

Биомаркеры ишемии головного мозга (обзор)

А. С. Самойлов, Е. И. Балакин✉, В. И. Пустовойт

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России». 123098, Россия, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

✉ Контактное лицо: Балакин Евгений Игоревич. E-mail: evgbalakin@yandex.ru

ORCID: А. С. Самойлов – <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>; Е. И. Балакин – <https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>; В. И. Пустовойт – <https://orcid.org/0000-0003-3396-5813>.

Статья поступила: 29.05.2023

Статья принята в печать: 16.01.2024

Статья опубликована: 19.01.2024

Резюме

Введение. Инсульты остаются на втором месте среди основных причин смертности и на третьем среди всех заболеваний, приводящих к инвалидности. Для более эффективной диагностики транзиторной ишемической атаки (ТИА) необходимо использовать дополнительное исследование сывороточных биомаркеров, однако большинство нейроспецифических биомаркеров имеют низкую прогностическую специфичность и чувствительность. Своевременное определение ТИА и дифференциальная диагностика инсульта в первый час позволит обеспечить более короткий период восстановления пациентов и уменьшить риск смертности и инвалидизации. Для преодоления трудностей диагностики ТИА необходимо включить исследование сывороточных биомаркеров.

Текст. Нейроспецифические биомаркеры, такие как S100B, GFAP и NSE, используются для диагностики острого ишемического повреждения глиальных клеток и нейронов. S100B и GFAP обнаруживаются в астроцитах, а NSE – в нейронах и клетках нейроэндокринной системы. Повышение концентрации этих биомаркеров в сыворотке крови связано с различными патологическими состояниями, такими как инсульты, травмы головного мозга и другие поражения центральной нервной системы (ЦНС). Динамический мониторинг концентрации биомаркеров позволяет оценить эффективность проводимой терапии и выявить предикторы ухудшения состояния пациента для оперативной коррекции лечебных процедур. Для создания диагностической панели необходимо изучить метаболические процессы в ишемизированной ткани, учитывая сопутствующие диагнозы и результаты нейровизуализации, а также использовать прорывные достижения в машинном обучении и технологиях обработки больших данных.

Заключение. Обзор показал, что ни один из оцененных биомаркеров не может быть рекомендован для диагностики нарушения мозгового кровообращения, однако сочетание нескольких нейроспецифических биомаркеров может значительно повысить диагностическую эффективность и найти применение в дифференциальной диагностике инсульта, внутричерепной гематомы и других поражений головного мозга с целью проведения ранней фармакотерапии поражений ЦНС и в качестве суррогатных точек при проведении клинических исследований.

Ключевые слова: биомаркер, инсульт, транзиторная ишемическая атака, ТИА

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

Вклад авторов. Е. И. Балакин – обоснование концепции обзора литературы. В. И. Пустовойт, Е. И. Балакин – анализ и обобщение данных литературы. В. И. Пустовойт, Е. И. Балакин – написание текста статьи. А. С. Самойлов – систематизация литературных данных, формирование статьи.

Для цитирования: Самойлов А. С., Балакин Е. И., Пустовойт В. И. Биомаркеры ишемии головного мозга. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(1):182–189. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1478>

Biomarkers of Brain Ischemia (Review)

Alexander S. Samoylov, Evgenii I. Balakin✉, Vasily I. Pustovoyt

State Research Center – A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. 23, Marshala Novikova str., Moscow, 123098, Russia

✉ Corresponding author: Evgenii I. Balakin. E-mail: evgbalakin@yandex.ru

ORCID: Alexander S. Samoylov – <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>; Evgenii I. Balakin – <https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>; Vasily I. Pustovoyt – <https://orcid.org/0000-0003-3396-5813>.

Received: 29.05.2023

Revised: 16.01.2024

Published: 19.01.2024

Abstract

Introduction. Strokes remain the second leading cause of death and the third leading cause of disability. Additional serum biomarker testing should be used to better diagnose transient ischemic attack (TIA), but most neurospecific biomarkers have low prognostic specificity and sensitivity. Timely identification of TIA and differential diagnosis of stroke in the first hour will ensure a shorter period of patient recovery and reduce the risk of mortality and disability. Serum biomarker studies should be included to overcome the difficulty of diagnosing TIA.

Text. Neurospecific biomarkers such as S100B, GFAP, and NSE are used to diagnose acute ischemic damage to glial cells and neurons. S100B and GFAP are detected in astrocytes and NSE in neurons and cells of the neuroendocrine system. Elevated serum concentrations of these biomarkers are associated with various pathological conditions such as strokes and brain injuries and other central nervous system (CNS) lesions. Dynamic monitoring of biomarker concentrations makes it possible to evaluate the efficacy of the ongoing therapy and to identify predictors of patient deterioration for prompt correction of therapeutic procedures. To create a diagnostic panel it is necessary to study metabolic processes in ischemic tissue, taking into account concomitant diagnoses and results of neuroimaging, and to use breakthrough advances in machine learning and big data.

Conclusion. The review showed that none of the assessed biomarkers can be recommended for the diagnosis of cerebral circulation disorders, but the combination of several neurospecific biomarkers can significantly improve diagnostic efficiency and find application in the differential diagnosis of stroke, intracranial hematoma, and other brain lesions for the purpose of early pharmacotherapy of CNS lesions and as surrogate endpoints during clinical trials.

Keywords: biomarker, stroke, transient ischemic attack, TIA

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Evgenii I. Balakin – justification of the concept of literature review. Vasily I. Pustovoyt, Evgenii I. Balakin – analysis and synthesis of literature data. Vasily I. Pustovoyt, Evgenii I. Balakin – writing the text of the article. Alexander S. Samoilov – systematization of literary data, preparation of the article.

