

УДК 616-831-005.8 : 615.015 : 616-037

А.С. ГУБЕЙКО

аспирант¹

В.И. ДУНАЙ, канд. биол. наук, доцент¹

¹Полесский государственный университет,
г. Пинск, Республика Беларусь

Статья поступила 2.04.2026 г.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В настоящем обзоре обобщены и систематизированы результаты исследований за последние 25 лет, посвященные биохимическим маркерам ишемии головного мозга и их роли в патогенезе ишемического повреждения. За этот период существенно углубилось понимание молекулярных механизмов ишемического повреждения, что позволило выделить широкий спектр маркеров, отражающих энергетический дефицит, оксидативный и нитрозативный стресс, воспалительную активацию, нарушение структурной целостности нейронов и глии, а также дисфункцию гематоэнцефалического барьера. Эти биомолекулы рассматриваются как ключевые индикаторы тяжести ишемического поражения, динамики вторичных повреждающих каскадов и потенциала к восстановлению нейрональных сетей.

Особое внимание уделяется маркерам, связанным с митохондриальной дисфункцией, активацией NO-эргической системы, нарушением ионного гомеостаза и усилением воспалительных реакций, поскольку именно они демонстрируют высокую прогностическую значимость в отношении клинических исходов. Систематизация данных о биомаркерах ишемии головного мозга, полученных в период с 2002 по 2025 год, позволяет глубже раскрыть механизмы патогенеза, повысить точность ранней диагностики, усовершенствовать стратификацию пациентов и оптимизацию мониторинга эффективности терапевтических вмешательств. Представленные данные подтверждают, что биохимические маркеры являются важным инструментом для оценки течения ишемического процесса и разработки персонализированных лечебных стратегий, направленных на улучшение долгосрочных неврологических результатов.

Ключевые слова: ишемия мозга, биохимические маркеры, предикторы.

GUBEYKO A.S., Graduate Student¹

DUNAI V.I., PhD in Biol. Sc., Associate Professor¹

¹Polessky State University, Pinsk, Republic of Belarus

BIOCHEMICAL MARKERS OF CEREBRAL ISCHEMIA

This review summarizes and systemizes the findings of studies published over the past 25 years focusing on biochemical markers of cerebral ischemia and their role in the pathogenesis of ischemic injury. Throughout this period, the understanding of the molecular mechanisms underlying ischemic damage has significantly deepened, enabling the identification of a broad spectrum of markers that reflect energy deficit, oxidative and nitrosative stress, inflammatory activation, structural impairment of neurons and glia, as well as blood-brain barrier dysfunction. These biomolecules are considered key indicators of the severity of ischemic injury, the dynamics of secondary damaging cascades, and the recovery potential of neuronal networks.

Particular attention is paid to markers associated with mitochondrial dysfunction, nitric oxide (NO)-ergic system activation, disrupted ion homeostasis, and enhanced inflammatory responses, as these specific

indicators demonstrate high prognostic value regarding clinical outcomes. Systematizing the data on cerebral ischemia biomarkers gathered between 2002 and 2025 provides deeper insights into pathogenic mechanisms, increases the accuracy of early diagnosis, improves patient stratification, and optimizes the monitoring of therapeutic intervention efficacy. The presented data confirm that biochemical markers serve as an essential tool for evaluating the progression of the ischemic process and developing personalized treatment strategies aimed at improving long-term neurological outcomes.

Keywords: *cerebral ischemia, biochemical markers, predictors.*

Введение. Ишемия мозга представляет собой одно из наиболее значимых патологических состояний в неврологии, характеризующееся снижением кровоснабжения мозговой ткани и последующим энергетическим дефицитом [1, 2]. Этот процесс запускает каскад биохимических изменений, включая окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и нарушение метаболизма нейромедиаторов, что приводит к повреждению нейронов и глиальных клеток [2-4]. В последние годы особое внимание уделяется изучению маркеров ишемии, позволяющих раннюю диагностику и мониторинг тяжести повреждения мозга [4]. Среди наиболее перспективных биомаркеров выделяют S100B, GFAP, UCH-L1, а также микроРНК (miR-145, miR-210, miR-107), которые отражают степень нейронального и глиального повреждения [5-7]. Кроме того, изучение метаболических изменений, таких как уровень оксида азота (NO), глутамата и продуктов окислительного стресса, предоставляет дополнительные возможности для разработки целевых нейропротекторных стратегий [8, 9].

