

## РОЛЬ НЕЙРОН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ, ГЛИАЛЬНОГО ФИБРИЛЛЯРНОГО КИСЛОГО БЕЛКА И NR2-АНТИТЕЛ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Чайковская А. Д.<sup>1</sup>, Топузова М. П.<sup>1</sup>, Маханова А. М.<sup>1</sup>,  
Михеева А. Г.<sup>1</sup>, Короткова Д. С.<sup>1</sup>, Поспелова М. Л.<sup>1</sup>,  
Панина Е. Б.<sup>1</sup>, Вавилова Т. В.<sup>1</sup>, Васильева Е. Ю.<sup>1</sup>,  
Симаков К. В.<sup>1</sup>, Сергеева Т. В.<sup>2</sup>, Алексеева Т. М.<sup>1</sup>

### Контактная информация:

Чайковская Александра Дмитриевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: mumu6394@gmail.com

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

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

Статья поступила в редакцию 01.11.2021  
и принята к печати 16.11.2021.

### Резюме

**Актуальность.** Применение панели биомаркеров ишемического инсульта (ИИ) может способствовать более точной и быстрой диагностике и определению оптимального подхода к ведению пациентов. **Цель.** Уточнить значения нейрон-специфической енолазы (НСЕ), глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ) и антител к NR2-субъединице NMDA-рецептора (NR2-антитела) в остром периоде ИИ в динамике, сравнить с показателями пациентов без ИИ, оценить взаимосвязь с тяжестью неврологических нарушений и краткосрочным исходом, установить чувствительность и специфичность панели биомаркеров. **Материалы и методы.** Обследованы 63 пациента с ИИ и 31 человек (11 с хронической ишемией мозга (ХИМ) и 20 здоровых добровольцев) в качестве группы сравнения. **Результаты.** Значения НСЕ и ГФКБ у группы ИИ в начале заболевания превышали пороговые значения и значительно снижались к 10-14 дню, а значения NR2-антител в начале заболевания были ниже, чем в группах сравнения и повышались к 10-14 дню заболевания. У пациентов с неблагоприятным краткосрочным исходом ИИ был отмечен более высокий уровень НСЕ, ГФКБ и NR2-антител. Панель данных биомаркеров обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с использованием их по отдельности. **Заключение.** Исследованные вещества могут применяться в качестве панели биомаркеров при ИИ для диагностики, контроля степени повреждения мозга, оценки состояния пациента в динамике и прогнозирования краткосрочного исхода заболевания.

**Ключевые слова:** биомаркеры, глиальный фибриллярный кислый белок, инсульт, нейрон-специфическая енолаза, NR2-антитела.

Для цитирования: Чайковская А.Д., Топузова М.П., Маханова А.М. и др. 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

## ROLE OF NEURON-SPECIFIC ENOLASE, GLIAL FIBRILLAR ACIDIC PROTEIN AND NR2-ANTIBODIES IN EARLY DIAGNOSTIC OF ISCHEMIC STROKE

Chaykovskaya A. D.<sup>1</sup>, Topuzova M. P.<sup>1</sup>, Makhanova A. M.<sup>1</sup>,  
Mikheeva A. G.<sup>1</sup>, Korotkova D. S.<sup>1</sup>, Pospelova M. L.<sup>1</sup>, Panina E. B.<sup>1</sup>,  
Vavilova T. V.<sup>1</sup>, Vasilieva E. Yu.<sup>1</sup>, Simakov K. V.<sup>1</sup>, Sergeeva T. V.<sup>2</sup>,  
Alekseeva T. M.<sup>1</sup>

**Corresponding author:**  
Chaykovskaya Alexandra D.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: mumu6394@gmail.com

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint Martyr Elizabeth Sity Hospital, Saint Petersburg, Russia

Received 01 November 2021; accepted  
16 November 2021.

### Abstract

**Background.** Application of a biomarker panel during the acute period of the ischemic stroke (IS) can contribute to a more accurate and prompter diagnostics and verification of the optimal approach to a patients' management. **Objective.** We aimed to clarify values of neuron-specific enolase (NSE), glial fibrillar acidic protein (GFAP) and antibodies for NMDA receptor's NR2-subunit (NR2-antibodies) in the acute period of IS, to compare with such values in patients without IS, to assess their relationship with severity of neurological deficit and short-term outcome and also to establish sensitivity and specificity of the biomarker panel. **Design and methods.** 63 patients with IS and 31 people (11 with chronic brain ischemia and 20 healthy individuals) as controls were included. **Results.** NSE and GFAP values in IS group exceeded reference values at the onset of disease, lowering significantly by 10-14 day, while NR2-antibodies' values were lower at the onset of the disease compared with controls, rising by 10-14 day. In patients with unfavourable short-term outcome higher levels of NSE, GFAP and NR2-antibodies were found. A panel of such biomarkers has higher sensitivity and specificity than each of them individually. **Conclusion.** Researched substances can be used in a biomarker panel for IS diagnostics, brain damage monitoring, patient's condition evaluation and short outcome prognosing.

**Key words:** biomarkers, glial fibrillar acidic protein, neuron-specific enolase, NR2-antibodies, stroke

*For citation: Chaykovskaya AD, Topuzova MP, Makhanova AM, et al. Role of neuron-specific enolase, glial fibrillar acidic protein and NR2-antibodies in early diagnostic of ischemic stroke. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2021;8(5):5-20. (In Russ.) DOI 10.18705/2311-4495-2021-8-5-5-20*

### Список сокращений:

ГИ — геморрагический инсульт, ГФКБ — глиальный фибриллярный кислый белок, ИИ — ишемический инсульт, НСЕ — нейрон-специфическая енолаза, СК — сыворотка крови, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХИМ — хроническая ишемия мозга, ЦНС — центральная нервная система, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость, NR2-антитела — антитела к NR2-субъединице NMDA-рецептора.

### Введение

Инсульт продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2016 г. в России cerebrovasкулярные заболевания были диагностированы в 950,9 случаях на 100 тыс. насе-

ления в возрасте 18 лет и старше, из них примерно у четверти — ишемический инсульт (ИИ) [1]. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. В острый период инсульта летальность достигает 35 %, и к первому году с момента развития заболевания умирают 50 % больных. При этом в Российской Федерации отмечается снижение смертности от cerebrovasкулярных заболеваний на протяжении последнего десятилетия. С 2008 по 2016 гг. смертность от инсульта в Российской Федерации снизилась на 45 % и составила 123 случая на 100 тыс. населения.

Исход такого заболевания, как инсульт, во многом зависит от того, насколько быстро и точно был поставлен верный диагноз и назначены соответствующее лечение и маршрутизация пациента. С этой целью в медицинских организациях разработан соответствующий диагностический и лечебный алгоритм, включающий методы клинического обследования, нейровизуализации, мониторинг функций жизненно важных органов, ультразвуковые, электрофизиологические и лабораторные методы диагностики. Однако выполнение данного диагностического алгоритма занимает значительное время, включает в себя необходимость транспортировки пациента по различным отделениям, что не всегда возможно, и влечет большие финансовые затраты для службы здравоохранения, а его результаты не всегда однозначны. При этом ряд патологических состояний, таких как энцефалопатия различного генеза, метаболические расстройства, нейроинфекции и опухоли мозга, могут ошибочно диагностироваться как инсульт [2]. Ведется поиск возможного усовершенствования диагностики инсульта, и решением данной проблемы может стать определение сывороточных биомаркеров — веществ, способных отражать повреждение вещества мозга. Этот метод лабораторной диагностики является относительно малоинвазивным, быстрым и недорогим, не требует перемещений пациента и в перспективе может дать дополнительные данные, которые позволили бы уточнить наличие инсульта, его вариант и подтип, обеспечить мониторинг в динамике, предположить краткосрочный исход заболевания и на основании всех имеющихся данных способствовать индивидуализированному подходу к лечению пациента с инсультом. В рамках данной статьи проанализированы значения трех биомаркеров: нейрон-специфической енолазы (НСЕ), глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ) и антител к NR2-субъединице NMDA-рецептора (NR2-антитела), как по отдельности, так и в составе панели.

