

doi: 10.17116/jnevro20171175162-67

## Биомаркеры ишемии головного мозга как новый метод доказательства эффективности нейроцитопротекторов

С.А. ДАМБИНОВА, К.Т. АЛИЕВ, Е.В. БОНДАРЕНКО, Г.В. ПОНОМАРЕВ, А.А. СКОРОМЕЦ\*, А.П. СКОРОМЕЦ, Т.А. СКОРОМЕЦ, Д.Г. СМОЛКО, М.В. ШУМИЛИНА

НИИ неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования.** Оценка диагностической значимости NR2-пептида как биомаркера ишемии головного мозга путем исследования его концентрации в плазме больных с ишемическим инсультом (ИИ), а также определение его динамики в результате лечения низкомолекулярным нейроцитопротектором кортексин. **Материал и методы.** Обследованы 120 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет, из них у 36 диагностирована транзиторная ишемическая атака (ТИА) и у 84 ИИ: в каротидном бассейне у 70 больных, у 14 — в вертебрально-базилярном бассейне с синдромом Валленберга—Захарченко. Неврологический статус включал оценку по шкале инсульта NIHSS. У всех пациентов при поступлении и после проведенного курса лечения определяли концентрацию NR2-пептида в плазме крови, сопоставляли полученные результаты с данными нейровизуализации КТ, МРТ головного мозга. **Результаты и заключение.** У всех пациентов определена концентрация NR2-пептидных фрагментов, которая была выше нормальных значений ( $>1,5$  нг/мл,  $p<0,0001$ ). Наблюдалась прямая корреляция между концентрацией NR2-пептида (от 3,38 нг/мл до 15,6 нг/мл) и размером зоны ишемии от нескольких мм до 80 мм ( $r=0,73$ ). После проведения 10-дневного курса лечения кортексином наблюдали снижение концентрации NR2-пептидных фрагментов (от 8,5 до 5,9 нг/мл,  $p<0,0001$ ). Полученные данные позволяют сделать вывод о состоятельности исследуемого гемотеста ишемии мозга и достаточной терапевтической эффективности кортексина.

**Ключевые слова:** инсульт, диагноз, биомаркер ишемии мозга, NR2-пептид, лечение, кортексин.

## The biomarkers of cerebral ischemia as a new method for the validation of the efficacy of cytoprotective therapy

S.A. DAMBINOVA, K.T. ALIEV, E.V. BONDARENKO, G.V. PONOMAREV, A.A. SKOROMETZ, A.P. SKOROMETZ, T.A. SKOROMETZ, D.G. SMOLKO, M.V. SHUMILINA

Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

**Objective.** To study blood plasma concentrations of NR2-peptide in patients with ischemic stroke (IS) to assess its diagnostic value as a biomarker of cerebral ischemia and determine the dynamics of the biomarker during treatment with cortexin. **Material and methods.** One hundred and twenty patients, aged from 18 to 70 years, including 36 with transient ischemic attack (TIA) and 84 with IS in the carotid territory ( $n=70$ ) and vertebral/basilar territory with the Wallenberg-Zakharchenko syndrome ( $n=14$ ), were enrolled. The National Institute of Health Stroke scale (NIHSS) was used to assess neurological status. Blood plasma concentration of NR2-peptide was measured in all patients at admission and after treatment. All laboratory results were compared with neuroimaging (MRI, CT) data. **Results.** Concentrations of NR2-peptide detected in all patients were higher than in controls ( $>1.5$  ng/ml),  $p<0.0001$ . The direct correlation between NR2-peptide (from 3.38 ng/ml to 15.6 ng/ml) and ischemic lesion (from few to 80 mm) was observed. A decrease in NR2-peptide concentration (from 8.5 to 5.9 ng/ml,  $p<0.0001$ ) was noted in patients treated with cortexin after 10-day treatment course. **Conclusion.** NR2-peptide blood assay is a reliable hemotest of brain ischemia. Cortexin has a sufficient therapeutic efficacy.