Цель работы – обобщить информацию о биомаркерах, используемых для диагностики и прогноза ишемического повреждения мозга.

Материалы и методы. Систематический анализ научных публикаций за период 2002–2025 гг. проведен с использованием баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, ResearchGate Business Solutions и Cyberleninka. Поиск выполнялся по ключевым словам и их комбинациям (cerebral ischemia, biochemical markers, oxidative stress, nitrosative stress, S100B, GFAP, NSE, UCH-L1) и соответствующим русскоязычным терминам, что обеспечило широкий охват исследовательского материала. В обзор включались оригинальные экспериментальные и клинические работы, а также литературные обзоры, содержащие количественные данные

о биохимических маркерах ишемического повреждения мозга, их диагностической или прогностической значимости. Первоначально было отобрано 85 публикаций, из которых были включены 46 источников. Критическая оценка проводилась на основе последовательного анализа методологической корректности и прозрачности исследований, включая оценку дизайна, адекватности выборки, воспроизводимости и валидности применённых лабораторных методов, статистической обработки, полноты представления данных о биохимических маркерах и соответствия полученных результатов заявленным целям

Нейрон-специфические маркеры

Нейрон-специфическая энлаза (NSE)

NSE служит биомаркером повреждения нейронов, поскольку его высвобождение во внеклеточную среду происходит при гибели нервных клеток или разрушении миелина [10, 11]. Согласно исследованиям Ли Чжао, Селтик К. и их коллег, при гибели нейронов NSE высвобождается в спинномозговую жидкость и кровь из ишемизированных или некротических клеток, затем проходит через нарушенный гематоэнцефалический барьер и попадает в кровь, что делает его доступным для лабораторного определения [12].

Повышенный уровень NSE в крови и спинномозговой жидкости коррелирует с выраженностью повреждения нервных клеток головного мозга: чем значительнее повреждение, тем выше уровень NSE в крови [10, 11]. Это позволяет использовать его в качестве надёжного биомаркера для диагностики ишемического поражения мозга и оценки степени повреждения.

Исследование Каннингем Э. и её коллег показало, что уровень NSE в сыворотке крови у пациентов с ишемическим инсультом был значительно выше, чем у пациентов с геморрагическим инсультом, что указывает на его дифференциально-диагностическую значимость. Максимальные концентрации

NSE наблюдались через 48–96 часов после начала ишемии. Кроме того, авторами было установлено, что уровень NSE коррелирует с тяжестью повреждений головного мозга, что подтверждает его прогностическую ценность как предиктора неврологического исхода [13].

Таким образом, NSE является высокочувствительным биомаркером нейронального повреждения при ишемии головного мозга, отражающим степень поражения нервной ткани и позволяющим прогнозировать тяжесть течения заболевания. Однако его присутствие в эритроцитах и тромбоцитах требует учёта возможного гемолиза при интерпретации результатов, а также комбинации с другими биомаркерами для повышения специфичности диагностики.

Основной белок миелина (MBP)

Нарушение метаболизма MBP связано с демиелинизацией и повреждением белого вещества мозга, что позволяет рассматривать его в качестве биомаркера структурной целостности миелина при ишемическом повреждении [14, 15].

Исследования Тюренкова И.Н. и других ученых показывают, что у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения уровень MBP в сыворотке крови повышается, что коррелирует с прогнозом ишемического повреждения мозга [16]. Таким образом, MBP может служить прогностическим биомаркером, отражающим степень демиелинизации и позволяющим оценивать риск развития стойкого неврологического дефицита.

Согласно исследованию Ли Чжао и его коллег, в головном мозге интактных взрослых крыс отмечается низкая базальная экспрессия мРНК MBP. На ранних стадиях ишемического повреждения уровень мРНК MBP ниже контрольных значений, однако к 7-м суткам этот показатель начинает прогрессивно возрастать, существенно превышая показатели контроля [17]. В работе Инчжу Чэнь и его коллег показано, что содержание самого белка MBP резко снижается на 2-е и 4-е сутки ишемии, однако частично восстанавливается к 7-му дню и возвращается к контрольным значениям через 2 недели [18]. Данная динамика подтверждает, что ишемическое повреждение белого вещества головного мозга носит транзиторный характер, а патологические изменения развиваются гетерох-

ронно на разных стадиях процесса. Это позволяет использовать MBP как биомаркер для мониторинга динамики демиелинизации и ремиелинизации, а также для прогнозирования сроков и полноты восстановления функций белого вещества.

