

Глутаматные биомаркеры в комплексной диагностике острой и хронической ишемии головного мозга

Г.В. Пономарев¹, И.А. Вознюк^{2,3}, М.А. Идзуми¹, А.А. Скоромец¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Разработка и внедрение биомаркеров ишемического поражения мозга для применения на догоспитальном и госпитальном этапах, а также в ходе скрининга и диспансеризации являются приоритетными задачами неврологии. В обзоре описано участие NR2-пептида, субъединицы ионотропных NMDA-рецепторов глутамата, в патогенезе церебральной ишемии. Приведены экспериментальные данные, показавшие, что при ишемии мозга экспрессия NR2-пептида повышается, его фрагменты проходят через гематоэнцефалический барьер и попадают в кровоток, стимулируя иммунный ответ и выработку аутоантител. Освещены ключевые исследования, продемонстрировавшие возможность использования рецепторов глутамата и антител к ним в качестве потенциальных биомаркеров острой и хронической церебральной ишемии. Чувствительность и специфичность NR2-пептида и NR2-антител в данных исследованиях составила в среднем >90%. Доказано, что NR2A/B — единственный маркер, имеющий высокие отрицательную и положительную прогностическую ценность в популяции с подозрением на ишемический инсульт. Другой многообещающей областью применения биомаркеров глутамата является мониторинг эффективности лечения.

Проведенные исследования показали, что NR2-пептид и антитела к нему являются потенциальными биомаркерами инфаркта мозга, транзиторной ишемической атаки, а также хронической ишемии мозга и могут стать важными компонентами успешной комплексной тактики лечения, скрининга и мониторинга исходов заболевания.

Ключевые слова: биомаркеры; глутаматные рецепторы; NR2; антитела; ишемия головного мозга.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

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

Адрес для корреспонденции: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. E-mail: grigoryponomarev@yandex.ru. Пономарев Г.В.

Для цитирования: Пономарев Г.В., Вознюк И.А., Идзуми М.А., Скоромец А.А. Глутаматные биомаркеры в комплексной диагностике острой и хронической ишемии головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 15–22.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.2

Поступила 10.07.2020 / Принята в печать 08.10.2020

Glutamate biomarkers in comprehensive diagnostics of acute and chronic brain ischemia

Grigory V. Ponomarev¹, Igor A. Vozniuk^{2,3}, Marina A. Izumi¹, Alexander A. Skoromets¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia;

³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

The development and implementation of biomarkers of ischaemic brain damage at the pre-hospital and hospital stages, as well as during screening and regular medical examinations, are a priority in neurology. This review describes the role of NR2 peptide, a subunit of the NMDA ionotropic glutamate receptors, in the pathogenesis of cerebral ischemia. Experimental data are presented, showing that NR2 peptide expression increases in brain ischemia, its fragments passing through the blood-brain barrier and entering the bloodstream, thus stimulating the immune response and autoantibody production. Key studies are reviewed that have demonstrated the possibility of using glutamate receptors and their antibodies as potential biomarkers of acute and chronic cerebral ischemia. The sensitivity and specificity of NR2 peptide and NR2 antibodies in these studies averaged >90%. It has been shown that NR2A/B is the only marker with high negative and positive predictive value in people with suspected ischaemic stroke. Monitoring treatment effectiveness is another promising area of application for glutamate biomarkers.

Previous studies have shown that the NR2 peptide and its antibodies are potential biomarkers of cerebral infarction, transient ischaemic attack, and chronic cerebral ischemia and may become important components in a successful and comprehensive approach to treatment, screening, and monitoring of disease outcomes.

Keywords: biomarkers; glutamate receptors; NR2; antibodies; cerebral ischemia.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 197022, Russia, St. Petersburg, Lev Tolstoy st., bld. 6-8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: grigoryponomarev@yandex.ru. Ponomarev G.V.

For citation: Ponomarev G.V., Vozniuk I.A., Izumi M.A., Skoromets A.A. [Glutamate biomarkers in comprehensive diagnostics of acute and chronic brain ischemia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 15–22. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.2

Received 18.05.2020 / Accepted 08.10.2020

Введение. Поиск актуальных биомаркеров ишемии мозга

Сосудистая патология центральной нервной системы (ЦНС) является одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в России и в мире. При этом эпидемиология хронической ишемии мозга (ХИМ), проявляющейся прогрессирующим течением неврологических и нейрокогнитивных расстройств, обстоятельно не изучена [1–3]. Несмотря на противоречивые взгляды в отношении хронических форм цереброваскулярной болезни (ЦВБ), нельзя отрицать, что патологические состояния, обусловленные повторяющимися эпизодами снижения мозгового кровотока или стойкой гипоперфузией вещества мозга на фоне множественного стенозирующего процесса в церебральных артериях, повторных транзиторных ишемических атак (ТИА) или состоявшихся инфарктов головного мозга, представляют значимую медико-социальную проблему. Наиболее известно в развитии острых и хронических форм ЦВБ этиологическое значение артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета и заболеваний сердца. Важно, что вследствие совокупного воздействия этиологических факторов вслед за критическим снижением параметров церебральной перфузии наступает гипоксия ткани, дающая старт каскаду биохимических процессов, который неизбежно завершается морфологическими изменениями широкого диапазона — от мультиинфарктного поражения в перивентрикулярных и субкортикальных областях до диффузной атрофии полушарий с формированием смешанной заместительной гидроцефалии. Грань между начальными молекулярными повреждениями нейронов и макроскопическими процессами в стадии прогрессирования острых и хронических форм трудно осязаема и достаточно условна, однако универсальность механизмов патогенеза при ишемии может использоваться в качестве фундаментальной платформы для поиска чувствительных и специфичных маркеров [4, 5].

При начальных и ранних проявлениях сосудисто-мозговой патологии пациенты, как правило, обращаются к терапевту или врачу общей практики, но по мере прогрессирования патологического процесса приходят к неврологу. В связи с этим важны единое понимание патогенеза и единство подходов в диагностике, лечении и профилактике, ведь результатом ошибки является инсульт [5, 6]. Представляется, что в настоящее время, с учетом уровня развития науки, разработка и внедрение биохимических маркеров (биомаркеров) повреждения вещества головного мозга при повреждениях разного рода является одним из наиболее актуальных направлений, способных сделать профилактику ЦВБ ранней, высокочувствительной и эффективной. Поиск маркеров для выявления, оценки степени выраженности нарушений моз-

гового кровотока при оценке состояния пациента на догоспитальном этапе, а также в ходе скрининга (диспансеризации) способен изменить парадигму первичной и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения [7].

Исторически использование диагностических сывороточных биомаркеров в кардиологии, таких как креатининкиназа и тропонин, для определения ишемии миокарда значительно улучшило диагностику на этапе госпитализации и ускорило начало специфического лечения. Существуют обоснованные ожидания, что использование чувствительных и специфических биомаркеров ишемического поражения структур ЦНС может оказать существенное влияние на выбор диагностических алгоритмов и тактики лечения ЦВБ, значимо улучшив исход заболевания [7].