For citation: Samoylov A. S., Balakin E. I., Pustovoyt V. I. Biomarkers of brain ischemia. *Drug development & registration*. 2024;13(1):182–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1478>

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения¹ инсульты остаются на втором месте по значимости среди основных причин смертности и на третьем среди всех заболеваний, приводящих к инвалидности [1]. По механизму развития острые нарушения мозгового кровообращения распределены следующим образом: ишемические – 62,4 %, внутри-мозговые кровоизлияния – 27,9 % и субарахноидальные кровоизлияния – 9,7 % [1]. В материалах Европейской организации по борьбе с инсультом у каждого четвертого пациента продемонстрирована связь развития ТИА с наличием клинических признаков, предшествующих острому инсульту [2]. Своевременное определение ТИА, а также дифференциальная диагностика ишемического и геморрагического инсультов в первый час позволит обеспечить окно для проведения максимально эффективных медицинских мероприятий, обеспечивая более короткий период восстановления пациентов, и, как следствие, будет способствовать уменьшению риска смертности и инвалидизации трудоспособного населения, снижая экономическую нагрузку на национальном уровне.

В России постановка диагноза ТИА до настоящего времени остается клинической прерогативой, где окончательный вывод о здоровье пациента в значительной степени зависит от субъективной оценки невролога [3–5]. К тому же гетерогенный и временный характер клинических симптомов ТИА и отсутствие результатов нейровизуализации у большинства пациентов делает постановку диагноза еще более сложной, увеличивая риск ошибочного диагноза, особенно для непрофильных специалистов [6].

¹ World Health Organization. World Health Organization. The Top 10 Causes of Death. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed: 03.11.2023.

С целью преодоления вышеуказанных трудностей диагностика ТИА должна включать дополнительное исследование сывороточных биомаркеров. Выявление факторов, связанных с различными компонентами ишемического каскада в головном мозге, может предоставить ценную прогностическую информацию о физическом состоянии пациента [7].

В связи с тем, что патофизиологические механизмы ишемического каскада развития ТИА и инсульта схожи, биомаркеры гипотетически могут использоваться с идентичной диагностической целью. Однако необходимо учитывать, что большинство нейроспецифических биомаркеров имеют низкую прогностическую специфичность и чувствительность для диагностики острой фазы инсульта и не отражают тяжесть течения заболевания. В связи с этим, по настоящее время нет четких лабораторных диагностических критериев оценки ТИА и ишемического инсульта. В данной статье нами произведена оценка потенциальных биомаркеров повреждения тканей ЦНС и их практической значимости в диагностике ТИА или инсульта.

Подбор литературы

Поиск литературы проводился в базах данных: PubMed, MEDLINE, eLIBRARY и EMBASE. С целью снижения количества ответов на задаваемый запрос в вышеперечисленных научных электронных библиотеках в поисковом режиме за последние 25 лет формировался запрос: NSE, S100B, GFAP, N-метил-D-аспартат, биомаркеры при инсульте и биомаркеры при ТИА, а также ключевые слова, связанные с диагностическими исследованиями и ишемией головного мозга, опубликованные до 1 июня 2022 года. В первичном анализе учитывалось название и аннотация к каждой отобранной статье. После отбора целевых статей просмотрены списки литературы всех включенных исследований для изучения дополни-

тельной информации. Полные тексты отобранных статей оценивались после завершения системного обзора. Необходимые данные извлекались и составили основу данной статьи. Ведущим аспектом приемлемости результатов поиска выбранных исследований являлась актуальность их применения в клинической практике и использование биомаркеров с целью диагностики ишемического или геморрагического инсульта, а также ТИА. В ходе системного анализа определены наиболее актуальные направления диагностических исследований. Не менее важным аспектом в ходе анализа статей являлось описание сроков отбора образцов крови после развития инсульта или ТИА и эталонная диагностика ТИА и инсульта, в которой неврологи использовали методы нейровизуализации [8], а констатация ТИА базировалась на временном показателе (24 часа) и максимальной продолжительности симптомов в отсутствие инфаркта при нейровизуализации головного мозга [9].

В связи с ожидаемым разнообразием нейроспецифических биомаркеров проведение метаанализа полученных данных не планировалось, но предполагалось проанализировать результаты исследований отдельных потенциальных биомаркеров, которые в перспективе возможно использовать в качестве достоверного дифференциального предиктора нарушений тканевого кровообращения головного мозга.

Поиск в пяти базах данных сформировал пул из 5603 статей, удаление дубликатов и нерелевантных публикаций снизило общее количество до 246, из которых 198 публикаций было исключено после полнотекстового анализа, а 48 исследований соответствовало нашим критериям отбора.

В результате анализа статей сформированы следующие группы: связанные с процессами коагуляции и нейроспецифические биомаркеры, характеризующие острое повреждение нейронов и глиальных клеток.

Нейроспецифические биомаркеры острого ишемического повреждения глиальных клеток

Низкомолекулярный глиально-специфический белок – S100B в большинстве случаев обнаруживается в цитоплазме и ядрах астроцитов [10]. Повышение концентрации S100B в сыворотке крови является важным биомаркером повреждения глиальных клеток [11, 12]. Анализ литературы показал, что S100B и нейронспецифическая енолаза (NSE) являются специфическими белками центральной нервной системы, повышение концентрации которых в первую очередь связано с регистрацией эссенциальной гипертензии [13]. Также в некоторых исследованиях показано повышение S100B при неврологическом дефиците, ишемическом и геморрагическом инсультах [10].

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) обычно обнаруживается в астроцитах и – в меньших количествах – в эпендимальных клетках головного мозга [14]. Подобно нейрональному гликолитическому ферменту NSE и кальцийсвязывающему белку, участвующему в клеточном цикле прогрессии и дифференциации астроцитов S100B, любое повреждение ткани мозга приводит к увеличению уровня GFAP в спинномозговой жидкости [15, 16]. По недавним и убедительным клинико-экспериментальным данным, концентрация GFAP у здоровых людей находится в диапазоне $(0,07 \pm 0,11)$ нг/мл [17], а при ишемии головного мозга повышение концентрации GFAP в сыворотке крови наблюдается в течение первых часов от начала возникновения патологических процессов в ткани [16].

