, 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, апоплопротеины (APOE, APOA2, APOA4, APOL1) 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 миРНК как биомаркеры патогенеза ХИГМ**

Исследования последних лет все чаще указывают на ключевую роль миРНК в патогенезе ХИГМ, что открывает перспективы для их использования в качестве диагностических и прогностических биомаркеров. Молекулы миРНК 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: нейровоспаление, повреждения белого вещества, окислительного стресса и дисфункции гематоэнцефалического барьера.

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

Zhang J. с соавт. показано, что уровень экзосомальной miR-124-3р в плазме достоверно повышен у пациентов с ХИГМ и демонстрирует сильную отрицательную корреляцию с церебральным кровотоком в ишемизированных зонах. Это позволяет рассматривать miR-124-3р 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 микроглии.

Патогенетическая значимость микроРНК при ХИГМ выходит за рамки простой ассоциации, поскольку они интегрированы в сложные регуляторные сети, контролирующие нейроиммунные взаимодействия. Биоинформационический анализ, проведенный Zhao M. с соавт., позволил идентифицировать miR-216b-5р 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-5р/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-124-3р, miR-218, miR-216b-5р) в качестве высоконформативных 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 (ММР-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 // 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, clasmadendrosis 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, methyldopa / 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/STROKEAHA.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, Bagmalyan SD. Hronicheskaja ishemija mozga – mezhdisciplinarnaja problema [Chronic cerebral ischemia – an interdisciplinary problem]. *Tera-piia [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 razvitiya hronicheskoy ishemii mozga [The role of neurotrophic protein S100 and myelin basic protein in the pathogenesis of chronic cerebral ischemia]. *Sibirskoe Meditsinskoje 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, clasmadendrosis 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, methyldopa. *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, Leijesen 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/STROKEAHA.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. Glutamatniye biomarkery v kompleksnoj diagnostike ostroj i hronicheskoy ishemii golovnogo mozga [Glutamate biomarkers in the complex diagnosis of acute and chronic cerebral ischemia]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'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. Gubeyko<sup>1</sup>, V. I. Dunai<sup>1</sup>, A. F. Raduta<sup>2</sup>, A. H. Shlyahutun<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Polessky State University, Pinsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup> *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, Shlyahutun 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*