Современная диагностика ЦВБ основана на оценке неврологического статуса и результатах нейровизуализации, которые могут иметь технические и медицинские ограничения в отношении как острых, так и хронических поражений [8]. Биомаркеры крови могут стать дополнительным необходимым инструментом объективной оценки состояния мозга и найти свое особенное применение при дифференциальной диагностике между ишемией и кровоизлиянием для выявления лиц с прогрессирующим или злокачественным инфарктом, риском морфологического повреждения при повторяющихся ТИА, в том числе при отсутствии прямых нейровизуализационных признаков, а также в случаях, когда нейровизуализация невозможна [9, 10]. Внедрение церебральных биомаркеров сосудистого поражения позволит обоснованно принять клинические решения, которые в настоящее время в значительной степени основаны на субъективных суждениях и опыте [11]. Создание и внедрение лабораторных экспресс-тест-систем типа «point of care» (РОС) может изменить темп и стандарт ранней диагностики, обеспечить динамический мониторинг за пациентами в критических состояниях, валидизировать оценку тяжести и масштаба поражения мозгового вещества [12].

Экспериментальные данные показывают, что различные повреждения ЦНС, включая ишемический, геморрагический инсульт и черепно-мозговую травму, способствуют повышению уровня специфических нейробелков. Эти белки накапливаются в паренхиме головного мозга и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а затем проникают в периферический кровоток, где их концентрации пропорциональны уровням, наблюдаемым в ткани мозга или ЦСЖ [13, 14].

К настоящему времени исследовано множество кандидатов в биомаркеры ЦВБ. Среди них можно выделить:

- глиальные: белок S100β [15–18], глиальный фибриллярный кислый белок [19–21], основной белок миелина [22, 23];
- нейрональные: убиквитин карбокси-концевой гидролазы L1 [24, 25], нейронспецифическая енолаза [26–31], легкие цепи нейрофиламентов [32], тау-протеин [33, 34];
- Parkinson disease protein 7 (PARK7) [35], убиквитин [36], fatty acid binding protein 3 (FABP3) [37, 38] и другие белки.

Несмотря на то что многие исследования продемонстрировали позитивные результаты, ни один из изученных биомаркеров не показал должных показателей чувствительности и специфичности [39]. Это способствовало поиску других, более чувствительных и специфичных биомаркеров, основанных на ключевых моментах патогенеза ишемического поражения мозга.

Основными звеньями патогенеза острых и хронических форм ЦВБ являются нарушение церебральной микроциркуляции, энергетический дисбаланс и глутаматная нейротоксичность. Гиперактивация глутаматергической системы сопровождается поступлением в нейроны ионов кальция и натрия, деполяризацией клеточных мембран, активацией вольтгажзависимых кальциевых каналов и приводит к внутриклеточному накоплению кальция. Результатом является каскад патофизиохимических реакций с активацией внутриклеточных ферментов, лактатацидозом, развитием окислительного стресса и повышением синтеза оксида азота [5].

Глутаматные рецепторы — потенциальный биомаркер ишемии мозга

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС, принимает участие не только в двигательной активности, но и в формировании памяти, мышления, синаптической пластичности, нейрональном онтогенезе. При этом избыточная глутаматная стимуляция может запускать механизмы нейротоксичности и нейродегенерации [40, 41]. Выделяют два основных типа глутаматных рецепторов: ионотропные и метаботропные. К ионотропным глутаматным рецепторам относятся рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), AMPA- и каинатные, которые являются лиганд-управляемыми катионными каналами, осуществляющими мгновенную возбуждающую нейротрансмиссию. Метаботропные рецепторы глутамата влияют на нейронную активность путем запуска биохимических реакций, вызывающих изменение уровня фосфорилирования и активации генома [13, 42, 43].

NMDA-рецептор представляет собой тетрамер, включающий две глицин-связывающие NR1 и две глутаматсвязывающие субъединицы NR2 [44]. NMDA-рецепторы экспрессируются преимущественно в нейронах ЦНС, хотя экспрессия NR1- и NR2-субъединиц также выявлена в нейроэпителиальных клетках и эндотелии сосудов мозга [45], в олигодендроцитах [46] и интрамуральных вегетативных узлах кишечника [47, 48].

В экспериментальных исследованиях показано, что после ишемии головного мозга экспрессия NR2-субъединицы (NR2-пептида) повышается [49], тогда как экспрессия NR1-субъединицы снижается [50]. Кроме того, доказано, что церебральная ишемия и эксайтотоксичность вызывают опосредованное кальпаином расщепление субъединиц NR2A и NR2B [51, 52]. Фрагменты NR2-пептида могут проходить гематоэнцефалический барьер и попадать в

кровоток сразу после эпизода ишемии головного мозга. Эти пептидные фрагменты действуют как чужеродные антигены, а их высокие концентрации стимулируют иммунный ответ, который генерирует выработку аутоантител [53–55].

NR2-пептид и NR2-антитела в диагностике острых нарушений мозгового кровообращения

В связи с приведенными данными был организован ряд исследований с целью уточнить возможность использования рецепторов глутамата в качестве биомаркера острой ишемии мозга и ХИМ.

В исследовании S.A. Dambinova и соавт. [54] были включены 105 пациентов с инсультом, из них 56 — с ТИА, 31 — с инфарктом мозга, 18 — с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК), и 255 здоровых добровольцев. Уровни аутоантител к NR2A/2B-субъединицам NMDA-рецептора в плазме были выше у пациентов с ТИА и ишемическим инсультом по сравнению с контролем, а уровни антител к NR2A/2B, измеренные в течение 72 ч, дифференцируют ишемический инсульт от ВМК. Чувствительность NR2-антител в этом исследовании составила 95% в отношении ТИА и 97% в отношении инфаркта мозга, специфичность — 98% к обеим нозологиям [54].

В исследовании, где приняли участие 292 пациента с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и сосудистыми факторами риска (пациенты с ВМК были исключены), а также здоровые добровольцы, были выявлены высокие уровни NR2-пептида (вероятно, продукта кальпаин-опосредованного протеолиза NR2A/2B-субъединиц [56]) в образцах плазмы пациентов с установленным ишемическим инсультом в течение 72 ч от дебюта заболевания. Оптимальное предельное значение NR2-пептида для острого инфаркта мозга было 1 мкг/л с чувствительностью 92% и специфичностью 96%, при которых было достигнуто положительное прогностическое значение 93% [57].

В исследовании J.D. Weissman и соавт., в котором приняли участие 229 человек, продемонстрировано, что уровни NR2-антител были повышены у пациентов с острым ишемическим инсультом и ТИА, а также у пациентов с множественными повторными инсультами в анамнезе по сравнению с пациентами без инсульта и со здоровыми добровольцами [58]. При этом уровни антител к NR2-пептиду у пациентов с инсультом коррелировали в зависимости от пола с несколькими факторами риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет и фибрилляцию предсердий, что позволяет рассматривать повышенный уровень антител к NR2-пептиду (>2 нг/мл) прогностическим фактором ишемического инсульта [58].

