

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Антитела к NR2-пептиду – новейший прогностический биомаркер ишемического инсульта

Г.В. Пономарев, к.м.н.,

*ФГБОУ ВО Первый Санкт-петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ*

Сосудистые заболевания центральной нервной системы (ЦНС) – одна из наиболее значимых проблем клинической неврологии. Разработка биомаркеров инсульта и других поражений головного мозга ишемического генеза остается актуальной задачей здравоохранения. Потенциальными претендентами на эту роль могут служить NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторы глутамата – основные возбуждающие нейрорецепторы головного мозга. Показано, что эти рецепторы в том числе локализуются на поверхности эндотелия микрососудов, формирующих гематоэнцефалический барьер, и участвуют в регуляции функции микрососудов [1].

Процессы нейротоксичности, которые лежат в основе ишемического повреждения мозга, приводят к деградации NMDA рецепторов мозга и сосудов и выбросу пептида NR2 (части NR2 субъединицы NMDA-рецептора) через гематоэнцефалический барьер в общий кровоток. В ответ на появление пептида NR2 начинают вырабатываться аутоантитела IgG [2]. Данные антитела являются регуляторными и в небольшом количестве присутствуют и у здорового человека. При нарастании хронической недостаточности мозгового кровообращения содержание антител к NR2-пептиду в крови увеличивается, в связи с этим они могут быть использованы как предикторы риска надвигающейся «ишемической катастрофы» [3].

Проведенные исследования показали, что NR2-пептид и антитела к NR2 могут служить в качестве маркеров ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки (ТИА). Кроме того, лабораторные тесты, определяющие в крови биомаркеры мозга, такие как NR2-пептид и NR2-антитела, могут стать ключевыми компонентами успешной стратегии лечения и мониторинга исходов заболевания. Технологические достижения в области аналитических методов диагностики

позволяют создавать эффективные, в том числе с экономической точки зрения, системы экспресс диагностики, которые способны выявлять пациентов с высоким риском цереброваскулярных кризов, нуждающихся в помощи специалиста невролога [3].

Возможности использования методики определения NR2-антител для мониторинга эффективности лечения и прогнозирования исходов ишемических нарушений уже продемонстрированы в ряде клинических исследований. Так, данный подход использовался для мониторинга эффективности нейропротекторной терапии у пациентов с инсультом [4], оценки эффективности применения кортексина при дисциркуляторной энцефалопатии [5] и глицина у пациентов с острым ишемическим инсультом [6].

Перспективность использования оценки уровня NR2-антител в качестве предиктора развития и исхода ишемических нарушений продемонстрирована в исследованиях у пациентов после кардиохирургических операций с применением аппарата искусственного кровообращения [7], замены аортального клапана в связи с аортальным стенозом [8], проведения сердечно-легочной реанимации [9]. В исследовании Stanca D.M. et al. [10] показана возможность использования теста на NR2-антитела для дифференциальной диагностики геморрагического и ишемического инсульта. В работе Weissman J.D. et al. [11] приводятся данные о возможности использования уровня NR2-антител для оценки риска развития ТИА и ишемического инсульта у пациентов с цереброваскулярными событиями в анамнезе. Очколяс В.Н. и соавт. [12] изучали реакции NMDA рецепторов глутамата на изменение мозгового кровотока у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами внутренней сонной артерии до и после хирургического лечения (каротидной эндартерэктомии). Результаты исследования позволили заключить, что уровень антител к NR2-пептиду может являться объективным показателем эффективности мозгового кровотока и позволяет оценивать как течение ишемической болезни головного мозга, так и эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Ряд исследований был посвящен оценке уровня NR2-пептида в плазме крови. Так, в публикации Скоромца А.А. и соавт. [3] выполнен обзор исследований, в которых была показана возможность использования уровня NR2-пептида в качестве биомаркера для диагностики острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Диагностические возможности определения уровня NR2-пептида также продемонстрированы в работе Дамбиновой С.А. и соавт. [13]. Исследование, выполненное с участием пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию или стентирование сонных артерий, показало высокую диагностическую значимость определения NR2-пептида для прогнозирования развития неврологических осложнений в ходе подобных операций [9]. В публикации от 2016 года [14] обсуждается возможность использования теста на пептиды глутаматных рецепторов в диагностике, выборе тактики лечения и оценке прогноза у пациентов с сотрясением головного мозга.