Биомаркер GFAP по чувствительности к незначительному повреждению тканей головного мозга существенно превосходит белок S100B [18], однако при ТИА повышение концентрации GFAP отложено во времени, что делает его клиническое использование в качестве диагностического инструмента ограниченным [19]. В литературе есть исследование, где показано, что ТИА стимулирует экспрессию гена, кодирующего GFAP [20]. На основании представленных данных видно, что GFAP может использоваться как биомаркер при диагностике ТИА и ишемического инсульта. Тем не менее необходимо более глубокое изучение механизмов патологического процесса и получение данных о кинетике концентраций GFAP при разных патологических состояниях, которые позволят детальнее охарактеризовать показатели специфичности и чувствительности тестов. Динамический мониторинг концентрации GFAP у пациентов с диагнозом инсульт позволит неврологу осуществлять оценку эффективности проводимой терапии и выявлять предикторы ухудшения состояния пациента для оперативной коррекции лечебных процедур.

Нейроспецифические биомаркеры остро́го ишемического повреждения нейронов

Нейроны и клетки нейроэндокринной системы являются основным источником фермента NSE [18]. Авторы также отмечают резкое повышение концентрации NSE в сыворотке крови при тяжелом поражении белого вещества головного мозга [21, 22]. В целом повышение концентрации NSE в сыворотке крови можно рассматривать как диагностический инструмент прогнозирования клинического исхода ишемии головного мозга, а также не исключено его использование при раннем определении прогрессирования вторичного повреждения головного мозга [23].

Некоторые авторы в исследованиях маркеров ТИА и острого инсульта отмечают повышение концентрации белка – Тау, экспрессирующегося в не-

миелинизированных кортикальных аксонах и входящего в структуру цитоскелета нейронов [24]. При разрушении синаптических ионотропных глутаматных рецепторов увеличивается содержание N-метил-D-аспартата (NMDA) [25], экспрессируемого в секторе CA1 гиппокампа, стриатуме и зубчатой извилине [26]. Рецептор NMDA состоит из четырех субъединиц (две глицинсвязывающие NR1 и две глутаматсвязывающие NR2). В ответ на высвобождение пептидных фрагментов, образующихся в результате инсульта, вырабатываются антитела (aAbs) к рецептору NMDA в организме пациентов и сохраняются в течение многих месяцев [27]. Рецептор NMDA является одним из ключевых регуляторов ишемического каскада головного мозга: так, после инсульта NR2 повышается [28] в отличие от субъединицы NR1 [28]. В первые 72 ч после острого геморрагического инсульта отмечается повышение уровня аутоантител (Ab) в сыворотке крови к субъединицам NR2A/2B NMDA-рецепторов [29]. Кроме того, диагностика наличия Ab к субъединице NR2 помогает дифференцировать ТИА, ишемический инсульт от болезни-имитатора инсульта [30, 31]. Некоторые авторы получили противоречивые результаты, доказывающие, что аутоантитела к субъединицам NR2A/2B NMDA-рецепторов не имеют дополнительной диагностической ценности при диагностике ТИА [32].

Изучение белковой дегликазы (DJ-1), широко известной в научном мире как белок 7 болезни Паркинсона, кодирующийся геном PARK7 и специфичный для ткани головного мозга, характеризуется функцией защиты его клеток от окислительного стресса [33]. Обнаружение DJ-1 в сыворотке крови у пациентов с ишемией головного мозга повышает диагностическую ценность при оценке инсульта, особенно в позднем возрасте [34].

В течение первых суток после ишемии головного мозга прогностически значимым для диагностики ТИА и инсульта является повышение концентрации нуклеотиддифосфаткиназы А (NDKA) [35] и белка деградации слияния убиквитина 1 (UFD1) [36].

Некоторыми учеными в качестве биомаркеров рассматривается активность микроРНК и цитоплазматической ДНК как предвестников ишемического повреждения головного мозга. В эксперименте на лабораторных животных при ТИА обнаружена повышенная активность микроРНК (miRNA) в экзосомных образцах плазмы крови [37], что является следствием изменения экспрессии генов в ишемизированной ткани головного мозга после ишемического стресса [38]. Воспалительные процессы в мозговой ткани после ишемического повреждения являются причиной повышения гаплогруппы митохондриальной ДНК (mtDNA) [39], что также вызывает определенный интерес у исследователей.

Активность биомаркеров свертывающей системы крови на фоне острого инсульта

В качестве биомаркеров воспаления и факторов свертывания крови широко изучаются фибриноген [40] и гликопротеин (фактор Виллебранда – vWF) [41], однако большой связи подтипов инсульта с уровнями концентрации фибриногена не обнаружено [42]. Дополнительные клинико-экспериментальные исследования с целью уточнения связи ишемии головного мозга с активностью фибриногена в организме пострадавшего пациента, возможно, расширят подходы к диагностике и лечению инсульта [43]. Например, у пациентов с ТИА или ишемическим инсультом в сочетании с высокой активностью свертывающей системы крови имеются большие шансы на рецидив [43].

Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что vWF участвует в регуляции свертывающей системы крови и проницаемости сосудов головного мозга, а также характеризуется сильной связью с воспалительными процессами и острой ишемией головного мозга [37].

Клинические исследования активности vWF в случаях с ТИА или острым инсультом подтвердили повышение уровня гликопротеина только ко 2–4 неделе от госпитализации [44]. Эти данные говорят о несостоятельности гипотезы «высокой чувствительности маркера при диагностике острой фазы инсульта на фоне разрушения эндотелиальных клеток», тем не менее высокий уровень vWF оказался прогностически неблагоприятным фактором в клиническом исходе, так как коррелировал с наличием рецидивов [45].

Обсуждение

В данном литературном обзоре рассмотрены нейроспецифические биомаркеры и активность показателей свертывающей системы крови. Существуют временные и этиологические различия повышения концентрации биомаркеров, характеризующих ишемию головного мозга, поэтому для объективной и своевременной дифференциальной диагностики необходимо учитывать комплекс показателей, характеризующих признаки разрушения гематоэнцефалического барьера, глиальных клеток и непосредственно нейронов. В связи с временными различиями в патогенезе надо принимать во внимание особенности диагностики на этапе оказания скорой медицинской и стационарной помощи пациентам с острой ишемией головного мозга. Анализ литературных данных, представленных в статье, показал, что некоторые биомаркеры возможно использовать в качестве диагностических предикторов при более углубленном клинико-лабораторном исследовании, поскольку многие из найденных статей были ограничены неболь-

шим размером выборки и отсутствием валидации. Для дальнейшего исследования целесообразно создание панели, включающей в себя несколько биомаркеров с высокой чувствительностью и специфичностью к патофизиологическим показателям, участвующим в ишемическом каскаде при повреждении головного мозга. Для определения специфичности и чувствительности нейроспецифических биомаркеров необходимо использовать инструменты нейровизуализации с целью уточнения типа патологического процесса при острых инсультах [46]. Тем не менее ни один из текущих нейроспецифических биомаркеров не является достаточно надежным, чтобы можно было его противопоставить диагностическому методу МРТ при ишемии головного мозга.

Большое количество заболеваний и патологических состояний, характеризующихся разрушением нервной ткани и повреждением ГЭБ, сопровождаются повышением концентрации нейроспецифических белков в периферической крови. Теоретически концепция аналогичных диагностических систем может найти применение при решении следующих клинических проблем:

- 1) дифференциальной диагностики инсульта головного мозга в первые 4 часа после появления симптомов;
- 2) диагностики внутричерепной гематомы при ушибах мозга (автомобильные аварии, в качестве диагностической системы у медицинских работников, сопровождающих специалистов экстремальных профессий);
- 3) дифференциальной диагностики других поражений головного мозга (опухоли головного мозга и бактериальные менингиты).

Перечисленное выше является неполным перечнем возможных областей применения, но для каждой требуется детальное изучение, расчет чувствительности и специфичности тест-системы, а также всесторонняя оценка специалистов на предмет практического применения.

Учитывая разнообразие клеток ЦНС, можно предположить, что широкое изучение нейроспецифических биомаркеров и их определение в периферической крови поможет создать диагностическую панель. Для этого необходимо изучить особенности метаболических процессов в ишемизированной ткани мозга, определить минимально возможное время, когда может быть эффективно диагностировано тканеспецифическое ишемическое повреждение, а также минимальный объем повреждения ткани, влияющий на уровень биомаркеров.

В процессе разработки панели необходимо учитывать сопутствующие или альтернативные диагнозы, связанные с патологическими процессами центральной нервной системы и результатами нейровизуализации (включая неинвазивные ангиограммы). Совместное использование прорывных достижений

в области машинного обучения и больших данных открывает новые горизонты в прогнозировании заболеваний и их исходов [47].

В качестве результата внедрения диагностических систем в реальную клиническую практику следует ожидать новых исследований в сфере фармакотерапии вышеописанных состояний на самых ранних этапах развития, а также использования биомаркеров в качестве суррогатных конечных точек оценки состояния при проведении клинических исследований препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ проведенного обзора позволяет сделать вывод, что ни один из оцененных биомаркеров в настоящее время не может быть рекомендован для диагностики нарушения мозгового кровообращения без дополнительных исследований. Сочетание нескольких нейроспецифических биомаркеров предоставит возможность направить экспериментальные результаты в практическое русло и значительно повысить диагностическую эффективность с целью проведения ранней фармакотерапии поражений ЦНС и использования в качестве суррогатных конечных точек при проведении клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feigin V. L., Stark B. A., Johnson C. O., Roth G. A., Bisignano C., Abady G. G., et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
2. Holtkamp M., Beghi E., Benninger F., Kälviäinen R., Rocamora R., Christensen H. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *European Stroke Journal*. 2017;2(2):103–15. DOI: 10.1177/2396987317705536.
3. Михалюк Р. А. Транзиторная ишемическая атака как предиктор ишемического инсульта. *Реценз.* 2021;24(6):858–864. DOI: 10.34883/PI.2021.24.6.009.
4. Нуржанова Р. Б., Жакенова Г. Ж., Сраилова К. Б., Шерияздан Ж. С., Ташманова А. Б., Раимкулов Б. Н. Транзиторные ишемические атаки: дифференциальный диагноз, лечение, профилактика (Обзор литературы). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2021;(3):85–90. DOI: 10.53065/kaznmu.2021.60.74.016.
5. Широков Е. А., Глатко В. Л., Сапроненко О. А. Современные алгоритмы диагностики и лечения транзиторных ишемических атак. *Клиническая медицина*. 2021;99(2):85–90. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-2-85-90.
6. Shahjouei S., Sadighi A., Chaudhary D., Li J., Abedi V., Holland N., Phipps M., Zand R. A 5-Decade Analysis of Incidence Trends of Ischemic Stroke After Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78(1):77–87. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.3627.
7. Coutts S. B., Moreau F., Asdaghi N., Boulanger J.-M., Camden M.-C., Campbell B. C. V., Demchuk A. M., Field T. S., Goyal M., Krause M., Mandzia J., Menon B. K., Mikulik R., Penn A. M., Swartz R. H., Hill M. D. Rate and Prognosis of Brain Ischemia in Patients With Lower-Risk Transient or Persistent Minor Neurologic Events. *JAMA Neurology*. 2019;76(12):1439–45. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.3063.