В 2019 г. были опубликованы результаты метаанализа 78 исследований различных биомаркеров ишемического поражения мозга. Авторы пришли к выводу, что NR2A/B был единственным единичным маркером, который имел высокие отрицательную и положительную прогностическую ценность в популяции с подозрением на инсульт [39].

Кроме того, в исследовании D.M. Stanca и соавт. (72 пациента с подтвержденным острым нарушением мозгового кровообращения и группа контроля) показана возможность применения теста на NR2-антитела для дифференциальной диагностики инфаркта мозга и ВМК [59].

Оценка уровня антител к NR2-пептиду у пациентов ($n = 557$), подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам с применением аппарата искусственного кровообращения, для оценки возможности развития и исхода послеоперационной церебральной ишемии продемонстрирована в исследованиях P.M. Vokesch и соавт. [60]. Биомаркеры глутамата изучались при замене аортального клапана в связи с аортальным стенозом ($n = 35$) [61], а также после проведения сердечно-легочной реанимации ($n = 49$) [62]. Изучена реакция глутаматных рецепторов и на изменение мозгового кровотока у пациентов ($n = 92$) с гемодинамически значимыми стенозами брахиоцефальных артерий до и после каротидной эндартерэктомии [63]. Проведенные исследования показали перспективность изучения NR2-антител у пациентов кардиохирургического и ангиохирургического профиля. Повышенные значения антител к NR2-пептиду были также обнаружены у пациентов ($n = 27$) с сосудистой миелопатией [64].

Другой потенциальной областью применения биомаркеров глутамата стал мониторинг эффективности проводимого лечения (нейропротекторной терапии) у пациентов с инфарктом мозга [65–67].

Возможности применения глутаматных биомаркеров у пациентов с хронической ишемией мозга

Ряд исследований был направлен на изучение диагностических возможностей аналогичных биомаркеров (антител к NR2-пептиду) при ХИМ.

Г.А. Хунтеев и соавт. первыми оценивали содержание антител к NR2-пептиду у пациентов с ХИМ (дисциркуляторной энцефалопатией) [68]. Было обследовано 30 пациентов, разделенных на группы в соответствии со стадией ХИМ. Группа пациентов с ХИМ II стадии включала две подгруппы: пациенты с субкомпенсацией ($n = 9$) и декомпенсацией ($n = 9$) процесса, в зависимости от выраженности клинической картины. Проведенное исследование показало, что для пациентов с ХИМ I стадии уровень антител к NR2 (0,87–1,25 нг/мл) находился в пределах нормы (1,2 нг/мл). У больных с ХИМ II стадии с субкомпенсацией процесса уровень был несколько повышен (1,2–1,8 нг/мл). У больных с ХИМ II стадии при декомпенсации мозгового кровообращения показатели уровня антител в сыворотке крови резко возрастали (2,2–5,6 нг/мл). В случае ХИМ III стадии титр антител к NR2 снижался до 0,5–0,8 нг/мл, что, вероятно, было вызвано атрофическими процессами в головном мозге с грубым поражением нейротрансмиттерного аппарата, а также снижением общего иммунитета пациентов. Уровень антител у пациентов группы контроля составлял 0,7–1,3 нг/мл, что находилось в рамках значений для здоровых людей. В результате исследования была показана зависимость между уровнем антител к NR2-пептиду и степенью выраженности ХИМ, что позволило сделать вывод о том, что данный параметр (биомаркер) может служить объективным лабораторным показателем степени хронического нарушения мозгового кровообращения [68].

В другом исследовании была оценена динамика сывороточных антител к NR2A-субъединице NMDA-рецептора глутамата у пациентов с легкими когнитивными нарушениями при ХИМ на фоне нейроцитопротекторной терапии [69]. До начала курса лечения уровень антител к NR2A-пептиду у больных с ХИМ был выше возрастной нормы в 86,6% слу-

чаев. В результате лечения уровень антител к NR2A-пептиду значительно снижался. У 66,6% пациентов ($R = 0,78$) выявлена корреляция между снижением уровня антител и улучшением когнитивных функций и качества жизни. На основе результатов исследования было сделано предположение о возможности применения анализа на NR2-антитела для диагностики ишемических поражений мозга и мониторинга эффективности проводимой терапии [69].

В исследовании Д.Г. Смолко оценен титр антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов глутамата в сыворотке крови 320 пациентов (159 мужчин и 161 женщин) в возрасте 37–71 года с симптомами хронической сосудисто-мозговой недостаточности [70]. В зависимости от наличия в анамнезе инфарктов мозга пациенты были разделены на две группы. Установлено, что у пациентов с инфарктом мозга, перенесенным более чем за год до включения в исследование ($n = 152$), по сравнению с группой пациентов без инсульта в анамнезе ($n = 168$) наблюдался более высокий титр NR2-антител в случаях атеросклеротического стеноза экстракраниальных сосудов, извитости позвоночных артерий, гипоплазии/аплазии сосудов вертебрально-базиллярного бассейна ($1,12 \pm 0,38$ и $0,69 \pm 0,33$ нг/мл соответственно; $p = 0,031$). В подгруппах пациентов с гиперлипидемией, артериальной гипертензией значения были сопоставимыми [70].

В другом исследовании утверждается, что при нарастании степени ХИМ содержание антител к NR2-пептиду в крови увеличивается. Поэтому эти антитела могут быть использованы как предикторы развития инфаркта мозга [71].

О возможности использования уровня антител к NR2-субъединице NMDA-рецептора в качестве предиктора поражения мозга у пациентов с артериальной гипертензией и другими факторами риска ишемии мозга при отсутствии неврологического дефицита сообщали S. González-García и соавт. [72]. В исследовании приняли участие 47 амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, дислипидемией. Пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия хронических заболеваний, определяющих сосудистый риск (ретинопатия, избыточный вес/ожирение, сахарный диабет и дислипидемия).

Референсный интервал концентрации антител к NR2-пептиду, рассчитанный на основании оценки проб от 177 здоровых добровольцев, был равен 0,87–2,0 нг/мл. Среди обследованных были выделены две подгруппы: пациенты с уровнем антител к NR2-пептиду < 2 нг/мл и пациенты с уровнем антител к NR2 > 2 нг/мл. При сравнении этих двух подгрупп оказалось, что у пациентов с уровнем антител к NR2 > 2 нг/мл сахарный диабет выявлялся чаще (81,8%), чем у пациентов с уровнем антител к NR2 < 2 (57%). Высокие уровни антител к NR2-пептиду в сыворотке крови в целом коррелировали с наличием сахарного диабета [72].

При проведении магнитно-резонансной томографии установлено, что наиболее выраженная перивентрикулярная гиперинтенсивность белого вещества (ПГБВ) (2 степени), наличие ≥ 3 расширенных пространств Вирхова–Робина и субклиническое поражение головного мозга (ПГБВ 2 степени и/или ≥ 3 расширенных пространств Вирхова–Робина и/или лакуны) связаны с более высокими уровнями антител к NR2-пептиду [72].