Таким образом, MBP является перспективным биомаркером повреждения миелина при ишемии головного мозга, отражающим как острую демиелинизацию, так и последующие процессы репарации. Его определение в сыворотке крови может служить предиктором тяжести поражения белого вещества и отдалённых неврологических исходов, однако требует дальнейшего изучения для стандартизации и валидации в клинической практике.

Убиквитинкарбокси-концевая гидролаза L1 (UCH-L1)

В условиях ишемического повреждения нарушение целостности нейрональных мембран сопровождается высвобождением UCH-L1 во внеклеточное пространство, что делает его доступным для определения в сыворотке крови [13, 19].

Исследования Кралевица И. и его коллег показывают, что уровень UCH-L1 повышается в сыворотке крови у пациентов с ишемическим повреждением мозга, что позволяет рассматривать его в качестве биомаркера нейронального повреждения [20]. При этом показано, что повышенные уровни UCH-L1 (в комбинации с GFAP) позволяют дифференцировать окклюзию крупных и мелких сосудов, что имеет прогностическое значение для выбора терапевтической стратегии и оценки риска неблагоприятного исхода [19, 20].

Однако в отличие от GFAP, который является более специфичным для глиального повреждения, UCH-L1 экспрессируется не только в нейронах центральной нервной системы, но и в периферических тканях, поэтому его специфичность для поражений ЦНС остается предметом дальнейшего изучения. Несмотря на это, высокая чувствительность UCH-L1 к нейрональному повреждению и его корреляция с тяжестью ишемического инсульта делают этот белок перспективным биомаркером для оценки объёма поражения и прогнозирования неврологических исходов, особенно в сочетании с другими маркерами, такими как GFAP и NSE.

Глиальные маркеры

S100β

S100B представляет собой кальций-связывающий пептид, преимущественно экспрессируемый астроцитами в центральной нервной системе как в физиологических условиях, так и при различных неврологических заболеваниях. Помимо ЦНС, он также обнаруживается в адипоцитах, хондроцитах, клетках Лангерганса эпидермиса и клетках меланомы [21]. В здоровом мозге взрослого человека белок S100B выполняет трофическую функцию, стимулируя удлинение нейритов и нейропластичность, а также участвует в регуляции внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} , контроле воспалительных процессов и защите от окислительного повреждения [22]. Однако при ишемическом повреждении его избыточная продукция ассоциируется с патологическими процессами, что позволяет рассматривать S100B в качестве биомаркера глиальной активации и воспалительного повреждения.

Согласно исследованиям Т. Мори и его коллег, воспалительные процессы в клетках головного мозга при ишемии связаны с ускоренной активацией глии под влиянием S100B в перинфарктной области, что способствует усугублению повреждения тканей [23, 24, 25]. Авторы показали, что у мышей с гиперэкспрессией S100B наблюдается положительная корреляция между реактивным глиозом вдоль границы ишемического повреждения и отсроченным расширением зоны поражения, тогда как у контрольных животных эта взаимосвязь не выявлена [25]. Данный факт подтверждает прогностическую значимость S100B как биомаркера, отражающего степень реактивного глиоза и позволяющего предсказывать динамику расширения зоны ишемического повреждения.

Таким образом, S100B является перспективным биомаркером активации астроцитов и нейровоспаления при ишемии головного мозга, а его уровень в крови может служить предиктором прогрессирования ишемического поражения и неблагоприятного исхода. Однако ввиду экспрессии S100B за пределами ЦНС его специфичность к церебральной ишемии ограничена, что требует комплексной интерпретации с другими биомаркерами.

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)

При ишемическом повреждении происходит нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что способствует диффузии GFAP в спинномозговую жидкость, а затем его попаданию в кровоток, что делает его доступным для лабораторного анализа [26].

Исследование Вундерлих М.Т. и его коллег показало, что концентрация GFAP в крови начинает повышаться примерно через 12 часов после начала ишемического инсульта и достигает максимума через 48 часов. Ученые также обнаружили, что транзиторная ишемия головного мозга не вызывает повышения GFAP, если не происходит ишемическая гибель клеток и некроз [6]. Следовательно, GFAP можно использовать в качестве биомаркера необратимого некротического повреждения.