Возможности применения биомаркеров NMDA рецепторов у пациентов с хронической ишемией головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатией)

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), или хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, связанная с многоочаговым или диффузным ишемическим поражением вещества головного мозга и проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств. Заболевание относится к цереброваскулярным синдромам со следующими характеристиками: постепенное развитие симптомов; прогредиентное или ступенчатое последующее течение; многоочаговое и/или диффузное поражение мозга, связанное с микроангиопатией (лейкоареоз, лакуны и другие проявления); расширение желудочковой системы мозга; развитие когнитивных нарушений без или в сочетании с двигательными нарушениями.

Спектр клинических проявлений ХИГМ может включать [15]:

- Психические расстройства: когнитивные (умеренное когнитивное расстройство [лобный, или дизрегуляторный тип]), деменция [подкорково-лобного типа], аффективные нарушения [депрессия, тревога, апатия], личностные и поведенческие нарушения.
- Двигательные расстройства: лобная (подкорковая) дисбазия, постуральная неустойчивость, пирамидный синдром, псевдобульбарный синдром, паркинсонизм, мозжечковый синдром.

- Вегетативные расстройства: нейрогенные нарушения мочеиспускания, нестабильность артериального давления.

Ведущий синдром определяется преимущественной локализацией и обширностью поражения вещества мозга. По результатам исследований КТ/МРТ микроангиопатия при ДЭП характеризуется следующими признаками: лейкоареоз (перивентрикулярный, субкортикальный), лакунарные инфаркты (лобная доля, базальные ганглии, внутренняя капсула, таламус, мост, мозжечок), криблоры, микрокровоизлияния (T2*GRE, SWI, SWAN режимы МРТ), территориальные инфаркты (корковые, подкорковые, водораздельные), вторичная церебральная атрофия.

Многие авторы выделяют ДЭП/ХИГМ как наиболее часто встречающуюся патологию сосудистой системы мозга у лиц старше 45 лет [5]. Поиск маркеров для оценки степени выраженности нарушений мозгового кровообращения в ходе скрининговых обследований (диспансеризации), а также при оценке состояния пациента на догоспитальном этапе, до применения таких дорогостоящих методов обследования, как КТ и МРТ, остается актуальной научной проблемой.

Сводные данные ранее выполненных исследований

Был проведен ряд научно-исследовательских работ в США и в России, направленных на изучение диагностических возможностей аналогичных ИФА тест-систем для количественного определения антител к NR2 пептиду при ДЭП/ХИГМ.

Изучение уровня NR2-антител у пациентов с хронической ишемией головного мозга разной степени тяжести (2001)

В 2001 г. были описаны результаты исследования, выполненного Хунтеевым Г.А. и др. [16]. Авторы оценивали содержание аутоантител к NR2 пептиду у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I, II и III стадий (клинический диагноз устанавливали на основании анамнестических сведений, результатов клинического неврологического обследования и данных дополнительных исследований – компьютерной томографии головного мозга, эхоэнцефалоскопии,

электро- и реоэнцефалографии, ультразвуковой доплерографии). Исследование проводили на фоне комплексной дегидратационно-сосудистой, антигипертензивной и метаболической терапии.

В ходе исследования было обследовано 30 пациентов в возрасте 44–77 лет (16 женщин и 14 мужчин), которые были разделены на три группы в зависимости от выраженности органического поражения головного мозга в соответствии с классификацией сосудистых заболеваний нервной системы. К группе 1 (n=6) были отнесены пациенты с клиническими проявлениями ДЭП (ДЭП I стадии), к группе 2 (n=18) – пациенты с отчетливой очаговой симптоматикой (ДЭП II стадии), к группе 3 (n=6) – пациенты с грубыми центральными парезами и преобладанием в клинической картине амиостатического и психоорганического синдромов (ДЭП III стадии). Группа пациентов с ДЭП II стадии включала две подгруппы: пациенты с субкомпенсацией (n=9) и декомпенсацией (n=9) процесса, в зависимости от выраженности клинической картины. Также была сформирована группа контроля, которую составили 20 пациентов с эпилепсией. У всех больных определяли содержание аутоантител к NR2 (ELISA метод), у пациентов с ДЭ II стадии дополнительно оценивали концентрацию свободного глутамата и гомоцистеина в плазме крови.