После дополнительного анализа оказалось, что среди пациентов с субклиническим поражением головного мозга и уровнем антител к NR2 ≤ 2 нг/мл значительно реже диагностировали ПГБВ (55,6 и 44,4%, $p = 0,0198$) по сравнению с пациентами с субклиническим поражением головного мозга и уровнем антител к NR2 > 2 нг/мл (100 и 90,9%; $p = 0,0459$). При этом авторами замечена обратная корреляция между выраженной атрофией лобных долей и содержанием антител к NR2-пептиду, что сопоставимо с результатами исследования Г.А. Хунтеева и соавт. [68]. Чувствительность теста на определение антител к NR2-пептиду в данном исследовании составила 65%, специфичность — 87% при пороговом уровне 1,7 нг/мл [72].

Заключение

Современные достижения в области лабораторно-аналитических методов диагностики позволяют создавать эффективные, в том числе с экономической точки зрения, системы экспресс-диагностики, способные выявлять пациентов

с потенциально высоким риском сосудисто-мозговых катастроф, нуждающихся в персонифицированной профилактической помощи.

Внедрение тест-систем на основе биомаркеров для верификации острой и хронической ЦВБ в клиническую практику сложен, но может быть чрезвычайно полезным при согласованных усилиях исследователей, клиницистов и регулирующих органов. Их своевременное и целевое использование способно обеспечить большую безопасность для пациентов, перенесших инсульт, и лиц, находящихся в зоне сосудистого риска.

Проведенные исследования показали, что NR2-пептид и антитела к нему являются потенциальными биомаркерами инфаркта мозга, ТИА, а также ХИМ. Лабораторные тесты на NR2-пептид и NR2-антитела могут стать важными компонентами успешной комплексной тактики лечения, скрининга и мониторинга исходов заболевания.

Список литературы

1. Caprio F.Z., Sorond F.A. Cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention. *Med Clin North Am* 2019; 103: 295–308. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.001. PMID: 30704682.
2. Portegies M.L., Koudstaal P.J., Ikram M.A. Cerebrovascular disease. *Handb Clin Neurol* 2016; 138: 239–261. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00014-8. PMID: 27637962.
3. Norrving B. Lacunar infarcts: no black holes in the brain are benign. *Pract Neurol* 2008; 8: 222–228. DOI: 10.1136/jnnp.2008.153601. PMID: 18644908.
4. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. et al. Stroke. *Lancet* 2003; 362: 1211–1224. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14544-8. PMID: 14568745.
5. Федин А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. *Consilium Medicum* 2016; 18(2): 8–12. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.2.8-12.
6. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? *Современная терапия в психиатрии и неврологии* 2012; (3): 40–46.
7. Glushakova O.Y., Glushakov A.V., Miller E.R. et al. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain Circ* 2016; 2: 28–47. DOI: 10.4103/2394-8108.178546. PMID: 30276272.
8. Weissman J.D., Boiser J.C., Krebs C. et al. Imaging biomarkers: keys to decision-making in stroke. In: Peplow P., Martinez B., Dambinova S. (eds.) *Stroke Biomarkers*. *Neuromethods* N.Y., 2020: 259–296. DOI: 10.1007/978-1-4939-9682-7_14.
9. Castellanos M., Serena J. Applicability of biomarkers in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24(Suppl 1): 7–15. DOI: 10.1159/000107374. PMID: 17971634.
10. Stanca D.M., Mărginean I.C., Sorițău O., Mureșanu D.F. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke. *J Med Life* 2015; 8 Spec Issue: 21–25. PMID: 26366222.
11. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C. et al. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. *NeurochemInt* 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005. PMID: 28088349.
12. Harpaz D., Eltzov E., Seet R.C.S. et al. Point-of-Care-Testing in acute stroke management: an unmet need ripe for technological harvest. *Biosensors (Basel)* 2017; 7: 30 DOI: 10.3390/bios7030030. PMID: 28771209.
13. Дамбинова С.А., Скоромец А.А., Скоромец А.П. Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика). СПб., 2013. 336 с.
14. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга. *Международный неврологический журнал* 2009; (5): 15–20.
15. González-García S., González-Quevedo A., Fernández-Concepción O. et al. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin Biochem* 2012; 45: 1302–1307. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.094. PMID: 22820433.
16. Montaner J., Mendioroz M., Delgado P. et al. Differentiating ischemic from hemorrhagic stroke using plasma biomarkers: the S100B/RAGE pathway. *J Proteomics* 2012; 75: 4758–4765. DOI: 10.1016/j.jprot.2012.01.033. PMID: 22343074.
17. Purrucker J.C., Herrmann O., Lutsch J.K. et al. Serum protein S100 is a diagnostic biomarker for distinguishing posterior circulation stroke from vertigo of nonvascular causes. *Eur Neurol* 2014; 72: 278–284. DOI: 10.1159/000363569. PMID: 25323105.
18. Kumar H., Lakhota M., Pahadiya H., Singh J. To study the correlation of serum S-100 protein level with the severity of stroke and its prognostic implica-

References

1. Caprio F.Z., Sorond F.A. Cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention. *Med Clin North Am* 2019; 103: 295–308. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.001. PMID: 30704682.
2. Portegies M.L., Koudstaal P.J., Ikram M.A. Cerebrovascular disease. *Handb Clin Neurol* 2016; 138: 239–261. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00014-8. PMID: 27637962.
3. Norrving B. Lacunar infarcts: no black holes in the brain are benign. *Pract Neurol* 2008; 8: 222–228. DOI: 10.1136/jnnp.2008.153601. PMID: 18644908.
4. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. et al. Stroke. *Lancet* 2003; 362: 1211–1224. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14544-8. PMID: 14568745.
5. Fedin A.I. [Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia]. *Consilium Medicum* 2016; 18(2): 8–12. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.2.8-12. (In Russ.)
6. Levin O.S. [Distisirkulatornyy encephalopathy: anachronism or clinical reality?] *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii* 2012; (3): 40–46. (In Russ.)
7. Glushakova O.Y., Glushakov A.V., Miller E.R. et al. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain Circ* 2016; 2: 28–47. DOI: 10.4103/2394-8108.178546. PMID: 30276272.
8. Weissman J.D., Boiser J.C., Krebs C. et al. Imaging biomarkers: keys to decision-making in stroke. In: Peplow P., Martinez B., Dambinova S. (eds.) *Stroke Biomarkers*. *Neuromethods* N.Y., 2020: 259–296. DOI: 10.1007/978-1-4939-9682-7_14.
9. Castellanos M., Serena J. Applicability of biomarkers in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24(Suppl 1): 7–15. DOI: 10.1159/000107374. PMID: 17971634.
10. Stanca D.M., Mărginean I.C., Sorițău O., Mureșanu D.F. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke. *J Med Life* 2015; 8 Spec Issue: 21–25. PMID: 26366222.
11. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C. et al. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. *NeurochemInt* 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005. PMID: 28088349.
12. Harpaz D., Eltzov E., Seet R.C.S. et al. Point-of-Care-Testing in acute stroke management: an unmet need ripe for technological harvest. *Biosensors (Basel)* 2017; 7: 30 DOI: 10.3390/bios7030030. PMID: 28771209.
13. Dambinova S.A., Skoromets A.A., Skoromets A.P. [Biomarkers of cerebral ischemia (development, research, and practical applications)]. Saint Petersburg, 2013. 336 p. (In Russ.)
14. Skoromets A.A., Dambinova S.A., Dyakonov M.M. et al. [Biochemical markers in the diagnosis of cerebral ischemia]. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal* 2009; (5): 15–20. (In Russ.)
15. González-García S., González-Quevedo A., Fernández-Concepción O. et al. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin Biochem* 2012; 45: 1302–1307. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.094. PMID: 22820433.
16. Montaner J., Mendioroz M., Delgado P. et al. Differentiating ischemic from hemorrhagic stroke using plasma biomarkers: the S100B/RAGE pathway. *J Proteomics* 2012; 75: 4758–4765. DOI: 10.1016/j.jprot.2012.01.033. PMID: 22343074.
17. Purrucker J.C., Herrmann O., Lutsch J.K. et al. Serum protein S100 is a diagnostic biomarker for distinguishing posterior circulation stroke from vertigo of nonvascular causes. *Eur Neurol* 2014; 72: 278–284. DOI: 10.1159/000363569. PMID: 25323105.
18. Kumar H., Lakhota M., Pahadiya H., Singh J. To study the correlation of serum S-100 protein level with the severity of stroke and its prognostic implica-