**Keywords:** stroke, diagnosis, biomarker of cerebral ischemia, NR2-peptide, treatment, cortexin.

Известно, что в настоящее время диагностика ишемического инсульта (ИИ) базируется на клиническом обследовании и данных нейровизуализации [1—3]. Вместе с тем почти в 40% случаев экстренное магнитно-резонансное исследование не может быть проведено в силу противопоказаний или недоступности [4, 5]. Своевременная и точная диагностика ИИ необходима для распределения пациентов и выбора тактики лечения [6, 7]. Быстрый и недорогой лабораторный тест, способный определять био-

маркеры головного мозга при ИИ, позволяет существенно снизить затраты, связанные с ненужными госпитализациями и диагностическими ошибками. Одним из перспективных направлений лечения таких пациентов является нейропротективная терапия.

Последнее время в клинике неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (СПбГМУ) проводятся клинические исследования диагностических био-

маркеров, в частности определяется диагностический потенциал NR2-пептида в сопоставлении с неврологическим статусом и данными магнитно-резонансной и компьютерной томографии (МРТ, КТ) головного мозга при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК).

По данным литературы [8–10], биомаркеры нейротоксичности и окислительного стресса могут сигнализировать о наличии церебральной ишемии. Показано, что N-метил-D-аспартатные (NMDA) возбуждающие рецепторы, расположенные на поверхности микрососудов [10, 11], регулируют процессы вазоконстрикции и вазодилатации и участвуют в развитии нейрососудистых нарушений. Также показано, что NR2-пептид (подвид NMDA-рецепторов) может являться плазменным биомаркером острой церебральной ишемии [12]. В острую фазу ишемического каскада происходит массивный выброс глутамата, который вызывает дизрегуляцию NMDA-рецепторов [13], в частности на клетках эндотелия мозговых микрососудов [11]. При этом N-концевые фрагменты NR2-субъединиц быстро отщепляются сериновыми протеазами и попадают в кровоток, где возможно определение NR2-пептидных фрагментов с молекулярным весом около 5 kD [12].

Цель данной работы — определение диагностических возможностей NR2-пептидного теста у пациентов с ИИ, а также рассмотрение данного гемотеста как потенциального метода оценки действия нейроцитопротекторов на примере кортексина.

## Материал и методы

В исследование были включены 120 мужчин и женщин с ИИ в возрасте от 18 до 70 лет, госпитализированные с подозрением на транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ИИ в течение до 72 ч от начала заболевания. Пациентов включали в исследование с января 2015 г. по июль 2016 г. У 36 пациентов на основании разрешения симптомов в течение 24 ч была диагностирована ТИА, у 84 — выявлена клиническая картина ИИ либо в каротидной системе (70 больных), либо в вертебрально-базиллярной системе с синдромом Валленберга—Захарченко (14 больных). Группу контроля составили 20 здоровых.

В исследование не были включены пациенты с сопутствующими воспалительными, аутоиммунными, психическими, тяжелыми метаболическими и онкологическими заболеваниями, беременностью, а также пациенты с ИИ, которым по объективным причинам не удалось выполнить МРТ-исследование. Кроме того, были исключены пациенты, чьи образцы плазмы подверглись гемолизу.

У всех обследуемых был собран анамнез жизни и заболевания. Все пациенты с симптомами ИИ прошли общее клиническое и неврологическое обследования, включавшие результаты по шкале инсульта Национального Института Здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [14]. В течение 24 ч проводились КТ, МР-исследования головного мозга.

Протокол МР-исследования на аппарате Siemens 1.5 Tesla Avanto с возможностью эхопланарной визуализации включал следующие режимы сканирования: T1-, T2-взвешенное изображение в сагиттальной и аксиальной проекциях, FLAIR в аксиальной проекции, DWI. Полученные изображения интерпретировались сертифициро-

ванным нейрорадиологом. Отмечались расположение и размер очага.