8. Bertens L. C. M., Broekhuizen B. D. L., Naaktgeboren C. A., Rutten F. H., Hoes A. W., van Mourik Y., Moons K. G. M., Reitsma J. B. Use of expert panels to define the reference standard in diagnostic research: a systematic review of published methods and reporting. *PLoS Medicine*. 2013;10(10):e1001531. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001531.
9. Fonseca A. C., Merwick Á., Dennis M., Ferrari J., Ferro J. M., Kelly P., Lal A., Ois A., Olivot J. M., Purroy F. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *European Stroke Journal*. 2021;6(2):CLXIII–CLXXXVI. DOI: 10.1177/2396987321992905.
10. Мухаммадеева Н. Р., Качемаева О. В., Бузаев И. В., Галимова Р. М., Юсупова И. И., Загидуллин Ш. З., Загидуллин Н. Ш. Сывороточные биомаркеры при повреждении головного мозга. *Нервные болезни*. 2022;1:3–10. DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12406.
11. Одинак М. М., Цыган Н. В., Иванов А. М., Камилова Т. А., Никитин В. Ю., Мешкова М. Е. Белок S100β – биомаркер повреждения головного мозга. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011;1(33):210–214.
12. González-Quevedo A., González-García S., Hernández-Díaz Z., Fernández Concepción O., Quevedo Sotolongo L., Peña-Sánchez M., Márquez Rosales B., Santiesteban Freixas R., Fernández-Almirall I., Caridad Menéndez-Sainz M., Fernández-Carriera R. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;363:158–163. DOI: 10.1016/j.jns.2016.02.052.
13. Retraction: Protective effects of transduced Tat-DJ-1 protein against oxidative stress and ischemic brain injury. *Experimental & Molecular Medicine*. 2013;45:e24. DOI: 10.1038/emm.2013.54.
14. Nadarajan V., Perry R. J., Johnson J., Werring D. J. Transient ischaemic attacks: mimics and chameleons. *Practical Neurology*. 2014;14(1):23–31. DOI: 10.1136/practneurol-2013-000782.
15. Цыган Н. В., Трашков А. П. Повреждение головного мозга и нейротрофические механизмы его защиты на модели острой церебральной гипоксии. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013;3(43):102–110.
16. Mattila O. S., Ashton N. J., Blennow K., Zetterberg H., Harve-Rytsälä H., Pihlasviita S., Ritvonen J., Sibolt G., Nukarinen T., Curtze S., Strbian D., Pystynen M., Tatlisumak T., Kuusma M., Lindsberg P. J. Ultra-Early Differential Diagnosis of Acute Cerebral Ischemia and Hemorrhagic Stroke by Measuring the Prehospital Release Rate of GFAP. *Clinical Chemistry*. 2021;67(10):1361–72. DOI: 10.1093/clinchem/hvab128.
17. Mayer C. A., Brunkhorst R., Niessner M., Pfeilschifter W., Steinmetz H., Foerch C. Blood levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with neurological diseases. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e62101. DOI: 10.1371/journal.pone.0062101.
18. Чайковская А. Д., Топузова М. П., Маханова А. М., Михеева А. Г., Короткова Д. С., Поспелова М. Л., Панина Е. Б., Вавилова Т. В., Васильева Е. Ю., Симаков К. В., Сергеева Т. В., Алексеева Т. М. Роль нейрон-специфической енолазы, глиального фибриллярного кислого белка и NR2-антител в ранней диагностике ишемического инсульта. *Трансляционная медицина*. 2021;8(5):5–20. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-5-5-20.
19. Sun Y., Qin Q., Shang Y.-J., Fang C.-P., Zhang W.-W., Gu M.-L., Chen Y., Hu Z.-D., Deng A.-M. The accuracy of glial fibrillary acidic protein in acute stroke differential diagnosis: A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2013;73(8):601–606. DOI: 10.3109/00365513.2013.830326.
20. Herrmann M., Vos P., Wunderlich M. T., de Bruijn C. H., Lamers K. J. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*. 2000;31(11):2670–2677. DOI: 10.1161/01.str.31.11.2670.
21. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Szypulka H., Student S., Warsz-Wianecka A., Zareba K., Puz P., Bal W., Pawletko K., Lewin-Kowalik J. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2019;70(2). DOI: 10.26402/jpp.2019.2.04.
22. Tokshilykova A. B., Sarkulova Z. N., Kabdrakhmanova G. B., Utepkaliyeva A. P., Tleuova A. S., Satenov Z. K. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2020;70(8):1267–1273. DOI: 10.1007/s12031-020-01536-5.
23. Цыган Н. В., Трашков А. П. Патогенетические варианты повреждения головного мозга и фармакологическая церебропротекция на модели состояния головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. *Военно-медицинский журнал*. 2014;335(10):34–45.
24. Onatsu J., Vanninen R., Jäkälä P., Mustonen P., Pulkki K., Korhonen M., Hedman M., Höglund K., Blennow K., Zetterberg H., Herukka S.-K., Taina M. Tau, S100B and NSE as Blood Biomarkers in Acute Cerebrovascular Events. *In Vivo*. 2020;34(5):2577–2586. DOI: 10.21873/in vivo.12075.
25. Karimi S., Motamed H., Aliniagerdroudbari E., Babaniaman-sour S., Jami A., Baratloo A. The Prehospital Ambulance Stroke Test vs. the Cincinnati Prehospital Stroke Scale: a diagnostic accuracy study. *Australasian Journal of Paramedicine*. 2020;17. DOI: 10.33151/ajp.17.784.
26. Jensen M. B., Chacon M. R., Sattin J. A., Aleu A., Lyden P. D. The promise and potential pitfalls of serum biomarkers for ischemic stroke and transient ischemic attack. *The Neurologist*. 2008;14(4):243–246. DOI: 10.1097/NRL.0b013e31815a9945.
27. Dambinova S. A., Bettermann K., Glynn T., Tews M., Olson D., Weissman J. D., Sowell R. L. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362.
28. Maas M. B., Furie K. L. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomarkers in Medicine*. 2009;3(4):363–383. DOI: 10.2217/bmm.09.30.
29. Топузова М. П., Алексеева Т. М., Панина Е. Б., Вавилова Т. В., Поспелова М. Л., Иванова Н. Е. NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(1):27–36. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36.
30. Дамбинова С. А., Алиев К. Т., Бондаренко Е. В., Пономарев Г. В., Скородец А. А., Скородец А. П., Скородец Т. А., Смолко Д. Г., Шумилина М. В. Биомаркеры ишемии головного мозга как новый метод доказательства эффективности нейроцитопротекторов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017;117(5):62–67. DOI: 10.17116/jnevro20171175162-67.
31. Пономарев Г. В., Вознюк И. А., Идзуми М. А., Скородец А. А. Глутаматные биомаркеры в комплексной диагностике острой и хронической ишемии головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(4):15–22.
32. Simpkins K. L., Guttmann R. P., Dong Y., Chen Z., Sokol S., Neumar R. W., Lynch D. R. Selective activation induced cleavage of the NR₂B subunit by calpain. *The Journal of Neuroscience*. 2003;23(36):11322–11331. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-36-11322.2003.
33. Dolmans L. S., Rutten F., Bartelink M.-L. E. L., van Dijk E. J., Nederkoorn P. J., Kappelle J., Hoes A. W. Serum biomarkers in patients suspected of transient ischaemic attack in primary care: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open*. 2019;9(10):e031774. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031774.
34. Pantcheva P., Elias M., Duncan K., Borlongan C. V., Tajiri N., Kaneko Y. The role of DJ-1 in the oxidative stress cell death cascade after stroke. *Neural Regeneration Research*. 2014;9(15):1430–1433. DOI: 10.4103/1673-5374.139458.
35. Weissman J. D., Khuntsev G. A., Heath R., Dambinova S. A. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;300(1–2):97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023.