- tion. *J Neurosci Rural Pract* 2015; 6: 326–330. DOI: 10.4103/0976-3147.158751. PMID: 26167013.
19. Schiff L., Hadker N., Weiser S., Rausch C. A literature review of the feasibility of glial fibrillary acidic protein as a biomarker for stroke and traumatic brain injury. *Mol Diagn Ther* 2012; 16: 79–92. DOI: 10.2165/11631580-000000000-00000. PMID: 22497529.
20. Foerch C., Pfeilschifter W., Zeiner P., Brunkhorst R. Glial fibrillary acidic protein in patients with symptoms of acute stroke: diagnostic marker of cerebral hemorrhage. *Nervenarzt* 2014; 85: 982–989. DOI: 10.1007/s00115-014-4128-1. PMID: 25057113.
21. Luger S., Witsch J., Dietz A. et al., BE FAST II and the IGNITE Study Groups. Glial fibrillary acidic protein serum levels distinguish between intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in the early phase of stroke. *Clin Chem* 2017; 63: 377–385. DOI: 10.1373/clinchem.2016.263335. PMID: 27881450.
22. Shibata D., Cain K., Tanzi P. et al. Myelin basic protein autoantibodies, white matter disease and stroke outcome. *J Neuroimmunol* 2012; 252: 106–112. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.08.006. PMID: 22939639.
23. Zierath D., Kunze A., Fecteau L., Becker K. Promiscuity of autoimmune responses to MBP after stroke. *J Neuroimmunol* 2015; 285: 101–105. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.05.024. PMID: 26198925.
24. Liu M.C., Akinyi L., Scharf D. et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as a biomarker for ischemic and traumatic brain injury in rats. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 722–732. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07097.x. PMID: 20384815.
25. Ren C., Zoltewicz S., Guingab-Cagmat J. et al. Different expression of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and aII-spectrin in ischemic and hemorrhagic stroke: Potential biomarkers in diagnosis. *Brain Res* 2013; 1540: 84–91. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.09.051. PMID: 24140110.
26. Wunderlich M.T., 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; 108: 558–563. DOI: 10.1016/j.clineuro.2005.12.006. PMID: 16457947.
27. Bharosay A., Bharosay V.V., Varma M. et al. Correlation of brain biomarker Neuron Specific Enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. *Indian J Clin Biochem* 2012; 27: 186–190. DOI: 10.1007/s12291-011-0172-9. PMID: 23542317.
28. Zaheer S., Beg M., Rizvi I. et al. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16: 504–508. DOI: 10.4103/0972-2327.120442. PMID: 24339568.
29. Singh H.V., Pandey A., Shrivastava A.K. 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; 419: 136–138. DOI: 10.1016/j.cca.2013.02.014. PMID: 23438682.
30. Kim B.J., Kim Y.J., Ahn S.H. et al. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2437–2443. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020. PMID: 25183561.
31. Pandey A., Shrivastava A.K., Saxena K. Neuron specific enolase and c-reactive protein levels in stroke and its subtypes: correlation with degree of disability. *Neurochem Res* 2014; 39: 1426–1432. DOI: 10.1007/s11064-014-1328-9. PMID: 24838548.
32. Traenka C., Disanto G., Seiffge D.J. et al. Serum neurofilament light chain levels are associated with clinical characteristics and outcome in patients with cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2015; 40: 222–227. DOI: 10.1159/000440774. PMID: 26418549.
33. Hesse C., Rosengren L., Vanmechelen E. et al. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimers Dis* 2000; 2: 199–206. DOI: 10.3233/jad-2000-23-402. PMID: 12214084.
34. Hesse C., Rosengren L., Andreasen N. et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* 2001; 297: 187–190. DOI: 10.1016/s0304-3940(00)01697-9. PMID: 11137759.
35. Allard L., Burkhard P.R., Lescuyer P. et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. *Clin Chem* 2005; 51: 2043–2051. DOI: 10.1373/clinchem.2005.053942. PMID: 16141287.
36. Allard L., Turck N., Burkhard P.R. et al. Ubiquitin fusion degradation protein 1 as a blood marker for the early diagnosis of ischemic stroke. *Biomark Insights* 2007; 2: 155–164. PMID: 19662200.
37. Park S.Y., Kim M.H., Kim O.J. et al. Plasma heart-type fatty acid binding protein level in acute ischemic stroke: comparative analysis with plasma S100B level for diagnosis of stroke and prediction of longterm clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 405–410. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.06.004. PMID: 22766253.
38. Zimmermann-Ivol C.G., Burkhard P.R., Le Floch-Rohr J. et al. Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: a pilot study. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3: 66–72. DOI: 10.1074/mcp.M300066-MCP200. PMID: 14581522.
39. Dolmans L.S., Rutten F.H., Koenen N.C.T. et al. Candidate biomarkers for the diagnosis of transient ischemic attack: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2019; 47: 207–216. DOI: 10.1159/000502449. PMID: 31473737.
40. Дамбинова С.А. Нейрорецепторы глутамата. Л., 1989.
41. Dambinova S.A., Weissman J.D., Mullins J.D. Challenges in using biomarkers in central nervous system application. In: Peplow P.V., Dambinova
- tion. *J Neurosci Rural Pract* 2015; 6: 326–330. DOI: 10.4103/0976-3147.158751. PMID: 26167013.
19. Schiff L., Hadker N., Weiser S., Rausch C. A literature review of the feasibility of glial fibrillary acidic protein as a biomarker for stroke and traumatic brain injury. *Mol Diagn Ther* 2012; 16: 79–92. DOI: 10.2165/11631580-000000000-00000. PMID: 22497529.
20. Foerch C., Pfeilschifter W., Zeiner P., Brunkhorst R. Glial fibrillary acidic protein in patients with symptoms of acute stroke: diagnostic marker of cerebral hemorrhage. *Nervenarzt* 2014; 85: 982–989. DOI: 10.1007/s00115-014-4128-1. PMID: 25057113.
21. Luger S., Witsch J., Dietz A. et al., BE FAST II and the IGNITE Study Groups. Glial fibrillary acidic protein serum levels distinguish between intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in the early phase of stroke. *Clin Chem* 2017; 63: 377–385. DOI: 10.1373/clinchem.2016.263335. PMID: 27881450.
22. Shibata D., Cain K., Tanzi P. et al. Myelin basic protein autoantibodies, white matter disease and stroke outcome. *J Neuroimmunol* 2012; 252: 106–112. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.08.006. PMID: 22939639.
23. Zierath D., Kunze A., Fecteau L., Becker K. Promiscuity of autoimmune responses to MBP after stroke. *J Neuroimmunol* 2015; 285: 101–105. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.05.024. PMID: 26198925.
24. Liu M.C., Akinyi L., Scharf D. et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as a biomarker for ischemic and traumatic brain injury in rats. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 722–732. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07097.x. PMID: 20384815.
25. Ren C., Zoltewicz S., Guingab-Cagmat J. et al. Different expression of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and aII-spectrin in ischemic and hemorrhagic stroke: Potential biomarkers in diagnosis. *Brain Res* 2013; 1540: 84–91. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.09.051. PMID: 24140110.
26. Wunderlich M.T., 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; 108: 558–563. DOI: 10.1016/j.clineuro.2005.12.006. PMID: 16457947.
27. Bharosay A., Bharosay V.V., Varma M. et al. Correlation of brain biomarker Neuron Specific Enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. *Indian J Clin Biochem* 2012; 27: 186–190. DOI: 10.1007/s12291-011-0172-9. PMID: 23542317.
28. Zaheer S., Beg M., Rizvi I. et al. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16: 504–508. DOI: 10.4103/0972-2327.120442. PMID: 24339568.
29. Singh H.V., Pandey A., Shrivastava A.K. 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; 419: 136–138. DOI: 10.1016/j.cca.2013.02.014. PMID: 23438682.
30. Kim B.J., Kim Y.J., Ahn S.H. et al. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2437–2443. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020. PMID: 25183561.
31. Pandey A., Shrivastava A.K., Saxena K. Neuron specific enolase and c-reactive protein levels in stroke and its subtypes: correlation with degree of disability. *Neurochem Res* 2014; 39: 1426–1432. DOI: 10.1007/s11064-014-1328-9. PMID: 24838548.
32. Traenka C., Disanto G., Seiffge D.J. et al. Serum neurofilament light chain levels are associated with clinical characteristics and outcome in patients with cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2015; 40: 222–227. DOI: 10.1159/000440774. PMID: 26418549.
33. Hesse C., Rosengren L., Vanmechelen E. et al. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimers Dis* 2000; 2: 199–206. DOI: 10.3233/jad-2000-23-402. PMID: 12214084.
34. Hesse C., Rosengren L., Andreasen N. et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* 2001; 297: 187–190. DOI: 10.1016/s0304-3940(00)01697-9. PMID: 11137759.
35. Allard L., Burkhard P.R., Lescuyer P. et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. *Clin Chem* 2005; 51: 2043–2051. DOI: 10.1373/clinchem.2005.053942. PMID: 16141287.
36. Allard L., Turck N., Burkhard P.R. et al. Ubiquitin fusion degradation protein 1 as a blood marker for the early diagnosis of ischemic stroke. *Biomark Insights* 2007; 2: 155–164. PMID: 19662200.
37. Park S.Y., Kim M.H., Kim O.J. et al. Plasma heart-type fatty acid binding protein level in acute ischemic stroke: comparative analysis with plasma S100B level for diagnosis of stroke and prediction of longterm clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 405–410. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.06.004. PMID: 22766253.
38. Zimmermann-Ivol C.G., Burkhard P.R., Le Floch-Rohr J. et al. Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: a pilot study. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3: 66–72. DOI: 10.1074/mcp.M300066-MCP200. PMID: 14581522.
39. Dolmans L.S., Rutten F.H., Koenen N.C.T. et al. Candidate biomarkers for the diagnosis of transient ischemic attack: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2019; 47: 207–216. DOI: 10.1159/000502449. PMID: 31473737.
40. Dambinova S.A. [Glutamate Neuroreceptors]. Leningrad, 1989. (In Russ.)
41. Dambinova S.A., Weissman J.D., Mullins J.D. Challenges in using biomarkers in central nervous system application. In: Peplow P.V., Dambinova