НСЕ является изоферментом гликолитического фермента енолазы [3-5]. В норме она находится в цитоплазме нейронов и клеток нейроэндокринного происхождения, и лишь незначительное количество может присутствовать в периферической крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [5-6]. У здоровых людей концентрация НСЕ в сыворотке крови (СК) составляет в среднем  $8,7 \pm 3,9$  нг/мл, в ЦСЖ —  $17,3 \pm 4,6$  нг/мл. НСЕ выделяется в системный кровоток после различных повреждений центральной нервной системы (ЦНС), включая инсульт, травматическое или гипоксическое повреждение [7-11]. Также ее повышение отмечается при развитии опухолей нейроэндокринного происхождения [5]. В исследованиях, где НСЕ изучалась при остром ИИ, ее повышение было отмечено как при крупных, так и при небольших инфарктах и даже транзиторных ишемических атаках (ТИА) [12], также отмечались корреляции уровней НСЕ и объема инфарктной ткани [13-15]. В большинстве проанализированных источников пик концентрации НСЕ при ИИ отмечался в первые 72 часа [3, 16-19]. Были обнаружены корреляции между пиковыми уровнями НСЕ и тяжестью неврологического дефицита [5, 20-23]. При измерении НСЕ в динамике у пациентов с неблагоприятным неврологическим исходом было отмечено более высокое и длительное высвобождение НСЕ [24-26]. Касательно различий в уровнях НСЕ при ишемическом и геморрагическом инсульте (ГИ) данные литературы противоречивы [27-28].

ГФКБ представляет собой мономерный белок цитоскелета, присутствующий в астроцитах и в эпендимальных клетках головного мозга. ГФКБ обнаруживается в белом и, в меньшей степени, сером веществе ЦНС и считается мозгоспецифичным [29-30]. В норме ГФКБ практически не обнаруживается в СК или ЦСЖ и быстро высвобождается в них при повреждении ткани ЦНС [30]. Исследования показывают, что ГФКБ стремительно нарастает в первые 72-96 часов после ИИ [31-37], и первые 24-48 часов после ГИ [32-33, 35, 38]. Имеются данные о том, что при ИИ концентрации данного биомаркера значимо выше, чем при ТИА, тогда как при ТИА они не отличались от здорового контроля [39]. Также отмечена взаимосвязь ГФКБ с объемом очага инсульта, но она более очевидна в случаях ГИ [33, 40, 41], нежели при ИИ [31, 34-36]. Повышенные уровни ГФКБ коррелируют с тяжестью неврологического дефицита при ИИ и ГИ [36, 39, 40, 42], в том числе повышаясь далее при ухудшении состояния [31, 32], и с неблагоприятным клиническим исходом [31, 32, 37]. В ряде исследований были

описаны значимо более высокие уровни ГФКБ при ГИ относительно ИИ [33, 35, 38, 41].

NR2-антитела образуются при массивных повреждениях ЦНС с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера при высвобождении в кровотоке фрагментов NMDA-рецепторов. Они присутствуют у пациентов с различными неврологическими заболеваниями как в СК, так и в ЦСЖ [43]. В среднем их концентрация в СК здоровых добровольцев составляет 0,33 нг/мл (0,021,15 нг/мл). Повышение уровня NR2-антител в крови по сравнению со здоровым контролем было обнаружено в большинстве проанализированных исследований как при ишемическом поражении мозга (в том числе ТИА) [44-49], так и при геморрагическом [44, 47, 50]. При этом максимальная концентрация при ИИ и при ГИ появлялась в период до 12 часов от начала симптомов [44-47, 51]. Данные исследований свидетельствуют о взаимосвязи уровня NR2-антител с объемом очага при инсульте [44-46, 50], значимые различия в концентрациях данного биомаркера проявляются также в зависимости от локализации зоны инфаркта [45, 46, 50]. Были описаны зависимости уровня данного биомаркера в динамике от тяжести инсульта и степени восстановления нарушенных функций [44]. В ряде работ, исследовавших отдельно NR2-антитела в контексте дифференциро-

вания ИИ, ГИ и ТИА, были получены разные выводы [44, 46, 47].

Таким образом, среди описанных выше веществ ни одно не представляет собой «идеальный биомаркер», который бы выполнял диагностическую, дифференциальную, мониторинговую и прогностическую функцию для ИИ. Эта проблема может быть решена путем применения их в совокупности. При применении панели, состоящей из НСЕ, ГФКБ и NR2-антител, могут стать возможными достижение высокого уровня специфичности и чувствительности в отношении ИИ в остром периоде заболевания, дифференциация ИИ с ГИ и клинически схожими состояниями, наблюдение за восстановлением функций, коррекция терапии при ухудшении состояния пациента, а также прогнозирование исходов заболевания и оценка реабилитационного потенциала. Целью данного исследования является уточнение значений НСЕ, ГФКБ и NR2-антител в остром периоде инсульта в динамике, сравнение их показателей с таковыми у контрольных групп, оценка взаимосвязи уровней вышеупомянутых биомаркеров с тяжестью неврологического дефицита и краткосрочным исходом заболевания, а также сравнительная оценка чувствительности и специфичности биомаркеров и их панели.

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов**

Показатель		Основная группа с ИИ (n=63)	Группа сравнения с ХИМ (n=11)	Группа здоровых добровольцев (n=20)
Возраст, годы (M ± m)		70,79±12,28	65,81±3,31	33,75±2,40
Пол, n (%)	Женщины	61,90	63,64	80,00
	Мужчины	38,10	36,36	20,00
ИИ в анамнезе, n (%)	Первичный	69,84	-	-
	Повторный	30,16	-	-
Пораженный сосудистый бассейн, n (%)	Каротидный	84,13	-	-
	Вертебрально-базиллярный	15,87	-	-
Этиология ИИ по критериям TOAST, n (%)	Атеротромботический	12,70	-	-
	Кардиоэмболический	31,75	-	-
	Лакунарный	3,17	-	-
	Неуточненный	52,38	-	-
Размер очага по данным МСКТ/МРТ, n (%)	Не обнаружен	61,91	-	-
	Малый (0-2 см)	15,87	-	-
	Средний (2-5 см)	11,11	-	-
	Крупный (более 5 см)	11,11	-	-

### Материалы и методы

Для данного исследования в качестве основной группы было обследовано 63 пациента (24 мужчины, 39 женщин) в остром периоде ИИ, диагноз был подтвержден клинически и нейровизуализационно с помощью компьютерной (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В качестве групп сравнения был обследован 31 человек: 11 пациентов (4 мужчины, 7 женщин) с хронической ишемией мозга (ХИМ) и 20 человек (4 мужчины, 16 женщин) в качестве здоровых добровольцев.