Исследования Амалии Л. и её коллег показали, что степень разрушения тканей мозга напрямую коррелирует с концентрацией GFAP в сыворотке крови, что подтверждает его прогностическую значимость как предиктора объёма инфаркта и тяжести неврологического дефицита [27].

Хаусман Р. обнаружил, что GFAP может присутствовать в посмертных образцах мозга как у людей, так и у грызунов при ишемии, что подтверждает его роль в диагностике необратимого повреждения нервных клеток даже в терминальных состояниях [6].

Таким образом, GFAP является биомаркером, верифицирующим необратимое некротическое повреждение астроцитов. Однако он остаётся диагностически «слепым» в первые часы от начала патологического процесса ввиду латентного периода около 12 часов, что исключает его применение в экстренной и неотложной медицинской помощи для ранней диагностики. Вместе с тем высокая прогностическая ценность GFAP в отношении объёма поражения и исхода заболевания делает его ценным инструментом для мониторинга течения ишемического инсульта в подострой фазе и оценки эффективности нейропротективной терапии.

Маркеры окислительного стресса

Азотистые соединения (NO, пероксинитрит)

Оксид азота (NO) является важнейшей сигнальной молекулой, участвующей в регуляции церебральной гемодинамики, нейрона-

льной передачи и воспалительных реакций, а его метаболиты в крови и тканях рассматриваются как биомаркеры нитрозативного стресса при ишемии головного мозга. NO синтезируется ферментативным путём из L-аргинина под действием NO-синтаз (NOS): нейрональной (nNOS), индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS), а также неферментативным путем восстановления нитритов [28, 29].

Исследования Т. Мацуи и Т. Асано демонстрируют сложную временную динамику активации NOS-изоформ, которая имеет прогностическое значение для оценки тяжести ишемического повреждения. Ученые показали, что на ранних стадиях ишемии активируется eNOS, способствуя вазодилатации и нейропротекции, тогда как iNOS начинает экспрессироваться через 4–24 часа после окклюзии, проявляя нейротоксические свойства. Концентрация NO в поражённом полушарии достоверно повышается через 15–30 минут и повторно через 3–4 часа после окклюзии, а также отмечается дополнительный рост после реперфузии. Таким образом, ранний выброс NO является биомаркером защитного ответа, тогда как длительная активация iNOS и связанное с ней повышение уровня NO в крови могут служить биомаркером воспалительного повреждения и предиктором ухудшения тканевой деструкции [30].

Данные Х. Моро и его коллег свидетельствуют о том, что чрезмерная активация nNOS и iNOS является ключевым звеном постишемического повреждения. На ранних стадиях преимущественно активируется nNOS, обуславливая избыточную продукцию NO, что запускает каскад нейротоксических эффектов: оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию и апоптоз. На поздних этапах индуцируется iNOS, усиливая нитрозативный стресс и деструкцию тканей. Оценка активности этих изоформ и уровня NO в крови может рассматриваться как биомаркер стадии и тяжести ишемического процесса [31].

При избыточной продукции NO возникает аберрантное S-нитрозилирование – неселективная модификация тиольных групп белков, приводящая к мисфолдингу, агрегации макромолекул, нарушению транскрипции и нейрональной дегенерации [9]. Образование S-нитрозилированных белков в крови может

служить биомаркером нитрозативного повреждения и предиктором необратимой нейродегенерации.

Особую биомаркерную значимость имеет пероксинитрит (ONOO^-), образующийся при взаимодействии NO с супероксидом O_2^- . Этот высокореакционный метаболит легко проникает через липидные мембраны, инициирует перекисное окисление и нитрацию тирозиновых остатков, нарушая клеточную сигнализацию [9]. Пероксинитрит активирует матриксные металлопротеиназы, разрушает плотные межклеточные контакты и дестабилизирует гематоэнцефалический барьер [31]. Кроме того, он инактивирует аконитазу и супероксиддисмутазу (SOD), усиливая оксидативный стресс и способствуя NO-зависимому апоптозу [9]. Таким образом, определение уровня пероксинитрита и его метаболитов в крови может служить биомаркером нарушения целостности ГЭБ и предиктором прогрессирования ишемического повреждения.