- S.A., Gennarelli T.A., Martinez B. (eds.) Acute brain impairment: scientific discoveries and translational research. London, 2018: 276–288. DOI: 10.1039/9781788012539-00198.
42. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб., 2000.
43. Солнцева Е.И., Rogozin P.D., Skrebitsky V.G. Метаботропные глутаматные рецепторы первой группы (mGluR1/5) и нейродегенеративные заболевания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 54–64. DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.8.
44. Furukawa H., Singh S.K., Mancusso R., Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature* 2005; 438: 185–192. DOI: 10.1038/nature04089. PMID: 16281028.
45. Sharp C.D., Fowler M., Jackson T.H.^{4th} et al. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. *BMC Neurosci* 2003; 4: 28. DOI: 10.1186/1471-2202-4-28. PMID: 14614784.
46. Karadottir R., Cavellier P., Bergersen L.H., Attwell D. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia. *Nature* 2005; 438: 1162–1166. DOI: 10.1038/nature04302. PMID: 16372011.
47. Del Valle-Pinero A.Y., Suckow S.K., Zhou Q. et al. Expression of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 splice variants and NR2 subunit subtypes in the rat colon. *Neuroscience* 2007; 147: 164–173. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.063. PMID: 17509768.
48. Burns G.A., Stephens K.E., Benson J.A. Expression of mRNA for the N-methyl-D-aspartate (NMDAR1) receptor by the enteric neurons of the rat. *Neurosci Lett* 1994; 170: 87–90. DOI: 10.1016/0304-3940(94)90245-3. PMID: 8041519.
49. Gappoeva M.U., Izykenova G.A., Granstrem O.K., Dambinova S.A. Expression of NMDA neuroreceptors in experimental ischemia. *Biochemistry (Mosc)* 2003; 68: 696–702. DOI: 10.1023/a:1024678112357. PMID: 12943515.
50. Gascon S., Deogracias R., Sobrado M. et al. Transcription of the NR1 subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor is down-regulated by excitotoxic stimulation and cerebral ischemia. *J Biol Chem* 2005; 280: 35018–35027. DOI: 10.1074/jbc.M504108200. PMID: 16049015.
51. Gascon S., Sobrado M., Roda J.M. et al. Excitotoxicity and focal cerebral ischemia induce truncation of the NR2A and NR2B subunits of the NMDA receptor and cleavage of the scaffolding protein PSD-95. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 99–114. DOI: 10.1038/sj.mp.4002017. PMID: 17486105.
52. Dong Y.N., Waxman E.A., Lynch D.R. Interactions of postsynaptic density-95 and the NMDA receptor 2 subunit control calpain-mediated cleavage of the NMDA receptor. *J Neurosci* 2004; 24: 11035–11045. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3722-04.2004. PMID: 15590920.
53. Dambinova S.A., Khunteev G.A., Skoromets A.A. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. *Stroke* 2002; 33: 1181–1182. DOI: 10.1161/01.str.0000014922.83673.86. PMID: 11988587.
54. Dambinova S.A., Khunteev G.A., Izykenova G.A. 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: 1752–1762. DOI: 10.1373/49.10.1752. PMID: 14500616.
55. Weissman J.D., Khunteev G.A., Dambinova S.A. Biomarkers in acute stroke. *J Med Assoc Ga* 2012; 101: 20–22. PMID: 22792678.
56. Guttmann R.P., Sokol S., Baker D.L. et al. Proteolysis of the N-methyl-d-aspartate receptor by calpain in situ. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1023–1030. DOI: 10.1124/jpet.102.036962. PMID: 12183659.
57. Dambinova S.A., Bettermann K., Glynn T. et al. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. *PLoS One* 2012; 7: e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362. PMID: 22848761.
58. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R., Dambinova S.A. NR2 antibodies: Risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci* 2011; 300: 97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023. PMID: 20934192.
59. Stanca D.M., Mărginean I.C., Sorîţău O. et al. GFAP and antibodies against NMDA receptor subunit NR2 as biomarkers for acute cerebrovascular diseases. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 2253–2261. DOI: 10.1111/jcmm.12614. PMID: 26081945.
60. Bokesch P.M., Izykenova G.A., Justice J.B. et al. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients. *Stroke* 2006; 37: 1432–1436. DOI: 10.1161/01.STR.0000221295.14547.c8. PMID: 16627793.
61. Kidher E., Patel V.M., Nihoyannopoulos P. et al. Aortic stiffness is related to the ischemic brain injury biomarker N-methyl-D-aspartate receptor antibody levels in aortic valve replacement. *Neurol Res Int* 2014; 2014: 970793. DOI: 10.1155/2014/970793. PMID: 25054065.
62. Bidari A., Vaziri S., Moazen Zadeh E., Talachian E. The value of serum NR2 antibody in prediction of post-cardiopulmonary resuscitation survival. *Emerg (Tehran)* 2015; 3: 89–94. PMID: 26495391.
63. Очкаляев В.Н., Сокуренок Г.Ю. Оценка выраженности церебральной ишемии после хирургического лечения патологии внутренних сонных артерий с помощью определения уровня аутоантител к NR2A субединице NMDA рецепторов глутамата. *Новости хирургии* 2014; 22(2): 171–178. DOI: 10.18484/2305-0047.2014.2.171.
64. Пономарев Г.В., Лалаян Т.В., Дамбинова С.А., Скородец А.А. Биомаркеры нейротоксичности как потенциальные индикаторы ишемии