Образцы крови для определения уровней биомаркеров у пациентов с ИИ были получены дважды: в первые 72 часа от развития симптомов (точка 1) и на 10-14 день заболевания (точка 2). У пациентов с ХИМ и у здоровых добровольцев образцы крови были получены один раз. Уровни биомаркеров 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 ≤ 2,0 нг/мл. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Тяжесть неврологических нарушений у пациентов с ИИ оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), краткосрочный результат оценивали 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 Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ STATISTICA 10.0 и IBM SPSS Statistics 21. При сравнении двух групп применяли непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Для определения зависимости между признаками использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки чувствительности и специфичности изучаемых биомаркеров был использован ROC-анализ и расчет площади под графиком (AUC score). Результаты представлены в виде среднего значения ± ошибка среднего (M ± m). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В основной группе концентрация НСЕ в точке 1 значительно превышала референсные значения (16,3 нг/мл) и значимо уменьшалась в динамике ( $29,2 \pm 3,9 \rightarrow 17,5 \pm 0,9$ ;  $p = 0,003$ ) к 10-14 дню. У 42 (67 %) человек уровень НСЕ был повышен

в первые 72 часа ИИ, у 43 (68 %) было отмечено снижение уровня к 10-14 дню, при этом референсных значений уровень НСЕ достиг только у 21 (33 %) пациента. У 20 (32 %) человек наблюдалось повышение уровня НСЕ в динамике. ГФКБ в точке 1 также был обнаружен в значительном количестве, в 28 (44,4 %) случаях превышая пороговое значение (0,25 нг/мл), и уменьшался в динамике, снижаясь до порогового уровня ( $0,39 \pm 0,1 \rightarrow 0,26 \pm 0,005$ ;  $p = 0,034$ ). У восьми (12,7 %) пациентов наблюдалось повышение уровня в динамике. Среднее количество NR2-антител в первые 72 часа референсных значений (2,0 нг/мл) в общей выборке не превысило ( $1,06 \pm 0,2$ ), в динамике к 10-14 дню было отмечено некоторое увеличение данного показателя ( $1,2 \pm 0,2$ ;  $p = 0,293$ ).

Количество НСЕ в группе ХИМ было ниже, чем в основной группе в точке 1, однако уровень значимости достигнут не был ( $20,50 \pm 2,9$  нг/мл,  $p = 0,447$ ). В группе здоровых добровольцев уровень НСЕ был значимо ниже, чем в группе ИИ в точке 1 ( $15,47 \pm 1,4$  нг/мл,  $p = 0,002$ ). ГФКБ в группе ХИМ составил  $0,26 \pm 0,005$ , что ниже, чем в группе ИИ в точке 1. В этой группе ГФКБ значимо отличался от такового в группе с ИИ в точке 2 ( $p = 0,035$ ). В группе здоровых добровольцев уровень ГФКБ ( $0,27 \pm 0,003$  нг/мл) значимо отличался от такового в группе с ИИ в точке 2 ( $p = 0,0006$ ). Уровни ГФКБ в группах ХИМ и здоровых добровольцев не отличались значимо от уровней данного биомаркера в основной группе в точке 2 ( $p = 0,377$  и  $p = 0,393$  соответственно) и друг от друга ( $p = 0,114$ ). Анализ значений NR2-антител показал, что в точке 1 у группы ИИ их уровень составил  $1,06 \pm 0,2$ , что ниже, чем в динамике ( $1,16 \pm 0,2$ ) и значимо ниже, чем в группах ХИМ и здоровых добровольцев ( $1,12 \pm 0,1$ ,  $p = 0,03$  и  $1,42 \pm 0,2$ ,  $p = 0,0002$ ), тогда как между группами сравнения и значениями в точке 2 статистически значимых различий не имелось. Значения НСЕ, ГФКБ и NR2-антител у пациентов с ИИ в динамике, пациентов с ХИМ и группы здоровых добровольцев представлены на рисунке 1, а значения  $p$  для них — в таблице 2.

В основной группе пациентов с ИИ тяжесть неврологической симптоматики по шкале NIHSS значимо уменьшалась к 10-14 дню:  $7,9 \pm 0,8 \rightarrow 4,0 \pm 0,5$ ;  $p = 0,0000001$ ; снижалась степень инвалидизации по шкале Рэнкин:  $3,6 \pm 0,1 \rightarrow 2,6 \pm 0,1$ ;  $p = 0,0000001$ ; также возрастал индекс повседневной активности Barthel:  $49,8 \pm 3,8 \rightarrow 76,0 \pm 3,4$ ;  $p = 0,0000001$ .

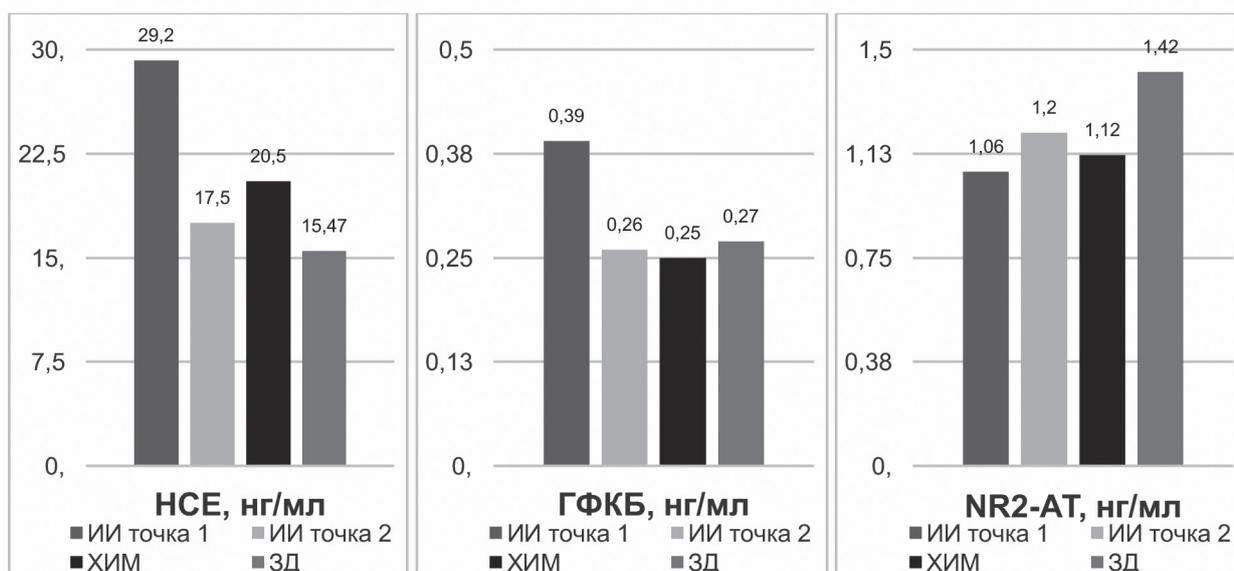
Все пациенты в зависимости от степени тяжести неврологических нарушений (NIHSS) были условно разделены на две группы: 1-я (средняя и тя-

желая 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 3 и на рисунке 2. У пациентов, имевших более тяжелую симптоматику в первые 72 часа, концентрация НСЕ была выше, достигая уровня значимости различий в ди-

намике ( $p = 0,034$ ). В случаях с более тяжелой неврологической симптоматикой к 10-14 дню заболевания концентрация НСЕ была достоверно выше как в первые 72 часа ( $p = 0,041$ ), так и в динамике ( $p = 0,005$ ). Уровень НСЕ значимо уменьшался в динамике у пациентов 2-й группы ( $p = 0,013$ ). Концентрация ГФКБ в группе с тяжелым неврологиче-

**Таблица 2. Уровни значимости различий (p) НСЕ, ГФКБ и NR2-антител у пациентов с ИИ в динамике, пациентов с ХИМ и в группе здоровых добровольцев**

