

НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА

Алексеева Т. М.¹, Топузова М. П.¹, Чайковская А. Д.¹,
Панина Е. Б.¹, Вавилова Т. В.¹, Поспелова М. Л.¹,
Васильева Е. Ю.¹, Симаков К. В.¹, Сергеева Т. В.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение
здравоохранения «Городская больница Святой преподобномученицы
Елизаветы», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Топузова Мария Петровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккурагова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 15.09.2020
и принята к печати 12.10.2020.

Резюме

Актуальность. Для определения оптимального подхода к ведению пациентов в остром периоде инсульта продолжается поиск биомаркеров, которые смогут повысить ценность уже существующих методов диагностики. **Цель исследования:** уточнить значение уровней нейрон-специфической енолазы (НСЕ), глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ), NR2-антител в сыворотке крови (СК) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) в динамике, определить их взаимосвязь с тяжестью неврологических нарушений и краткосрочным исходом. **Материалы и методы.** Обследовано 40 пациентов в остром периоде ИИ, средний возраст $72,6 \pm 1,9$ лет. Уровни биомаркеров определяли в СК в первые 72 часа ИИ и на 10–14 день. **Результаты.** Концентрация НСЕ и ГФКБ у больных с ИИ в первые 72 часа превышала референсные значения и значительно уменьшалась к 10–14 дню ($34,9 \pm 5,9 \rightarrow 17,7 \pm 1,1$; $p = 0,007$ и $0,4 \pm 0,1 \rightarrow 0,2 \pm 0,005$; $p = 0,22$ соответственно). Уровень NR2-антител референсных значений не превысил ($1,01 \pm 0,3$), а в динамике к 10–14 дню было отмечено нарастание показателя ($1,1 \pm 0,3$), $p = 0,007$. У пациентов, имевших более тяжелую симптоматику, концентрация НСЕ, ГФКБ и NR2-антител к 10–14 дню была выше. Пациенты, имевшие неблагоприятный краткосрочный исход, к 10–14 дню имели более высокий уровень НСЕ, ГФКБ и NR2-антител. **Заключение.** Исследованные вещества могут быть использованы в качестве биомаркеров при ИИ для контроля степени повреждения мозговой ткани, мониторинга усугубления патологического процесса, а также с прогностической целью.

Ключевые слова: биомаркеры инсульта, глиальный фибриллярный кислый белок, инсульт, ишемический инсульт, краткосрочный исход, нейрон-специфическая енолаза, прогноз NR2-антитела, N-метил-D-аспаратат рецепторы.

Для цитирования: Алексеева Т.М., Топузова М.П., Чайковская А.Д. и др. Новые диагностические и прогностические биомаркеры ишемических поражений мозга. Трансляционная медицина. 2020; 7 (5): 29-42. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-5-29-42

NEW DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC BIOMARKERS OF THE ISCHEMIC BRAIN DAMAGE

Alekseeva T. M.¹, Topuzova M. P.¹, Chaykovskaya A. D.¹,
Panina E. B.¹, Vavilova T. V.¹, Pospelova M. L.¹, Vasilieva E. Yu.¹,
Simakov K.V.¹, Sergeeva T. V.²

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Holy Martyr Elizabeth City Hospital, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Topuzova Mariya P.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Received 15 September 2020; accepted
12 October 2020.

Abstract

Background. To determine the optimal approach to managing patients in the acute period of stroke, the search for biomarkers that can increase value of existing diagnostic methods continues. **Objective:** to clarify the significance of the levels of neuron-specific enolase (NSE), glial fibrillar acid protein (GFAP), NR2-antibodies in the blood serum (BS) of patients in the acute period of ischemic stroke (IS) in dynamics, determine their relationship with the severity of neurological disturbances and short-term outcome. **Design and methods.** 40 patients were examined in the acute period of IS, mean age 72.6 ± 1.9 years. The levels of biomarkers were determined in the BS in the first 72 hours of IS and on days 10–14. **Results.** The concentration of NSE and GFAP in patients with IS in the first 72 hours exceeded the reference values and significantly decreased by 10–14 days ($34.9 \pm 5.9 \rightarrow 17.7 \pm 1.1$; $p = 0.007$ and $0.4 \pm 0.1 \rightarrow 0.2 \pm 0.005$, $p = 0.22$ respectively). The level of NR2 antibodies did not exceed of the reference values (1.01 ± 0.3), and in dynamics, by 10–14 days, an increase in the indicator was noted (1.1 ± 0.3), $p = 0.007$. In patients with more severe symptoms, the concentration of NSE, GFAP and NR2 antibodies was higher by 10–14 days. Patients who had an unfavorable short-term outcome by 10–14 days had a higher level of NSE, GFAP and NR2 antibodies. **Conclusion.** The investigated substances can be used as biomarkers in IS to control the degree of damage to the brain tissue, monitor the worsening of the pathological process, as well as for prognostic purposes.

Keywords: stroke, stroke biomarker, neuron-specific enolase, glial fibrillary acidic protein, NR2-antibodies, N-methyl-D-aspartate receptors, short-term outcome, prognosis.

For citation: Alekseeva TM, Topuzova MP, Chaykovskaya AD, et al. New diagnostic and prognostic biomarkers of the ischemic brain damage. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7 (5): 29-42. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-5-29-42

Список сокращений: NMDA-рецепторы — N-метил-D-аспартат рецепторы, ВББ — вертебрально-базиллярный бассейн, ГФКБ — глиальный фибриллярный кислый белок, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ИИ — ишемический инсульт, КБ — каротидный бассейн, НСЕ — нейрон-специфическая енолаза, СК — сыворотка крови, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЦНС — центральная нервная система, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

Введение

В современном мире инсульт является ведущей причиной тяжелой инвалидизации [1], а поиск новых возможностей, способных улучшить диагностику, особенно в первые часы от начала симптомов, является чрезвычайно актуальным направлением, поскольку играет ведущую роль в выборе дифференцированной терапии в острейшем периоде [2]. С этой целью при инсульте изучаются несколько категорий биомаркеров — физические и клинические

маркеры, маркеры визуализации, электрофизиологические, гистологические, генетические, биохимические и нейрональные маркеры [3].