Было показано, что в случае ДЭП I стадии уровень аутоантител к NR2 (0,87–1,25 нг/мл) не выходил за рамки показателей у здоровых лиц (1,2 нг/мл). У больных с ДЭП II стадии с субкомпенсацией процесса показатели были умеренно повышены (1,2–1,8 нг/мл). У больных с ДЭП II стадии при декомпенсации мозгового кровообращения уровень аутоантител в сыворотке крови резко возрастал (2,2–5,6 нг/мл). При ДЭП III стадии титр аутоантител к NR2 оказался сниженным до 0,5–0,8 нг/мл, что возможно обусловлено глубокими атрофическими процессами в головном мозге с грубым поражением нейротрансмиттерного аппарата, а также – с учетом возраста пациентов – снижением общего иммунитета. В группе контроля уровень аутоантител был близок к значениям у здоровых лиц и находился в пределах 0,7–1,3 нг/мл.

У пациентов с ДЭП II стадии уровень гомоцистеина был повышен независимо от степени выраженности клинических проявлений, а уровень глутамата находился в рамках показателей у здоровых лиц. Таким образом, содержание глутамата и гомоцистеина в крови оказалось неспецифичным показателем для оценки

степени расстройства мозгового кровообращения. У подгруппы с ДЭП II стадии и декомпенсацией процесса дополнительно оценивали динамику уровня аутоантител на фоне комплексной терапии, направленной на оптимизацию мозгового кровообращения. Отмечено, что в процессе лечения и регресса клинической симптоматики в течение нескольких недель происходило стойкое снижение уровня антител до практически нормальных показателей (1,1–1,5 нг/мл).

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали зависимость уровня аутоантител к NR2 от степени выраженности ДЭП и позволили заключить, что данный параметр может служить объективным лабораторным показателем степени хронического нарушения мозгового кровообращения.

Изучение уровня антител к NR2A субъединице NMDA-рецептора у пациентов с легкой степенью когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии, получавших лечение кортексином (2009)

Исследование, опубликованное Гранстрем О.К. с соавт. [5], проводилось с целью оценки динамики аутоантител к NR2A субъединице NMDA-рецептора в крови у больных с легкими когнитивными нарушениями при дисциркуляторной энцефалопатии на фоне лечения препаратом кортексин.

В исследование включали лиц мужского и женского пола в возрасте от 45 до 80 лет. Диагноз ДЭП устанавливали на основании клинической картины (жалобы на головные боли, шум в ушах, головокружение, нарушение сна, снижение работоспособности, снижение памяти и внимания, лабильность настроения); неврологического осмотра (полиморфные двигательные нарушения, включающие пирамидные, экстрапирамидные, псевдобульбарные, мозжечковые расстройства; вестибулярная и вегетативная недостаточность легкой степени выраженности); анамнеза (наличие сопутствующей патологии в виде гипертонической болезни, атеросклероза, сердечной недостаточности, сахарного диабета, курения); по данным КТ, МРТ (наличие мелкоочаговых изменений в веществе головного мозга и/или расширения ликворосодержащих пространств); ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы. Препарат кортексин вводили внутримышечно в течение 10 дней в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Контрольную группу составили 15 здоровых доноров.

В ходе исследования проводили оценку неврологического статуса, когнитивных функций (Minimal mental test, шкала национального института здоровья, проба Мюнстерберга, нейропсихологический тест на концептуализацию интеллекта, беглость речи, внимательность), качества жизни (шкала тревоги и депрессии, шкала самооценки эмоционального состояния, шкала оценки качества сна, шкала сопутствующих симптомов). Уровень NR2-антител определяли методом иммуноферментного анализа с использованием иммобилизованного фрагмента NMDA рецептора [17, 18].

Базовый уровень аутоантител к NR2A до начала курса терапии у больных с ДЭП был выше возрастной нормы в 86,6% случаев. После проведенного лечения кортексином уровень антител к NR2A субъединице NMDA рецепторов достоверно снижался (рисунок 1). Также была отмечена достоверная корреляция между улучшением качества жизни больных и снижением уровня антител у 66,6% пациентов ($R = 0,78$).