Биомаркер	Группы сравнения	ИИ в точке 1	ИИ в точке 2	ХИМ/ИИ
НСЕ	ХИМ	0,447	0,412	0,223
	здоровых добровольцев	0,002	0,215	
	ИИ в точке 1 / ИИ в точке 2	0,003		
ГФКБ	ХИМ	0,377	0,035	0,114
	здоровых добровольцев	0,393	0,0006	
	ИИ в точке 1 / ИИ в точке 2	0,034		
NR2- антител	ХИМ	0,03	0,69	0,302
	здоровых добровольцев	0,0002	0,003	
	ИИ в точке 1 / ИИ в точке 2	0,293		



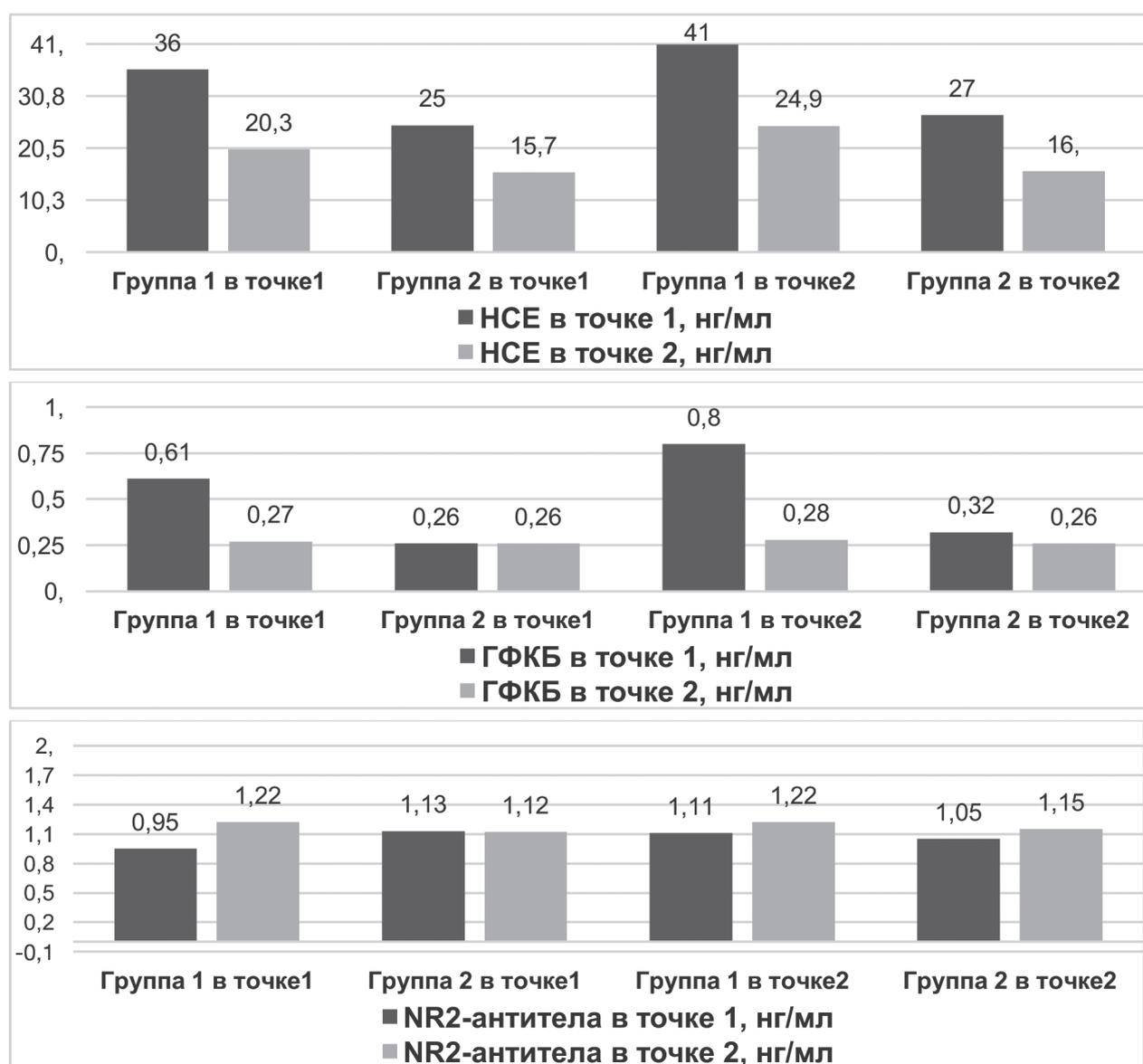
**Рис. 1. Значения НСЕ, ГФКБ и NR2-антител у пациентов с ИИ в динамике, пациентов с ХИМ и в группе здоровых добровольцев (ЗД)**

ским дефицитом была достоверно выше в первые трое суток по сравнению с таковой у пациентов, имеющих легкую степень неврологических нарушений ( $p = 0,027$ ). К тому же те пациенты, которые к 10-14 дню по-прежнему имели высокий балл по шкале NIHSS, имели и более высокий уровень ГФКБ в первые 72 часа ( $p = 0,003$ ). Достоверных различий уровней NR2-антител между группами пациентов в зависимости от степени неврологического дефицита не было обнаружено.

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) (рис. 3, табл. 4). Полученные данные показывают достоверно более высокий уровень НСЕ в точке 2 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 проведении корреляционного анализа выявлены значимые взаимосвязи между уровнями НСЕ, ГФКБ, NR2-антител и тяжестью неврологических нарушений при ИИ, степенью инвалидизации и кра-



**Рис. 2. Значения уровней НСЕ, ГФКБ, NR2-антител в динамике в зависимости от степени тяжести ИИ**

Примечание: Группа 1 (средняя и тяжелая степень тяжести неврологических нарушений по NIHSS) — 7 и более баллов, группа 2 (легкая степень тяжести неврологических нарушений по NIHSS) — 0-6 баллов.

**Таблица 3. Динамика уровней НСЕ, ГФКБ, NR2-антител в зависимости от степени тяжести ИИ и уровни значимости различий (p)**

Биомаркер, M ± m (нг/мл)		Группа 1 (точка 1), n = 24 (38,1 %), NIHSS 14,0 ± 1,2	Группа 2 (точка 1), n = 39 (61,9 %), NIHSS 4,1 ± 0,2	Р	Группа 1 (точка 2), n = 12 (19,0%), NIHSS 10,7 ± 1,1	Группа 2 (точка 2), n = 51 (81,0 %), NIHSS 2,6 ± 0,2	Р
НСЕ	Точка 1	36,0 ± 9,1	25,0 ± 2,9	0,804	40,9 ± 11,6	27,0 ± 4,1	0,041
НСЕ	Точка 2	20,3 ± 1,7	15,7 ± 1,0	0,034	24,9 ± 3,0	16,0 ± 0,8	0,005
ГФКБ	Точка 1	0,61 ± 0,19	0,26 ± 0,00	0,027	0,80 ± 0,35	0,32 ± 0,05	0,003
ГФКБ	Точка 2	0,27 ± 0,01	0,26 ± 0,00	0,860	0,28 ± 0,02	0,26 ± 0,00	0,665
NR2-антитела	Точка 1	0,95 ± 0,10	1,13 ± 0,30	0,147	1,11 ± 0,21	1,05 ± 0,22	0,310
NR2-антитела	Точка 2	1,22 ± 0,25	1,12 ± 0,30	0,302	1,22 ± 0,21	1,15 ± 0,25	0,128
Р	НСЕ	0,097	0,003		0,163	0,013	
	ГФКБ	0,073	0,963		0,143	0,323	
	NR2-антитела	0,319	0,984		0,575	0,809	

Примечание: Группа 1 (средняя и тяжелая степень тяжести неврологических нарушений по NIHSS) — 7 и более баллов, группа 2 (легкая степень тяжести неврологических нарушений по NIHSS) — 0-6 баллов.