36. Kaneko Y., Shoji H., Burns J., Staples M., Tajiri N., Borlongan C. V. DJ-1 ameliorates ischemic cell death in vitro possibly via mitochondrial pathway. *Neurobiology of Disease*. 2014;62:56–61. DOI: 10.1016/j.nbd.2013.09.007.
37. Li D.-B., Liu J.-L., Wang W., Luo X.-M., Zhou X., Li J.-P., Cao X.-L., Long X.-H., Chen J.-G., Qin C. Plasma Exosomal miRNA-122-5p and miR-300-3p as Potential Markers for Transient Ischaemic Attack in Rats. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10:24. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00024.
38. Hossmann K.-A. Pathophysiology and therapy of experimental stroke. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2006;26(7–8):1057–1083. DOI: 10.1007/s10571-006-9008-1.
39. Chinnery P. F., Elliott H. R., Syed A., Rothwell P. M. Mitochondrial DNA haplogroups and risk of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a genetic association study. *The Lancet Neurology*. 2010;9(5):498–503. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70083-1.
40. Титов Б. В., Барсова Р. М., Мартынов М. Ю., Никонова А. А., Фаворов А. В., Гусев Е. И., Фаворова О. О. Полиморфные варианты генов, кодирующих интерлейкин-6 и фибриноген, риск ишемического инсульта и уровни фибриногена. *Молекулярная биология*. 2012;46(1):93–102.
41. Randi A. M., Laffan M. A. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(1):13–20. DOI: 10.1111/jth.13551.
42. Lang Q., Zhou M., Feng H., Guo J., Chen N., He L. Research on the relationship between fibrinogen level and subtypes of the TOAST criteria in the acute ischemic stroke. *BMC Neurology*. 2013;13:207. DOI: 10.1186/1471-2377-13-207.
43. Di Napoli M., Singh P. Is plasma fibrinogen useful in evaluating ischemic stroke patients? Why, how, and when. *Stroke*. 2009;40(5):1549–1552. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.537084.
44. Tobin W. O., Kinsella J. A., Kavanagh G. F., O'Donnell J. S., McGrath R. T., Tierney S., Egan B., Feeley T. M., Coughlan T., Collins D. R., O'Neill D., Murphy S. J. X., Lim S. J., Murphy R. P., McCabe D. J. H. Profile of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor propeptide in an overall TIA and ischaemic stroke population and amongst subtypes. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;375:404–410. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.045.
45. Menih M., Krizmaric M., Hojs Fabjan T. Clinical role of von Willebrand factor in acute ischemic stroke. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017;129(13–14):491–496. DOI: 10.1007/s00508-017-1200-4.
46. Schellinger P. D., Bryan R. N., Caplan L. R., Detre J. A., Edelman R. R., Jaigobin C., Kidwell C. S., Mohr J. P., Sloan M., Sorensen A. G., Warach S. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;75(2):177–185. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e7c9dd.
47. Noorbakhsh-Sabet N., Zand R., Zhang Y., Abedi V. Artificial Intelligence Transforms the Future of Health Care. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(7):795–801. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.01.017.
5. Shirokov E. A., Glatko V. L., Sapronenkova O. A. Modern Algorithms of Diagnosis and Treatment of Transient Ischemic Attacks. A. Modern Algorithms of Diagnostics and Treatment of Transient Ischemic Attacks. *Clinical Medicine*. 2021;99(2):85–90. (In Russ.) DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-2-85-90.
6. Shahjouei S., Sadighi A., Chaudhary D., Li J., Abedi V., Holland N., Phipps M., Zand R. A 5-Decade Analysis of Incidence Trends of Ischemic Stroke After Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78(1):77–87. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.3627.
7. Coutts S. B., Moreau F., Asdaghi N., Boulanger J.-M., Camden M.-C., Campbell B. C. V., Demchuk A. M., Field T. S., Goyal M., Krause M., Mandzia J., Menon B. K., Mikulik R., Penn A. M., Swartz R. H., Hill M. D. Rate and Prognosis of Brain Ischemia in Patients With Lower-Risk Transient or Persistent Minor Neurologic Events. *JAMA Neurology*. 2019;76(12):1439–45. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.3063.
8. Bertens L. C. M., Broekhuizen B. D. L., Naaktgeboren C. A., Rutten F. H., Hoes A. W., van Mourik Y., Moons K. G. M., Reitsma J. B. Use of expert panels to define the reference standard in diagnostic research: a systematic review of published methods and reporting. *PLoS Medicine*. 2013;10(10):e1001531. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001531.
9. Fonseca A. C., Merwick Á., Dennis M., Ferrari J., Ferro J. M., Kelly P., Lal A., Ois A., Olivot J. M., Purroy F. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *European Stroke Journal*. 2021;6(2):CLXIII–CLXXXVI. DOI: 10.1177/2396987321992905.
10. Mukhamadeeva N. R., Kachemaeva O. V., Buzaev I. V., Galimova R. M., Yusupova I. I., Zagidullin Sh. Z., Zagidullin N. Sh. Serum biomarkers in brain injury. *Nervnye bolezni*. 2022;1:3–10. (In Russ.) DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12406.
11. Odnak M. M., Tsygan N. V., Ivanov A. M., Kamilova T. A., Nikitin V. Y., Meshkova M. E. Protein S100β – a biomarker of brain damage. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2011;1(33):210–214. (In Russ.)
12. González-Quevedo A., González-García S., Hernández-Díaz Z., Fernández Concepción O., Quevedo Sotolongo L., Peña-Sánchez M., Márquez Rosales B., Santiesteban Freixas R., Fernández-Almirall I., Caridad Menéndez-Sainz M., Fernández-Carriera R. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;363:158–163. DOI: 10.1016/j.jns.2016.02.052.
13. Retraction: Protective effects of transduced Tat-DJ-1 protein against oxidative stress and ischemic brain injury. *Experimental & Molecular Medicine*. 2013;45:e24. DOI: 10.1038/emmm.2013.54.
14. Nadarajan V., Perry R. J., Johnson J., Werring D. J. Transient ischaemic attacks: mimics and chameleons. *Practical Neurology*. 2014;14(1):23–31. DOI: 10.1136/practneurol-2013-000782.
15. Tsygan N. V., Trashkov A. P. Brain damage and neurotrophic mechanisms of its defense on the model of acute cerebral hypoxia. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2013;3(43):102–110. (In Russ.)
16. Mattila O. S., Ashton N. J., Blennow K., Zetterberg H., Harve-Ryt-sälä H., Pihlasviita S., Ritvonen J., Sibolt G., Nukarinen T., Curtze S., Strbian D., Pystynen M., Tatlisumak T., Kuusma M., Lindsberg P. J. Ultra-Early Differential Diagnosis of Acute Cerebral Ischemia and Hemorrhagic Stroke by Measuring the Prehospital Release Rate of GFAP. *Clinical Chemistry*. 2021;67(10):1361–72. DOI: 10.1093/clinchem/hvab128.
17. Mayer C. A., Brunkhorst R., Niessner M., Pfeilschifter W., Steinmetz H., Foerch C. Blood levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with neurological diseases. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e62101. DOI: 10.1371/journal.pone.0062101.