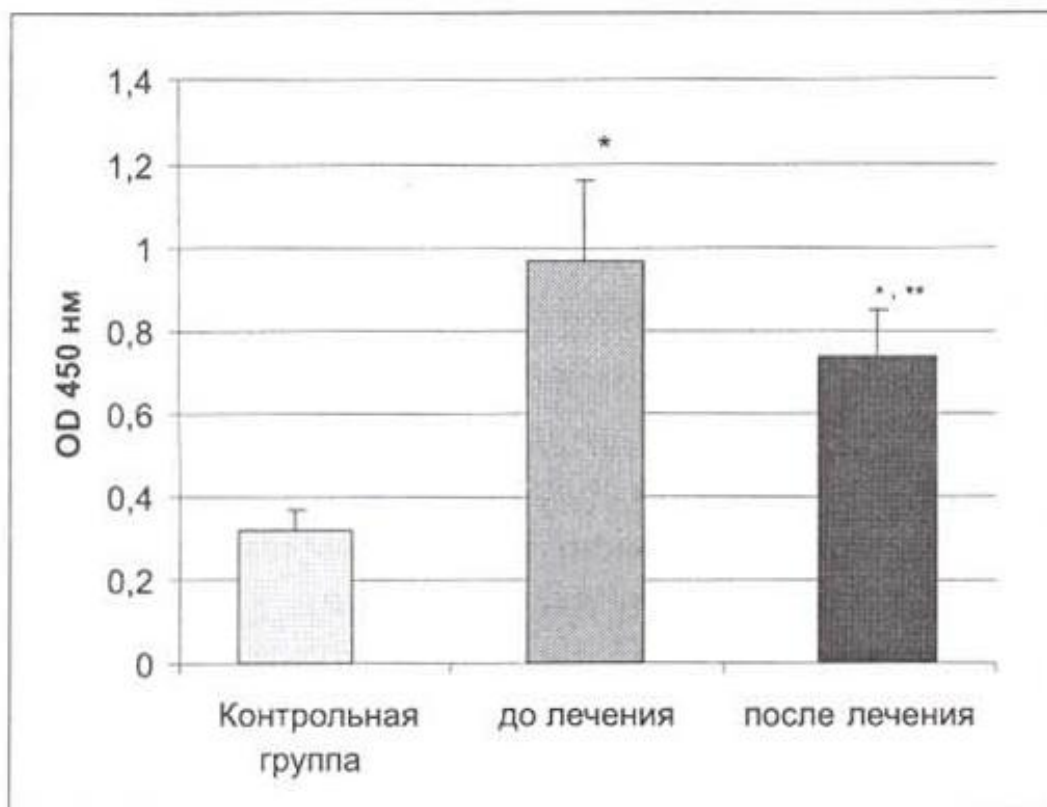


Рисунок 1 Уровень аутоантител к NR2A субъединице NMDAR [5]

* – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой

** – $p < 0,05$ по сравнению с началом лечения

OD: оптическая плотность

Данное исследование показало, что у больных с ДЭП на фоне терапии кортексином отмечалось улучшение когнитивных функций, качества жизни, уменьшение неврологических симптомов. Результаты анализа динамики уровня аутоантител к NR2A позволили рекомендовать этот метод для диагностики ишемических поражений мозга и мониторинга эффективности проводимой терапии.

Изучение уровня антител к NR2 субъединице NMDA-рецептора у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом наличия эпизодов ОНМК в анамнезе (2016 г.)

В исследовании, опубликованном в 2016 г. Смолко Д.Г. и соавт. [19], обследовали 320 пациентов (159 мужчин и 161 женщина) в возрасте от 37 лет до 71 года (средний возраст составил $52,40 \pm 9,17$) с симптомами хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия в анамнезе эпизодов ОНМК: первую группу ($n = 168$) составили пациенты без явных эпизодов ОНМК, во вторую группу ($n = 152$) вошли больные с эпизодами ОНМК, перенесенными больше, чем за год до исследования. Титр антител к NR2 субъединице NMDA рецептора в сыворотке крови определяли с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием диагностической системы Gold Dot NR2 Antibody test (CIS Biotech, Inc., Атланта, США). Результат оценивали спектрофотометрически при длине волны 450 нм (оценивали оптическую плотность, OD).

Анализ данных в подгруппах пациентов с различными патогенетическими факторами ХИГМ показал, что у пациентов второй (постинсультной) группы, по сравнению с группой пациентов без ОНМК в анамнезе, наблюдался более высокий титр антител в случаях атеросклеротического стеноза экстракраниальных сосудов каротидного бассейна, извитости позвоночных артерий, гипоплазии/аплазии сосудов вертебробазилярного бассейна. В подгруппах пациентов с гиперлипидемией, артериальной гипертензии II и III стадии значения в первой и второй группах были сопоставимы.

В целом, титр антител к NR2 субъединице NMDA рецептора был достоверно выше у пациентов с эпизодами ОНМК в анамнезе ($1,12 \pm 0,38$ против $0,69 \pm 0,33$ у больных без ОНМК в анамнезе, $p = 0,031$) и значительно колебался при различных неврологических синдромах (таблица 1).