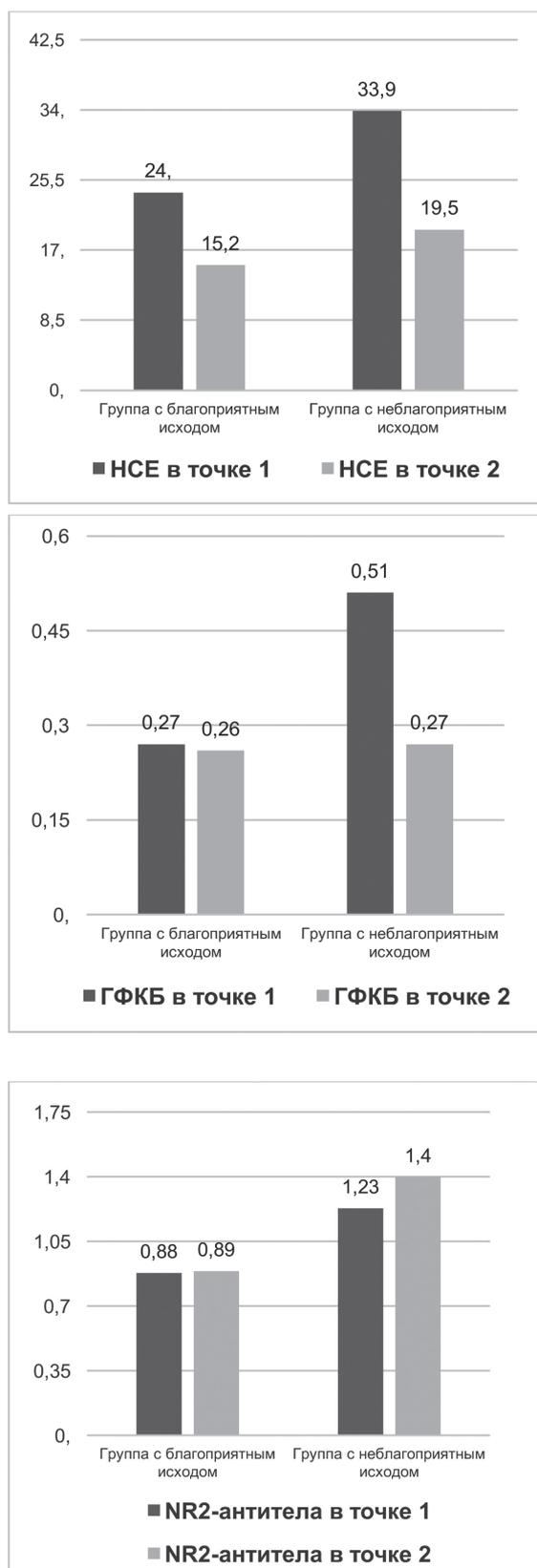
**Таблица 4. Уровни значимости различий (p) НСЕ, ГФКБ и NR2-антител в зависимости от краткосрочного исхода к 10-14 дню заболевания**

Биомаркер, M ± m (нг/мл) Благоприятный 29 (46)		Краткосрочный исход на 10-14 день, n (%)		Р
		Неблагоприятный 34 (54)		
НСЕ	Точка 1	24,0 ± 3,6	33,9 ± 6,7	0,271
	Точка 2	15,2 ± 0,9	19,5 ± 1,5	0,021
ГФКБ	Точка 1	0,27 ± 0,01	0,51 ± 0,79	0,107
	Точка 2	0,26 ± 0,01	0,27 ± 0,01	0,216
NR2-антитела	Точка 1	0,88 ± 0,07	1,23 ± 0,36	0,380
	Точка 2	0,89 ± 0,07	1,40 ± 0,38	0,218
Р		НСЕ — 0,019 ГФКБ — 0,250 NR2-антитела — 0,961	НСЕ — 0,043 ГФКБ — 0,086 NR2-антитела — 0,733	

Примечание: благоприятный исход — 0-2 балла по шкале Rankin, неблагоприятный исход — 3-6 баллов по шкале Rankin

ткосрочным исходом (табл. 5). Анализируя данные этой таблицы, можно сделать вывод, 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. Выделение подгрупп по TOAST при проведе-

нии корреляционного анализа показало у пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта более сильную взаимосвязь уровня НСЕ в первые 72 часа ИИ с краткосрочным исходом и уровня NR2-антител с тяжестью неврологической симптоматики в начале заболевания. У пациентов с крупным оча-



**Рис. 3. Уровни НСЕ, ГФКБ и NR2-антител в зависимости от краткосрочного исхода к 10-14 дню заболевания**

Примечание: благоприятный исход — 0-2 балла по шкале Rankin, неблагоприятный исход — 3-6 баллов по шкале Rankin

гом ишемии по данным МСКТ/МРТ головного мозга также была отмечена более сильная взаимосвязь между уровнями НСЕ в первые 72 часа и тяжестью неврологического дефицита, неблагоприятным краткосрочным исходом.

Для оценки чувствительности и специфичности каждого из вышеописанных биомаркеров в отдельности и панели биомаркеров был проведен ROC-анализ с построением кривых (рис. 4) и расчетом AUC score, результаты расчетов представлены в таблице 6. Сравнение проводилось для уровней биомаркеров в основной группе пациентов с ИИ в первые 72 часа заболевания и каждой из контрольной группы, отдельно и в совокупности. Ожидаемо, во всех случаях AUC score панели биомаркеров оказался выше, чем у каждого отдельно взятого биомаркера в соответствующих условиях. Наиболее высоким оказался этот показатель у панели биомаркеров при сравнении основной группы с здоровыми добровольцами. Среди отдельных биомаркеров наибольшим AUC score обладала НСЕ также при сравнении групп с ИИ и здоровых добровольцев.

#### Обсуждение

В проведенном нами исследовании уровень НСЕ в СК пациентов с ИИ в первые 72 часа заболевания превышал референсные значения и значительно уменьшался в динамике к 10-14 дню, что согласовывается с результатами других исследователей [24-28]. ГФКБ определялся в значительном количестве в первые 72 часа от начала ИИ, в большинстве случаев превышая пороговое значение (0,25 нг/мл), и уменьшался в динамике, снижаясь до порогового уровня. Работы, в которых исследовалась динамика значений данного биомаркера, также отмечали пик его концентрации в первые трое суток [32-37]. Был отмечен более низкий уровень NR2-антител в первые 72 часа инсульта, чем в динамике или у групп ХИМ и здоровых добровольцев, что может свидетельствовать о снижении иммунного ответа в остром периоде заболевания; при этом в литературе приводятся данные о повышении уровня NR2-антител в СК при ИИ в течение первых суток с последующим постепенным снижением, однако отмечается выраженная зависимость от преморбидного фона [44-49]. Между уровнем NR2-антител у группы ХИМ и у группы ИИ в начале заболевания нами были обнаружены значимые отличия, как и между уровнем данного биомаркера у здоровых добровольцев и у группы ИИ в начале заболевания и в динамике, что также подтверждает данные о его специфичности для острого ИИ [45].

