

# Диагностические особенности уровня антител к NR2-пептиду у пациентов с хронической ишемией мозга

И.А. Вознюк<sup>1,2</sup>, Г.В. Пономарев<sup>3</sup>, Т.В. Харитоновна<sup>1</sup>, Е.А. Гоголева<sup>1</sup>, О.А. Овдиенко<sup>4</sup>, Т.В. Сергеева<sup>5,6,7</sup>, Л.В. Липатова<sup>8</sup>,  
Н.А. Сивакова<sup>9</sup>, С.А. Дамбинова<sup>10</sup>, А.А. Скоромец<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУ СПб «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова»

Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>8</sup>ООО «АВА-ПЕТЕР», Клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>9</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»,  
Санкт-Петербург, Россия;

<sup>10</sup>Emory Decatur Hospital, Decatur, США

**Введение.** Артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ФР ССЗ) способствуют развитию церебральной гипоперфузии и нейротоксичности, что может приводить к повторным транзиторным ишемическим атакам и инфарктам мозга. Эти процессы сопровождаются попаданием в кровь NR2-пептида и выработкой к нему антител. Использование NR2-антител для выявления, оценки степени выраженности хронической ишемии мозга и риска инсульта способно повысить качество оказания помощи пациентам с ФР ССЗ.

**Цель исследования** — изучение уровня антител к NR2-пептиду у пациентов с различными ФР ССЗ и степенью выраженности хронической ишемии мозга. **Материалы и методы.** Обследовано 107 пациентов (средний возраст  $60,1 \pm 7,9$  года, 62 женщины и 45 мужчин). Проведена магнитно-резонансная томография 1,5 Т в режимах T1, T2, T2 FLAIR: определяли гиперинтенсивность белого вещества мозга по шкале Fazekas, оценивали размеры отдельных очагов гиперинтенсивности. Методом иммуноферментного анализа исследовали сывороточный уровень антител к NR2-пептиду.

**Результаты.** Исследование показало значимое повышение уровня антител к NR2-пептиду в сыворотке крови пациентов с признаками хронической ишемии мозга по сравнению с группой пациентов без сосудистого поражения мозга ( $p < 0,05$ ). Данная тенденция отмечалась как при компенсированной ишемии мозга ( $p = 0,005$ ), так и при декомпенсации процесса ( $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Результаты исследования позволяют рассматривать повышенные значения антител к NR2-пептиду ( $>2$  нг/мл) в качестве критерия, ассоциированного с развитием и течением церебральной ишемии у пациентов с ФР ССЗ. Дальнейшее изучение NR2-пептида и антител к нему у пациентов с хронической ишемией мозга позволит оптимизировать показания к проведению магнитно-резонансного исследования и улучшить результаты его интерпретации.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга; факторы риска; NR2-пептид; антитела; биомаркеры

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

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

**Адрес для корреспонденции:** 197022, 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:** Вознюк И.А., Пономарев Г.В., Харитоновна Т.В., Гоголева Е.А., Овдиенко О.А., Сергеева Т.В., Липатова Л.В., Сивакова Н.А., Дамбинова С.А., Скоромец А.А. Диагностические особенности уровня антител к NR2-пептиду у пациентов с хронической ишемией мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 5–12.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.1

Поступила 14.12.2020 / Принята в печать 19.02.2021

# The diagnostic value of NR2 antibodies level in patients with chronic cerebral ischemia

Igor A. Voznyuk<sup>1,2</sup>, Grigory V. Ponomarev<sup>3</sup>, Tatyana V. Kharitonova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Gogoleva<sup>1</sup>, Oksana A. Ovdienko<sup>4</sup>, Tatyana V. Sergeeva<sup>5,6,7</sup>, Lyudmila V. Lipatova<sup>8</sup>, Natalia A. Sivakova<sup>9</sup>, Svetlana A. Dambinova<sup>10</sup>, Alexander A. Skoromets<sup>3</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>War Veterans' Hospital, St. Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>St. Elizabeth City Hospital, St. Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;

<sup>7</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>8</sup>AVA-PETER Ltd, «Scandinavia» Clinic, St. Petersburg, Russia;

<sup>9</sup>V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia;

<sup>10</sup>Emory Decatur Hospital, Decatur, GA, USA

**Introduction.** Hypertension, diabetes mellitus, atherosclerosis, and other risk factors for cardiovascular disease (CVD) contribute to the development of cerebral hypoperfusion and neurotoxicity, leading to recurrent transient ischemic attacks and cerebral infarctions. These processes are accompanied by the release of the NR2 peptide into the bloodstream and the production of antibodies to it. The use of NR2 antibodies to identify and assess the severity of chronic cerebral ischemia (CCI) and the risk of stroke can improve the quality of care for patients with risk factors for CVD.