Таблица 1 Значения титра антител к NR2 субъединице NMDA-рецептора при различных клинических синдромах ХИГМ [19]

Синдром ишемии	Пациенты без явных эпизодов ОНМК в анамнезе (n = 168)	Пациенты с эпизодами ОНМК в анамнезе (n = 168)	Манна-Уитни тест, p
Нарушения когнитивных функций	1,173±0,345 n=102 (60,7%)	1,564±0,225 n=66 (43,4%)	0,003
Вегетативные нарушения	0,558±0,142 n=27 (16,1%)	0,467±0,09 n=6 (3,9%)	0,043
Амиостатический синдром	0,756±0,102 n=34 (20,2%)	0,744±0,13 n=5 (3,3%)	0,54
Дискоординаторный синдром (лобная атаксия, астазия, абазия)	0,987±0,155 n=5 (2,9%)	–	–
Зрительные нарушения	0,934±0,202 n=2 (1,2%)	1,134±0,2 n=14 (9,2%)	0,06
Кохлеовестибулярный синдром	0,578±0,106 n=6 (3,6%)	0,634±0,158 n=23 (15,1%)	0,052
Вестибуломозжечковый синдром	0,443±0,088 n=2 (1,2%)	0,743±0,167 n=27 (17,8%)	0,002
Мозжечковые расстройства	–	0,875±0,24 n=4 (2,6%)	–
Диссомния	0,143±0,0,28 n=5 (2,9%)	0,83±0,198 n=7 (4,6%)	0,001

Примечание: Данные представлены как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD)

для оптической плотности (OD) с указанием абсолютного числа пациентов (n) и доли (%) для каждой из подгрупп пациентов.

Изучение уровня антител к NR2 субъединице NMDA-рецептора у пациентов с субклиническими церебральными нарушениями (2016)

Целью исследования González-García S. et al. [20] являлась оценка возможности использования уровня антител к NR2-субъединице NMDA-рецептора в качестве предиктора мозгового повреждения у пациентов с артериальной гипертензией и другими факторами риска ишемии мозга при отсутствии неврологической симптоматики.

В исследование было включено 47 амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией. В зависимости от наличия хронических заболеваний, определяющих васкулярный риск (ретинопатия, избыточный вес/ожирение, сахарный диабет и дислипидемия), пациенты были разделены на две подгруппы: подгруппа I – отсутствие или малое число (0-2) таких состояний (n=22) и подгруппа II – пациенты с 3-4 состояниями (n=25). Исследование проводилось в Гаване (республика Куба).

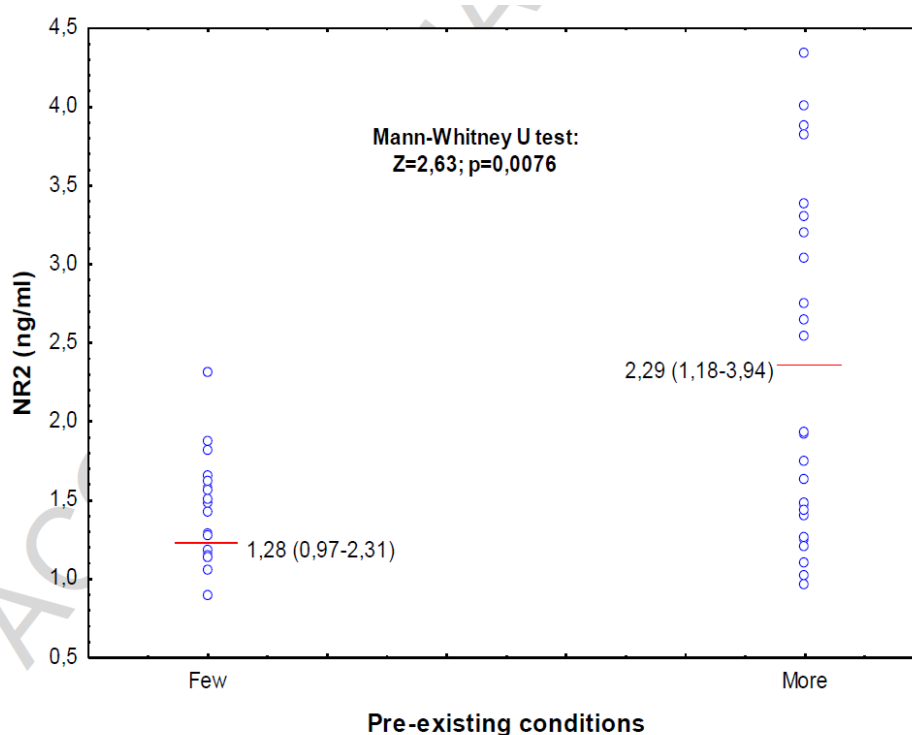
Среди включенных в исследование пациентов у 41 (88,4%) отмечалась гипертоническая ретинопатия, у 30 (76,9%) – избыточный вес/ожирение, у 20 (42,6%) – сахарный диабет, у 9 (21,9%) дислипидемия. Средний возраст пациентов составил 62 года (от 43 лет до 71 года), 60% составляли женщины. Средние значения артериального давления составили 130/80 мм рт. ст. в обеих подгруппах, средняя продолжительность гипертонии – 10 лет в подгруппе I и 17,5 лет в подгруппе II.