По-прежнему в клинической практике нередки случаи, когда результаты нейровизуализации при наличии инсульта не отражают свежих очагов в головном мозге или являются двусмысленными [3], а клиническая картина может быть неявной, особенно при ишемическом инсульте (ИИ). В этих условиях может быть перспективным использование биохимических маркеров — веществ, которые можно измерить в биологических жидкостях организма, а определение их концентрации способно отражать стадии заболевания, при которых они исследуются [4]. Диагностическая перспектива состоит в том, чтобы определить, каким образом эти маркеры могут повысить ценность существующих и регулярно используемых данных. Эти вещества, высвобождающиеся в периферическую кровь и цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) во время церебрального повреждения, могут являться индикаторами динамики процесса, происходящего в мозге, и могут не только помочь в идентификации и дифференциальной диагностике инсульта, но и быть полезными для установления стадии и объема ишемического поражения. Например, они могут быть использованы в качестве маркеров некроза мозгового вещества и потенциально жизнеспособной ткани, соответствующей полутени. Определение уровня этих биомаркеров у пациентов с ИИ может быть важно для прогнозирования исходов заболевания, в том числе на фоне применяемой терапии (например, увеличение объема поражения, мониторинг терапевтического ответа и возможных побочных эффектов, связанных с лечением) [3, 5]. Ухудшение состояния пациентов с инсультом в первые часы после появления симптомов является частым явлением, что, несомненно, требует поиска новых возможностей улучшения их раннего выявления.

В последние годы проводится большое количество исследований по поиску биомаркеров, которые могли бы быть использованы в остром периоде инсульта. Однако данная проблема все еще остается на стадии исследований, и до сих пор не найдены вещества, которые можно было бы использовать в качестве быстро определяемых, доступных и информативных биомаркеров в клинической практике.

Поиск биомаркеров инсульта сталкивается с определенными трудностями. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) замедляет высвобождение глиальных и нейрональных белков мозговой ткани в кровь и ЦСЖ после инсульта. Нарушение ГЭБ при ИИ является двухфазным явлением и зависит от реперфузии, возникающей после повреждения.

В течение первых 24 часов повышается проницаемость ГЭБ в результате внеклеточной ферментативной активации, и дальнейшее более значительное повреждение происходит через 48–72 часа после развития инфаркта [4]. Многие потенциальные маркеры церебральной ишемии обнаруживаются и при других состояниях, которые протекают с повреждением мозговой ткани. Кроме того, объем поврежденной ткани может не соответствовать клиническим проявлениям, так, например, маленький очаг повреждения в «стратегически» важной области мозга может привести к более инвалидизирующему дефициту, чем большой очаг в другой части мозга [6]. Поэтому поиск биомаркера, который сможет отражать объем повреждения мозговой ткани, весьма интересен для дальнейших исследований в этой области. Также с целью предотвращения инвалидизации и проведения адекватных реабилитационных мероприятий необходимо использовать инструменты, прогнозирующие исход в постинсультном состоянии. Известно, что своевременное прогнозирование исхода инсульта позволяет при назначении корректного лечения избежать летального исхода и уменьшить неврологический дефицит.

Проанализировав источники литературы, мы выбрали белки, представляющие значительный интерес для дальнейшего изучения в качестве биомаркеров ИИ — нейрон-специфическая енолаза (НСЕ) [7], глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ) [8] и NR2-антитела [9]. В результате проведенного анализа стало ясно, что уровни данных биомаркеров позволяют определить степень повреждения ткани мозга, что можно также использовать для оценки течения заболевания в динамике, контроля ухудшения патологических процессов в мозге, в том числе связанных с увеличением размера очага. Это может способствовать раннему предотвращению осложнений и определению персонализированных подходов к терапии. Ценной видится возможность использования этих биомаркеров для мониторинга эффективности проводимой терапии и определения прогноза восстановления неврологических функций.

Нейрон-специфическая енолаза

НСЕ — это димерный изофермент гликолитического фермента енолазы, локализующегося преимущественно в нейронах и клетках нейроэндокринного происхождения [3]. В нормальном состоянии организма НСЕ обнаруживается лишь в незначительном количестве в периферической крови [плазме или сыворотке крови (СК)] и ЦСЖ [2, 3]. В СК концентрация НСЕ составляет $8,7 \pm 3,9$

нг/мл (женщины $8,3 \pm 4,0$; мужчины $8,9 \pm 3,9$), причем не выявляется какой-либо зависимости друг от друга уровней НСЕ в СК и ЦСЖ, а также от возраста и пола [10].

В процессе повреждения нейронов при различных патологических процессах, в том числе и при инсульте, НСЕ высвобождается в кровотоки [11].

Глиальный фибриллярный кислый белок

ГФКБ представляет собой мономерный белок промежуточной нити астроглиального скелета, присутствующий в астроцитах и в меньшей степени в эндимальных клетках головного мозга, где он функционирует как часть цитоскелета. ГФКБ обнаруживается в белом и сером веществе центральной нервной системы (ЦНС) и считается мозгоспецифичным [12, 13]. Существует гетерогенность экспрессии ГФКБ в астроцитах, она выше в белом веществе по сравнению с астроцитами серого вещества [14]. В физиологических условиях ГФКБ практически не обнаруживается ни в крови, ни в ЦСЖ [13], тогда как при повреждении ткани мозга ГФКБ быстро высвобождается и в кровь, и в ЦСЖ [14]. Таким образом, повышение концентрации ГФКБ в крови и в ЦСЖ может свидетельствовать о нарушении целостности ГЭБ, а также является показателем гибели нейрональных клеток. Динамическое определение концентрации данного белка может быть использовано для определения степени повреждения ткани мозга.

NR2-антитела при инсульте

Известно, что церебральная ишемия приводит к каскаду молекулярных событий, которые запускаются вследствие снижения мозгового кровотока и последующей энергетической недостаточности. Эта энергетическая недостаточность приводит к метаболическим нарушениям с изменениями уровня кислорода, метаболизма глюкозы и истощением энергетических запасов, что в свою очередь вызывает высвобождение глутамата [15].

Высвобождение глутамата происходит, когда кровоснабжение нейронов уменьшается ниже порогового уровня (ниже 20 мл / 100 г / мин) [16]. Следует отметить, что некроз нейронов возникает при кровотоке 17 мл / 100 г / мин, поддерживаемом в течение 180 минут и более [17]. Гибель нейронов в клеточной культуре происходит при концентрации глутамата выше 10 мкмоль [18]. Длительная и чрезмерная стимуляция глутаматергических рецепторов происходит, когда внеклеточный глутамат приближается к 100 мкмоль [19].

Это состояние обозначается как эксайтотоксичность — длительная и чрезмерная (токсическая)

стимуляция глутаматных рецепторов [20]. Когда запасы клеточной энергии падают, повышенное высвобождение и нарушение поглощения глутамата опосредуют токсическое накопление внеклеточного глутамата, что приводит к чрезмерной стимуляции рецепторов глутамата и, как следствие, к гибели нейронов [21]. Глутамат-опосредованная эксайтотоксичность является основным механизмом, который запускается при многих видах острых и хронических патологических процессов в мозге [22, 23].

N-метил-D-аспартат рецепторы (NMDA-рецепторы) являются основными рецепторами в ЦНС, которые контролируют синаптическую пластичность [24].

Существует несколько типов глутаматных рецепторов, и все они активируются глутаматом [25]. В эксперименте церебральной ишемии было выявлено повышение экспрессии субъединицы NR2 [26].