- S.A., Gennarelli T.A., Martinez B. (eds.) Acute brain impairment: scientific discoveries and translational research. London, 2018: 276–288. DOI: 10.1039/9781788012539-00198.
42. Bespalov A.Yu., Zvartau E.E. [Neuropsychopharmacology of NMDA receptor antagonists]. Saint Petersburg, 2000. (In Russ.)
43. Solntseva E.I., Rogozin P.D., Skrebitsky V.G. [Group I metabotropic glutamate receptors (mGluR1/5) and neurodegenerative diseases]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 54–64. DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.8. (In Russ.)
44. Furukawa H., Singh S.K., Mancusso R., Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature* 2005; 438: 185–192. DOI: 10.1038/nature04089. PMID: 16281028.
45. Sharp C.D., Fowler M., Jackson T.H.^{4th} et al. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. *BMC Neurosci* 2003; 4: 28. DOI: 10.1186/1471-2202-4-28. PMID: 14614784.
46. Karadottir R., Cavellier P., Bergersen L.H., Attwell D. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia. *Nature* 2005; 438: 1162–1166. DOI: 10.1038/nature04302. PMID: 16372011.
47. Del Valle-Pinero A.Y., Suckow S.K., Zhou Q. et al. Expression of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 splice variants and NR2 subunit subtypes in the rat colon. *Neuroscience* 2007; 147: 164–173. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.063. PMID: 17509768.
48. Burns G.A., Stephens K.E., Benson J.A. Expression of mRNA for the N-methyl-D-aspartate (NMDAR1) receptor by the enteric neurons of the rat. *Neurosci Lett* 1994; 170: 87–90. DOI: 10.1016/0304-3940(94)90245-3. PMID: 8041519.
49. Gappoeva M.U., Izykenova G.A., Granstrem O.K., Dambinova S.A. Expression of NMDA neuroreceptors in experimental ischemia. *Biochemistry (Mosc)* 2003; 68: 696–702. DOI: 10.1023/a:1024678112357. PMID: 12943515.
50. Gascon S., Deogracias R., Sobrado M. et al. Transcription of the NR1 subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor is down-regulated by excitotoxic stimulation and cerebral ischemia. *J Biol Chem* 2005; 280: 35018–35027. DOI: 10.1074/jbc.M504108200. PMID: 16049015.
51. Gascon S., Sobrado M., Roda J.M. et al. Excitotoxicity and focal cerebral ischemia induce truncation of the NR2A and NR2B subunits of the NMDA receptor and cleavage of the scaffolding protein PSD-95. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 99–114. DOI: 10.1038/sj.mp.4002017. PMID: 17486105.
52. Dong Y.N., Waxman E.A., Lynch D.R. Interactions of postsynaptic density-95 and the NMDA receptor 2 subunit control calpain-mediated cleavage of the NMDA receptor. *J Neurosci* 2004; 24: 11035–11045. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3722-04.2004. PMID: 15590920.
53. Dambinova S.A., Khunteev G.A., Skoromets A.A. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. *Stroke* 2002; 33: 1181–1182. DOI: 10.1161/01.str.0000014922.83673.86. PMID: 11988587.
54. Dambinova S.A., Khunteev G.A., Izykenova G.A. 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: 1752–1762. DOI: 10.1373/49.10.1752. PMID: 14500616.
55. Weissman J.D., Khunteev G.A., Dambinova S.A. Biomarkers in acute stroke. *J Med Assoc Ga* 2012; 101: 20–22. PMID: 22792678.
56. Guttmann R.P., Sokol S., Baker D.L. et al. Proteolysis of the N-methyl-d-aspartate receptor by calpain in situ. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1023–1030. DOI: 10.1124/jpet.102.036962. PMID: 12183659.
57. Dambinova S.A., Bettermann K., Glynn T. et al. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. *PLoS One* 2012; 7: e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362. PMID: 22848761.
58. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R., Dambinova S.A. NR2 antibodies: Risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci* 2011; 300: 97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023. PMID: 20934192.
59. Stanca D.M., Mărginean I.C., Sorîţău O. et al. GFAP and antibodies against NMDA receptor subunit NR2 as biomarkers for acute cerebrovascular diseases. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 2253–2261. DOI: 10.1111/jcmm.12614. PMID: 26081945.
60. Bokesch P.M., Izykenova G.A., Justice J.B. et al. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients. *Stroke* 2006; 37: 1432–1436. DOI: 10.1161/01.STR.0000221295.14547.c8. PMID: 16627793.
61. Kidher E., Patel V.M., Nihoyannopoulos P. et al. Aortic stiffness is related to the ischemic brain injury biomarker N-methyl-D-aspartate receptor antibody levels in aortic valve replacement. *Neurol Res Int* 2014; 2014: 970793. DOI: 10.1155/2014/970793. PMID: 25054065.
62. Bidari A., Vaziri S., Moazen Zadeh E., Talachian E. The value of serum NR2 antibody in prediction of post-cardiopulmonary resuscitation survival. *Emerg (Tehran)* 2015; 3: 89–94. PMID: 26495391.
63. Ochkyas V.N., Sokurenko G.Y. [The evaluation of expression of cerebral ischemia after surgical treatment of the internal carotid artery pathology by determining the autoantibody level to NR2A subunit of NMDA glutamate receptors]. *Novosti khirurgii* 2014; 22(2): 171–178. DOI: 10.18484/2305-0047.2014.2.171. (In Russ.)
64. Ponomarev G.V., Lalayan T.V., Dambinova S.A. et al. [The neurotoxicity biomarkers as potential indicators of the spinal cord ischemia]. *Zhurnal nev-*