Наличие аутоантител к NR2A/B в сыворотке крови определяли с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) – Gold Dot NR2 Antibody Assay kit (CIS Biotech, Inc., Atlanta, GA, USA). Для данного диагностического набора установлен референсный интервал концентрации антител к NR2 равный 0,87-2,0 нг/мл. Этот интервал был рассчитан на основании оценки проб от 177 здоровых пациентов (89 мужчин и 88 женщин), в возрасте 40–80 лет (122 европейца, 51 афроамериканец, 1 испанец и 3 азиатов). Дополнительно в учреждении, в котором проводилось исследование, был проанализирован уровень аутоантител к NR2 у девяти предположительно здоровых добровольцев, медианное

значение уровня антител к NR2 в этой контрольной группе составило 1,97 (диапазон: 1,42–2,40) нг/мл.

Медиана уровня аутоантител к NR2 у 47 обследованных пациентов составила 1,54 (диапазон: 1,05-3,38) нг/мл, различия по сравнению с контрольной группой не были статистически значимыми (тест Манна-Уитни, $p = 0,2279$). Тем не менее, важно отметить, что в группе контроля не отмечалось значений выше 2,5 нг/мл, которые наблюдались у пациентов с артериальной гипертензией.

Значения уровней аутоантител к NR2 в подгруппах I и II приведены на рисунке 2.



Few: малое число (0-2) сопутствующих хронических заболеваний (подгруппа I)

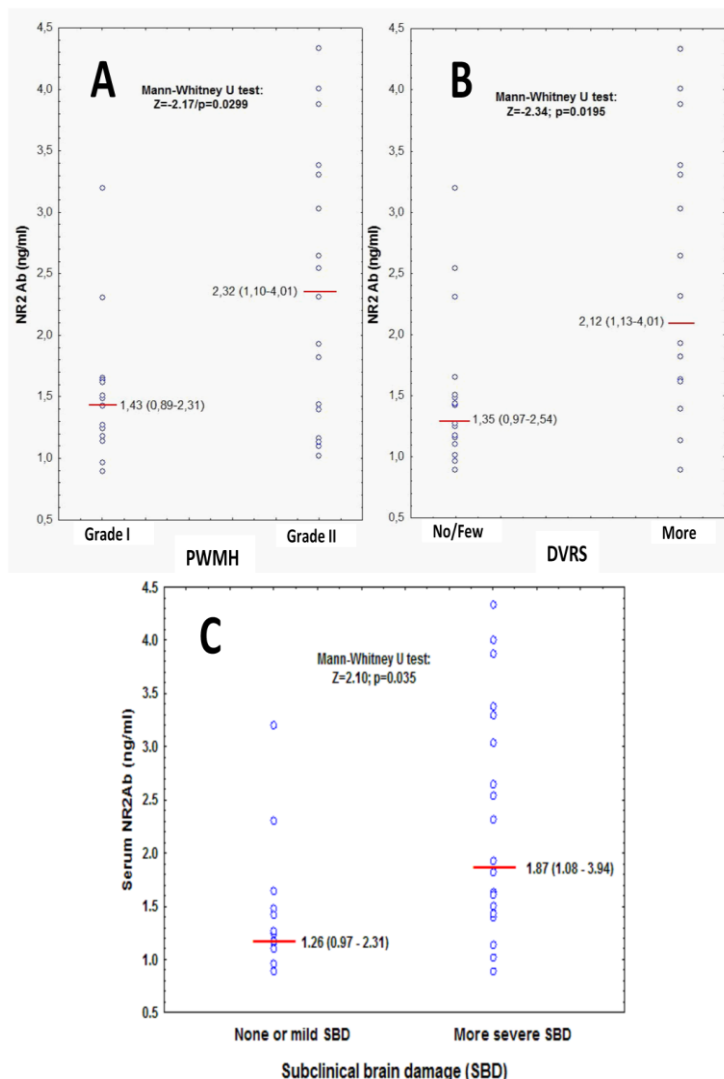
More: большее число (3-4) сопутствующих хронических заболеваний (подгруппа II)

Рисунок 2 Уровни антител к NR2 в подгруппах с меньшим и большим числом сопутствующих хронических заболеваний [20]

У пациентов с большим числом сопутствующих хронических заболеваний наблюдались более высокие уровни антител к NR2, при этом среди них можно было выделить две подгруппы: пациенты с уровнем антител к NR2 < 2,0 нг/мл (у которых уровень антител к NR2 близок к значениям в подгруппе I), и пациенты с уровнем антител к NR2 > 2,0 нг/мл. Сравнительный анализ этих двух подгрупп

показал более высокую частоту диабета у пациентов с уровнем антител к NR2 > 2,0 нг/мл (81,8%), чем у пациентов с уровнем антител к NR2 < 2,0 (57%), тогда как частота встречаемости остальных хронических заболеваний не отличалась. Высокие уровни антител к NR2 в сыворотке крови также коррелировали с наличием сахарного диабета (3,0±1,9 против 1,57±0,8 нг/л; t=3,609; p=0,0008).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) была выполнена у 32 пациентов. При оценке взаимосвязи между результатами МРТ и уровнем антител к NR2 было выявлено, что наиболее выраженная перивентрикулярная гиперинтенсивность белого вещества (ПГБВ) (2 степени), наличие ≥3 расширенных пространств Вирхова-Робина (РПВР) и субклиническое поражение головного мозга (СПМ) (гиперинтенсивность белого вещества 2 степени и/или ≥3РПВР и/или лакуны) были значимо связаны с более высокими уровнями антител к NR2 (рисунок 3).



PWMH: перивентрикулярная гиперинтенсивность белого вещества (ПГБВ)

Grade: степень

DVRS: расширенные пространства Вирхова-Робина (РПВР)

No/Few: нет/малое число (0-2 РПВР)

More: большее число (≥ 3 РПВР)

SBD: субклиническое поражение мозга (СПМ)

None or mild SBD: субклиническое поражение мозга отсутствует или незначительно

More severe SBD: более выраженное субклиническое поражение головного мозга

Рисунок 3 Уровни антител к NR2 и результаты МРТ обследования (ПГБВ, РПВР, СПМ) [20]

Дополнительный анализ показал, что среди пациентов с СПМ и уровнем антител к NR2 $\leq 2,0$ нг/мл значительно реже диагностировали перивентрикулярную и субкортикальную гиперинтенсивность белого вещества (55,6% и 44,4%, $p=0,0198$) по сравнению с пациентами с СПМ и уровнем антител к NR2 $> 2,0$ нг/мл (100% и 90,9%, $p=0,0459$).

Вместе с тем, выраженная атрофия фронтальных областей и значительно выраженная перивентрикулярная гиперинтенсивность белого вещества опосредовали содержание антител к NR2 противоположным образом. Это объясняет существование подгрупп пациентов, имеющих большое число хронических заболеваний и более выраженные церебральные нарушения, при уровне антител к NR2 в рамках нормы. Это может ограничивать использование методики при определении субклинических церебральных нарушений, особенно если у пациента диагностируется сопутствующая атрофия лобных долей.

Для прогнозирования бессимптомной перивентрикулярной гиперинтенсивности белого вещества чувствительность теста на определение антител к NR2 составила 65%, специфичность – 87%, при пороговом уровне 1,7 нг/л. Высокое содержание антител к NR2 в сыворотке крови соотносилось с более выраженными церебральными нарушениями, диагностированными по результатам МРТ, что указывает на повреждение малых сосудов головного мозга. Однако, при атрофии лобных долей уровень антител к NR2 наоборот оказался сниженным, возможно из-за уменьшения объема тканей. На этом основании авторы исследования сделали вывод, что скрининг ранних церебральных нарушений по содержанию антител к NR2, возможно, был бы применим для более молодой популяции, находящейся в группе

риска по развитию ОНМК, без признаков возрастной атрофии коры головного мозга. Таким образом, ранее выполненные исследования уровня аутоантител к NR2 субъединице NMDA рецептора у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения позволяют предположить эффективность данного диагностического метода для скрининговой оценки степени ишемического повреждения ткани головного мозга.