При возникновении условий недостаточности кровоснабжения мозга активируется каскад нейротоксичности, приводящей к повреждению ГЭБ, потеря целостности которого приводит к повреждению нейронов и глии. Кроме того, активированные тромбином сериновые протеазы вызывают расщепление синаптических NMDA-рецепторов [27], в результате повышенные концентрации пептидов могут попасть в кровотоки. Аномально высокие концентрации этих пептидных фрагментов, которые действуют как чужеродные антигены после выхода из мозга, инициируют иммунный ответ и выработку аутоантител [28]. Было установлено, что концентрация NR2-антител в СК здоровых добровольцев составляет в среднем 0,33 нг/мл (0,02–1,15 нг/мл) [29].

Цель исследования: уточнить значение уровня НСЕ, ГФКБ и NR2-антител в СК у пациентов в остром периоде ИИ в динамике, определить их взаимосвязь с тяжестью неврологических нарушений и краткосрочным исходом.

Материалы и методы

Исследование проведено кафедрой неврологии и психиатрии и неврологическим отделением № 2 для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения НМИЦ им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) в сотрудничестве с региональным сосудистым центром СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» в период с марта по декабрь 2019 года. Информированное согласие было получено от пациентов или ближайших родственников до включения в исследование.

Обследовано 40 пациентов в остром периоде ИИ (26 женщин и 14 мужчин), диагноз «инсульт»

был установлен клинически и подтвержден нейровизуализационно с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии, средний возраст составил $72,6 \pm 1,9$ лет.

Пациенты с транзиторной ишемической атакой (ТИА), геморрагическим инсультом, инфарктом миокарда, клинически значимой дисфункцией почек и печени, опухолями мозга, недавней травмой головы были исключены из исследования.

Образцы крови для определения уровней НСЕ, ГФКБ и NR2-антител были забраны в первые 72 часа от начала симптомов ИИ (точка 1) и на 10–14 день заболевания (точка 2). СК отделяли центрифугированием, хранили при -80 °С. Уровни НСЕ, ГФКБ и NR2-антител определяли на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Швейцария) в соответствии с инструкциями производителя, референсные значения считали для НСЕ $< 16,30$ нг/мл, для ГФКБ $< 0,25$ нг/мл, для NR2-антител $\leq 2,0$ нг/мл. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Тяжесть неврологических нарушений оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), краткосрочный результат оце-

нивали по модифицированной шкале Rankin (mRS) и индексу повседневной активности и независимости жизнедеятельности Barthel при поступлении (первые 72 часа) и в динамике (на 10–14 день). Подтипы ИИ определяли согласно классификации, основанной на этиологии Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) [30].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. При сравнении двух групп применяли непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Для установления зависимости между признаками использовали корреляционный анализ Спирмена. Результаты представлены в виде среднего значения \pm ошибка среднего ($M \pm m$). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В общей выборке концентрация НСЕ у больных с ИИ в точке 1 ($n = 40$) значительно превышала референсные значения ($16,3$ нг/мл) и значимо уменьшалась в динамике ($34,9 \pm 5,9 \rightarrow 17,7 \pm 1,1$; $p = 0,007$) к 10–14 дню. У 28 (67 %) человек уровень НСЕ был повышен в первые 72 часа ИИ, у 29 (69 %) было отмечено снижение уровня к 10–14 дню, при

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель		Пациенты (n = 40)
Возраст, годы (M \pm m)		72,6 \pm 1,9
Пол, n (%)	Женщины	26 (65)
	Мужчины	14 (35)
ИИ, n (%)	Первичный	28 (70)
	Повторный	12 (30)
Сосудистый бассейн, n (%)	Каротидный	34 (85)
	Вертебрально-базилярный	6 (15)
Этиология ИИ по критериям TOAST, n (%)	Атеротромботический	18 (45)
	Кардиоэмболический	14 (35)
	Лакунарный	4 (10)
	Неуточненный	4 (10)
Курение, n (%)		3 (7,5)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		8 (20)
Артериальная гипертензия, n (%)		28 (70)
Мерцательная аритмия, n (%)		14 (35)
Дислипидемия, n (%)		14 (35)
Индекс массы тела, M \pm m		28,1 \pm 0,8

Таблица 2. Уровни НСЕ, ГФКБ, NR2-антител, тяжесть неврологических нарушений, краткосрочный результат и индекс повседневной активности в динамике в зависимости от пола

Показатель M ± m	Мужчины (n = 14)	Женщины (n = 26)	p
НСЕ (нг/мл) в точке 1	26,7 ± 5,4	39,4 ± 8,6	0,313
НСЕ (нг/мл) в точке 2	15,7 ± 1,7	18,8 ± 1,4	0,193
ГФКБ (нг/мл) в точке 1	0,49 ± 0,23	0,33 ± 0,07	0,420
ГФКБ (нг/мл) в точке 2	0,26 ± 0,006	0,26 ± 0,007	0,664
NR2-антитела (нг/мл) в точке 1	0,62 ± 0,05	1,22 ± 0,43	0,327
NR2-антитела (нг/мл) в точке 2	0,69 ± 0,67	1,45 ± 0,47	0,255
NIHSS (балл) в точке 1	5,57 ± 1,4	9,73 ± 1,5	0,031
NIHSS (балл) в точке 2	2,78 ± 0,9	4,80 ± 1,5	0,146
mRS (балл) в точке 1	3,21 ± 0,2	3,88 ± 0,1	0,031
mRS (балл) в точке 2	2,14 ± 0,3	2,84 ± 0,2	0,048
Barthel (балл) в точке 1	65,7 ± 8,1	40,2 ± 5,6	0,011
Barthel (балл) в точке 2	87,9 ± 5,0	69,8 ± 4,9	0,006

этом референсных значений уровень НСЕ достиг только у 12 (29 %) пациентов. У 13 (31 %) человек наблюдалось повышение уровня НСЕ в динамике.

ГФКБ также был обнаружен в значительном количестве, в большинстве случаев превышая пороговое значение (0,25 нг/мл), и уменьшался в динамике, снижаясь ниже порогового уровня ($0,4 \pm 0,1 \rightarrow 0,2 \pm 0,005$; $p = 0,22$). Лишь трех случаях (7,5 %) наблюдалось повышение уровня в динамике.

Среднее количество NR2-антител референсных значений (2,0 нг/мл) в общей выборке не превысило ($1,01 \pm 0,3$), а в динамике к 10–14 дню в большинстве случаев было отмечено значимое нарастание показателя ($1,1 \pm 0,3$); $p = 0,007$. У 13 пациентов (32,5 %) было выявлено незначительное снижение уровня NR2-антител в динамике.