спинного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018; 118(2): 52–57. DOI: 10.17116/jnevro20181182152-57.

65. Skitek M., Jerin A. N-methyl-D-aspartate-receptor antibodies, S100 protein, and neuro-specific enolase before and after cardiac surgery: association with ischemic brain injury and epythrosopoetin prophylaxis. *Lab Medicine* 2013; 44(1):56–62. DOI: 10.1309/LMZI8CEAATHRXR74.

66. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Dambinova S.A. et al. Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 49–60. DOI: 10.1159/000016025. PMID: 10629347.

67. Дамбинова С.А., Алиев К.Т., Бондаренко Е.В. и др. Биомаркеры ишемии головного мозга как новый метод доказательства эффективности нейротропных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 117(5): 62–67. DOI: 10.17116/jnevro20171175162-67.

68. Хунтеев Г.А., Заволоков И.Г., Черкас Ю.В., Дамбинова С.А. Практическое значение определения уровня антител к NMDA-типу глутаматных рецепторов в диагностике расстройств мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2001; 101(11): 44–47.

69. Гранстрем О.К., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Динамика биомаркеров ишемии мозга при дисциркуляторной энцефалопатии на фоне лечения кортексином. *Медлайн-Экспресс* 2009; 4–5(203): 29–33.

70. Смолко Д.Г. Уровень антител к NMDA-рецепторам у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. *Международный неврологический журнал* 2016; 3(81): 66–68.

71. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Новые биомаркеры поражений мозга. *Нейроиммунология* 2009; VII(2): 18–23.

72. González-García S., González-Quevedo A., Hernandez-Diaz Z. et al. Circulating autoantibodies against the NR2 peptide of the NMDA receptor are associated with subclinical brain damage in hypertensive patients with other pre-existing conditions for vascular risk. *J Neurol Sci* 2017; 375: 324–330. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.028. PMID: 28320161.

Информация об авторах

Пономарев Григорий Вячеславович — к.м.н., ассистент каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Вознюк Игорь Алексеевич — д.м.н., проф., главный внештатный специалист-невролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, зам. директора по научной и учебной работе ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, проф. каф. нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Идзуми Марина Акировна — студентка медицинского факультета иностранных студентов ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Скоромец Александр Анисимович — д.м.н., проф., акад. РАН, зав. каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

rologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova 2018; 118(2): 52–57. DOI: 10.17116/jnevro20181182152-57. (In Russ.)

65. Skitek M., Jerin A. N-methyl-D-aspartate-receptor antibodies, S100 protein, and neuro-specific enolase before and after cardiac surgery: association with ischemic brain injury and epythrosopoetin prophylaxis. *Lab Medicine* 2013; 44(1):56–62. DOI: 10.1309/LMZI8CEAATHRXR74.

66. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Dambinova S.A. et al. Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 49–60. DOI: 10.1159/000016025. PMID: 10629347.

67. Dambinova S.A., Aliev K.T., Bondarenko E.V. et al. [The biomarkers of cerebral ischemia as a new method for the validation of the efficacy of cytoprotective therapy]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2017; 117(5): 62–67. DOI: 10.17116/jnevro20171175162-67. (In Russ.)

68. Khunteev G.A., Zavolokov I.G., Cherkaslu.V., Dambinova S.A. [Significance of the level of auto-antibodies for the NMDA type glutamate receptors in diagnosis of chronic cerebral circulation disorders]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2001; 101(11): 44–47. (In Russ.)

69. Granstrem O.K., Dambinova S.A., Dyakonov M.M. et al. [The dynamics of biomarkers of cerebral ischemia in discirculatory encephalopathy during treatment with cortexin]. *Medlayn-Ekspress* 2009; 4–5(203): 29–33. (In Russ.)

70. Smolko D.H. [The level of NMDA-receptor antibodies in patients with chronic cerebrovascular insufficiency]. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal* 2016; 3(81): 66–68. (In Russ.)

71. Skoromets A.A., Dambinova S.A., Dyakonov M.M. et al. [New biomarkers of brain damages]. *Neyroimmunologiya* 2009; VII(2): 18–23.

72. González-García S., González-Quevedo A., Hernandez-Diaz Z. et al. Circulating autoantibodies against the NR2 peptide of the NMDA receptor are associated with subclinical brain damage in hypertensive patients with other pre-existing conditions for vascular risk. *J Neurol Sci* 2017; 375: 324–330. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.028. PMID: 28320161.

Information about the authors

Grigory V. Ponomarev — PhD. (Med.), assistant, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Igor A. Vozniuk — D. Sci. (Med.), Prof., Chief neurologist of St. Petersburg, Deputy Director, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia; Department of neurology named after M.I. Astvazaturov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Marina A. Izumi — student of the Faculty of medicine of foreign students, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Alexander A. Skoromets — D. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia