

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616.831-005.4-089

<https://doi.org/10.18705/2782-3806-2026-6-4-246-254>

Биомаркеры хронической церебральной ишемии как перспектива персонализации хирургического подхода в ее лечении. Обзор литературы

В. В. Бобинов, Н. Ю. Туканов, С. А. Горощенко, К. А. Самочерных,
Л. В. Рожченко

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бобинов Василий Витальевич,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014.
E-mail: neyro.bobinov@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Хроническая церебральная ишемия – многофакторное патологическое состояние, характеризующееся постепенным снижением церебрального кровотока и развитием очагового неврологического дефицита, начиная с когнитивных и заканчивая двигательными и речевыми нарушениями. Кроме того, на фоне имеющейся хронической ишемии существует крайне высокий риск (при истощении механизмов адаптации и ауторегуляции) развития острого ишемического инсульта, с крайне низким реабилитационным потенциалом. Современная концепция хирургического лечения таких пациентов носит лишь профилактический характер при выявленных рисках острого ишемического инсульта, в то же время торможение процессов развития хронической церебральной ишемии в настоящее время не рассматривается как цель хирургической реваскуляризации головного мозга.

Цель исследования. На основании анализа литературных данных изучить перспективы использования биомаркеров хронической церебральной ишемии для персонализации подхода к хирургическому лечению пациентов с этим заболеванием. **Материалы и методы.** Проведен анализ литературных данных, доступных в отечественных и зарубежных научных библиотеках. **Выводы:** изучение роли факторов ангиогенеза, глутамата и его рецепторов, белков нейровоспаления в идентификации хронической церебральной ишемии, прогнозировании ее течения и оценке рисков развития острого ишемического инсульта является перспективным направлением медицинской науки, требующим формирования баз данных, правильного набора пациентов, своевременного и качественного лабораторного и инструментального обследования. Перспективными маркерами для детального изучения их роли в формировании новой концепции в определении показаний к хирургическому лечению пациентов с хронической церебральной ишемией

являются концентрация глутамата в сыворотке крови, антитела к NR2-субъединице NMDA-рецептора глутамата, стромальный клеточный фактор 1 (SDF-1) и гипоксией индуцируемый фактор 1 (HIF-1), а также факторы ангиогенеза, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и MMP-9.

Ключевые слова: хроническая церебральная ишемия, церебральный атеросклероз, реваскуляризация, микроанастомоз, нейрохирургия, биомаркеры

Для цитирования: Бобинов В. В., Туканов Н. Ю., Горощенко С. А. и др. Биомаркеры хронической церебральной ишемии как перспектива персонализации хирургического подхода в ее лечении. Обзор литературы. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2026;6(4):246–254. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2026-6-4-246-254>; <https://elibrary.ru/ixdzbk>

Biomarkers of chronic cerebral ischemia as a prospect for personalization of the surgical approach in its treatment. Literature review

Vasily V. Bobinov, Nikita Yu. Tukanov, Sergey A. Goroschenko,
Konstantin A. Samochernykh, Larisa V. Rozhchenko

Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery – branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vasily V. Bobinov,

A. L. Polenov RSRGN – branch of the Almazov National Medical Research Centre,
12 Mayakovsky str., St. Petersburg, Russia, 191014.

E-mail: neyro.bobinov@yandex.ru

ABSTRACT

Introduction. Chronic cerebral ischemia is a multifactorial pathological condition characterized by a gradual reduction in cerebral blood flow and the development of focal neurological deficits, ranging from cognitive impairments to motor and speech disorders. Furthermore, against the background of existing chronic ischemia, there is an extremely high risk (due to the depletion of adaptation and autoregulation mechanisms) of developing an acute ischemic stroke, with an extremely low rehabilitation potential. The current concept of surgical treatment for such patients is primarily preventive in nature, aimed at mitigating identified risks of acute ischemic stroke; at the same time, inhibiting the development of chronic cerebral ischemia is not currently considered a goal of surgical revascularization of the brain. **Objective of the study:** Based on the analysis of literature data, to study the prospects for using biomarkers of chronic cerebral ischemia to personalize the approach to surgical treatment of patients with this disease. **Materials and methods.** An analysis of literature data available in domestic and foreign scientific libraries was carried out. **Conclusions:** studying the role of angiogenesis factors, glutamate and its receptors, and neuroinflammatory proteins to assess their role in identifying chronic cerebral ischemia, predicting its course, and evaluating the risks of developing acute ischemic stroke is a promising area of medical science that requires the creation of databases, the proper selection

of patients, and timely and high-quality laboratory and instrumental examinations. Promising markers for a detailed study of their role in shaping a new concept for determining indications for surgical treatment in patients with chronic cerebral ischemia include the concentration of glutamate in blood serum, antibodies to the NR2 subunit of the NMDA glutamate receptor, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1), and hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), as well as angiogenesis factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and MMP-9.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cerebral atherosclerosis, revascularization, microanastomosis, neurosurgery, biomarkers