Тяжесть неврологической симптоматики значимо уменьшалась к 10–14 дню (NIHSS): $8,3 \pm 1,1 \rightarrow 4,1 \pm 0,7$; $p = 0,0000001$; снижалась степень инвалидизации (mRS): $3,7 \pm 0,1 \rightarrow 2,6 \pm 1,5$; $p = 0,0000001$ и возрастал индекс повседневной активности Barthel: $49,1 \pm 4,9 \rightarrow 76,1 \pm 3,9$; $p = 0,0000001$. При этом тяжесть ИИ и степень инвалидизации была достоверно более выражена у женщин по сравнению с мужчинами (табл. 2). При сравнении уровней биомаркеров более высокое значение НСЕ, ГФКБ, NR2-антител было также выявлено у женщин, но статистически уровень значимости достигнут не был (табл. 2).

При сравнении показателей в зависимости от пораженного сосудистого бассейна достоверны-

ми оказались различия только по степени тяжести ИИ при поступлении и уровню NR2-антител (табл. 3).

Все пациенты в зависимости от степени тяжести неврологических нарушений (NIHSS) были условно разделены на две группы: 1-я (средняя и тяжелая степень тяжести) — 7 и более баллов, 2-я (легкая степень) — 0–6 баллов. Сравнение уровней НСЕ, ГФКБ, NR2-антител в данных группах в динамике представлено в таблице 4. Как видно из таблицы 4, большая часть пациентов имела легкую степень тяжести при поступлении ($n = 25$). У пациентов, имевших более тяжелую симптоматику в первые 72 часа, концентрация НСЕ была выше, достигая уровня значимости различий в динамике ($p = 0,008$). Уровень НСЕ значимо уменьшался в динамике у пациентов 2-й группы ($p = 0,016$). Те пациенты, которые к 10–14 дню перешли из группы тяжелой и средней степени тяжести в легкую, также имели значимый регресс уровня НСЕ в динамике ($p = 0,017$). Пациенты, которые имели тяжелую и среднюю степень тяжести в первые 72 часа ИИ и не имели значимого регресса неврологических нарушений в динамике, достаточно, чтобы перейти в группу с более легкой степенью тяжести, не имели значимого уменьшения уровня НСЕ.

Концентрация ГФКБ в группе с тяжелым неврологическим дефицитом была достоверно выше в первые трое суток по сравнению с таковой у пациентов, имеющих легкую степень неврологических

Таблица 3. Значимые различия показателя тяжести ИИ и уровня NR2-антител в зависимости от пораженного бассейна

Показатель $M \pm m$	Пораженный сосудистый бассейн		P
	Каротидный	Вертебрально-базиллярный	
NIHSS (балл) в точке 1	9, 23 \pm 0,8	2,83 \pm 0,8	0,004
NR2-антитела (нг/мл) в точке 1	1,10 \pm 0,04	0,47 \pm 0,01	0,024
NR2-антитела (нг/мл) в точке 2	1,30 \pm 0,05	0,51 \pm 0,02	0,016

Таблица 4. Динамика уровней HCE, ГФКБ, NR2-антител в зависимости от степени тяжести ИИ

Биомаркер(нг/мл), $M \pm m$		Группа 1 (точка 1), n = 15 (37,5 %), NIHSS 15,8 \pm 5,9	Группа 2 (точка 1), n = 25 (65,5 %), NIHSS 3,7 \pm 1,36	P	Группа 1 (точка 2), n = 5 (12,5 %), NIHSS 13,6 \pm 2,6	Группа 2 (точка 2), n = 35 (87,5 %), NIHSS 2,7 \pm 0,4	P
HCE	Точка 1	45,9 \pm 13,9	28,3 \pm 3,3	0,426	59,1 \pm 45,5	28,7 \pm 9,18	0,371
HCE	Точка 2	21,4 \pm 8,8	15,5 \pm 4,6	0,008	31,5 \pm 6,1	16,2 \pm 5,17	0,073
ГФКБ	Точка 1	0,6 \pm 0,4	0,25 \pm 0,02	0,058	1,34 \pm 0,9	0,25 \pm 0,02	0,074
ГФКБ	Точка 2	0,3 \pm 0,03	0,26 \pm 0,03	0,893	0,25 \pm 0,005	0,26 \pm 0,034	0,971
NR2-антител	Точка 1	0,8 \pm 0,4	1,12 \pm 0,5	0,047	0,8 \pm 0,62	1,04 \pm 0,4	0,942
NR2-антител	Точка 2	1,25 \pm 0,6	1,14 \pm 0,5	0,041	1,09 \pm 0,9	1,20 \pm 0,4	0,857
P	HCE	0,302	0,016		0,371	0,017	
	ГФКБ	0,221	0,978		0,073	0,683	
	NR2-анти-тел	0,096	0,404		0,074	0,281	

Примечания: группа 1 — средняя и тяжелая степень тяжести (7 и более баллов по NIHSS); группа 2 — легкая степень (0–6 баллов по NIHSS).

нарушений ($p = 0,058$), и уменьшалась в динамике, тогда как в группе с более легкой симптоматикой практически не менялась. К тому же те пациенты, которые к 10–14 дню по-прежнему имели высокий балл по шкале NIH, имели более высокий уровень ГФКБ в первые 72 часа.

Выявлен достоверно более низкий уровень NR2-антител в первые 72 часа у пациентов с тяжелой степенью неврологических нарушений по сравнению с пациентами с легкой степенью расстройств ($0,8 \pm 0,4$ и $1,12 \pm 0,5$; $p = 0,047$). Однако в динамике в группе 1 был отмечен более высокий уровень NR2-антител, чем у пациентов 2-й группы ($1,25 \pm 0,6$ и $1,14$; $p = 0,041$).

В качестве примера можно отметить пациента

с тяжелым ИИ, который имел улучшение по шкале NIH в динамике лишь на 2 балла, что по-прежнему соответствовало тяжелому ИИ, при этом уровень HCE, хотя и существенно снизился, но имел значительное превышение референсных значений ($52,4 \rightarrow 38,7$ нг/мл), уровень ГФКБ также превышал пороговый уровень и снижался в динамике лишь до уровня порогового значения ($0,35 \rightarrow 0,25$ нг/мл), концентрация NR2-антител при этом нарастала к 14 дню ($0,47 \rightarrow 0,72$ нг/мл).