Литература

1. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М., Гранстрем О.К., Билецкий П.С., Седова О.А., Скоромец А.П., Смолко Д.Г., Хунтеев Г.В., Шиккуев А.В., Шумилина М.В. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга // Международный неврологический журнал, 2009; №3 (27), С: 15–20
2. *Dambinova SA, Khounteev GA, Skorometz AA. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation // Stroke 2002; 33(5): P. 1181–1182*
3. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М., Гранстрем О.К., Седова О.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А., Сорокоумов В.А., Смолко Д.Г., Шумилина М.В., Хунтеев Г.А. Новые биомаркеры поражений мозга // Нейроиммунология, 2009; Том VII, №2, С. 18–23
4. *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 erythropoietin prophylaxis // Lab Medicine, 2013; 44(1): P.: 56–62*
5. Гранстрем О.К., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М., Скоромец А.А., Смолко Д. Г., Коренко А.Н., Пугачева В.А., Шумилина М.В. Динамика биомаркеров ишемизации мозга при дисциркуляторной энцефалопатии на фоне лечения кортексином // Медлайн-Экспресс, 2009; №4-5 (203): С. 29–33
6. *Gusev E.I., Skvortsova V.I., S.A. Dambinova, Raevskiy K.S., Alekseev A.A., Bashkatova V.G., Kovalenko A.V., Kudrin V.S., Yakovleva E.V. Neuroprotective Effects of Glycine for Therapy of Acute Ischaemic Stroke // Cerebrovascular Diseases, 2000; 10: P. 49–60*
7. *Bokesch P.M., Izykenova G.A., Justice J.B., Easley K.A., Dambinova S.A. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients // Stroke, 2006; 37: P. 1432-1436*

8. *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. // *Neurology Research International*, 2014; ID 970793
9. *Ali Bidari, Samira Vaziri, Ehsan Moazen Zadeh, Sahar Farahmand, and Elham Talachian.* The Value of Serum NR2 Antibody in Prediction of Post-Cardiopulmonary Resuscitation Survival // *Emergency (Tehran)*, 2015; 3(3): P. 89–94
10. *Stanca, D.M., Mărginean, I.C., Sorițău, O., Dragoș, C., Mărginean, M., Mureșanu, D.F., Vester, J.C. and Rafila, A.* GFAP and antibodies against NMDA receptor subunit NR2 as biomarkers for acute cerebrovascular diseases // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2015; 19: P. 2253–2261.
11. *Joseph D. Weissman, German A. Khunteev, Roslyn Heath, Svetlana A. Dambinova.* NR2 antibodies: Risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events // *Journal of the Neurological Sciences*, 2011; 300: P. 97–102
12. *Очкаляс В.Н., Сокуренок Г.Ю.* Оценка выраженности церебральной ишемии после хирургического лечения патологии внутренних сонных артерий с помощью определения уровня аутоантител к NR2a субъединице NMDA рецепторов глутамата // *Новости хирургии*, 2014; Том 22, № 2, С. 171–178
13. *Dambinova S.A., Bettermann K, Glynn T, Tews M, Olson D, et al.* Diagnostic Potential of the NMDA Receptor Peptide Assay for Acute Ischemic Stroke // *PLoS ONE*, 2012; 7(7): e42362
14. *Dambinova S.A., Maroon J.C., Sufrinko A.M., Mullins J.D, Alexandrova E.V., Potapov A.A.* Functional, Structural, and Neurotoxicity Biomarkers in Integrative Assessment of Concussions // *Frontiers in Neurology*, 2016; 7: P. 172
15. *Левин О.С.* Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*, 2012. №3, С. 40-46
16. *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; 11: С. 44–47

17. *Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Илюхина А.Ю., Сорокоумов В.А.* Аутоантитела к NMDA-типу глутаматных рецепторов в крови больных с острым ишемическим и геморрагическим инсультом // Журн. неврол. и психиатр, им. С.С. Корсакова, 1997; Т. 97, № 6. С. 53–58
18. *Dambinova S.A., Khounteev G.A., Izykenova G.A., Zavolokov I.G., Ilyukhina A.Y., Skoromets A.A.* Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke // *Clinical Chemistry*, 2003; 49: P. 1752-62
19. *Смолко Д.Г.* Уровень антител к NMDA-рецепторам у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения // *Международный неврологический журнал*, 2016; №3 (81): 66–68
20. *González-García S., González-Quevedo A., Hernandez-Diaz Z., Alvarez Camino L., Peña-Sanchez M., Cordero-Eiriz A., Brown M., Gaya J.A., Betancourt-Losa M., Fernandez-Almirall I., Menendez-Sainz M.C., Fernandez-Carriera R.* 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 // *The Journal of the Neurological Sciences*, 2016