For citation: Bobinov VV, Tukanov NYu, Goroschenko SA, et al. Biomarkers of chronic cerebral ischemia as a prospect for personalization of the surgical approach in its treatment. Literature review. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2026;6(4):246–254. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2026-6-4-246-254>; <https://elibrary.ru/ixdzbk>

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) в значительной степени определяют уровень основных показателей состояния здоровья населения, таких как средняя продолжительность жизни, заболеваемость, инвалидность, смертность. ЦВЗ относятся к группе мультифакторных заболеваний, для которых, по данным ВОЗ, к настоящему времени установлено более трехсот факторов риска. В МКБ-10 эта группа заболеваний находится в диапазоне I60-I69.

Общий термин «цереброваскулярные заболевания» объединяет группу заболеваний головного мозга, обусловленных патологией церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения. Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медико-социальной проблемой современного общества, что связано с их широкой распространенностью (1–4 случая на 1000 населения в год), высокой смертностью (до 35 % в остром периоде инсульта), значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидизации [1].

По данным Росстата, в 2022 г. смертность населения Российской Федерации вследствие ЦВЗ составила более 248 тыс. человек. На 100 000 умерших в 169,7 случая причиной смерти стало именно тяжелое течение цереброваскулярного заболевания. При этом общее количество пациентов с установленным диагнозом ЦВЗ в 2022 г. составило 6649,1 тыс. человек [2].

Наиболее частой причиной как острой, так и хронической ишемии являются инволюционные изменения, обусловленные в первую очередь системным атеросклерозом, приводящим к сужению просвета прецеребральных и церебральных артерий, а также сердечная недостаточность (прежде всего, за счет снижения фракции выброса) [3]. Тем не ме-

нее, в структуре цереброваскулярных заболеваний существуют патологические процессы, также обедняющие церебральный кровоток и при этом не связанные с развитием атеросклероза. К таким заболеваниям можно отнести болезнь мойя-мойя, различные виды васкулитов, спонтанные и травматические артериосинусные соустья, артериовенозные мальформации, а также спонтанные и травматические диссекции церебральных и прецеребральных артерий [4]. Несмотря на различные механизмы формирования этих заболеваний, итогом их развития является обеднение мозгового кровотока, как за счет стенозирования просвета артерии и, соответственно, уменьшения объема притекающей к головному мозгу артериальной крови, так и за счет обкрадывания, когда артериальная кровь вместо мозговой ткани напрямую дренируется в венозную систему, формируя так называемое обкрадывание головного мозга. В отличие от острого ишемического инсульта, при котором возникает внезапное прекращение кровотока по одной или нескольким мозговым артериям, при хронической церебральной ишемии снижение мозгового кровотока происходит постепенно, что дает возможность механизмам адаптации и ауторегуляции длительно поддерживать церебральный перфузионный резерв (так называемое церебральное ишемическое прекодиционирование) [5]. Тем не менее, прогрессирование заболеваний, истощающих церебральный перфузионный резерв, приводит к декомпенсации механизмов ауторегуляции, что сопровождается снижением или утратой мозговых функций (в первую очередь развивается когнитивный дефицит) и может привести к развитию острого ишемического инсульта с развитием стойкого

неврологического дефицита (на фоне полного истощения возможностей компенсации кровотока по коллатеральным сосудам) и/или летального исхода [6].

Особую группу крайне редких цереброваскулярных заболеваний составляют крупные и гигантские аневризмы вертебробазилярного бассейна, оказывающие компрессирующее воздействие на прилежащие мозговые структуры (в первую очередь ствол головного мозга). В отличие от опухолевого процесса, где компрессия этих структур сопровождается специфической клинической картиной и выраженной неврологической симптоматикой, при таких аневризмах клиническая картина часто стерта или неспецифична (что может быть обусловлено не дислокацией, а гипоперфузией ствола мозга (ишемическими изменениями)). Изучение патофизиологических процессов, происходящих на фоне этих заболеваний, позволит выяснить роль фактора ишемии в прогнозе течения и исхода этих редких и крайне опасных видов патологии сосудов головного мозга [7, 8]. Важно отметить, что возможность адаптации головного мозга к условиям сниженного церебрального кровотока является индивидуальной и основана как на анатомических особенностях строения кровеносного русла головного мозга, так и на тканевой восприимчивости к гипоксии и ишемии. На поздних стадиях, когда возможности ауторегуляции и адаптации к снижению церебрального кровотока истощаются, происходит истощение церебрального перфузионного резерва, запускаются механизмы необратимой дегенерации мозговой ткани в зонах с максимальным обеднением кровотока. На этом этапе при возникновении дополнительных факторов, способствующих срыву ауторегуляции, риски развития острой церебральной ишемии становятся максимальными.

Хирургические манипуляции, производимые пациентам при этой группе заболеваний, включают в себя каротидную эндартерэктомию или внутрисосудистое стентирование с ангиопластикой при стенозах брахиоцефальных артерий, наложение экстра-интракраниальных микроанастомозов при окклюзии внутренней сонной артерии или ее интракраниальном стенозе (в том числе при болезни мойя-мойя), внутрисосудистую облитерацию или микрохирургическое удаление артериовенозной мальформации. Таким образом, все эти современные варианты хирургического лечения направлены на нормализацию церебрального кровотока, но носят цель исключительно профилактическую и выполняются при рисках развития острого сосудистого события (ишемический инсульт, внутричерепное кровоизлияние) при естественном течении заболевания.

В настоящее время все больше внимания уделяется изучению возможностей лабораторной диагностики цереброваскулярных заболеваний и роли биомаркеров в прогнозировании естественного течения

патологического процесса. Большинство исследований в этой области было направлено на создание экспресс-тестов для верификации острого ишемического инсульта, а также проведение дифференциального диагноза между ишемическим и геморрагическим инсультом [9, 10]. В то же время работ, направленных на верификацию биомаркеров хронической церебральной ишемии, представлено крайне мало, при этом большинство из них носит инициативный характер [11, 12].

Немаловажную роль в патогенезе ишемического повреждения головного мозга играют биохимические процессы, запускающиеся в ответ на недостаток поступления глюкозы и кислорода. Как известно, физиологическое функционирование нервной деятельности строится на двух противоположных друг другу рецепторных механизмах – возбуждении и торможении, которые посредством осуществления ионного и белкового обмена производят регуляцию передачи нервного импульса. Так, в качестве основного тормозного нейромедиатора выступает гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), а в качестве возбуждающего – глутамат. Именно нарушению деятельности глутаматергической рецепторной системы приписывают основную роль в патогенезе церебральной ишемии.

Глутамат хранится в синаптических везикулах внутри нейронов. При появлении потенциала действия потенциал-зависимые кальциевые каналы открываются, обеспечивая приток Ca^{2+} , что способствует слиянию синаптических везикул с пресинаптической мембраной. Это слияние высвобождает глутамат в синаптическую щель трехстороннего синапса. Основные транспортеры глутамата расположены на астроцитах или постсинаптической мембране. Глутамат транспортируется в астроциты посредством этих специфических транспортеров и впоследствии метаболизируется в глутамин ферментом глутаминсинтетазой (ГС). Затем глутамин высвобождается во внеклеточное пространство, поглощается нейронами и превращается обратно в глутамат посредством фосфат-активируемой глутаминазы (ФАГ). Этот процесс известен как теория «глутаматно-глутаминового цикла», которая была впервые предложена в 1950-х гг. Schousboe – один из авторов работы, использовал классические нейрохимические исследования для определения стехиометрии (количественных соотношений веществ) цикла для наблюдения за метаболической судьбой меченного изотопами глутамата. Его работа существенно переосмыслила понимание роли этого цикла не только в гомеостазе нейромедиаторов, но и в энергетическом метаболизме мозга [13]. В 1978 г. Hertz и Schousboe обнаружили, что первичные культивируемые астроциты очень эффективно поглощают глутамат [14, 15]. В 1980-х гг. они вместе с Yu изучали превращение глутамата в глутамин, используя изотопную маркировку глутамата.

Было установлено, что относительное количество глутамата, превращающегося в глутамин в астроцитах, варьирует в зависимости от внеклеточной концентрации глутамата. Эти ранние исследования открыли путь к характеристике астроцитов как ключевых регуляторов гомеостаза глутамата в мозге [14]. В более поздних исследованиях Yu и его исследовательская группа также обнаружили, что арахидоновая кислота и гипоксия ингибируют поглощение глутамата астроцитами [16]. В настоящее время известно, что астроциты поглощают избыточный синаптический глутамат посредством специфических транспортеров, таких как транспортер глутамата 1 (GLT1) и транспортер глутамата-аспартата (GLAST). Эти транспортеры способствуют сохранению нормальной возбуждающей передачи путем устранения избытка глутамата из синапса. Кроме того, исследования показали, как специфические молекулы регулируют экспрессию и функцию транспортеров глутамата в астроцитах. Было показано, что равновесный транспортер нуклеозидов 1 (ENT1) модулирует экспрессию и функцию транспортера возбуждающих аминокислот 2 (EAAT2, название GLT-1 у человека) в астроцитах, что потенциально способствует изменению уровня глутамата в мозге. Нокаутирование GLAST или GLT-1 приводило к повышению уровня внеклеточного глутамата и нейродегенерации. При недостаточности кислорода и глюкозы, вызванной ишемией, нарушается нормальный обратный захват глутамата. Это приводит к его накоплению вне клетки, что чрезмерно стимулирует ионотропные N-метил-D-аспартат-рецепторы, в результате чего происходит нарушение глутаматергической передачи через них, и это, как следствие, приводит к лавинному притоку ионов кальция в нейроны, что способствует активации кальций-зависимых ферментных систем, окислительному стрессу и последующему повреждению нейронов (так называемая глутаматная эксайтотоксичность) [17].

NMDA-рецепторы являются основными рецепторами в ЦНС, контролирующими синаптическую пластичность. Они играют важную роль в развитии, обучении и памяти. Существует несколько типов и подтипов глутаматных рецепторов (GluR), которые принадлежат к двум основным семействам: ионотропные рецепторы глутамата (iGluR), которые являются рецепторами ионных каналов, и метаботропные рецепторы глутамата (mGluR), которые связаны с G-белком. Оба вида этих рецепторов активируются глутаматом. NMDA-iGluR представляют собой гетероолигомеры, состоящие из двух обязательных субъединиц NR1 и NR2, ответственных за инициирование многих форм синаптической пластичности в различных областях мозга. Две глицин-связывающие NR1-субъединицы и две глутамат-связывающие NR2-субъединицы собираются вместе, образуя гетеротетрамер, который

состоит из двух обязательных субъединиц NR1 и двух из четырех возможных субъединиц NR2: NR2A, NR2B, NR2C и NR2D. Субъединицы NR2 во взрослом головном мозге обычно представляют собой NR2A и NR2B, и отношение NR2B к NR2A уменьшается с возрастом у различных видов животных и людей. Соотношение NR2 определяет свойства каналов NMDA-рецепторов и степень синаптической пластичности [18]. Нарушение кровотока в сосудах головного мозга запускает каскад реакций нейротоксичности, приводящих к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), потеря целостности которого приводит к повреждению нейронов и глии. Кроме того, активированные тромбином сериновые протеазы вызывают расщепление синаптических NMDA-рецепторов, как субъединиц NR2A, так и NR2B. В результате повышенные концентрации пептидов, образующихся при расщеплении NMDA-рецепторов, могут попасть в кровоток. Аномально высокие концентрации этих пептидных фрагментов, которые действуют как чужеродные антигены после выхода из мозга, инициируют иммунный ответ и выработку аутоантител [19].

В ответ на прогрессирование тканевой гипоксии мозга при хронической ишемии запускается процесс ангиогенеза. Ангиогенез, наблюдающийся в физиологических условиях, представляет собой адаптационный ответ организма на дефицит кислорода, который возникает при гипоксии или острой гипогликемии. Главным регулятором как физиологического, так и патологического ангиогенеза является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF – Vascular endothelial growth factor) – кислород-регулируемый белок, стимулирующий рост и деление только эндотелиальных клеток. Он активирует два близких по строению мембранных тирозинкиназных рецептора VEGF, локализованных на поверхности клеток эндотелия (VEGFR1 и VEGFR2), предварительно связываясь с ними. Экспрессия VEGF максимальна во время эмбрионального развития, а во взрослой церебральной сосудистой сети этот фактор роста в норме подавлен. Семейство VEGF состоит из 4 вариантов названной молекулы, которые выполняют различные функции. VEGF-A повышает сосудистую проницаемость и активирует ангиогенез, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D принимают участие главным образом в лимфоангиогенезе. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – мощный митоген эндотелиальных клеток, управляющий ангиогенезом через различные сигнальные пути, включая пути фосфоинозитолкиназы 3, (PI3K)/протеинкиназы B, (AKT)/мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) и пути MAPK/внеклеточной регулируемой киназы (ERK). В физиологических условиях активация этих путей обеспечивает выживание эндотелиальных клеток, пролиферацию, миграцию

и поддержание сосудистого гомеостаза, способствуя дифференциации эндотелиальных клеток [17, 20].