REFERENCES

1. Feigin V. L., Stark B. A., Johnson C. O., Roth G. A., Bisignano C., Abady G. G., et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
2. Holtkamp M., Beghi E., Benninger F., Kälviäinen R., Rocamora R., Christensen H. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *European Stroke Journal*. 2017;2(2):103–15. DOI: 10.1177/2396987317705536.
3. Mikhalyuk R. A. Transient ischemic attack as a predictor of ischemic stroke. Prescription. 2021;24(6):858–864. (In Russ.) DOI: 10.34883/Pl.2021.24.6.009.
4. Nurzhanova R. B., Zhakenova G. J., Srailova K. B., Sheriyazdan J. S., Tashmanova A. B., Raimkulov B. N. Transient ischaemic attacks: differential diagnosis, treatment, prophylactics (Literature review).

18. Chaykovskaya A. D., Topuzova M. P., Makhanova A. M., Mikheeva A. G., Korotkova D. S., Pospelova M. L., Panina E. B., Vavilova T. V., Vasilieva E. Yu., Simakov K. V., Sergeeva T. V., Alekseeva T. M. Role of neuron-specific enolase, glial fibrillary acidic protein and NR2-antibodies in early diagnostic of ischemic stroke. *Translational Medicine*. 2021;8(5):5–20. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-5-5-20.
19. Sun Y., Qin Q., Shang Y.-J., Fang C.-P., Zhang W.-W., Gu M.-L., Chen Y., Hu Z.-D., Deng A.-M. The accuracy of glial fibrillary acidic protein in acute stroke differential diagnosis: A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2013;73(8):601–606. DOI: 10.3109/00365513.2013.830326.
20. Herrmann M., Vos P., Wunderlich M. T., de Bruijn C. H., Lamers K. J. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*. 2000;31(11):2670–2677. DOI: 10.1161/01.str.31.11.2670.
21. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Szypulka H., Student S., Warsz-Wianecka A., Zareba K., Puz P., Bal W., Pawletko K., Lewin-Kowalik J. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2019;70(2). DOI: 10.26402/jpp.2019.2.04.
22. Tokshilykova A. B., Sarkulova Z. N., Kabdrakhmanova G. B., Utepaliyeva A. P., Tleuova A. S., Satenov Z. K. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2020;70(8):1267–1273. DOI: 10.1007/s12031-020-01536-5.
23. Tsygan N. V., Trashkov A. P. Pathogenetic variants of brain damage and pharmacologic cerebroprotection on the model of the brain state during cardiac surgery under conditions of artificial circulation. *Voenno-meditsinskij zhurnal*. 2014;335(10):34–45. (In Russ.)
24. Onatsu J., Vanninen R., Jäkälä P., Mustonen P., Pulkki K., Korhonen M., Hedman M., Höglund K., Blennow K., Zetterberg H., Herukka S.-K., Taina M. Tau, S100B and NSE as Blood Biomarkers in Acute Cerebrovascular Events. *In Vivo*. 2020;34(5):2577–2586. DOI: 10.21873/in vivo.12075.
25. Karimi S., Motamed H., Aliniagerdroudbari E., Babaniamsour S., Jami A., Baratloo A. The Prehospital Ambulance Stroke Test vs. the Cincinnati Prehospital Stroke Scale: a diagnostic accuracy study. *Australasian Journal of Paramedicine*. 2020;17. DOI: 10.33151/ajp.17.784.
26. Jensen M. B., Chacon M. R., Sattin J. A., Aleu A., Lyden P. D. The promise and potential pitfalls of serum biomarkers for ischemic stroke and transient ischemic attack. *The Neurologist*. 2008;14(4):243–246. DOI: 10.1097/NRL.0b013e31815a9945.
27. Dambinova S. A., Bettermann K., Glynn T., Tews M., Olson D., Weissman J. D., Sowell R. L. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362.
28. Maas M. B., Furie K. L. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomarkers in Medicine*. 2009;3(4):363–383. DOI: 10.2217/bmm.09.30.
29. Topuzova M. P., Alekseeva T. M., Panina E. B., Vavilova T. V., Pospelova M. L., Ivanova N. E. NR2-antibodies as a diagnostic and prognostic biomarker in stroke. *Arterial Hypertension*. 2020;26(1):27–36. (In Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36.
30. Dambinova S. A., Aliev K. T., Bondarenko E. V., Ponomarev G. V., Skoromets A. A., Skoromets A. P., Skoromets T. A., Smolko D. G., Shumilina M. V. Biomarkers of cerebral ischemia as a new method of proving the effectiveness of neurocytoprotectors. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2017;117(5):62–67. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20171175162-67.