**Aim of the study.** To examine the NR2 antibody levels in patients with different CVD risk factors and CCI of varying severity.

**Materials and methods.** In 107 patients (mean age  $60.1 \pm 7.9$  years, 62 women and 45 men), 1.5T magnetic resonance imaging in the T1, T2, and T2 FLAIR sequences was performed. White matter hyperintensity was assessed using the Fazekas scale, and the size of individual hyperintensity lesions was also estimated. Enzyme immunoassay was used to measure the serum level of NR2 antibodies.

**Results.** In patients with signs of CCI, serum NR2 antibody levels were significantly higher compared to the patients without cerebrovascular brain disease ( $p < 0.05$ ). That trend was observed both in compensated cerebral ischemia ( $p = 0.005$ ) and in decompensated cerebral ischemia ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** The study results indicate that elevated NR2 antibody levels ( $>2$  ng/ml) can be considered a marker associated with the development and progression of cerebral ischemia in patients with risk factors for CVD. Further study of the NR2 peptide and NR2 antibodies in patients with CCI will help optimize the indications for magnetic resonance imaging and improve the interpretation of its results.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia; risk factors; NR2 peptide; antibodies; biomarkers

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**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, Leo Tolstoy str., bld. 6-8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: grigoryponomarev@yandex.ru. Ponomarev G.V.

**For citation:** Voznyuk I.A., Ponomarev G.V., Kharitonova T.V., Gogoleva E.A., Ovdienko O.A., Sergeeva T.V., Lipatova L.V., Sivakova N.A., Dambinova S.A., Skoromets A.A. [The diagnostic value of NR2 antibodies level in patients with chronic cerebral ischemia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 5–12. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.1

Received 14.12.2020 / Accepted 19.02.2021

## Введение

Хроническая ишемия мозга (ХИМ), характеризующаяся прогрессирующим течением неврологических и когнитивных расстройств, является одним из проявлений сосудистой патологии головного мозга и часто предшествует развитию транзиторных ишемических атак (ТИА) и ишемического инсульта [1–6]. Степень тяжести ХИМ напрямую коррелирует с наличием и выраженностью факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ФРСЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, атеросклероз и патология сердца [7–10]. Данные заболевания и, в особенности, их совокупность являются ведущими факторами в развитии постоянного или эпизодического снижения церебральной

перфузии, что непосредственно приводит к повторным ТИА и состоявшимся инфарктам головного мозга [11–14].

Продолжающаяся гипоперфузия неуклонно сопровождается развитием гипоксии нервной ткани и каскада биохимических процессов, выраженность и распространенность которых определяет картину морфологических изменений (ограниченный инфаркт мозга, мультиинфарктное поражение в перивентрикулярных и субкортикальных зонах или диффузная атрофия с заместительной смешанной гидроцефалией) [15, 16].

Разработка чувствительных и специфических биохимических маркеров (биомаркеров) ишемии головного мозга

является актуальной задачей клинической неврологии, решение которой позволит оптимизировать раннюю диагностику и профилактику цереброваскулярной болезни (ЦВБ) [17–20]. Возможность оценить риск развития инсульта у пациентов с ФР ССЗ и ХИМ на основании комплексного обследования, включая показатели специфичных и чувствительных биомаркёров, является крайне важной с клинической и организационной точек зрения. Использование биомаркёров для выявления, оценки степени выраженности ХИМ и риска инсульта в ходе скрининга (диспансеризации) способно улучшить диагностику степени тяжести ХИМ и повысить эффективность первичной и вторичной профилактики инсульта [21, 22].

Концепция биомаркёров глутаматиндуцированной нейротоксичности в центральной нервной системе позволяет выявить точные соотношения между молекулярным повреждением нейронов и морфологическими процессами, лежащими в основе острых и хронических форм ЦВБ [23–25].

Ранее выполненные исследования уровня антител к NR2-пептиду (AT-NR2) — фрагменту глутаматных NMDA-рецепторов — позволяют предположить эффективность данного биомаркёра в диагностике ишемического поражения головного мозга и рассмотреть его предикторные свойства в отношении развития ишемического инсульта [26–29].

**Целью** настоящего исследования является изучение уровня AT-NR2 у пациентов с различными ФР ССЗ и степенью выраженности ХИМ.

## Материалы и методы

В настоящем проспективном открытом нерандомизированном исследовании было обследовано 107 пациентов, среди них 57,9% женщин (табл. 1), прошедших клиническое, лабораторное, нейровизуализационное и нейропсихологическое тестирование в крупных медицинских и научно-исследовательских центрах г. Санкт-Петербург (ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джanelидзе, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница») в период с декабря 2018 г. по январь 2020 г. У всех участников было подписано информированное согласие на проведение исследования, утверждённое Локальными этическими комитетами указанных медицинских центров.

**Таблица 1. Распределение пациентов в исследовании**

Table 1. Patient distribution in the study

Группа Group	Всего пациентов Total patients	Из них мужчин Men	Из них женщин Women	Средний возраст, лет Average age, years
Всего Total	107	45	62	60,1 ± 7,9
Компенсированная ХИМ Compensated CCI	41	20	21	60,5 ± 3,5
Декомпенсированная ХИМ Decompensated CCI	34	12	22	63,2 ± 2,0
Группа сравнения Comparison group	32	14	18	56,0 ± 1,5

Основную группу исследования составили пациенты, удовлетворявшие следующим критериям:

1. Подписанное информированное согласие.
2. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 44 до 70 лет включительно.
3. Наличие в анамнезе как минимум двух ФР ССЗ: артериальная гипертензия (АД > 140/90 мм рт. ст.), фибрилляция предсердий вне зависимости от формы, дислипидемия (общий холестерин > 5,2 ммоль/л, ЛПНП > 2,5 ммоль/л, коэффициент атерогенности > 3), сахарный диабет вне зависимости от типа, курение ≥ 10 сигарет в день.
4. Установленный клинический диагноз «Хроническая ишемия мозга/дисциркуляторная энцефалопатия» на основании жалоб, данных неврологического осмотра, нейропсихологического тестирования и МРТ головного мозга.

Пациенты, соответствующие хотя бы одному из нижеперечисленных критериев, не были включены в данное исследование:

1. Наличие в анамнезе перенесённого ишемического и геморрагического инсульта, ТИА, черепно-мозговой травмы, опухоли головного мозга или других заболеваний ЦНС.
2. Подозрение на неишемический характер процесса по данным МРТ.
3. Приём вазоактивных и нейропротекторных препаратов в течение одного месяца до включения в исследование (винпоцетин, актовегин, кортексин, пентоксифиллин, ницерголин, циннаризин и др.).
4. Тяжёлая деменция (менее 10 баллов по шкале Mini-Mental State Examination [MMSE]).
5. Любые противопоказания к проведению МРТ головного мозга.
6. Психические заболевания, наркомания в анамнезе.
7. Тяжёлая соматическая патология: почечная, дыхательная недостаточность, декомпенсированная кардиальная патология и др.

Пациенты, указывавшие на нарастающий характер неврологических жалоб в течение последних 3 мес, были отнесены к подгруппе «декомпенсированная ХИМ» ( $n = 34$ ).

Пациенты со стабильным течением заболевания в течение последних 3 месяцев, не удовлетворявшие критериям декомпенсированной ХИМ, были отнесены к подгруппе «компенсированная ХИМ» ( $n = 41$ ).

В соответствии с критериями диагностики хронического ишемического поражения мозга, в частности — нейровизи-

зуализационными, у 32 пациентов с ФР ССЗ по данным анамнеза, результатам неврологического осмотра, нейропсихологического тестирования и МР-обследования головного мозга диагноз «ХИМ» установлен не был. Такие пациенты были включены в «группу сравнения» и соответствовали всем критериям включения для основной группы, кроме последнего (установленный клинический диагноз «хроническая ишемия мозга/дисциркуляторная энцефалопатия»).

**Клиническое обследование.** Всем участникам исследования проводили полноценное неврологическое обследование, включавшее оценку функций черепных нервов, двигательной, чувствительной и координаторной сфер, функции тазовых органов.

**Нейропсихологическое тестирование** включало краткое обследование психического статуса (шкала MMSE) и батарею тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery [FAB]).

При дуплексном сканировании магистральных артерий шеи и головы осуществляли поиск дислипидемических изменений стенок сосудов.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга** проводилась пациентам с диагнозом «ХИМ» специалистом, не имевшим сведений о клинической картине заболевания пациента, результатах лабораторных и иных обследований. Исследование выполнялось на аппаратах напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Т в режимах T1, T2, T2 FLAIR.

По результатам МР-обследования отмечалось наличие феномена гиперинтенсивности белого вещества мозга, выраженность которого оценивали по шкале Fazekas. Также оценивали размеры отдельных гиперинтенсивных очагов поражения белого вещества.

**Лабораторные исследования.** У всех пациентов оценивали липидный спектр крови (общий холестерин, липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности, коэффициент атерогенности), а также уровень гликированного гемоглобина.

Исследование уровня АТ-NR2 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора «NR2AT-ИФА» (ООО «ДРД») согласно инструкции производителя. Образцы сывороток до проведения анализа хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$  не более 6 мес. Верхней границей нормальных значений считали концентрацию АТ-NR2 2 нг/мл [23].

**Статистический анализ** проводили с использованием программы «SAS 9.4». Демографические данные, данные анамнеза и другие исходные характеристики представлены с помощью показателей описательной статистики по подгруппам. Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и максимального значения.

Сравнительный анализ уровня биомаркера в сыворотке крови исследуемых подгрупп проводился с помощью с помощью post-hoc теста для критерия Краскелла–Уоллиса. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

АГ и дислипидемия выявлены у большинства пациентов с клинически и радиологически установленной ХИМ, а также у пациентов группы сравнения (табл. 2). Срок давности сопутствующих заболеваний составил не менее 3 лет, большинство пациентов получало адекватную медикаментозную коррекцию (анти тромботические, гипотензивные, гиполипидемические, гипогликемические лекарственные средства).

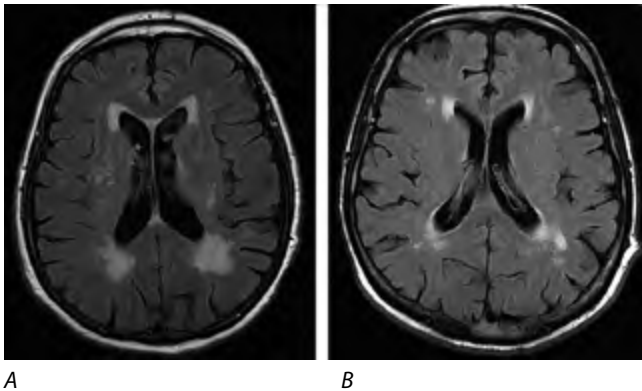
В ходе нейропсихологического исследования пациентов с ХИМ (шкалы MMSE и FAB) лишь у 15 пациентов были диагностированы умеренные нарушения когнитивных функций, у 1 — выраженные нарушения.

На рис. 1 приведены результаты МР-обследования пациентов с ХИМ. У обоих пациентов выявлялись гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга. При этом более выраженная гиперинтенсивность белого вещества, расширенные периваскулярные пространства, субкортикальные малые очаги ишемии, отмечались у пациентов с декомпенсированной ХИМ.

**Таблица 2. Частота встречаемости основных ФР ССЗ у пациентов с ХИМ и в группе сравнения**

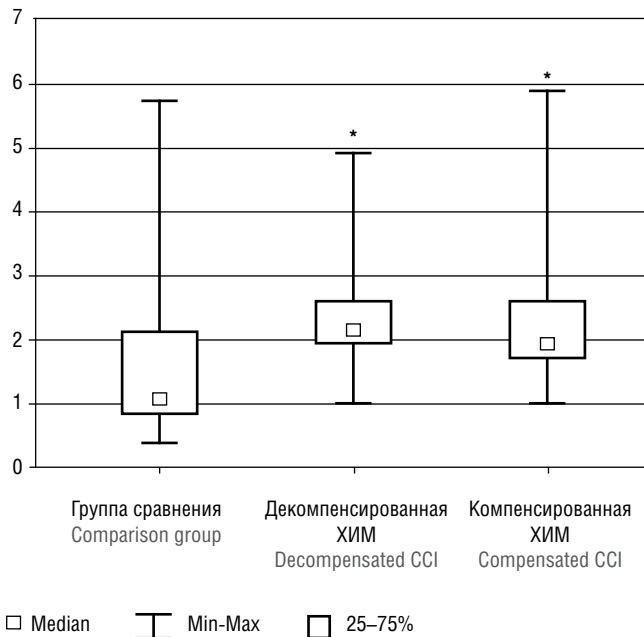
Table 2. Types of concomitant disease

Сопутствующие заболевания Concomitant diseases	Компенсированная ХИМ (n = 41) Compensated CCI (n = 41)		Декомпенсированная ХИМ (n = 34) Decompensated CCI (n = 34)		Группа сравнения (n = 32) Comparison group (n = 32)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
АГ Hypertension	39	95,1	29	85,3	29	90,6
Дислипидемия Dyslipidaemia	29	70,7	25	73,5	24	75
Сахарный диабет Diabetes mellitus	11	26,8	10	29,4	11	34,4
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	4	9,7	2	5,9	3	9,4
Курение Smoking	17	41,4	12	35,3	13	40,6



**Рис. 1. Клинические примеры МРТ головного мозга пациентов с ХИМ.**  
A — 1,5 Т МРТ головного мозга в T2 FLAIR-режиме пациентки 70 лет, множественные очаговые изменения сигнала, перивентрикулярные зоны гиперинтенсивности белого вещества, смешанная гидроцефалия (уровень АТ-NR2 — 4,05 нг/мл);  
B — 1,5 Т МРТ головного мозга в T2 FLAIR-режиме пациента 65 лет, множественные мелкие, частично сливные очаги повышенного сигнала, мелкие кисты (уровень АТ-NR2 — 3,22 нг/мл).

**Fig. 1. Clinical examples of brain MRI in patients with CCI.**  
A — 1.5 T brain MRI in T2 FLAIR sequence in a 70-year-old female patient, multiple focal signal changes, periventricular white matter hyperintensities, mixed hydrocephalus (NR2 antibodies level was 4.05 ng/ml);  
B — 1.5 T brain MRI in T2 FLAIR sequence in a 65-year-old male patient, multiple small, partially merged hyperintense lesions and small cysts (NR2 antibodies level was 3.22 ng/ml).



**Рис. 2. Концентрация АТ-NR2 в сыворотке крови (нг/мл). Критерий Краскелла–Уоллиса.**  
\* $p < 0,05$  относительно группы сравнения.

**Fig. 2. Serum NR2 antibodies concentration (ng/ml). Kruskal–Wallis criterion.**  
\* $p < 0.05$  relative to the comparison group.

Исследование уровня АТ-NR2 показало значимое повышение данного маркера в сыворотке крови пациентов с признаками ХИМ по сравнению с группой пациентов без сосудистого поражения головного мозга ( $p < 0,05$ ).

Подобная тенденция была характерна как для лиц с компенсированной ишемией мозга (среднее значение АТ-NR2 2,38 нг/мл, максимальное значение — 5,9 нг/мл;  $p = 0,005$ ), так и при декомпенсации процесса (среднее значение АТ-NR2 2,31 нг/мл, максимальное значение — 4,9 нг/мл,  $p = 0,001$ ). Значимой разницы между двумя подгруппами ХИМ обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). Среднее и максимальное значение сывороточных АТ-NR2 у пациентов группы сравнения составило 1,7 и 5,7 нг/мл соответственно (рис. 2).

## Обсуждение

Результаты настоящего исследования, полученные путём анализа клинических, инструментальных и лабораторных данных, позволяют рассматривать повышенные значения АТ-NR2 ( $> 2$  нг/мл) в качестве критерия, ассоциированного с развитием и течением церебральной ишемии у пациентов с ФР ССЗ.

Полученные результаты подтверждают данные литературы о развитии глутаматной нейротоксичности при церебральной ишемии и её биомаркерах.

Опубликованный L.S. Dolmans и соавт. (2019) метаанализ 78 исследований различных биомаркеров церебральной ишемии продемонстрировал, что фрагмент NMDA-рецепторов глутамата NR2A/B являлся единственным лабораторным показателем, который имел высокое отрицательное и положительное прогностическое значение у пациентов с подозрением на инсульт [30].

Показатели титра АТ-NR2 у пациентов с АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска соответствуют описанному предыдущими исследователями механизму глутаматной нейротоксичности [24]. Данный механизм, лежащий в основе церебральной ишемии, приводит к разрушению NMDA-рецепторов головного мозга, а также кровеносных сосудов и попаданию пептида NR2 через гематоэнцефалический барьер в кровоток. В ответ на появление в крови NR2-пептида начинают вырабатываться аутоАт класса IgG [24]. При прогрессирующем снижении объёма церебральной перфузии содержание АТ-NR2 в крови увеличивается, в связи с этим они могут быть использованы как предикторы надвигающейся «ишемической катастрофы» [29].

Полученные нами данные также подтверждают результаты исследования S. González-García и соавт. (2017), сообщавших о возможности использования показателя АТ-NR2 в качестве предиктора острой церебральной ишемии у пациентов с АГ и другими ФР ССЗ [22]. В данное исследование было включено 47 амбулаторных пациентов с АГ. Среди обследованных у 88,4% отмечалась гипертоническая ретинопатия, у 76,9% — ожирение, у 42,6% — сахарный диабет, у 21,9% — дислипидемия. У пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями наблюдались более высокие уровни АТ-NR2, при этом среди них можно было выделить две подгруппы: пациенты с уровнем АТ-NR2  $< 2$  нг/мл и пациенты со значением АТ-NR2  $> 2$  нг/мл. Сравнительный анализ этих двух подгрупп показал более высокую частоту сахарного диабета у пациентов с уровнем АТ-NR2  $> 2$  нг/мл (81,8%), чем у пациентов с уровнем АТ-NR2  $< 2$  нг/мл (57%), тогда как частота встречаемости остальных хронических заболеваний не отличалась [22].

Отличием наших результатов было сравнительно меньшее количество АТ-NR2 у пациентов с сахарным диабетом, что, вероятнее, обусловлено небольшим количеством пациентов с данной патологией в выборке ( $n = 32$ ).

Особенно важным, по нашему мнению, является вопрос взаимосвязи между морфологическими изменениями головного мозга и концентрацией биомаркёров. МР-гипердиагностика ХИМ — реальность, с которой сталкивается большинство практикующих неврологов. Дальнейшее изучение уровня NR2-пептида и АТ-NR2 в условиях церебральной гипоперфузии при наличии лёгких, умеренных и грубых повреждений вещества мозга позволит оптимизировать показания к проведению МР-исследования и улучшить результаты его интерпретации лечащим врачом.

## Список источников

1. 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.
2. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. *Хронические сосудистые заболевания головного мозга*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
3. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачей назначений. *Терапевтический справочник*. 2015; 2: 1–25.
4. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2012; 3: 40–46.
5. Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Lagoda O.V. et al. Multimodal approach to treatment of neurological complications of chronic brain ischemia. *Ter Arkh*. 2018; 90(12): 61–67. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000010. PMID: 30701835.
6. Sladojevic N., Stamatovic S.M., Johnson A.M. et al. Claudin-1-dependent destabilization of the blood-brain barrier in chronic stroke. *J Neurosci*. 2019; 39(4): 743–757. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1432-18.2018. PMID: 30504279.
7. Akpinar M.B., Sahin V., Sahin N. et al. Previous chronic cerebral infarction is predictive for new cerebral ischemia after carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Surg*. 2015; 10:141. DOI: 10.1186/s13019-015-0367-x. PMID: 26525737
8. Shi Y., Thrippleton M.J., Marshall I. et al. Intracranial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review. *Clin Sci (Lond)*. 2018; 132(1):157–171. DOI: 10.1042/CS20171280. PMID: 29229867.
9. Добрынина Л.А., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И. и др. Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13(1): 36–46. DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.5.
10. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019; 18(7): 684–696. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1. PMID: 31097385.
11. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. et al. Stroke. *The Lancet*. 2003; 362(9391): 1211–1224. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14544-8. PMID: 14568745.
12. Venkat P., Chopp M., Chen J. Blood-brain barrier disruption, vascular impairment, and ischemia/reperfusion damage in diabetic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(6): e005819. DOI: 10.1161/JAHA.117.005819. PMID: 28572280.
13. Seiler A., Kammerer S., Gühl A. et al. Revascularization of high-grade carotid stenosis restores global cerebral energy metabolism. *Stroke*. 2019; 50(7): 1742–1750. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023559. PMID: 31164069.
14. Zhang S., Zhang W., Zhou G. Extended risk factors for stroke prevention. *J Natl Med Assoc*. 2019; 111(4): 447–456. DOI: 10.1016/j.jnma.2019.02.004. PMID: 30878142.
15. Washida K., Hattori Y., Ihara M. Animal models of chronic cerebral hypoperfusion: from mouse to primate. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(24): 6176. DOI: 10.3390/ijms20246176. PMID: 31817864.
16. Liu Q., Radwanski R., Babadjouni R. et al. Experimental chronic cerebral hypoperfusion results in decreased pericyte coverage and increased blood-brain barrier permeability in the corpus callosum. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019; 39(2): 240–250. DOI: 10.1177/0271678X17743670. PMID: 29192539.
17. 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(1): 28–47. DOI: 10.4103/2394-8108.178546. PMID: 30276272.
18. Esenwa C.C., Elkind M.S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12(10): 594–604. DOI: 10.1038/nrneuro.2016.125. PMID: 27615422.

Среди ограничений данного исследования следует упомянуть небольшое количество наблюдений, однократное проведение МР-исследования головного мозга и отсутствие референтных лабораторных методик.

Таким образом, динамическое госпитальное и амбулаторное изучение уровня глутаматных биомаркёров в крови представляется актуальным направлением нейробиопредикции, которое позволит формировать группы повышенного риска среди пациентов, имеющих ФРССЗ.

Результаты настоящего исследования нуждаются в дальнейшем изучении с целью уточнения роли сердечно-сосудистой патологии в развитии глутаматной нейротоксичности и возможного применения глутаматных биомаркёров в практике ведения пациентов с ХИМ.

## References

1. 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.)
2. Kadykov A.S., Manvelov L.S., Shahparonova N.V. [Chronic vascular diseases of the brain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ.)
3. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Domashenko M.A. [Dyscirculatory encephalopathy. A guide to medical appointment]. *Terapevticheskiy spravochnik*. 2015; 2: 1–25. (In Russ.)
4. Levin O.S. Distirkulyatorny encephalopathy: anachronism or clinical reality? *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii* 2012; 3: 40–46. (In Russ.)
5. Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Lagoda O.V. et al. Multimodal approach to treatment of neurological complications of chronic brain ischemia. *Ter Arkh*. 2018; 90(12): 61–67. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000010. PMID: 30701835.
6. Sladojevic N., Stamatovic S.M., Johnson A.M. et al. Claudin-1-dependent destabilization of the blood-brain barrier in chronic stroke. *J Neurosci*. 2019; 39(4): 743–757. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1432-18.2018. PMID: 30504279.
7. Akpinar M.B., Sahin V., Sahin N. et al. Previous chronic cerebral infarction is predictive for new cerebral ischemia after carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Surg*. 2015; 10:141. DOI: 10.1186/s13019-015-0367-x. PMID: 26525737
8. Shi Y., Thrippleton M.J., Marshall I. et al. Intracranial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review. *Clin Sci (Lond)*. 2018; 132(1):157–171. DOI: 10.1042/CS20171280. PMID: 29229867.
9. Dobrynnina L.A., Shamtieva K.V., Kremneva E.I., et al. Daily profile of arterial pressure and brain microstructural changes in patients with hypertension-related cerebral small vessel disease. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019; 13(1): 36–46. DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.5. (In Russ.)
10. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019; 18(7): 684–696. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1. PMID: 31097385.
11. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. et al. Stroke. *The Lancet*. 2003; 362(9391): 1211–1224. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14544-8. PMID: 14568745.
12. Venkat P., Chopp M., Chen J. Blood-brain barrier disruption, vascular impairment, and ischemia/reperfusion damage in diabetic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(6): e005819. DOI: 10.1161/JAHA.117.005819. PMID: 28572280.
13. Seiler A., Kammerer S., Gühl A. et al. Revascularization of high-grade carotid stenosis restores global cerebral energy metabolism. *Stroke*. 2019; 50(7): 1742–1750. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023559. PMID: 31164069.
14. Zhang S., Zhang W., Zhou G. Extended risk factors for stroke prevention. *J Natl Med Assoc*. 2019; 111(4): 447–456. DOI: 10.1016/j.jnma.2019.02.004. PMID: 30878142.
15. Washida K., Hattori Y., Ihara M. Animal models of chronic cerebral hypoperfusion: from mouse to primate. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(24): 6176. DOI: 10.3390/ijms20246176. PMID: 31817864.
16. Liu Q., Radwanski R., Babadjouni R. et al. Experimental chronic cerebral hypoperfusion results in decreased pericyte coverage and increased blood-brain barrier permeability in the corpus callosum. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019; 39(2): 240–250. DOI: 10.1177/0271678X17743670. PMID: 29192539.
17. 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(1): 28–47. DOI: 10.4103/2394-8108.178546. PMID: 30276272.
18. Esenwa C.C., Elkind M.S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12(10): 594–604. DOI: 10.1038/nrneuro.2016.125. PMID: 27615422.

19. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C. et al. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. *Neurochem Int.* 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005. PMID: 28088349.
20. Kato H., Isohashi K., Shimosegawa E. et al. Increase in extraction of I-123 iomazenil in patients with chronic cerebral ischemia. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0190720. DOI: 10.1371/journal.pone.0190720. PMID: 29324813.
21. 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: 10.17116/jnevro20171175162-67.
22. 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.
23. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Skoromets A.A. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. *Stroke.* 2002; 33(5): 1181–1182. DOI: 10.1161/01.str.0000014922.83673.86. PMID: 11988587.
24. Sharp C.D., Fowler M., Jackson T.H. 4<sup>th</sup> et al. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. *BMC Neurosci.* 2003; 4: 28. DOI: 10.1186/1471-2202-4-28. PMID: 14614784.
25. Дамбинова С.А., Скоромец А.А., Скоромец А.П. *Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика).* СПб.: ИПК КОСТА; 2013. 336 с.
26. Dambinova S.A., Khounteev 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(10): 1752–1762. DOI: 10.1373/49.10.1752. PMID: 14500616.
27. 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(6): 1432–1436. DOI: 10.1161/01.STR.0000221295.14547.c8. PMID: 16627793.
28. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R. et al. NR2 antibodies: Risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci.* 2011; 300(1–2): 97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023. PMID: 20934192.
29. 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(7): e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362. PMID: 22848761.
30. 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(5–6): 207–216. DOI: 10.1159/000502449. PMID: 31473737.
19. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C. et al. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. *Neurochem Int.* 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005. PMID: 28088349.
20. Kato H., Isohashi K., Shimosegawa E. et al. Increase in extraction of I-123 iomazenil in patients with chronic cerebral ischemia. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0190720. DOI: 10.1371/journal.pone.0190720. PMID: 29324813.
21. 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. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova.* 2017; 117(5): 62–67. DOI: 10.17116/jnevro20171175162-67. (In Russ.)
22. 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.
23. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Skoromets A.A. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. *Stroke.* 2002; 33(5): 1181–1182. DOI: 10.1161/01.str.0000014922.83673.86. PMID: 11988587.
24. Sharp C.D., Fowler M., Jackson T.H. 4<sup>th</sup> et al. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. *BMC Neurosci.* 2003; 4: 28. DOI: 10.1186/1471-2202-4-28. PMID: 14614784.
25. Dambinova S.A., Skoromets A.A., Skoromets A.P. [Biomarkers of cerebral ischemia (development, research, and practical applications)]. St. Petersburg: ИПК КОСТА, 2013. 336 p. (In Russ.)
26. Dambinova S.A., Khounteev 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(10): 1752–1762. DOI: 10.1373/49.10.1752. PMID: 14500616.
27. 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(6): 1432–1436. DOI: 10.1161/01.STR.0000221295.14547.c8. PMID: 16627793.
28. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R. et al. NR2 antibodies: Risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci.* 2011; 300(1–2): 97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023. PMID: 20934192.
29. 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(7): e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362. PMID: 22848761.
30. 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(5–6): 207–216. DOI: 10.1159/000502449. PMID: 31473737.

**Информация об авторах**

*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 СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия; проф. каф. нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

*Пономарев Григорий Вячеславович* — к.м.н., ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6219-8855>

*Харитонова Татьяна Витальевна* — к.м.н., с.н.с. ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4021-9421>

*Гоголева Екатерина Александровна* — к.м.н., зав. неврологическим отд. для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения № 2 ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8184-6283>

*Овдиенко Оксана Александровна* — к.м.н., зав. 16 неврологическим отделением СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1557-327X>

*Сергеева Татьяна Васильевна* — к.м.н., зам. главного врача по неврологии, рук. Регионального сосудистого центра СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия; ассистент каф. нейрохирургии и неврологии ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия; доц. каф. медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2949-6268>

*Липатова Людмила Валентиновна* — д.м.н., зав. неврологическим отд. ООО «АВА-ПЕТЕР», Клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9988-3525>

*Сивакова Наталья Александровна* — к.м.н., с.н.с. ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>

*Дамбинова Светлана Александровна* — д.б.н., проф., зав. лаб. биомаркеров мозга Emory Decatur Hospital, Decatur, США, <https://orcid.org/0000-0003-4411-5726>

*Скоромец Александр Анисимович* — д.м.н., проф., академик РАН, зав. каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Information about the authors**

*Igor A. Vozniuk* — D. Sci. (Med.), Prof., Chief neurologist of St. Petersburg, Deputy Director, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia; Prof., Department of neurology named after M.I. Astvazaturov, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

*Grigory V. Ponomarev* — Cand. Sci. (Med.), assistant, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6219-8855>

*Tatyana V. Kharitonova* — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4021-9421>

*Ekaterina A. Gogoleva* — Cand. Sci. (Med.), Head, Neurological department for patients with stroke No. 2, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8184-6283>

*Oksana A. Ovdienko* — Cand. Sci. (Med.), Head, 16th Neurological department, War Veterans' Hospital, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1557-327X>

*Tatyana V. Sergeeva* — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for neurology, Head, Regional Vascular Center, St. Elizabeth City Hospital, St. Petersburg, Russia; assistant, Department of neurosurgery and neurology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; associate professor, Department of medical rehabilitation and sports medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2949-6268>

*Lyudmila V. Lipatova* — D. Sci. (Med.), Head, Neurological department, AVA-PETER Ltd., «Scandinavia» Clinic, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9988-3525>

*Natalia A. Sivakova* — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>

*Svetlana A. Dambinova* — D. Sci. (Biol.), Prof., Head, Laboratory of brain biomarkers, Emory Decatur Hospital, Decatur, USA, <https://orcid.org/0000-0003-4411-5726>

*Alexander A. Skoromets* — D. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Head, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.