Объем инфаркта измеряли с помощью программного обеспечения Analyze software 6.1 (Biomedical Imaging Resource, Rochester, Minn). Очаг инфаркта в мм отмечался на аксиальной проекции, при мультифокальном поражении суммировались объемы всех очагов.

Всем пациентам была проведена адекватная терапия с учетом тяжести состояния и патогенетического подтипа ИИ. Нейропротективная терапия осуществлялась посредством ежедневного внутримышечного введения препарата кортексин 20 мг/сут (10 мг утром и 10 мг днем) в течение 10 дней.

Анализ крови производился при поступлении в стационар и после проведения курса лечения кортексином. Венозную кровь объемом 5 мл собирали в вакуумированные пробирки с K2-ЭДТА. Плазму получали центрифугированием в течение 15 мин при 3000 об/мин. Образцы находились при температуре не выше +4 °С до центрифугирования. Процесс подготовки образцов занимал 30 мин с момента взятия крови для того, чтобы исключить разрушение NR2-пептида сериновыми протеазами. Плазму с признаками гемолиза при анализе не использовали из-за возможной кросс-реакции с гемоглобином. Готовые образцы плазмы хранили при температуре –40 °С.

*Определение NR2 пептида в плазме.* Анализ образцов проводился с помощью наборов Gold Dot Test (CIS Biotech, Inc., Atlanta, GA). Аликвоты образцов использовали однократно после размораживания [15]. Концентрация NR2-пептида измерялась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением специфических аффинных очищенных антител к NR2-субъединицам глутаматных рецепторов и пероксидазой хрена (HRP) в качестве индикаторного фермента. Полученная смесь инкубировалась при +37 °С в течение 20 мин. Далее частицы осаждались с помощью магнита, а жидкая фаза удалялась. После промывки магнитных частиц буфером выявляли реакцию добавлением в лунки 100 мкл тетраметилбензидилового (ТМБ) субстрата. Развивающуюся цветную реакцию останавливали добавлением 100 мкл раствора кислоты после 10-минутной инкубации при +25 °С. Регистрировали оптическую плотность раствора на микропланшетном спектрофотометре BioTek ELx800™ при длине волны 490/630 нм. Калибровочную кривую строили используя оптическую плотность калибраторов с известной концентрацией. С помощью полученной калибровочной кривой рассчитывали концентрацию NR2-пептида в образцах крови. Коэффициент вариации внутри анализа составлял 5,3–6,3%, между анализами — 5,9–9,8%.

Исследование проводилось на основе клинического протокола, утвержденного локальным этическим комитетом Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на проводимое исследование.

Статистический анализ осуществляли в обеих исследуемых группах с использованием общепринятых методов описательной статистики. Различия показателей оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,001$ . Коэффициент ранговой корреляции Спирмена применялся для оценки корреляции между значениями NR2-пептида и объемом инфаркта головного мозга по данным МРТ.

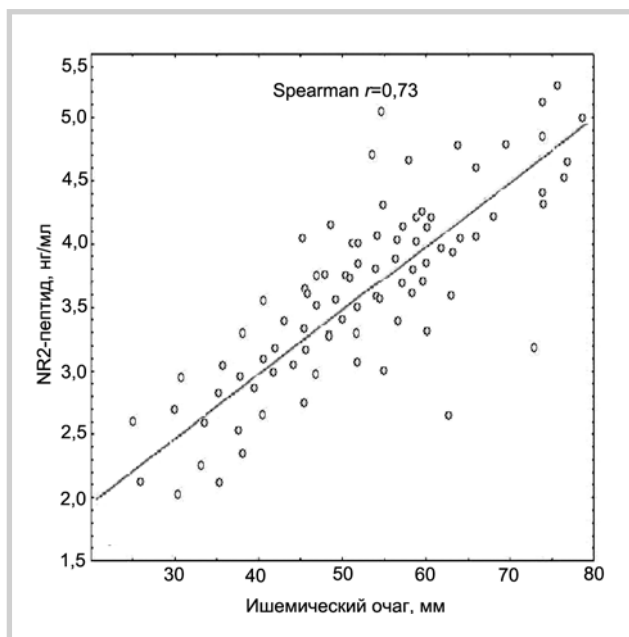


Рис. 1. Связь между концентрацией NR2-пептида в плазме и объемом ишемического очага по данным МРТ.

## Результаты

В группе ИИ средний балл по шкале NIHSS при поступлении составлял 5,3. Клиническая картина зависела от пораженного сосудистого бассейна. У 2 пациентов с ТИА развился ИИ в течение 24 ч с момента поступления.

При проведении обследования у пациентов были выявлены такие этиологические факторы ИИ, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, аномалии строения кровоснабжающих мозг сосудов (часто гипоплазии и аплазии позвоночных артерий, задних соединительных артерий, патологическая извитость магистральных сосудов головы).

Результаты определения содержания NR2-пептида в плазме крови обследованных пациентов в виде усредненных значений без учета динамики, обусловленной проводимой нейропротективной терапией, представлены в таблице.

Данные значения NR2-пептида показывают, что его содержание в плазме больных с ИИ имело тенденцию к увеличению, особенно при локализации ишемического очага в области васкуляризации передних и средних мозговых артерий, что соответствует данным литературы [12, 14]. Данный показатель превышал аналогичный параметр в группе здоровых в 5–7 раз ( $p < 0,0005$ ).

Сравнение средних значений NR2-пептида показало значимое ( $p < 0,0001$ ) различие его концентрации в плазме между группой больных с ИИ в каротидной (среднее 10,6 нг/мл, диапазон 5,20–25,71 нг/мл) и вертебрально-базилярной системах (среднее 6,72 нг/мл, диапазон 2,91–18,35 нг/мл).

Размер инфаркта, по данным МРТ, варьировал от 20 до 100 мм. Корковые инсульты наблюдались в 43% случаев, подкорковые — в 57%. Концентрация NR2-пептида в плазме у пациентов с ИИ коррелировала с объемом подкорковых и корковых очагов (до 80 мм), выявленных при проведении МРТ головного мозга ( $r_s = 0,73$ ) (рис. 1). Наибольшие значения отмечались в пределах 1–12 ч с момента появления клинических симптомов.

Как отмечалось выше, концентрация NR2-пептида в плазме крови исследовалась дважды: до и после проведенного курса нейропротективной терапии. Сравнение концентрации NR2-пептида у пациентов с ИИ до и после лечения кортексином показало снижение уровня маркера в среднем на 2,53 нг/мл ( $p < 0,0001$ ).

## Обсуждение

Со времени открытия биохимической структуры и описания физиологической роли рецепторов глутамата был проведен ряд исследований [12, 13, 16], подтвердивших диагностическую значимость NR2-подтипа NMDA-глутаматных рецепторов в определении прединсультных и инсультных состояний. По данным С.А. Дамбиновой и соавт. [16], у здоровых добровольцев концентрация NR2-пептида в сыворотке крови составляет в среднем 0,33 нг/мл (0,02–1,15 нг/мл). На основе полученных данных для NR2-пептидного гемотеста было предложено два пороговых значения: 0,5 и 1,0 нг/мл.

Проведенное исследование показало статистически значимое увеличение концентрации NR2-пептида при ИИ по сравнению с пациентами без ишемии мозга, что было подтверждено и в нашем исследовании. Умеренная корреляция наблюдалась между результатами пептидного гемотеста и размерами образовавшихся очагов инфаркта в коре головного мозга: 3,38 нг/мл при объеме очага до 10 мм и 25,73 нг/мл при очаге до 100 мм [16].

Отдельно под руководством проф. С.А. Дамбиновой проводились исследования по изучению патологических состояний, связанных с повышенным риском ИИ [17]. У пациентов с такими сосудистыми факторами риска, как сахарный диабет и артериальная гипертензия, также отмечался повышенный уровень NR2-пептида (1,54–2 нг/мл), что свидетельствовало о наличии микроциркуляторных нарушений.

Определение клинического значения пептидного гемотеста при пороговом значении 1,0 нг/мл показало, что при поступлении с подозрением на инсульт в первые 72 ч

Средние значения содержания NR2-пептида в плазме крови у пациентов с ОНМК и в контрольной группе

Группа	Число пациентов	NR2-пептид, нг/мл
Контрольная	20	0,5±0,35
ТИА	36	1,5±0,5*
ИИ		
каротидная система	70	10,66±2,0*
вертебрально-базилярная система	14	6,72±1,46*

Примечание. \* — различия достоверны по сравнению с контролем

заболевания он может дифференцировать ИИ от других состояний. Чувствительность теста при этом составляет 92%, а специфичность — 96%, что демонстрирует в итоге его положительную прогностическую значимость на 93%. При отрицательных результатах анализа (<1,0 нг/мл) вероятность ИИ очень низка (около 4%). Возможность постановки диагноза ИИ до проведения дорогостоящей нейровизуализации позволит существенно сократить ненужные обследования и тем самым снизить финансовые затраты.

В плазме некоторых здоровых был обнаружен повышенный уровень NR2-пептида (1,10—1,15 нг/мл). Этот факт можно объяснить наличием хронических воспалительных заболеваний. NMDA-рецепторы могут быть вовлечены в процесс воспаления в связи с их расположением на поверхности микрососудов [10—12]. Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), нейроваскулиты, туберкулез, заболевания почек могут сопровождаться повышением уровня NR2-пептида. Известно описание анти-NMDA-рецепторного энцефалита [14]. В таких случаях, несмотря на имеющиеся существенные различия в клинической картине этих заболеваний и ИИ, потребуются дополнительные исследования, чтобы оценить значение ложноположительных анализов на NR2-пептид.

Возможные ограничения метода могут быть связаны с размерами и расположением очагов ишемии мозга. В предварительных исследованиях [16] удалось выявить корковые очаги размером 10—20 мм. Однако лакунарные подкорковые инсульты не всегда сопровождались повышением уровня NR2-пептида. По отношению к микроинфарктам чувствительность МРТ также ограничена. Поэтому требуется дальнейшее накопление фактов для установления корреляции между уровнем NR2-пептида в крови и размерами очага инфаркта мозга, изменениями мозговой перфузии, размерами пенумбры и их влиянием на уровень биомаркера в сопоставлении с данными современных методов нейровизуализации у пациентов с острейшей период инсульта.

Одной из ключевых целей данного исследования было определение динамики NR2-пептида в плазме больных с ИИ в результате лечения низкомолекулярным нейротропиком на примере кортексина. Повторный анализ плазмы крови пациентов выявил снижение NR2-пептида в среднем на 2,53 нг/мл после проведенного 10-дневного курса лечения препаратом.

Эффективность кортексина при сосудисто-мозговых заболеваниях ранее была доказана в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [18, 19]. В настоящей работе это подтверждено не только регрессом клинических проявлений (средний балл по шкале NIHSS после курса лечения составил 2 при изначальном 5,3), но и динамикой биомаркера ишемии мозга.

Примером диагностической значимости рассматриваемого биомаркера и терапевтической эффективности препарата кортексин может служить следующее наблюдение. Пациент С., 56 лет, инженер-физик, поступил в клинику неврологии 12.04.15 с жалобами на периодическую головную боль распирающего характера, нарушение ясности зрения и затруднение в восприятии текста при чтении, снижение памяти на текущие события, поверхностный сон с частыми пробуждениями, общую слабость, боли в области сердца при физическом напряжении, эпизо-

ды сердцебиений с нарушением ритма. На протяжении последних трех лет страдает сахарным диабетом 2-го типа с повышением уровня глюкозы в крови до 9,0 ммоль/л; артериальное давление колеблется от 130/85 до 160/90 мм рт.ст. По данным электрокардиограммы определяются ишемическая болезнь сердца, пароксизмы тахикардии и фибрилляции предсердий.

В неврологическом статусе выявлены умеренно выраженные нарушения когнитивных функций (по данным скринингового теста А.А. Скоромца и соавт. [20] и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций — MoCA), правосторонний неглект-синдром, оживление глубоких рефлексов на правых конечностях, пятнистая гипестезия на правой половине туловища и ноге.

При МР-исследовании головного мозга выявлены очаги ишемического глиоза в глубинных отделах левой теменно-затылочной области, ишемия коры (рис. 2). На МР-ангиографии отмечены гипоплазия левой позвоночной артерии, отсутствие задних соединительных артерий (рис. 3).

Была диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия 3-й стадии с перенесенным ОНМК по ишемическому типу (кардиоэмболический подтип) в системе ветвей левой средней мозговой артерии неизвестной давности на фоне атеросклеротического кардиосклероза с пароксизмами фибрилляции предсердий и сахарного диабета 2-го типа, гипертонической болезни III стадии.

Больному вводили кортексин по 20 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней; после 5-дневного перерыва проведен курс лечения мексидолом по 5 мл внутримышечно ежедневно в течение 10 дней, затем по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 1 мес, кроме этого был назначен препарат ацетилсалициловой кислоты по 0,1 г в сутки, длительно. Спустя 2 нед больной выписан на амбулаторное лечение с рекомендацией коррекции углеводного обмена с помощью диеты и приемом глюкофажа. Трудоспособность была сохранена.

10.02.16 на фоне физического перенапряжения и пароксизма фибрилляции предсердий внезапно развились слабость и онемение правых конечностей, затруднение в произношении речи. Пациент госпитализирован в консультный блок клиники неврологии.

В неврологическом статусе выявлены черты моторной афазии с выраженной дизартрией, глубокий правосторонний гемипарез (динамометрия правой кисти около 5 кг; левой кисти — 29 кг) с умеренным повышением мышечного тонуса по пирамидному типу, высокими глубокими рефлексами в правых конечностях с четкими патологическими кистевыми (Россолимо—Вендеровича) и стопными (Бабинского, Бехтерева) знаками, правосторонняя гемигипестезия, укорочение времени вибрационной чувствительности на правой лодыжке до 10 с (в норме 21 с).

МРТ головного мозга в диффузном режиме показала обширную ишемию левого полушария мозга. Концентрация NR2-пептида через 8 ч с момента дебюта симптоматики была равна 12,57 нг/мл. В стационаре проведено лечение кортексином по 20 мг в/м в течение 10 дней.

В клинической картине отмечено улучшение когнитивных функций, восстановилась речь, выросла мышечная сила в правой кисти до 15 кг, регрессировали проводниковые нарушения болевой чувствительности, вибрационное чувство удлинилось до 18 с. Бытовые навыки не нарушены.



Рис. 2. МРТ головного мозга пациента С.

Режим T2: в глубоких отделах левой теменно-затылочной области очаги глиоза, ишемия коры мозга (стрелки).



Рис. 3. МР-ангиограмма артерий головного мозга пациента С. Гипоплазия левой позвоночной артерии (стрелка), отсутствие задних соединительных артерий.

При повторной МРТ отмечено значительное уменьшение зоны ишемии в левом полушарии головного мозга.

Концентрация NR2-пептида в сыворотке крови спустя 10 дней лечения кортексином была 8,31 нг/мл, т.е. снизилась на 4,26 нг/мл. Пациенту была подобрана адекватная медикаментозная терапия, направленная на вторичную профилактику инфаркта мозга.

Спустя 3 нед больного перевели в специализированный санаторий для курса нейро-реабилитационных мероприятий.

Результаты проведенного исследования показывают целесообразность и экономическую пользу внедрения в

клиническую практику метода определения концентрации NR2-пептида в плазме крови как биомаркера ишемии мозга. При проведении курса лечения кортексином по 20 мг внутримышечно в течение 10 дней в остром периоде ИИ отмечено достоверное снижение концентрации данного маркера в плазме крови.

Тем не менее необходимо дальнейшее накопление фактов по динамике показателей этого теста под влиянием терапии острой и хронической сосудисто-мозговой недостаточности различными лекарственными препаратами и реабилитационными комплексами.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke*. 2006;37:769-775. doi: 10.1161/01.STR.0000204041.13466.4c
- Hemmen TM, Meyer BC, McClean TL, Lyden PD. Identification of nonischemic stroke mimics among 411 code strokes at the University of California, San Diego, Stroke Center. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17:23-25. doi: 10.1016/j.strokecerebrovasdis.2007.09.008
- Vroomen PC, Buddingh MK, Luijckx GJ, De Keyser J. The incidence of stroke mimics among stroke department admissions in relation to age group. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17:418-422. doi: 10.1016/j.strokecerebrovasdis.2008.06.007
- von Kummer R, Nolte PN, Schnitger H, Thron A, Ringelstein EB. Detectability of cerebral hemisphere ischemic infarcts by CT within 6 h of stroke. *Neuroradiol*. 1996;38:31-33.
- Hand PJ, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS. Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: feasibility and patient related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1525-1527. doi: 10.1136/jnnp.2005.062539
- Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet*. 2003;362:1211-1224. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14544-8
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:227-276. doi: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043
- Whiteley W, Tseng MC, Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke. A systematic review. *Stroke*. 2008;39:2902-2909. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.511261
- Bettermann K. Biomarkers for stroke: in search of fingerprints. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20:173-176. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.02.003
- Betzen C, White R, Zehendner CM, Pietrowski E, Bender B, Luhmann HJ, Kuhlmann RW. Oxidative stress upregulates the NMDA receptor on cerebrovascular endothelium. *Free Radical Biol Med*. 2009;47:1212-1220. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.034
- Sharp CD, Fowler M, Jackson TH, Houghton J, Warren A, Nanda A, Chandler I, Cappell B, Long A, Minagar A, Alexander JS. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. *BMC Neurosci*. 2003;4:28-32. doi: 10.1186/1471-2202-4-28
- Dambinova SA. Biomarkers for transient ischemic attack and ischemic stroke. *Clin Lab Int*. 2008;32:7-10.

13. Garpoeva MU, Izykenova GA, Granstrem OK, Dambinova SA. NMDA receptor mRNA expression in experimental ischemia. *Biokhimiya*. 2003;68:696-702.  
doi: 10.1023/A:1024678112357
14. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. *Топическая диагностика заболеваний нервной системы. Руководство для врачей*. 9-е издание. СПб.: Политехника; 2014.
15. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull*. 2015;39:19-23.  
doi: 10.1192/pb.bp.113.045518
16. Дамбинова С.А., Скоромец А.А., Скоромец А.П. *Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика)*. СПб.: ООО «ИПК КОСТА»; 2013.
17. Weissman JD, Khunteev GA, Heath R, Dambinova SA. 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
18. Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н., Чефранова Ж.Ю., Титова Л.П., Локштанова Т.М., Зеленкина Н.Ю., Алифирова В.М., Пугаченко Н.В., Антухова О.М., Коваленко А.В., Доронин Б.М., Гордиенко Н.Ю., Шеховцова К.В., Салимов К.А., Шамалов Н.А. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012;37(1):238-244.
19. Танашян М.М., Бархатова Д.Ю., Глотова Н.А., Коновалов Р.Н., Федин П.А., Гурьев М.Н., Кетлинская О.С. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011;35(3):181-187.
20. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. *Неврологический статус и его интерпретация. Учебное руководство для врачей*. Под редакцией проф. М.М. Дьяконова. 2-е изд., исправленное и дополненное. М.: МЕДпресс-информ; 2010.