31. Ponomarev G. V., Voznyuk I. A., Izumi M. A., Skoromets A. A. Glutamate biomarkers in complex diagnostics of acute and chronic cerebral ischemia. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020;14(4):15–22. (In Russ.)
32. Simpkins K. L., Guttmann R. P., Dong Y., Chen Z., Sokol S., Neumar R. W., Lynch D. R. Selective activation induced cleavage of the NR2B subunit by calpain. *The Journal of Neuroscience*. 2003;23(36):11322–11331. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-36-11322.2003.
33. Dolmans L. S., Rutten F., Bartelink M.-L. E. L., van Dijk E. J., Nederkoorn P. J., Kappelle J., Hoes A. W. Serum biomarkers in patients suspected of transient ischaemic attack in primary care: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open*. 2019;9(10):e031774. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031774.
34. Pantcheva P., Elias M., Duncan K., Borlongan C. V., Tajiri N., Kaneko Y. The role of DJ-1 in the oxidative stress cell death cascade after stroke. *Neural Regeneration Research*. 2014;9(15):1430–1433. DOI: 10.4103/1673-5374.139458.
35. Weissman J. D., Khuntsev G. A., Heath R., Dambinova S. A. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;300(1–2):97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023.
36. Kaneko Y., Shoji H., Burns J., Staples M., Tajiri N., Borlongan C. V. DJ-1 ameliorates ischemic cell death in vitro possibly via mitochondrial pathway. *Neurobiology of Disease*. 2014;62:56–61. DOI: 10.1016/j.nbd.2013.09.007.
37. Li D.-B., Liu J.-L., Wang W., Luo X.-M., Zhou X., Li J.-P., Cao X.-L., Long X.-H., Chen J.-G., Qin C. Plasma Exosomal miRNA-122-5p and miR-300-3p as Potential Markers for Transient Ischaemic Attack in Rats. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10:24. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00024.
38. Hossmann K.-A. Pathophysiology and therapy of experimental stroke. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2006;26(7–8):1057–1083. DOI: 10.1007/s10571-006-9008-1.
39. Chinnery P. F., Elliott H. R., Syed A., Rothwell P. M. Mitochondrial DNA haplogroups and risk of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a genetic association study. *The Lancet Neurology*. 2010;9(5):498–503. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70083-1.
40. Titov B. V., Barsova R. M., Martynov M. Yu. V., Nikonova A. A., Favorov A. V., Gusev E. I., Favorova O. O. Polymorphic Variants of Genes Encoding Interleukin-6 and Fibrinogen, Ischemic Stroke Risk and Fibrinogen Levels. *Molecular biology*. 2012;46(1):93–102. (In Russ.)
41. Randi A. M., Laffan M. A. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(1):13–20. DOI: 10.1111/jth.13551.
42. Lang Q., Zhou M., Feng H., Guo J., Chen N., He L. Research on the relationship between fibrinogen level and subtypes of the TOAST criteria in the acute ischemic stroke. *BMC Neurology*. 2013;13:207. DOI: 10.1186/1471-2377-13-207.
43. Di Napoli M., Singh P. Is plasma fibrinogen useful in evaluating ischemic stroke patients? Why, how, and when. *Stroke*. 2009;40(5):1549–1552. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.537084.
44. Tobin W. O., Kinsella J. A., Kavanagh G. F., O'Donnell J. S., McGrath R. T., Tierney S., Egan B., Feeley T. M., Coughlan T., Collins D. R., O'Neill D., Murphy S. J. X., Lim S. J., Murphy R. P., McCabe D. J. H. Profile of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor propeptide in an overall TIA and ischaemic stroke population and amongst subtypes. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;375:404–410. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.045.
45. Menih M., Križmaric M., Hojs Fabjan T. Clinical role of von Willebrand factor in acute ischemic stroke. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017;129(13–14):491–496. DOI: 10.1007/s00508-017-1200-4.
46. Schellinger P. D., Bryan R. N., Caplan L. R., Detre J. A., Edelman R. R., Jaigobin C., Kidwell C. S., Mohr J. P., Sloan M., Sorensen A. G., Warach S. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;75(2):177–185. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e7c9dd.
47. Noorbakhsh-Sabet N., Zand R., Zhang Y., Abedi V. Artificial Intelligence Transforms the Future of Health Care. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(7):795–801. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.01.017.