Для оценки краткосрочного исхода к 10–14 дню ИИ пациентов ранжировали в зависимости от балла по шкале Rankin: благоприятный исход (mRS 0–2) и неблагоприятный исход (mRS 3–6) (табл. 5). Данные, представленные в таблице 5, показывают досто-

Таблица 5. Уровни НСЕ, ГФКБ, NR2-антител в зависимости от краткосрочного исход к 10–14 дню

НСЕ (нг/мл), M ± m Благоприятный 18 (45)/1,7 ± 0,1		Краткосрочный исход на 10–14 день n (%) / M ± m		p
		Неблагоприятный 22 (55)/3,7 ± 0,1		
НСЕ	Точка 1	27,8 ± 5,8	40,8 ± 9,7	0,012
	Точка 2	15,2 ± 1,1	19,8 ± 1,7	0,014
ГФКБ	Точка 1	0,25 ± 0,002	0,5 ± 0,17	0,0001
	Точка 2	0,25 ± 0,007	0,26 ± 0,007	0,660
NR2-антитела	Точка 1	0,83 ± 0,1	1,15 ± 0,5	0,0001
	Точка 2	0,81 ± 0,9	1,5 ± 0,6	0,00001
p		НСЕ - 0,03 ГФКБ - 1,0 NR2-антитела - 0,627	НСЕ - 0,04 ГФКБ - 0,22 NR2-антитела - 0,06	

верно более высокий уровень НСЕ и NR2-антител как в точке 1, так и в точке 2, ГФКБ в точке 1 у пациентов, имевших неблагоприятный исход к 10–14 дню, по сравнению с пациентами с благоприятным исходом. Кроме того, в группе с неблагоприятным исходом, хоть и прослеживалось значимое уменьшение уровней НСЕ, ГФКБ в динамике, но достижение референсных значений не наблюдалось. При этом уровень NR2-антител в группе с благоприятным исходом имел тенденцию к уменьшению, тогда как в группе с неблагоприятным — повышался ($p = 0,06$).

При проведении корреляционного анализа выявлены значимые взаимосвязи между уровнями НСЕ, ГФКБ, NR2-антител и тяжестью неврологических нарушений при ИИ, степенью инвалидизации и краткосрочным исходом (табл. 6). Таким образом, анализируя данные таблицы 6, можно сказать, что чем выше уровень НСЕ и ГФКБ в первые 72 часа ИИ, тем больше тяжесть неврологической симптоматики и хуже восстановление повседневной активности к 10–14 дню. При сохранении высокого уровня НСЕ в динамике или увеличении этого показателя тяжесть ИИ остается существенной или нарастает, что также ухудшает повседневную активность и ассоциируется с худшим краткосрочным исходом. При этом было обнаружено, что уровень НСЕ выше у более старшей возрастной группы. Уровень NR2-антител в первые 72 часа коррелировал с уровнем NR2-антител в динамике, а уровень NR2-антител на 10–14 день с НСЕ в первые трое суток, что позволяет предполагать возможность этого показателя отражать продолжающийся процесс распада ишемизированной ткани.

Обсуждение

Уровни НСЕ, ГФКБ, NR2-антител, их колебания и значение

В проведенном нами исследовании уровень НСЕ в СК в первые 72 часа ИИ превышал референсные значения и значимо уменьшался в динамике к 10–14 дню заболевания. Полученные нами результаты согласуются с большинством исследований, результаты которых представлены в литературе [7].

Мы не выявили существенных отличий по уровню НСЕ в зависимости от пола, сопутствующей патологии, факторов риска, пораженного сосудистого бассейна, что также согласуется с литературными данными. Учитывая важность учета такого фактора риска инсульта, как сахарный диабет, мы не исключали пациентов с диабетом из исследования. Науак А. и соавторы также не обнаружили значимых отличий в уровне НСЕ у пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета [31]. Мы выявили прямую корреляционную связь ($r = 0,3$) уровня НСЕ на 10–14 день с возрастом, что говорит о более длительном и сильном разрушении ткани у более старшей возрастной группы.

Повышение уровня ГФКБ в крови по сравнению со здоровым контролем было обнаружено в большинстве исследований, представленных в литературе [8]. В нашем исследовании также ГФКБ определялся в значительном количестве в первые 72 часа от начала ИИ, в большинстве случаев превышал пороговое значение (0,25 нг/мл) и уменьшался в динамике, снижаясь ниже порогового уровня ($0,4 \pm 0,1 \rightarrow 0,2 \pm 0,005$; $p = 0,22$).

Таблица 6. Значимые корреляционные связи уровней НСЕ, ГФКБ, NR2-антител, тяжести ИИ, степени инвалидизации, краткосрочного исхода и возраста

Биомаркер/Точка	Показатель	Коэффициент корреляции (r)
НСЕ/Точка 1	mRS Точка 2	-0,34
	Barthel Точка 2	0,33
	NR2-антитела Точка 2	0,35
НСЕ/Точка 2	Возраст	0,31
	NIHSS Точка 1	0,38
	NIHSS Точка 2	0,47
	mRS Точка 1	0,35
	mRS Точка 2	0,43
	Barthel Точка 1	-0,39
	Barthel Точка 2	-0,42
	ГФКБ/Точка 1	NIHSS Точка 1
ГФКБ/Точка 1	NIHSS Точка 2	0,49
	mRS Точка 1	0,33
	mRS Точка 2	0,43
	Barthel Точка 2	-0,40
	ГФКБ Точка 2	0,49
	NR2-антитела/Точка 1	NR2-антитела Точка 2

Камчатнов П.Р. и соавторы исследовали уровень ГФКБ у пациентов в первые 24 часа от начала симптомов ИИ в сравнении с пациентами с хронической цереброваскулярной патологией, ишемической болезнью сердца и здоровым контролем и обнаружили достоверно более высокий уровень ГФКБ у пациентов с ИИ [32]. При этом у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией уровень ГФКБ в некоторых случаях был несколько повышен, но значимо меньше, чем при ИИ, тогда как между пациентами с ишемической болезнью сердца и здоровым контролем вообще не было различий. Это подтверждает специфичность данного маркера для острого мозгового повреждения. Кроме того, Ren C. и соавторы в своей работе представили данные о том, что уровень ГФКБ в первые 24 часа от начала симптомов при ИИ значимо выше, чем при ТИА, но при этом концентрация у пациентов с ТИА и у здорового контроля значимо не различалась [33]. Это позволяет предполагать сохранность ГЭБ при ТИА и подтверждает возможность использования уровня ГФКБ в крови для определения степени повреждения мозговой ткани при

инсульте. Мы обнаружили прямую корреляционную связь между уровнями ГФКБ в первые 72 часа и уровнем ГФКБ в динамике, что может отражать продолжающийся процесс распада ишемизированной ткани, который можно оценивать по уровню этого показателя.

Повышение уровня NR2-антител в крови по сравнению со здоровым контролем было обнаружено в большинстве исследований, представленных в литературе как при ИИ, так и при ТИА [9]. В нашем исследовании среднее количество NR2-антител референсных значений (2,0 нг/мл) в общей выборке не превысило ($1,01 \pm 0,3$), а в динамике к 10–14 дню в большинстве случаев было отмечено значимое нарастание показателя ($1,1 \pm 0,3$); $p = 0,007$. Согласно данным литературы, была выявлена большая степень повышения уровня NR2-антител в крови в остром периоде ИИ и при ТИА у женщин по сравнению с мужчинами [30, 34]. Мы также получили более высокий уровень у женщин по сравнению с мужчинами ($1,22 \pm 0,43$ и $0,62 \pm 0,05$), но уровень значимости достигнут не был; $p = 0,327$.

В работе Дамбиновой С. А. и соавторов было выявлено, что при поражении каротидного бассейна (КБ) уровень NR2-антител выше, чем при поражении вертебрально-базиллярного бассейна (ВББ) [35]. Мы также обнаружили более высокий уровень NR2-антител при поражении КБ по сравнению с ВББ как в первые 72 часа ($1,10 \pm 0,04$ и $0,47 \pm 0,01$; $p = 0,024$), так и на 10–14 день ($1,30 \pm 0,05$ и $0,51 \pm 0,02$; $p = 0,016$), что может свидетельствовать о возможности данного показателя отражать и масштабность поражения мозговой ткани при ИИ.

Таким образом, данные биомаркеры показали способность подтвердить наличие повреждения мозговой ткани в остром периоде ИИ, а также степень выраженности некротических изменений в мозге и их динамику на фоне проводимой терапии. Это позволяет использовать данные биомаркеры не только для диагностики ИИ, но и для оценки масштабности поражения ткани головного мозга при инсульте.

Уровни биомаркеров и тяжесть неврологических нарушений при ИИ

Часть исследователей сообщила о большей тяжести ИИ при высокой концентрации НСЕ в крови [7], что наблюдали и мы. У пациентов, имевших более тяжелую симптоматику в первые 72 часа, концентрация НСЕ была выше, достигая уровня значимости различий на 10–14 день ($21,4 \pm 8,8$ и $15,5 \pm 4,6$; $p = 0,008$). Уровень НСЕ значимо уменьшался в динамике именно у пациентов, имевших легкую степень тяжести ($p = 0,016$). Была выявлена корреляционная связь уровня НСЕ в точке 2 и NIHSS при поступлении ($r = 0,38$) и NIHSS при выписке ($r = 0,47$), НСЕ в точке 1 и 2 и индексом Barthel на 10–14 день ($r = -0,39$ и $r = -0,42$ соответственно), что отражает более тяжелые неврологические нарушения при повышенном уровне НСЕ. Nayak A. и соавторы описали более высокий уровень НСЕ у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом и у пациентов, умерших впоследствии [31]. Мы также выявили более высокий уровень НСЕ в первые 72 часа у пациентов, которые к 10–14 дню все еще имели тяжелую неврологическую симптоматику. Это может указывать на то, что уровень НСЕ отражает степень повреждения мозговой ткани при ИИ, и чем выше уровень данного биомаркера, тем обширнее очаг некроза в головном мозге.

Согласно литературным источникам, связь была положительной при ИИ между тяжестью инсульта, оцененной по NIHSS, и пиковыми уровнями ГФКБ в крови ($p < 0,05$) [8]. Нами также было выявлено значимое различие по степени тяжести пациентов с ИИ в зависимости от уровня ГФКБ в первые 72

часа ($p = 0,05$). Мы обнаружили прямую корреляционную связь между уровнем ГФКБ в первые 72 часа ИИ и тяжестью неврологического дефицита по NIHSS как в первые трое суток ($r = 0,45$), так и в динамике ($r = 0,49$). Кроме того, была обнаружена ассоциация с худшим восстановлением самообслуживания к 10–14 дню в случае повышенного уровня ГФКБ в первые трое суток [Barthel (точка 2), $r = -0,42$]. Пациенты, имевшие высокий уровень ГФКБ в первые 72 часа, хоть и имели значительное снижение его уровня в динамике ($1,34 \pm 0,9 \rightarrow 0,25 \pm 0,005$), но тяжесть состояния оставалась значительной и составляла более 6 баллов по NIHSS, что не позволяло относить этих пациентов к легкой степени тяжести через 10–14 дней. В исследовании Undén J. и соавторов при ИИ пациенты с меньшей степенью тяжести инсульта имели более низкий уровень ГФКБ в первые 24 часа от начала симптомов. При этом концентрация $\geq 0,04$ нг/мл при ИИ в случае проведения тромболитической терапии увеличивала риск геморрагических осложнений в 6,5 раза ($p = 0,0066$) [36].

Таким образом, в нашем исследовании мы обнаружили, что повышенный уровень ГФКБ отражает как сам факт поражения мозговой ткани, так и тяжесть ИИ в первые трое суток. Повышенный уровень ГФКБ впервые 72 часа может служить неблагоприятным прогностическим признаком при ИИ.

Мы выявили в первые 72 часа достоверно более высокий уровень NR2-антител у пациентов с легкой степенью неврологических нарушений ($0,8 \pm 0,4$ и $1,12 \pm 0,5$; $p = 0,047$) по сравнению с более низким уровнем данного биомаркера у пациентов с тяжелой степенью тяжести ИИ. Однако в динамике отмечали обратную ситуацию: у пациентов с плохим восстановлением нарушенных функций, которые оставались в группе с тяжелыми нарушениями, уровень NR2-антител был выше ($1,25 \pm 0,6$ и $1,14$; $p = 0,041$). Другими исследователями также было выявлено, что у пациентов в состоянии ступора и комы не наблюдалось повышения уровня NR2-антител в первые дни ИИ, что, вероятно, отражало развитие иммунодефицитного состояния, при этом снижение уровня NR2-антител до субнормальных значений было крайне неблагоприятным признаком, как правило, приводившим к смерти пациентов [37]. В литературе описана прямая корреляционная связь уровня NR2-антител с тяжестью состояния (NIHSS) в остром периоде ИИ [38]. В своем исследовании мы обнаружили прямую связь NR2-антител на 10–14 день и уровня НСЕ в первые трое суток, который в свою очередь положительно коррелирует с тяжестью ИИ. Это также может подтверждать предположение о том, что в первые дни ИИ антите-

ла вырабатываются не в полной мере, а нарастают в динамике, причем более интенсивно именно при тяжелом поражении головного мозга, отражая тем самым и объем пораженной ткани и продолжающуюся гибель клеток мозга.

Учитывая эти данные, можно сказать, что уровни НСЕ, ГФКБ, NR2-антител могут быть использованы не только для контроля степени повреждения мозговой ткани и для мониторинга осложнений и эффективности терапии.