**Таблица 5. Значимые корреляционные связи между уровнями биомаркеров и оценкой состояния пациентов по шкалам инсульта**

Биомаркер/ точка	Показатель/ точка	Подгруппа пациентов с ИИ	Коэффициент корреляции
НСЕ/точка 1	NIHSS/точка 2	Пациенты с крупным очагом	0,871576
	Barthel/точка 1	Пациенты с атеротромботическим подтипом ИИ	-0,89822
	Barthel/точка 2	Основная группа	-0,303353
		Пациенты с атеротромботическим подтипом ИИ	-0,874267
		Пациенты с малым очагом	-0,89026
		Пациенты с крупным очагом	-0,754505
	Rankin/точка 1	Пациенты с атеротромботическим подтипом ИИ	0,848668
	Rankin/точка 2	Пациенты с малым очагом	0,701507
		Пациенты с крупным очагом	0,724267
	Rivermead /точка 1	Пациенты с атеротромботическим подтипом ИИ	-0,969782
	Rivermead /точка 2	Основная группа	-0,272554
		Пациенты с атеротромботическим подтипом ИИ	-0,849805
		Пациенты с малым очагом	-0,86164
		Пациенты с крупным очагом	-0,711991
НСЕ/точка 2	NIHSS/точка 1	Основная группа	0,307708
	NIHSS/точка 2	Основная группа	0,278377
		Пациенты с крупным очагом	-0,748819
	Barthel/точка 1	Основная группа	-0,303593
	Barthel/точка 2	Основная группа	-0,336453
	Rankin/точка 1	Основная группа	0,344868
		Пациенты с кардиоэмболическим подтипом ИИ	0,848668
	Rankin/точка 2	Основная группа	0,26268
		Пациенты с крупным очагом	-0,711991
	Rivermead/точка 1	Основная группа	-0,348964
		Пациенты с кардиоэмболическим подтипом ИИ	-0,58095
	Rivermead/точка 2	Основная группа	-0,331033
Пациенты с атеротромботическим подтипом ИИ		-0,786387	
ГФКБ/точка 1	NIHSS/точка 1	Основная группа	0,459686
		Пациенты с атеротромботическим подтипом ИИ	0,759217
		Пациенты со средним очагом	0,836364
	NIHSS/точка 2	Основная группа	0,402782
	Barthel/точка 1	Основная группа	-0,266336
		Пациенты со средним очагом	-0,87978
	Barthel/точка 2	Основная группа	-0,303221
	Rankin/точка 1	Основная группа	0,290886
		Пациенты со средним очагом	0,953463
	Rivermead/точка 1	Пациенты со средним очагом	-0,96295
Rivermead/точка 2	Основная группа	-0,249703	
	Пациенты с атеротромботическим подтипом ИИ	-0,712017	
ГФКБ/точка 2	Rankin/точка 2	Основная группа	0,265629
NR2-антитела/ точка 2	NIHSS/точка 1	Пациенты с атеротромботическим подтипом ИИ	0,77114
	Barthel/точка 1	Пациенты с атеротромботическим подтипом ИИ	-0,778457

**Таблица 6. AUC score, полученный при сравнении групп пациентов в зависимости от оцениваемого биомаркера**

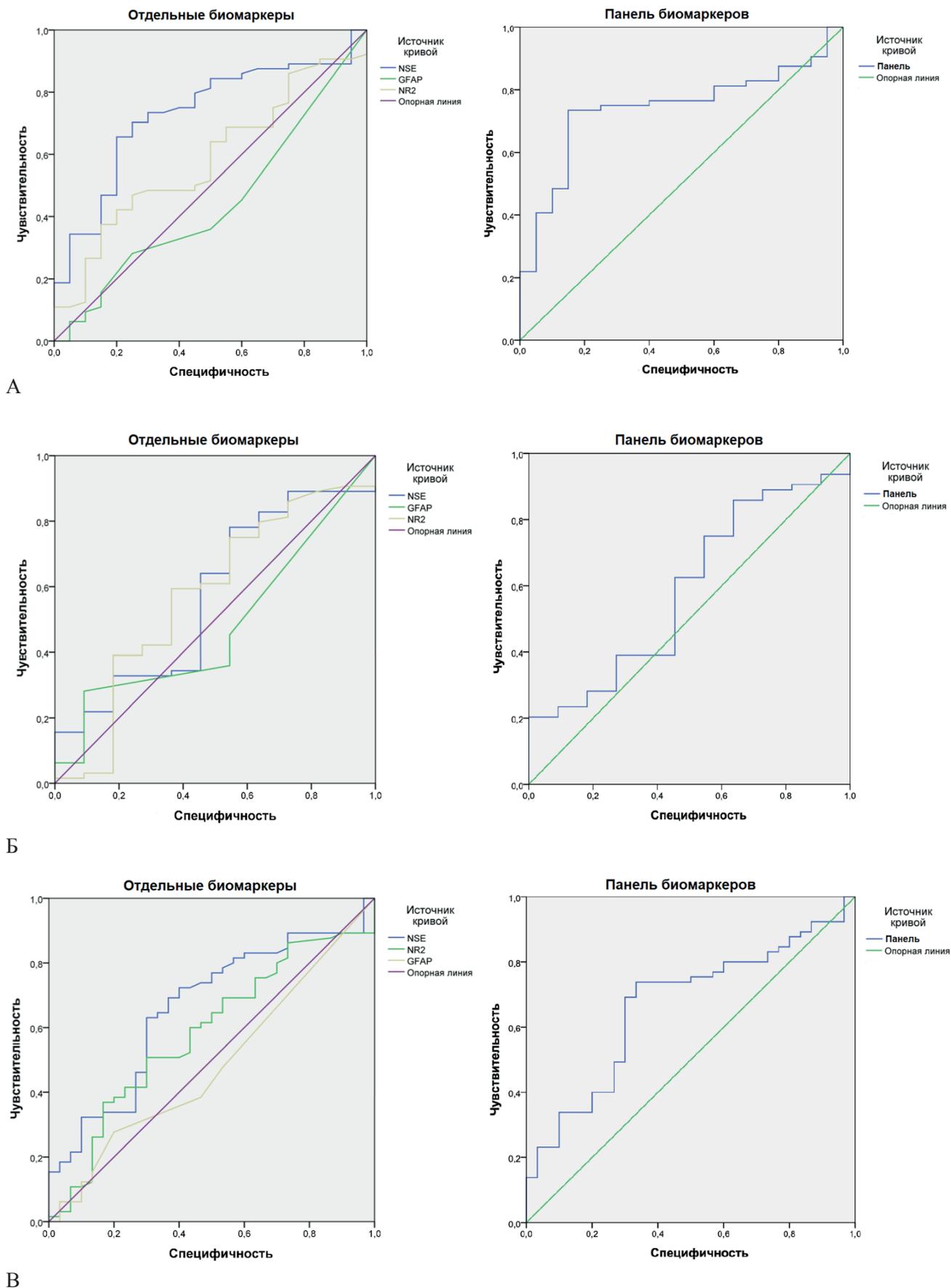
Оцениваемый биомаркер	AUC score при сравнении групп пациентов		
	Основная группа с ИИ против группы здоровых добровольцев	Основная группа с ИИ против группы с ХИМ	Основная группа с ИИ против групп с ХИМ и здоровых добровольцев
НСЕ	0,730	0,572	0,660
ГФКБ	0,583	0,572	0,484
NR2-антитела	0,441	0,484	0,582
Панель биомаркеров	0,741	0,588	0,666

При сравнении значений биомаркеров в различных группах пациентов в отношении НСЕ значимые отличия были обнаружены лишь между группой ИИ в начале заболевания и группой здоровых добровольцев. Однако стоит учитывать, что большая часть группы ХИМ имела повышенный уровень НСЕ, в отличие от здоровых добровольцев. Это может быть следствием различных сопутствующих заболеваний: в ряде исследований приведены доказательства повышения НСЕ у пациентов с гипергликемией [51], гипертонической болезнью [20], которые являются факторами риска инсульта и присутствовали у большинства пациентов с ХИМ. Уровень ГФКБ же у группы ХИМ в большинстве случаев не превышал пороговые значения и значительно отличался от такового у пациентов с ИИ на 10-14 день, как и уровень ГФКБ у здоровых добровольцев, что согласуется с данными о специфичности этого биомаркера в отношении острого повреждения мозговой ткани [52] и о сроках возвращения его уровня к минимальным значениям [35].

При разделении пациентов с ИИ на подгруппы в зависимости от тяжести неврологического дефицита было установлено, что у тех, кто имел более тяжелую симптоматику в первые 72 часа, концентрация НСЕ была выше, достигая уровня значимости различий в динамике, а в случаях с более тяжелой неврологической симптоматикой к 10-14 дню заболевания концентрация НСЕ была достоверно выше как в первые 72 часа, так и в динамике. Подобные результаты были получены в большинстве исследований, изучающих взаимосвязь уровня НСЕ и тяжести неврологических нарушений при ИИ [5, 20-25, 28]. В нашем исследовании также было обнаружено, что уровень НСЕ значительно уменьшался в динамике только у пациентов с более легкой степенью тяжести неврологической симптоматики, что позволяет судить о более дли-

тельном высвобождении НСЕ в кровь при тяжелом неврологическом дефиците, вероятно, вследствие продолжающегося разрушения мозговой ткани. Как и в значительной части работ, оценивавших связь уровня ГФКБ с тяжестью инсульта, в данном исследовании значения ГФКБ у пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом были достоверно выше в первые трое суток, чем у пациентов с легкой степенью неврологических нарушений, а те из них, которые к 10-14 дню по-прежнему имели высокий балл по шкале NIHSS, имели более высокий уровень ГФКБ в первые 72 часа [31, 33, 36, 37, 39, 41, 42]. Достоверных различий уровней NR2-антител между подгруппами пациентов в зависимости от степени тяжести неврологического дефицита нами обнаружено не было, несмотря на то что большинство авторов отмечали прямую связь уровня данного биомаркера с тяжестью неврологических нарушений; однако в одной из работ приводились данные о том, что у наиболее тяжелых пациентов, вероятно, вследствие развития иммунодефицитного состояния, повышения уровня NR2-антител не отмечалось [53].

Исследовав уровни биомаркеров в зависимости от краткосрочного исхода, мы обнаружили достоверно более высокий уровень НСЕ в точке 2 у пациентов, имевших неблагоприятный исход к 10-14 дню. Наши данные согласуются с результатами большинства исследователей [17, 19, 22-26, 28]. При этом у таких пациентов хоть и прослеживалось значимое уменьшение уровней НСЕ, ГФКБ в динамике, но достижение референсных значений не наблюдалось, что может указывать на более высокое и длительное высвобождение данных веществ в кровь. Корреляционный анализ также выявил значимые взаимосвязи между уровнями НСЕ, ГФКБ, NR2-антител и тяжестью неврологических нарушений при ИИ, степенью инвалидизации



**Рис. 4. ROC-кривые, полученные при сравнении:**

(А) основной группы с ИИ и группы здоровых добровольцев; (Б) основной группы с ИИ и группы с ХИМ; (В) основной группы с ИИ и групп с ХИМ и здоровых добровольцев

и краткосрочным исходом: более высокие уровни НСЕ и ГФКБ наблюдались у пациентов с более тяжелым неврологическим дефицитом и менее благоприятным исходом в динамике, в особенности у пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта и более крупным очагом ишемии, что согласуется с данными литературы [24, 25].

Применение панели биомаркеров может обладать более высокой чувствительностью и специфичностью в отношении ИИ, чем использование их по отдельности, и способствовать дифференциальной диагностике в острейшем периоде заболевания [35, 54-57]. При проведении ROC-анализа мы выявили, что панель, состоящая из трех исследуемых нами биомаркеров, обладает более выраженной чувствительностью и специфичностью, чем каждый из них по отдельности, в особенности при сравнении показателей пациентов с ИИ и здоровых добровольцев.

### Заключение

В данном исследовании была проведена сравнительная оценка уровней НСЕ, ГФКБ и NR2-антител у пациентов в остром периоде ИИ, пациентов с ХИМ и здоровых добровольцев, а также уточнение взаимосвязи показателей данных биомаркеров с подтипом инсульта, тяжестью неврологических нарушений, объемом очага и краткосрочным исходом инсульта. Выявлено, что чувствительность и специфичность примененной панели биомаркеров оказалась выше, чем каждого биомаркера отдельно. Полученные данные подтверждают диагностический и прогностический потенциал НСЕ, ГФКБ и NR2-антител и являются перспективными для дальнейшего изучения.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при поддержке Государственного задания: «Изучение нейропластичности при цереброваскулярных заболеваниях путем использования новых биомаркеров ишемического повреждения мозга и исследования коннектома с целью выявления предикторов, разработки новых профилактических и терапевтических стратегий».

### Список литературы / References

1. Alexandrova GA. The incidence of the entire population of Russia in 2016. Statistical materials. Part

I. // Ministry of Health of the Russian Federation [site]. In Russian. [Александрова Г.А. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. Часть I. // Министерство здравоохранения Российской Федерации [сайт]]. URL : <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god> (дата обращения: 25.11.2021).

2. Hosseini-zhad M, Sohrabnejad R. Stroke mimics in patients with clinical signs of stroke. *Caspian J Intern Med.* 2017; 8(3): 213-216. DOI: <https://dx.doi.org/10.22088/2Ffejim.8.3.213>

3. 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: 1956-1960. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.28.10.1956>

4. Laskowitz DT, Grocott H, Hsia A, et al. Serum markers of cerebral ischemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1998 Jul-Aug; 7(4): 234-41. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1052-3057\(98\)80032-3](https://doi.org/10.1016/s1052-3057(98)80032-3)

5. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2006; 37: 2508-2513. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000242290.01174.9e>

6. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F et al. Time course of serum neuron-specific enolase. *Stroke.* 1999; 30: 1598-1603. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.30.8.1598>

7. Grubb NR, Simpson C, Sherwood RA et al. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100. *Heart.* 2007 Oct; 93(10): 1268-73. DOI: <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.091314>

8. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL et al. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J Clin Neurosci.* 2006 Oct; 13(8): 834-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.11.030>

9. Celtik C, Acunaş B, Oner N et al. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev.* 2004 Sep; 26(6): 398-402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.12.007>

10. Einav S, Kaufman N, Algur N et al. Modeling serum biomarkers S100 beta and neuron-specific enolase as predictors of outcome after out-of-hospital cardiac arrest: an aid to clinical decision making. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 304-311. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.020>

11. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20(4): 213-219. DOI: <https://doi.org/10.1159/000087701>

12. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke.* 1987; 18(5): 911-918. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.18.5.911>

13. Hardemark HG, Persson L, Bolander HG et al. Neuron-specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat cerebrospinal fluid. *Stroke.* 1988; 19(9): 1140-1144. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.19.9.1140>

14. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg.* 1989; 71(5 Pt 1): 727-731. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.5.0727>