Таким образом, NO, его метаболиты, активность NOS-изоформ и уровень пероксинитрита представляют собой перспективные биомаркеры ишемического повреждения головного мозга, отражающие различные стадии нитрозативного стресса, степень воспалительной активации и тяжесть структурных нарушений, однако их клиническое применение требует дальнейшей стандартизации методов измерения и валидации в широких клинических исследованиях.

Супероксиддисмутаза

SOD является перспективным прогностическим биомаркером, отражающим антиоксидантный потенциал мозга и его способность противостоять ишемическому повреждению. Определение уровня SOD1 и SOD2 в крови позволяет оценить редокс-статус организма и прогнозировать течение постишемического периода [32].

Высокий уровень SOD1 ассоциирован с благоприятным исходом и рассматривается как биомаркер резистентности к ишемии. Однако в условиях избыточной продукции оксида азота, характерной для ишемии и реперфузии, NO-опосредованное S-нитрозилирование белок-дисульфидизомеразы приводит к агрегации SOD1 и утрате его ферментативной активности. Снижение активности SOD1 или появле-

ние его агрегированных форм в крови служит ранним биомаркером нитрозативного стресса и предиктором прогрессирования нейродегенеративных процессов [33, 34].

Снижение активности SOD2 при гипергликемии является биомаркером, поскольку SOD2 представляет собой основной митохондриальный антиоксидантный фермент, нейтрализующий супероксид-анион, избыточная продукция которого возрастает в условиях повышенного уровня глюкозы. Потеря активности SOD2 приводит к усилению оксидативного стресса, повреждению митохондриальной ДНК и подавлению аутофагии, что усугубляет ишемическое повреждение мозга [36].

В отличие от GFAP, который появляется в крови лишь через 12–48 часов и отражает необратимый некроз астроцитов, SOD позволяет оценивать антиоксидантный статус на более ранних этапах, что делает его ценным биомаркером для раннего прогнозирования исхода и мониторинга оксидативно-нитрозативного дисбаланса [35].

Глутатион (GSH)

GSH представляет собой биомаркер оксидативного стресса, отражающий состояние антиоксидантной защиты нейронов при ишемии головного мозга. Хигаши Й. с коллегами показали, что нейрональный глутатион играет ключевую роль в защите нейронов от повреждения, снижая окислительный стресс в гиппокампе [37].

Ко Дж. И. и его коллеги установили, что ишемически-индуцированное снижение GSH способствует дополнительному увеличению продукции активных форм кислорода и нарушению гомеостаза цинка, что усугубляет вторичное повреждение тканей [37, 38].

В работе Д. Э. Брагина и его коллег показано, что концентрация GSH в тканях головного мозга изменяется в зависимости от зоны ишемического поражения: в ишемическом ядре она значительно снижается, тогда как в зоне пенумбры, напротив, возрастает. При этом авторами выявлены дифференциальные изменения в разных клеточных популяциях: в нейронах пенумбры концентрация GSH существенно повышается, тогда как в астроцитах наблюдается умеренное снижение [38].

Таким образом, мониторинг уровня GSH в биологических жидкостях может служить биомаркером жизнеспособности нейронов в

зоне ишемической пенумбры и предиктором эффективности эндогенных антиоксидантных механизмов.

МикроРНК (miRNA)

Исследования показывают, что уровень микроРНК в плазме крови закономерно изменяется как у пациентов с ишемическим инсультом, так и на экспериментальных моделях церебральной ишемии [12].

К. С. Ган и его коллег выявили значительное повышение экспрессии циркулирующей miRNA-145 у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с контрольной группой, что подтверждает её роль в сосудистых изменениях и позволяет рассматривать её как биомаркер эндотелиальной дисфункции [44].

Исследование Оуяна И.-Б. показало, что уровень miRNA-210 в крови пациентов с ишемией головного мозга был значительно ниже, особенно на 7-й и 14-й день после начала заболевания [45].

Чжунбао Ян с коллегами установили, что уровень miR-107 повышен как в тканях мозга, так и в плазме крови пациентов с острым ишемическим инсультом. При этом концентрация miRNA-107 в плазме резко увеличивалась параллельно с ростом уровня глутамата, что свидетельствует о её участии в механизмах эксайтотоксичности и позволяет рассматривать её как биомаркер нейронального повреждения [46].

Заключение. Изучение биохимических маркеров ишемии мозга – перспективное направление в диагностике и прогнозировании неврологических нарушений. Маркеры, включая S100B, GFAP, UCH-L1 и микроРНК (miRNA-145, miRNA -210, miRNA-107), позволяют оценить степень нейронального и глиального повреждения, а также разрабатывать стратегии нейропротекции. Понимание механизмов окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и дисрегуляции NO-сигналинга открывает новые терапевтические подходы, включая антиоксиданты, регуляторы микроРНК и метаболическую коррекцию. Интеграция экспериментальных и клинических данных способствует ранней диагностике и персонализированной терапии, повышая эффективность лечения и снижая риск тяжелых последствий.

Список использованных источников

1. Girnar, G.A. Cerebral ischemic stroke and different approaches for treatment of stroke / G.A. Girnar, H.S. Mahajan // *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2021. – Vol. 7, № 134 – P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00289-1>.
2. Maksimovich, N. Ye. Changes in the pool of amino acids during cerebral ischemia. Review. / N. Ye. Maksimovich, E.I Bon // *Clinical Trials and Clinical Research*. – 2024. – Vol. 3., №2 – P.1–17. DOI:10.31661/gmj.v12i.2993.
3. Sun, B. Short review on advances in early diagnosis and treatment of ischemic stroke / B. Sun, Z. Wang // *Galen Medical Journal*. – 2023. – Vol. 12. – P.1–13. DOI: 10.31661/gmj.v12i0.2993.
4. Saini, V. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions / V. Saini, L. Guada, D.R. Yavagal // *Neurology*. – 2021. – Vol. 16, № 97. – P.6–16. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012781.
5. Белок S100 β , мозговой натрийуретический пептид и интерлейкины как биомаркеры прогноза исходов при черепно-мозговой травме. / Л.М. Ценципер, Н.В. Дрягина, М.В Румянцева [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2019. – № 4. – С. 50–54.
6. Post-mortem serum concentrations of GFAP correlate with agony time but do not indicate a primary cerebral cause of death / B. Breitling, R. Brunkhorst, M. Verhoff, C. Foerch // *PLOS ONE*. – 2018. – Vol. 13, No. 10. – P. 1–11. DOI: 10.1371/journal.pone.0205323.
7. Peng, J.-J. Peripheral blood mirnas as a potential biomarker for ischemic stroke / J.-J. Peng, X.-J. Luo, J. Peng // *Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics*. – 2014. – Vol. 2, No. 9. – P. 2–3.
8. Baranovicova, E. Glutamate/GABA/glutamine ratios in intact and ischemia reperfusion challenged rat brain subregions, the effect of ischemic preconditioning / E. Baranovicova, D. Kalenska, J. Lehotsky // *Metabolic Brain Disease*. – 2025. – Vol. 40.– P. 1–11. DOI: 10.1007/s11011-024-01511-8.
9. Wierońska, J.M. Nitric oxide-dependent pathways as critical factors in the consequences and recovery after brain ischemic hypoxia / J.M. Wierońska, P. Cieřlik, L. Kalinowski // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, No. 8. – P. 1–10. DOI: 10.3390/biom11081097.
10. Baidya, O.P. Role of serum neuron specific enolase in differentiating the side of brain lesion in acute ischemic stroke / O.P. Baidya, S. Tiwari, K. Usman // *International Journal of Biomedical Research*. – 2015. – Vol. 6, No. 8. – P. 570–573. DOI:10.7439/ijbr.v6i8.2389.
11. Прогностическое значение исследования нейронспецифической енолазы у пациентов с ишемическим инсультом. / А.С. Куракина, Т.Н. Семенова, Е.В. Гузанова [и др.] // *Современные технологии в медицине*. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 68–73.
12. The Neuroprotective effect of picoside II and its best therapeutic dose and time window in cerebral ischemic injury in rats / L. Zhao, X. Li, Y. Guo [et al.] // *Journal of Behavioral and Brain Science*. – 2013. – Vol. 3, No. 5. – P. 385–392. DOI: 10.1186/1471-2202-15-25.
13. Biochemical changes in the injured brain / S. Sahu, D.S. Nag, A. Swain, D.P. Samaddar // *World Journal of Biological Chemistry*. – 2017. – Vol. 8, No. 1. – P. 21–31. DOI: 10.4331/wjbc.v8.i1.21.
14. Trafimovich, Y. Myelin basic protein: unlocking the key to brain function / Y. Trafimovich // *World Journal of Neuroscience*. – 2025. – Т. 15, № 4. – P. 1–6.
15. High phenylalanine concentrations induce demyelination and microglial activation in mouse cerebellar organotypic slices / O. Thau-Zuchman, P.N. Pallier, P.J.M. Savelkoul[et al.] // *Frontiers in Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – P. 1–17. DOI: 10.3389/fnins.2022.926023.
16. Ишемия головного мозга на фоне подавления и активации иммунитета / И.Н. Тюренков, Б.Ю. Гумилевский, И.С. Филина [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2015. – Т. 115, № 9. – С. 23–29.
17. Chu, M. Focal cerebral ischemia activates neurovascular restorative dynamics in mouse brain / M. Chu, X. Hu, S. Lu [et al.] // *Frontiers in Bioscience*. – 2011. – №4. – P. 1926–1936. DOI: 10.2741/e513.
18. Cerebral white matter injury and damage to myelin sheath following whole-brain ischemia / Y. Chen, Q. Yi, G. Liu [et al.] // *Brain*

- Research. – 2013. – Vol. 1495. – P. 11–17. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.12.006.
19. Can serum GFAP and UCH-L1 replace ct in assessing acute ischemic stroke severity? / I. Kraljević, M. Marinović Guić, K. Dolić [et al.] // *Life*. – 2025. – Vol. 15, No. 3. – P. 1–11. DOI: 10.3390/life15030495.
20. The importance of increased serum GFAP and UCH-L1 levels in distinguishing large vessel from small vessel occlusion in acute ischemic stroke / I. Kraljević, S. Sablić, M. Marinović Guić [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12. – P. 1–9. DOI: 10.3390/biomedicines12030608.
21. The association between serum S100 β levels and prognosis in acute stroke patients after intravenous thrombolysis: a multicenter prospective cohort study / Y. Qu, H. Jin, R. Abuduxukuer, S. Qi [et al.] // *BMC Medicine*. – 2024. – Vol. 22. – P. 1–8. DOI: 10.1186/s12916-024-03517-6.
22. The S100B protein: a multifaceted pathogenic factor more than a biomarker / F. Michetti, M.E. Clementi, R. Di Liddo, F. Valeriani [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – P. 1–12. DOI: 10.3390/ijms24119605.
23. Белок S100 β , мозговой натрийуретический пептид и интерлейкины как биомаркеры прогноза исходов при черепно-мозговой травме. / Л.М. Ценципер, Н.В. Дрягина, М.В. Румянцева [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2019. – № 4. – С. 50–54.
24. Accelerated glial reactivity to stroke in aged rats correlates with reduced functional recovery / I. Badan, B. Buchhold, A. Hamm [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2003. – Vol. 23, No. 7. – P. 845–854. DOI: 10.1097/01.WCB.0000071883.63724.A7.
25. Mori, T. Targeting S100B in cerebral ischemia and in alzheimer's disease / T. Mori, T. Asano, T. Town // *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–11.
26. Serum GFAP levels correlate with astrocyte reactivity, post-mortem brain atrophy and neurofibrillary tangles / P. Sánchez-Juan, E. Valeriano-Lorenzo, A. Ruiz-González [et al.] // *Brain*. – 2024. – Vol. 147, No. 5. – P. 1667–1679. DOI: 10.1093/brain/awae035.
27. Amalia, L. Glial fibrillary acidic protein (gfap): neuroinflammation biomarker in acute ischemic stroke / L. Amalia // *Journal of Inflammation Research*. – 2021. – Vol. 14. – P. 7501–7506. DOI: 10.2147/JIR.S342097.
28. Гуманова, Н.Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I) / Н.Г. Гуманова // *Профилактическая медицина*. – 2021. – Т. 24, № 9. – С. 102–109.
29. Inhibiting sphingosine 1-phosphate receptor subtype 3 attenuates brain damage during ischemia-reperfusion injury by regulating nNOS/NO and oxidative stress / X. Fan, H. Chen, C. Xu [et al.] // *Frontiers in Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – P. 1–10. DOI: 10.3389/fnins.2022.838621.
30. Matsui, T. Role of nitric oxide in ischemic brain damage / T. Matsui, T. Asano // *Molecular Biology and Brain Ischemia*. – 2002. – P. 129–150.
31. Targeting reactive nitrogen species: a promising therapeutic strategy for cerebral ischemia-reperfusion injury / X.-M. Chen, H.-S. Chen, M.-J. Xu, J.-G. Shen // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2013. – Vol. 34. – P. 67–77. DOI: 10.1038/aps.2012.82.
32. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection / H. Chen, H. Yoshioka, G.S. Kim [et al.] // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2011. – Vol. 14, No. 8. – P. 1505–1517. DOI: 10.1089/ars.2010.3576.
33. Cu, Zn-superoxide dismutase increases the therapeutic potential of adipose-derived mesenchymal stem cells by maintaining antioxidant enzyme levels / D.Y. Yoo, D.W. Kim, J.Y. Chung [et al.] // *Neurochemical Research*. – 2016. – Vol. 41. – P. 3300–3307. DOI: 10.1007/s11064-016-2062-2.
34. SOD1 aggregation in astrocytes following ischemia/reperfusion injury: a role of NO-mediated S-nitrosylation of protein disulfide isomerase (PDI) / X. Chen, T. Guan, C. Li [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2012. – Vol. 9. – P. 1–10. DOI: 10.1186/1742-2094-9-237.
35. Younus, H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase / H. Younus // *International*

- Journal of Health Sciences. – 2018. – Vol. 12, No. 3. – P. 88–93.
36. Manganese superoxide dismutase deficiency exacerbates ischemic brain damage under hyperglycemic conditions by altering autophagy / S.L. Mehta, Y. Lin, W. Chen [et al.] // Translational Stroke Research. – 2011. – Vol. 2, No. 1. – P. 42–50. DOI: 10.1007/s12975-010-0027-3.
37. Protective role of glutathione in the hippocampus after brain ischemia / Y. Higashi, T. Aratake, T. Shimizu, S. Shimizu // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, No. 15. – P. 1–10. DOI: 10.3390/ijms22157765.
38. Differential changes of glutathione levels in astrocytes and neurons in ischemic brains by two-photon imaging / D.E. Bragin, B. Zhou, P. Ramamoorthy [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2010. – Vol. 30, No. 4. – P. 1–10. DOI: 10.1038/jcbfm.2010.9.
39. The role of glutamate receptors in ischemic stroke / L. Qi, C. Wu, H. Sun, H. Liao // Biocell. – 2025. – Vol. 49, No. 2. – P. 167–180. DOI:10.32604/biocell.2025.059159
40. Kostandy, B.B. The role of glutamate in neuronal ischemic injury: the role of spark in fire / B.B. Kostandy // Neurological Sciences. – 2012. – Vol. 33, № 2. – P. 223–237. DOI: 10.1007/s10072-011-0828-5.
41. Glutamate-mediated excitotoxicity in the pathogenesis and treatment of neurodevelopmental and adult mental disorders / N. Nicosia, M. Giovenzana, P. Misztak [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, No. 12. – P. 1–10. DOI: 10.3390/ijms25126521.
42. Baranovicova, E. Glutamate/GABA/glutamine ratios in intact and ischemia reperfusion challenged rat brain subregions, the effect of ischemic preconditioning / E. Baranovicova, D. Kalenska, J. Lehotsky // Metabolic Brain Disease. – 2025. – Vol. 40. – P. 1–11. DOI: 10.1007/s11011-024-01511-8.
43. Blood and brain metabolites after cerebral ischemia / E. Baranovicova, D. Kalenska, P. Kaplan [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, No. 24. – P. 1–25.
44. Gan, C.S. Circulatory microRNA-145 expression is increased in cerebral ischemia / C.S. Gan, C.W. Wang, K.S. Tan // Genetics and Molecular Research. – 2012. – Vol. 11, No. 1. – P. 147–152. DOI: 10.4238/2012.January.27.1.
45. microRNAs: innovative targets for cerebral ischemia and stroke / Y. B. Ouyang, C.M. Stary, G.-Y. Yang, R. Giffard // Current Drug Targets. – 2013. – Vol. 14, No. 1. – P. 90–101. DOI: 10.2174/138945013804806424.
46. Up-regulation of brain-enriched miR-107 promotes excitatory neurotoxicity through down-regulation of glutamate transporter-1 expression following ischaemic stroke / Z.-B. Yang, Z. Zhang, T.-B. Li [et al.] // Clinical Science (London). – 2014. – Vol. 127, No. 12. – P. 679–689. DOI: 10.1042/CS20140084.

Received 2.04.2026