Если бы все клетки эндотелия реагировали на ангиогенный стимул VEGF в равной степени, то часть сосудистой сети, на которую было оказано воздействие, должна была бы разрушиться и кровоснабжение ткани в этой области было бы нарушено. Чтобы этого не происходило, существует механизм, с чьей помощью для инициации ангиогенного разрастания отбираются лишь некоторые из клеток эндотелия, находящихся внутри сосуда (так называемые *tip*-клетки). При вырастании новых сосудов они занимают лидирующее положение: реагируют на градиент VEGF, задающий направление их миграции, и возглавляют продвижение растущего капилляра [20]. Под действием ангиогенного стимула VEGF у *tip*-клеток кардинально меняется фенотип, они приобретают инвазивность и способность к перемещению, активируют поверхностные протеазы (MMP), разрушающие прилегающую базальную мембрану, что изменяет контактные взаимодействия между *tip*-клетками и окружающими клетками эндотелия. Отбор *tip*-клеток контролируется рецепторами семейства Notch и их трансмембранными лигандами Dll4 (Delta like ligand 4) [21]. VEGF, воздействуя на клетки эндотелия, активирует в них экспрессию Dll4 и его рецепторов Notch. В ответ на это *tip*-клетки выбрасывают филоподии в направлении градиента VEGF в ткани. При этом пролиферации самих *tip*-клеток в ответ на воздействие VEGF не происходит. Пониженные уровни экспрессии Dll4 или блокирование Notch-зависимого каскада сигнализации усиливают образование *tip*-клеток, приводящее к чрезмерному усилению локального ангиогенеза и к нарушению правильного формирования новых сосудов. Сверхэкспрессия VEGF при развитии мозга вызывает чрезмерное развитие аномальных кровеносных сосудов с формированием артериовенозных мальформаций. В отсутствие эндотелиального эндоглина повышенная чувствительность к VEGF вызывает аномальную пролиферацию эндотелия в локальных областях с высокой экспрессией VEGF, что приводит к образованию АВМ [22].

После того как отобраны и начали свое продвижение *tip*-клетки, вслед за ними начинают формироваться новые капилляры за счет пролиферации и миграции других клеток эндотелия (*stalk*-клеток). Пролиферация клеток, находящихся в растущей ветви капилляра, стимулируется в результате воздействия VEGF-A на тот же самый рецептор VEGFR2. Следовательно, *tip*-клетки и клетки эндотелия, формирующие растущий капилляр, по-разному отвечают на активацию этого рецептора. Полученные данные свидетельствуют о том, что VEGF-A независимо контролирует миграцию *tip*-клеток и пролиферацию клеток эндотелия, формирующих новый капилляр [23].

Различия в биологическом ответе на активацию VEGFR2, а также более высокие уровни экспрессии транскриптов Dll4, VEGFR2 в *tip*-клетках свидетельствуют о том, что *tip*-клетки и клетки эндотелия, из которых растет капилляр (*stalk*-клетки), представляют собой две различные субпопуляции клеток эндотелия. Таким образом, VEGF независимо контролирует миграцию двух различных субпопуляций клеток эндотелия: *tip*-клеток и *stalk*-клеток [23].

Известно, что гипоксическая среда стимулирует экспрессию всех ангиогенных факторов, например, астроциты выделяют VEGF при гипоксии. Экспрессия проангиогенных факторов в ответ на гипоксию, в частности гипоксией индуцируемыми транскрипционными факторами (HIF-1), усиливает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), стимулирующего пролиферацию клеток эндотелия и их миграцию. Сосудистая ткань имеет способность приспосабливаться к изменениям метаболических потребностей в окружающей ее среде: скорость транскрипции генов VEGF мРНК увеличивается в течение нескольких часов после гипоксического стресса, наблюдается повышение стабильности VEGF, обеспечивая ангиогенез и сосудистую пролиферацию. Гипоксические ткани, в отличие от оксигенированных, характеризуются повышенной экспрессией HIF-1, который, в свою очередь, способствует экспрессии VEGF и VEGFR. HIF-1 способствует секреции SDF-1 (stromal-derived factor-1) в эндотелиальных клетках и увеличивает экспрессию VEGF в 30 раз в течение нескольких минут после гипоксического воздействия [24]. В гипоксической среде HIF-1 проникает через ядерную мембрану в ядро, где действует как фактор, ускоряющий транскрипцию генов VEGF, Notch. Одновременно повышается стабильность VEGF, в результате чего в четыре раза увеличивается его период полураспада. Этот защитный приспособительный механизм обеспечивает коррекцию гипоксии в тканях через стимуляцию ангиогенеза и сосудистой пролиферации, пока метаболические потребности тканей не будут удовлетворены [25]. Ишемический инсульт, тромбоз венозного синуса и транзиторные ишемические атаки (ТИА) действуют как «второй удар», который приводит к образованию АВМ *de novo*, поскольку ишемия может вызвать пролиферацию сосудов за счет усиленной экспрессии гипоксией индуцированного фактора (HIF-1), а повышенное венозное давление и последующая гипоксия в прилегающих тканях приводят к усилению ангиогенной активности, повышенной экспрессии VEGF, MMP-9 и IL-6 [26, 27].

В связи с вышеизложенным, обоснованным, с точки зрения патогенеза хронической церебральной ишемии, является изучение биомаркеров, способных характеризовать наличие и степень выраженности истощения

церебрального перфузионного резерва, а также прогнозировать риски развития острой церебральной ишемии.

Согласно принятым медицинским стандартам и клиническим рекомендациям по лечению пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, решение о необходимости хирургической коррекции этих заболеваний принимается исключительно по данным инструментальной диагностики (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковая доплерография) и не учитывает степень истощения церебрального перфузионного резерва и возможности адаптации и ауторегуляции головного мозга при хронической ишемии, что в ряде случаев может привести не к излечению пациента, а к резкому ухудшению его состояния [28, 29].

Перспективным дополнением к стратегии отбора пациентов для хирургической коррекции цереброваскулярных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим истощением церебрального перфузионного резерва, нарушением процессов адаптации и ауторегуляции при снижении церебральной перфузии, может быть введение обследования на биохимические маркеры хронической церебральной ишемии. Исходя из проведенного литературного анализа, высокую значимость в определении наличия хронической церебральной ишемии будут иметь концентрация глутамата в сыворотке крови, антитела к NR2-субъединице NMDA-рецептора глутамата, стромальный клеточный фактор 1 и гипоксией индуцируемый фактор 1 (HIF-1), а также факторы ангиогенеза, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и MMP-9.

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) является распространенным и малоизученным заболеванием, которое имеет многофакторную этиологию и характеризуется прогрессирующим течением с развитием когнитивных нарушений и очагового неврологического дефицита. В патогенезе ХИГМ ведущую роль занимают биохимические процессы, обусловленные нарушением деятельности глутаматергической рецепторной системы. Хирургические подходы в лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, характеризующимися развитием хронической церебральной ишемии, основываются исключительно на инструментальных методах диагностики и направлены на профилактику развития острого сосудистого события.

Важным дополнением, имеющим перспективы дальнейшей персонализации стратегии лечения этой группы пациентов, является поиск биохимических маркеров, характерных для ХИГМ. Данные проведенного литературного поиска позволяют сделать вывод, что будут иметь значение в определении наличия биохимических процессов, характерных для хронической ишемии, концентрация глутамата в сыворотке крови, антитела к NR2-субъединице

NMDA-рецептора глутамата, стромальный клеточный фактор 1 (SDF-1) и гипоксией индуцируемый фактор 1 (HIF-1), а также факторы ангиогенеза, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и MMP-9. В настоящее время в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в рамках государственного задания проводится изучение данных биомаркеров, результаты исследования будут опубликованы отдельно.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Granata A, Harshfield EL, Moxon JV. Cerebrovascular disorders. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):212. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03225-8>
2. Здравоохранение в России. 2023: статистический сб. М.: Росстат; 2023. 179 с.
Healthcare in Russia. 2023: Statistical Coll. M.: Rosstat; 2023. 179 p. (In Russ.)
3. Sleight E, Stringer MS, Clancy U, et al. Cerebrovascular reactivity in patients with small vessel disease: a cross-sectional study. *Stroke.* 2023;54(11):2776–2784. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.042656>
4. Hartkamp NS, Petersen ET, De Vis JB, et al. Mapping of cerebral perfusion territories using territorial arterial spin labeling: techniques and clinical application. *NMR Biomed.* 2013;26(8):901–912. <https://doi.org/10.1002/nbm.2836>
5. Guan T, Guo Y, Li C, et al. Cerebral ischemic preconditioning aggravates death of oligodendrocytes. *Biomolecules.* 2022;12(12):1872. <https://doi.org/10.3390/biom12121872>
6. Castro P, Azevedo E, Sorond F. Cerebral autoregulation in stroke. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(8):37. <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0739-5>
7. Nakatomi H, Kiyofuji S, Ono H, et al. Giant fusiform and dolichoectatic aneurysms of the basilar trunk and vertebrobasilar junction: clinicopathological and surgical outcome. *Neurosurgery.* 2020;88(1):82–95. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa317>
8. Горощенко С. А. Современное состояние диагностики и лечения немешотчатых аневризм вертебробазиллярного бассейна. *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко.* 2022;86(3):109–114. <https://doi.org/10.17116/neiro202286031109>
Goroshchenko SA. Diagnosis and treatment of non-saccular vertebrobasilar aneurysms. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2022;86(3):109–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/neiro202286031109>

9. Montellano FA, Ungethüm K, Ramiro L, et al. Role of blood-based biomarkers in ischemic stroke prognosis: a systematic review. *Stroke*. 2021;52(2):543–551. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029232>
10. Kamtchum-Tatuene J, Jickling GC. Blood biomarkers for stroke diagnosis and management. *Neuromolecular Med*. 2019;21(4):344–368. <https://doi.org/10.1007/s12017-019-08530-0>
11. Hosoki S, Hansra GK, Jayasena T, et al. Molecular biomarkers for vascular cognitive impairment and dementia. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(12):737–753. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00884-1>
12. Bousiges O, Blanc F. Biomarkers of dementia with lewy bodies: differential diagnostic with Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6371. <https://doi.org/10.3390/ijms23126371>
13. Schousboe A, Waagepetersen HS. Glial modulation of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. *Curr Top Med Chem*. 2006;6(10):929–934. <https://doi.org/10.2174/156802606777323719>
14. Yu AC, Drejer J, Hertz L, Schousboe A. Pyruvate carboxylase activity in primary cultures of astrocytes and neurons. *J Neurochem*. 1983;41(5):1484–1487.
15. Schousboe A, Hertz L, Svenneby G, Kvamme E. Phosphate activated glutaminase activity and glutamine uptake in primary cultures of astrocytes. *J Neurochem*. 1979;32(3):943–950.
16. Hertz L, Yu AC, Kala G, Schousboe A. Neuronal-astrocytic and cytosolic-mitochondrial metabolite trafficking during brain activation, hyperammonemia and energy deprivation. *Neurochem Int*. 2000;37(2–3):83–102. [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(00\)00012-7](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(00)00012-7)
17. Mony L, Paoletti P. Mechanisms of NMDA-receptor regulation. *Curr Opin Neurobiol*. 2023;83:102815. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2023.102815>
18. Топузова М. П., Алексеева Т. М., Панина Е. Б. и др. NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(1):27–36. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36>, <https://www.elibrary.ru/bqcnrb>
- Topuzova MP, Alekseeva TM, Panina EB, et al. NR2 antibodies as diagnostic and prognostic stroke biomarker. *Arterial Hypertension*. 2020;26(1):27–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36>, <https://www.elibrary.ru/bqcnrb>
19. Gascón S, Sobrado M, Roda JM, et al. Excitotoxicity and focal cerebral ischemia induce truncation of the NR2A and NR2B subunits of the NMDA receptor and cleavage of the scaffolding protein PSD-95. *Mol Psychiatry*. 2008;13(1):99–114. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002017>
20. Li L, Jiang H, Wei X, et al. Decoction Improves Endometrial Receptivity via VEGFR-2-Mediated Angiogenesis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:3949824. <https://doi.org/10.1155/2019/3949824>
21. Murphy PA, Kim TN, Huang L, et al. Constitutively active Notch4 receptor elicits brain arteriovenous malformations through enlargement of capillary-like vessels. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(50):18007–18012. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415316111>
22. Tual-Chalot S, Garcia-Collado M, Redgrave RE, et al. Loss of Endothelial Endoglin Promotes High-Output Heart Failure Through Peripheral Arteriovenous Shunting Driven by VEGF Signaling. *Circ Res*. 2020;126(2):243–257. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315974>
23. Benedito R, Roca C, Sörensen I, et al. The notch ligands Dll4 and Jagged1 have opposing effects on angiogenesis. *Cell*. 2009;137(6):1124–1135. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.03.025>
24. Hashimoto T, Wu Y, Lawton MT, et al. Co-expression of angiogenic factors in brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2005;56(5):1058–1065.
25. Kim HJ, Kim JK. Antiangiogenic effects of cucurbitacin-I. *Arch Pharm Res*. 2015;38(2):290–298. <https://doi.org/10.1007/s12272-014-0386-5>
26. Stein KP, Wanke I, Forsting M, et al. Associated aneurysms in supratentorial arteriovenous malformations: impact of aneurysm size on haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(2):122–129. <https://doi.org/10.1159/000369958>
27. Buell TJ, Ding D, Starke RM, et al. Embolization-induced angiogenesis in cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci*. 2014;21(11):1866–1871. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.04.010>
28. Бобинов В. В., Туканов Н. Ю., Горощенко С. А. и др. Формирование «двустольного» экстра-интракраниального микроанастомоза для церебральной реваскуляризации после ишемического инсульта. Случай из практики. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2023;15(2):116–121. https://doi.org/10.56618/2071-2693_2023_15_2_116, <https://www.elibrary.ru/ltoozt>
- Bobinov VV, Tukanov NY, Goroshchenko SA, et al. Double-barrel STA-MCA bypass for cerebral revascularization after ischemic stroke. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov*. 2023;15(2):116–121. (In Russ.) https://doi.org/10.56618/2071-2693_2023_15_2_116, <https://www.elibrary.ru/ltoozt>
29. Петров А. Е., Туканов Н. Ю., Бобинов В. В. и др. Первый опыт внутрисосудистой реканализации хронической окклюзии внутренней сонной артерии. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А. В. Покровского*. 2025;31(4):41–54. <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2025-31-4-41-47>
- Petrov AE, Tukanov NY, Bobinov VV, et al. The first experience of intravascular recanalization of chronic occlusion of the internal carotid artery. *Angiology and vascular surgery. Journal named after academician A. V. Pokrovsky*. 2025;31(4):41–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2025-31-4-41-47>

Информация об авторах:

Бобинов Василий Витальевич – канд. мед. наук, врач-нейрохирург 3 нейрохирургического отделения, ст. науч. сотр. НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ

им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, neyro.bobinov@yandex.ru, ORCID 0000-0003-0956-6994;

Туканов Никита Юрьевич – врач-нейрохирург 3 нейрохирургического отделения, мл. науч. сотр. НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, tukanov_nyu@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0001-9948-3433;

Горощенко Сергей Анатольевич – канд. мед. наук, врач-нейрохирург 3 нейрохирургического отделения, ст. науч. сотр. НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, goroshchenko_sa@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0001-7297-3213;

Самочерных Константин Александрович – д-р мед. наук, проф. РАН, директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, samochernykh_ka@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0003-0350-0249;

Рожченко Лариса Витальевна – канд. мед. наук, врач-нейрохирург 3 нейрохирургического отделения, руководитель НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, rozhchenko_lv@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0002-0974-460X.

Вклад авторов:

Бобинов В. В. – разработка концепции исследования, написание текста статьи; Туканов Н. Ю. – сбор и анализ литературы; Горощенко С. А. – анализ литературы, орфографическая правка; Самочерных К. А. – концептуальная аналитика, финишная правка статьи; Рожченко Л. В. – концептуальная аналитика, коррекция орфографии и пунктуации, итоговое формирование выводов.

Authors information:

Vasily V. Bobinov, MD, PhD, Neurosurgeon of the 3rd neurosurgical department, senior researcher, comp. Research Laboratory for Vascular Surgery of the Brain and Spinal Cord, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery – branch

of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, neyro.bobinov@yandex.ru, ORCID 0000-0003-0956-6994;

Nikita Yu. Tukanov, MD, Neurosurgeon of the 3rd Neurosurgical department, Junior researcher, comp. Research Laboratory for Vascular Surgery of the Brain and Spinal Cord, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery – branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, tukanov_nyu@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0001-9948-3433;

Sergey A. Goroshchenko, MD, PhD, Neurosurgeon of the 3rd neurosurgical department, senior researcher, comp. Research Laboratory for Vascular Surgery of the Brain and Spinal Cord, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery – branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, goroshchenko_sa@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0001-7297-3213;

Konstantin A. Samochernykh, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery – branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, samochernykh_ka@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0003-0350-0249;

Larisa V. Rozhchenko, MD, PhD, Neurosurgeon at the 3rd Neurosurgical Department, and the head of the Research Laboratory for Vascular Surgery of the Brain and Spinal Cord at the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery – branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, rozhchenko_lv@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0002-0974-460X.

Contribution of the authors:

Bobinov V. V. – development of the research concept, writing the article text; Tukanov N. Yu. – collection and analysis of literature; Goroshchenko S. A. – analysis of literature, spelling correction; Samochernykh K. A. – conceptual analysis, final editing of the article; Rozhchenko L. V. – conceptual analysis, correction of spelling and punctuation, final formulation of conclusions.

Поступила в редакцию / Received: 07.05.2026

Принята к публикации / Accepted: 13.07.2026