Уровни НСЕ, ГФКБ, NR2-антител как прогностический маркер

В нашем исследовании пациенты, имевшие неблагоприятный краткосрочный исход к 10–14 дню заболевания (mRS $r = 3$ и более баллов), имели более высокий уровень НСЕ как в первые трое суток, так и в динамике ($40,8 \pm 9,7$ и $27,8 \pm 5,8$; $p = 0,012$). Кроме того, у пациентов с неблагоприятным краткосрочным исходом уровень НСЕ к 10–14 дню хоть и снижался, но значительно меньше, чем у пациентов с более лучшим исходом, и не достигал референсных значений ($19,8 \pm 1,7$ и $15,2 \pm 1,1$; $p = 0,014$). Это было подтверждено и выявленными корреляционными связями. Так, пациенты, имевшие более высокую концентрацию НСЕ при поступлении, имели более низкий индекс повседневной активности и независимости в жизнедеятельности Barthel ($r = -0,34$) и более высокий балл по mRS в динамике ($r = 0,33$), что отражает неблагоприятный краткосрочный исход у данных пациентов. К тому же уровень НСЕ через 10–14 дней коррелировал с низким уровнем самообслуживания Barthel и mRS как в первые 72 часа, так и с худшим краткосрочным исходом в динамике (Barthel $r = -0,39$ и $r = -0,42$ соответственно) и (mRS $r = 0,35$ и $r = 0,43$ соответственно). Наши данные согласуются с данными большинства исследователей [7]. В нашем исследовании мы наблюдали у пациента, имевшего очаг размером 28×16 мм с пенумброй 127×49 мм в бассейне левой средней мозговой артерии (mRS в первые 72 часа — $5 \rightarrow$ mRS через 14 дней — 4), увеличение показателя НСЕ в динамике $23,9 \rightarrow 33,8$ нг/мл. Sienkiewicz-Jarosz H. и соавторы определили, что повышенный уровень НСЕ через 12 часов от начала симптомов увеличивает риск неблагоприятного исхода через 3 месяца в 2,4 раза, через 24 и 72 часа — в 10,2 раза [39].

Уровень ГФКБ у пациентов, имевших неблагоприятный краткосрочный исход к 10–14 дню (mRS 3 и более баллов), был более высоким как в первые трое суток, так и в динамике ($0,5 \pm 0,17$ и $0,25 \pm 0,002$; $p = 0,0001$). Также у пациентов с неблагоприятным краткосрочным исходом уровень ГФКБ

к 10–14 дню хоть и снижался, но значительно меньше, чем у пациентов с более лучшим исходом, и не достигал референсных значений ($0,26 \pm 0,007$ и $0,25 \pm 0,007$; $p = 0,660$). Выявленные корреляционные связи также подтверждают это. Так, пациенты, имевшие более высокую концентрацию ГФКБ в СК при поступлении, имели более высокий балл по mRS как в первые трое суток ($r = 0,33$), так и в динамике ($r = 0,43$), и низкий индекс повседневной активности и независимости в жизнедеятельности Barthel ($r = -0,40$) к 10–14 день. По данным литературы, через 1 год после перенесенного ИИ уровни ГФКБ у пациентов с хорошим функциональным исходом, оцененным по шкале Rankin, были значительно ниже, чем у пациентов с плохим исходом ($p < 0,001$), при этом нескорректированный риск плохого исхода увеличивался в 12 раз, а скорректированный — в 6 раз при уровне ГФКБ более 0,28 нг/мл ($p < 0,001$). Liu G. и соавторы выявили, что уровни ГФКБ в первые 24 часа у пациентов при ИИ, которые умерли в остром периоде, были более чем в 2 раза выше по сравнению с пациентами, которые выжили ($0,18-0,43$ нг/мл против $0,08-0,23$ нг/мл; $p < 0,001$) [40].

Представленные в литературе данные показывают, что степень повышения NR2-антител может иметь прогностическое значение. В работе Гусева Е. И. и соавторов было получено наиболее благоприятное течение инсульта с хорошим восстановлением нарушенных функций, когда к третьему дню развития заболевания наблюдалась стабильная нормализация уровня NR2-антител [37]. Мы выявили, что у пациентов с неблагоприятным функциональным исходом к 10–14 дню уровень NR2-антител в первые 72 часа был достоверно более высоким по сравнению с уровнем этого маркера у пациентов с благоприятным исходом ($1,15 \pm 0,5$ и $0,83 \pm 0,1$; $p = 0,0001$). К тому же мы отмечали нарастание уровня NR2-антител в динамике в этой группе по сравнению со снижением этого показателя у пациентов с более благоприятным исходом ($1,5 \pm 0,6$ и $0,83 \pm 0,9$; $p = 0,00001$). Анализируя уровень NR2-антител и сопоставляя его с клиническим течением заболевания, можно также предполагать срыв процессов ауторегуляции в мозге при несоответствии тяжести состояния и концентрации NR2-антител, что может являться плохим прогностическим признаком.

Заключение

В проведенном исследовании уточнено значение уровней НСЕ, ГФКБ и NR2-антител в остром периоде ИИ в СК и продемонстрирована их связь с тяжестью неврологических нарушений и неблагоприятным

гоприятным краткосрочным функциональным исходом. Полученные результаты показали наличие у данных веществ диагностического и прогностического потенциала, что предполагает актуальность дальнейшего их изучения более детально и на большей выборке, возможно, в сочетании с другими показателями и с учетом наибольшего количества характеристик. На данный момент, учитывая полученные нами результаты и данные литературы, можно сказать, что уровни НСЕ, ГФКБ и NR2-антител могут быть использованы не только для контроля степени повреждения мозговой ткани и мониторинга эффективности терапии и осложнений, но и в качестве прогностических биомаркеров при ИИ, оценки перспективы реабилитационного потенциала и определения выраженности инвалидизации после инсульта.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Feigin VL, Norrving B, George MG, et al. Prevention of stroke: a strategic global imperative. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12 (9): 501–512.
2. Castellanos M, Serena J. Applicability of biomarkers in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24 Suppl 1: 7–15.
3. Maas MB, Furie KL. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomark Med*. 2009; 3 (4): 363–383.
4. Saengen AK, Christenson RH. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation and treatment. *Clin Chem*. 2010; 56 (1): 21–33.
5. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69(3): 89–95.
6. Whiteley W, Tseng M-C, Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2008; 39(10): 2902–2909.
7. Topuzova MP, Alekseeva TM, Panina EB, et al. The possibility of using neuron-specific enolase as a biomarker in the acute period of stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova=S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2019; 119(8-2): 53–62. In Russian [Топузова М.П., Алексеева Т.М., Панина Е.Б. и др. Возможность использования нейрон-специфической енолазы как биомаркера в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019; 119 (8-2): 53–62].
8. Topuzova MP, Alekseeva TM, Panina EB, et al. The possibility of using glial fibrillary acidic protein as a biomarker in the acute period of stroke. *Rossiiskij nevrologicheskij zhurnal=Russian neurological journal*. 2019; 24 (4): 4–15. In Russian [Топузова М.П., Алексеева Т.М., Панина Е.Б. и др. Возможность использования
9. Topuzova MP, Alekseeva TM, Panina EB, et al. NR2 antibodies as diagnostic and prognostic stroke biomarker. *Arterial'naya gipertenziya=Arterial hypertension*. 2020; 26 (1): 27–36. In Russian [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].
10. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997; 28(10): 1956–1960.
11. Laskowitz DT, Grocott H, Hsia A, et al. Serum markers of cerebral ischemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1998; 7 (4): 234–241.
12. Eng LF. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) the major protein of glial intermediate filaments in differentiated astrocytes. *J Neuroimmunol*. 1985; 8 (4-6): 203–214.
13. Missler U, Wiesmann M, Wittmann G, et al. Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood: analytical method and preliminary clinical results. *Clin Chem*. 1999; 45 (1): 138–141.
14. Lundgaard I, Osório MJ, Kress BT, et al. White matter astrocytes in health and disease. *Neuroscience*. 2014; 276: 161–173.
15. Kogure T, Kogure K. Molecular and biochemical events within the brain subjected to cerebral ischemia (targets for therapeutic intervention). *Clin Neurosci*. 1997; 4 (4): 179–183.
16. Shimada N, Graf R, Rosner G, et al. Ischemic flow threshold for extracellular glutamate increase in cat cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1989; 9 (5): 603–606.
17. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*. 1981; 54 (6): 773–782.
18. Choi DW, Maulucci-Gedde M, Kriegstein AR. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J Neurosci*. 1987; 7 (2): 357–368.
19. Benveniste H, Drejer J, Schousboe A, et al. Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J Neurochem*. 1984; 43 (5): 1369–1374.
20. Meldrum B, Evans M, Griffiths T, et al. Ischaemic brain damage: the role of excitatory activity and of calcium entry. *Br J Anaesth*. 1985; 57 (1): 44–46.
21. Choi DW, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu Rev Neurosci*. 1990; 13: 171–182.
22. Okubo Y, Sekiya H, Namiki S, et al. Imaging extrasynaptic glutamate dynamics in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (14): 6526–6531.
23. Wang Y, Qin Z-H. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death. *Apoptosis*. 2010; 15 (11): 1382–1402.
24. Li F, Tsien JZ. Memory and the NMDA receptors. *N Engl J Med*. 2009; 361 (3): 302–303.
25. Levite M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy,

- encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease glutamate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate blood brain barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014; 121 (8): 1029–1075.
26. Gappoeva MU, Izykenova GA, Granstrem OK, et al. Expression of NMDA neuroreceptors in experimental ischemia. *Biochemistry (Mosc)*. 2003; 68 (6): 696–702.
27. Gingrich MB, Traynelis SF. Serine proteases and brain damage – is there a link? *Trends Neurosci*. 2000; 23 (9): 399–407.
28. Dambinova SA, Khounteev GA, Skoromets AA. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. *Stroke*. 2002; 33 (5): 1181–1182.
29. Dambinova SA, Skoromets AA, Skoromets AP. Biomarkers of cerebral ischemia. Development, research and practice. SPb.: “IPK Costa LLC”, 2013. 336 p. In Russian [Дамбинова С.А., Скоромец А.А., Скоромец А.П. Биомаркеры церебральной ишемии. Разработка, исследование и практика. СПб.: ООО «ИПК Коста», 2013. 336 с.].
30. Klimentenko LL, Skalny AV, Turna AA, et al. Serum trace element profiles, prolactin, and cortisol in transient ischemic attack patients. *Biol Trace Elem Res*. 2016; 172 (1): 93–100.
31. Nayak AR, Badar SR, Lande N, et al. Prediction of outcome in diabetic acute ischemic stroke patients: a hospital-based pilot study report. *Ann Neurosci*. 2016; 23 (4): 199–208.
32. Kamchatnov PR, Chugunov AV, Ruleva NYu, et al. Autoantibodies to GFAP (glial fibrillary acidic protein) and to dopamine in patients with acute and chronic cerebrovascular disorders. *Health*. 2010; 2 (12):1366–1371.
33. Ren C, Kobeissy F, Alawieh A, et al. Assessment of Serum UCH-L1 and GFAP in acute stroke patients. *Sci Rep*. 2016; 6: 24588.
34. Weissman JD, Khunteev GA, Heath R, et al. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci*. 2011; 300 (1-2): 97–102.
35. Dambinova SA, Aliev KT, Bondarenko EV, et al. The biomarkers of cerebral ischemia as a new method for the validation of the efficacy of cytoprotective therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova=S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117 (5): 62–67. In Russian [Дамбинова С.А., Алиев К.Т., Бондаренко Е.В. и др. Биомаркеры ишемии головного мозга как новый метод доказательства эффективности нейроцитопротекторов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017; 117 (5): 62–67].
36. Undén J, Strandberg K, Malm J, et al. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation. *J Neurol*. 2009; 256 (1): 72–77.
37. Gusev EI, Skvortsova VI, Izykenova GA, et al. The level of autoantibodies to glutamate receptors in the blood serum of patients in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova=S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1996; 96 (5): 68–72. In Russian [Гусев Е.И., Скворцова В.И., Изыкенова Г.А. и др. Уровень аутоантител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1996;96(5):68–72].
38. Dambinova SA, Khounteev GA, Izykenova GA, et al. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. *Clin Chem*. 2003; 49 (10): 1752–1762.
39. Sienkiewicz-Jarosz H, Galecka-Wolska M, Bidziński A, et al. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischaemic stroke patients. *Neurol Neurochir Pol*. 2009; 43 (2): 126–133.
40. Liu G, Geng J. Glial fibrillary acidic protein as a prognostic marker of acute ischemic stroke. *Hum Exp Toxicol*. 2018; 37 (10): 1048–1053.

Информация об авторах:

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Топузова Мария Петровна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чайковская Александра Дмитриевна, аспирант кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Панина Елена Борисовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Поспелова Мария Львовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ неврологии и нейрореабилитации, доцент кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна, заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией, ассистент кафедры лабораторной медицины и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симаков Каюм Владимирович, руководитель Регионального сосудистого центра, заведующий неврологическим отделением для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Сергеева Татьяна Васильевна, к.м.н., заместитель главного врача по неврологии (руководитель Регионального сосудистого центра) СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

Author information:

Alekseeva Tat'yana M., MD, PhD, Dr. Sci., Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Topuzova Mariya P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Chaykovskaya Alexandra D., MD, Postgraduate Student

of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Panina Elena B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Vavilova Tat'yana V., MD, PhD, Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Pospelova Maria L., MD, PhD, Leading Researcher of Neurology and Neurorehabilitation Scientific Research Department, Almazov National Medical Research Centre;

Vasilieva Elena Yu., MD, Head of Central Clinical Diagnostics Laboratory, Assistant of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Simakov Kayum V., MD, Head of the Regional Vascular Center, Head of the Neurological Department for the Treatment of Patients with Acute Disorders of Cerebral Circulation, Almazov National Medical Research Centre;

Sergeeva Tat'yana V., MD, PhD, Deputy Chief Physician for Neurology (Head of the Regional Vascular Center), Holy Martyr Elizabeth City Hospital.