15. Hatfield RH, McKernan RM. CSF neuron specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. *Brain Res.* 1992; 577: 249-252. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90280-m](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90280-m)
16. Gruener N, Gross B, Gozlan O et al. Increase in superoxide dismutase after cerebro-vascular accident. *Life Sci.* 1994; 54: 711-713. DOI: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(94\)90159-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(94)90159-7)
17. Brea D, Sobrino T, Blanco M et al. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47: 1513-1518. DOI: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.337>
18. Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 1997 May 1; 148(1):101-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)05351-8](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)05351-8)
19. Butterworth RJ, Wassif WS, Sherwood RA et al. Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke. An enzymatic test for predicting outcome? *Stroke.* 1996 Nov; 27(11): 2064-8. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.27.11.2064>
20. Bharosay A, Bharosay VV, Varma M. et al. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. *Ind J Clin Biochem.* 2012; 27: 186-190. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12291-011-0172-9>
21. Singh HV, Pandey A, Shrivastava AK et al. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clin Chim Acta.* 2013 Apr 18; 419: 136-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.02.014>
22. Selakovic V, Raicevic R, Radenovic L. The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. *J Clin Neurosci.* 2005; 12(5): 542-547. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.07.019>
23. Geiger S, Holdenrieder S, Stieber P et al. Nucleosomes as a new prognostic marker in early cerebral stroke. *J Neurol.* 2007 May; 254(5): 61723. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0407-5>
24. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke.* 1999 Jun; 30(6): 1190-5. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.30.6.1190>
25. Wunderlich MT, Lins H, Skalej M et al. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006 Sep; 108(6): 558-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.12.006>
26. Haupt WF, Chopan G, Sobesky J et al. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase, and S100 for short-term outcome in ischemic stroke. *J Neurophysiol.* 2016 Mar; 115(3): 1273-8. DOI: <https://doi.org/10.1152/jn.01012.2015>
27. Cunningham RT, Watt M, Winder J et al. Serum neuron-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest.* 1996 Apr; 26(4): 298-303. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1996.129282.x>
28. Pandey A, Shrivastava AK, Saxena K. Neuron specific enolase and c-reactive protein levels in stroke and its subtypes: correlation with degree of disability. *Neurochem Res.* 2014 Aug; 39(8): 1426-32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1328-9>
29. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M et al. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma.* 2004 Nov; 21(11): 1553-61. DOI: <https://doi.org/10.1089/neu.2004.21.1553>
30. Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci.* 2015 Jun; 38(6): 364-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.04.003>
31. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of glial fibrillary acidic protein is related to the neurovascular status in acute ischemic stroke. *Eur J Neurol.* 2006 Oct; 13(10): 1118-23. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01435.x>
32. Nylén K, Csajbok LZ, Ost M et al. Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007 May; 38(5): 1489-94. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.478362>
33. Dvorak F, Haberer I, Sitzer M et al. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27(1): 37-41. DOI: <https://doi.org/10.1159/000172632>
34. Ehrenreich H, Kästner A, Weissenborn K et al. Circulating damage marker profiles support a neuroprotective effect of erythropoietin in ischemic stroke patients. *Mol Med.* 2011; 17(11-12): 1306-10. DOI: <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00259>
35. Stanca DM, Mărginean IC, Sorițău O et al. GFAP and antibodies against NMDA receptor subunit NR2 as biomarkers for acute cerebrovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2015 Sep; 19(9): 2253-61. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12614>
36. Vissers JL, Mersch ME, Rosmalen CF et al. Rapid immunoassay for the determination of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in serum. *Clin Chim Acta.* 2006 Apr; 366(1-2): 336-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.11.017>
37. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT et al. 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 Nov; 31(11): 2670-7. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.31.11.2670%20>
38. Katsanos AH, Makris K, Stefani D et al. Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein in the Differential Diagnosis of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2017 Sep; 48(9): 2586-2588. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018409>
39. Ren C, Kobeissy F, Alawieh A et al. Assessment of Serum UCH-L1 and GFAP in Acute Stroke Patients. *Sci Rep.* 2016; 6: 24588. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep24588>
40. Foerch C, Niessner M, Back T et al. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke. *Clin Chem.* 2012 Jan; 58(1): 237-45. DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.172676>
41. Rozanski M, Waldschmidt C, Kunz A et al. Glial Fibrillary Acidic Protein for Prehospital Diagnosis of Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2017; 43(1-2): 76-81. DOI: <https://doi.org/10.1159/000453460>

42. Foerch C, Curdt I, Yan B et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb; 77(2): 181-4. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074823>
43. 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 Aug; 121(8): 1029-75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1193-3>
44. 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 Oct; 49(10): 1752-62. DOI: <https://doi.org/10.1373/49.10.1752>
45. Dambinova SA, Bettermann K, Glynn T et al. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2012; 7(7):e42362. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042362>
46. 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. *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.]. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171175162-67>
47. 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 Jan 15; 300(1-2): 97-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.09.023>
48. Klimenko LL, Skalny AV, Turna AA et al. Serum Trace Element Profiles, Prolactin, and Cortisol in Transient Ischemic Attack Patients. *Biol Trace Elem Res*. 2016 Jul; 172(1): 93-100. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0586-y>
49. Skalny AV, Klimenko LL, Turna AA et al. Serum trace elements are associated with hemostasis, lipid spectrum and inflammatory markers in men suffering from acute ischemic stroke. *Metab Brain Dis*. 2017 Jun; 32(3): 779788. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-017-9967-6>
50. Sulter G, Elting JW, De Keyser J. Increased serum neuron specific enolase concentrations in patients with hyperglycemic cortical ischemic stroke. *Neurosci Lett*. 1998; 253:71-73. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00595-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00595-3)
51. Dambinova SA, Khounteev GA, Skoromets AA. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. *Stroke*. 2002 May; 33(5): 1181-2. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.0000014922.83673.86>
52. 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. <https://doi.org/10.4236/health.2010.212202>
53. 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. *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 пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1996; 96(5): 68-72].
54. Lynch JR, Blessing R, White WD, et al. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke*. 2004 Jan; 35(1): 57-63. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000105927.62344.4C>
55. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem*. 2003 Oct; 49(10): 1733-9. DOI: <https://doi.org/10.1373/49.10.1733>
56. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Rempel KS, Jauch EC; BRAIN Study Group. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study. *Stroke*. 2009 Jan; 40(1): 77-85. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.516377>
57. Knauer C, Knauer K, Müller S, et al. A biochemical marker panel in MRI-proven hyperacute ischemic stroke—a prospective study. *BMC Neurol*. 2012 Mar 8; 12:14. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-14>

#### Информация об авторах:

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

Топузова Мария Петровна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии, старший научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маханова Альбина Мансуровна, аспирант кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Михеева Анна Геннадьевна, ординатор кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Короткова Дарья Сергеевна, ординатор кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Поспелова Мария Львовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации, доцент кафедры неврологии и психиатрии ИМО, 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, заведующий кафедрой лабораторной медицины и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна, заведующий ЦКДЛ, 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 «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», доцент кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ассистент кафедры нейрохирургии и неврологии ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии, ведущий научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Author information:

Chaykovskaya Alexandra D., postgraduate student of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Topuzova Mariya P., MD, PhD, Senior Scientist, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Senior Researcher of the Research Laboratory of Cerebrovascular Pathology of the Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre;

Makhanova Albina M., postgraduate student of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Mikheeva Anna G., graduate student of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Korotkova Daria S., graduate student of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Pospelova Maria L., MD, DrSci, Leading Researcher of the Laboratory of Cerebrovascular Pathology of the Research and Development Department of Neurology and Neurorehabilitation, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry,

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

Vavilova Tat'yana V., MD, DrSci, Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, 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 cerebrovascular accident, Almazov National Medical Research Centre;

Sergeeva Tat'yana V., MD, PhD, Deputy Chief Physician for Neurology (Head of the Regional Vascular Center) SPb

State Budget Healthcare Institution; Municipal Hospital of the Saint Martyr Elizabeth, Associate Professor of Medical Rehabilitation and Sports Medicine of St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Assistant of the Department of Neurosurgery and Neurology of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education, Saint-Petersburg State University

Alekseeva Tat'yana M., MD, DrSci, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Leading Researcher of the Laboratory of Cerebrovascular Pathology of the Research and Development Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre.