

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ ИШЕМИИ МОЗГА

*Академик РАМН СКОРОМЕЦ А. А., ДАМБИНОВА С. А., ГРАНСТРЕМ О. К.,
СКОРОМЕЦ А. П., СКОРОМЕЦ Т. А., СМОЛКО Д. Г.,
ШУМИЛИНА М. В., ХУНТЕЕВ Г. А.*

*ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова», Кафедра неврологии с клиникой,
Санкт-Петербург*

Скоромец А. А., Дамбинова С. А., Гранстрем О. К., Скоромец А. П., Скоромец Т. А., Смолко Д. Г., Шумилина М. В., Хунтеев Г. А. Фундаментальная значимость новых биомаркеров ишемии мозга // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 4. С. 107–112. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Кафедра неврологии с клиникой, Санкт-Петербург, 197022, ул. Л. Толстого, 6/8, корп. 10.

В ходе анализа результатов исследования различных биомаркеров у 50 больных с острым нарушением мозгового кровообращения, у 40 больных с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью вследствие атеросклероза каротидных артерий, у 30 пациентов с эпилептическими синдромами, у 20 детей, рожденных матерями-наркоманками, сделано заключение о большой клинической значимости таких биомаркеров, как PARK7 и nucleoside diphosphate kinase A, S-100b, Acetylpolyamine oxidase [AcPAO], C-реактивный белок, GluR1 AMPA-рецептора, аутоантител (aAbs) к опиатным и глутаматным рецепторам (типа AMPA и глутаматным рецепторам NMDA, NMDA-аутоантител, NR1, NR-2A-NR2D и NR3A), которые помогают ранней диагностике патологического процесса, его степени выраженности и динамики под влиянием терапевтических мероприятий. Рекомендуется широкое внедрение в клиническую практику биомаркеров: NR1, NR-2A-NR2D и NR3A, GluR1 AMPA-рецептора и др. Приведены литературные данные о генетических и биохимических маркерах при дегенеративных заболеваниях нервной системы, при болезнях Альцгеймера и Паркинсона.

Ключевые слова: биомаркеры ишемии мозга, эпилепсия, наркомании матери и плода.

Skoromets A. A., Dambinova S. A., Granstrem O. K., Skoromets A. P., Skoromets T. A., Smolko D. G., Shumilina M. V., Hunteev G. A. The fundamental importance of new biomarkers of brain ischemia // Med. Akad. Journ. 2009. Vol. 9. № 4. P. 107–112. I. P. Pavlov State Medical University, 197022, St. Petersburg.

During the analysis of results of research of various biomarkers at 50 patients with stroke, at 40 patients with brain ischemia owing to an atherosclerosis carotid arteries, at 30 patients with epilepsy syndromes, at 20 children born by mothers-addicts, the conclusion about the big clinical importance of such biomarkers, as PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A, S-100b, Acetylpolyamine oxidase [AcPAO], S-jet fiber, GluR1 an AMPA-receptor, autoantibodies (aAbs) to opiate and glutamate to receptors (type AMPA and glutamate to receptors NMDA, NmDa- autoantibodies, NR1, NR-2A-NR2D and NR3A) which help early diagnostics of pathological process, its degree of expressiveness and dynamics under the influence of therapeutic actions is made. Wide introduction in clinical practice of biomarkers is recommended: NR1, NR-2A-NR2D and NR3A, GluR1 an AMPA-receptor. Literary data about genetic and biochemical markers is cited at degenerate diseases of nervous system, at Alzheimer's and Parkinson's diseases.

Keywords: biomarkers of an ischemia brain, epilepsy, narcotisms of mother and a fruit.

Исследования биомаркеров патологии мозга являются одним из наиболее перспективных направлений в неврологии [1–10]. Хороший биомаркер должен отличать норму от соответствующего заболевания, должен быть чувствителен и высокоспецифичен. В качестве биомаркеров могут выступать белки (в т. ч. ферменты и аутоантитела), пептиды.

Известна смена парадигмы современной медицины: происходит переориентирование от лечения к профилактике и предотвращению болезней. В этом большую роль могут сыграть аутоантитела. Сейчас нет сомнения в том, что функции иммунной системы много шире, чем представлялось раньше. Еще Илья Мечников высказал идею, что клетки иммунной сис-

темы не только «жандармы», но и регуляторы. Сегодня выяснено, что одни аутоантитела служат «мусорщиками», отправляя старые или негодные клетки на переработку, другие, напротив, – «телохранителями», в частности, для гормонов, третьи регулируют биохимические реакции в клетке. Тему аутоантител, поднятую учеными три десятилетия назад, затмили геномные исследования и масштабный проект «Геном человека». Когда к 2003 г. был расшифрован геном человека, мировая пресса запестрела заголовками о расшифровке «книги жизни» и новой эре в биологии и медицине. Предполагалось, что будут найдены пути ко многим неизлечимым заболеваниям. Уровень «генетической разочарованности» оказался довольно

высоким: все оказалось сложнее, ведь для развития большинства генетических заболеваний необходимо взаимодействие целого комплекса генов и предрасполагающих внешних и внутренних факторов. Даже наличие мутации в каком-либо гене не означает обязательного развития болезни.

Вместе с тем исследования в области иммунологии вывели ее на новый уровень. Положение о том, что иммунная система является не столько «жандармом» для вирусов и бактерий, сколько регулирующей системой, а ее элементы, в частности аутоантитела, способны «говорить» о состоянии организма, получило признание. Стало ясно, что широкое изучение аутоантител поможет прогнозированию различных заболеваний. В данной работе рассматривались биомаркеры, применение которых возможно при различной патологии нервной системы.

ТИА И ИНСУЛЬТ

Нами исследовано 50 больных в острой стадии нарушения мозгового кровообращения (у 10 пациентов были транзиторные ишемические атаки, у 40 — ишемические инсульты). Возраст больных от 45 до 69 лет. Мужчин было 31, женщин 19. Кроме того, у 40 других пациентов была диагностирована хроническая сосудисто-мозговая недостаточность вследствие атеросклероза каротидных артерий, что было подтверждено при транскраниальной доплерографии и МР-ангиографии.

Проблема распознавания инсульта остается актуальной для клиницистов, несмотря на внедрение современных средств нейровизуализации. Пока не всегда возможно сделать КТ или МРТ, особенно если пациент находится на ИВЛ, если лечебное учреждение не оборудовано такой техникой, если очаг начинает визуализироваться на КТ/МРТ-исследовании спустя 3–6 ч, если затруднена оценка очага в задней черепной ямке (при МРТ-исследовании). В идеале биомаркер остро возникшей ишемии головного мозга должен обнаруживаться на первых минутах-часах, сама методика измерения должна быть технически доступной, «простой» (как глюкозный тест — по одной капле крови), недорогой.

На сегодня ключевыми вопросами, на которые биомаркеры ишемии головного мозга должны дать ответ, являются следующие:

1. Есть ОНМК или его нет?
2. Ишемия или геморрагия?
3. Если ишемический, то ТИА или ишемический инсульт?

Однако есть и другие важные вопросы, на которые биомаркеры должны ответить: При ишемии мозга показана ли тромболитическая терапия? Можно ли предсказать, у кого есть высокий риск развития геморрагического инсульта после данного вида ле-

чения? Если ишемия, то разовьется ли злокачественный отек у данного пациента? [19–23].

В последние годы несколько иммунохимических методик были предложены и опробованы для клинического использования в неврологии. В настоящее время Тромбоген-5 и -2 теста Thrombix (Athena Diagnostics) доступны для использования при диагностике инсульта/тромбоза. Эти тесты чувствительны как к венозным тромбозам, так и к состояниям, ассоциированным с гиперкоагуляцией, и указывают на необходимость антикоагулянтной терапии. Используются тесты для определения маркеров коагуляции: анти-тромбин-3, протеин-С, фактор 9 и антикардиолипиновые антитела (IgG, IgM и IgA). 20-минутный латекс-тест для определения D-димеров обладает достаточной чувствительностью (89–95%), однако, к сожалению, его повышение происходит и при других состояниях, например после хирургической операции, травмы, кровотечения, при злокачественной опухоли, беременности.

Уже изучены и другие биомаркеры и их возможность использования при ТИА/инсульт:

S-100b (Са-связывающий протеин, маркер активации астроцитов) — количество его возрастает в биологических жидкостях при повреждении головного мозга, вызванного различными причинами (ишемия и геморрагия), коррелирует с размером повреждения, может указывать на злокачественное течение повреждения [24].

PARK7 и **nucleoside diphosphate kinase A** (из цереброспинальной жидкости, количество возрастает при остром обширном инфаркте мозга, в том числе и в плазме крови) — не отражают зависимости количества маркера и размера зоны ишемии; скорее всего, отражают косвенным образом процессы, происходящие при ишемии [7, 23].

Acetylpolyamine oxidase [AcPAO] — возможный биомаркер для инсульта, коррелирует с размером ишемии, однако не специфичен только для нервной ткани, не специфичен для определенного вида повреждения, ложно-негативные результаты до 25% при лакунарных инфарктах [18].

С-реактивный белок — как предиктор увеличения риска повторного инсульта (неспецифичен).

Понимание экспрессии генов глутаматных нейрорецепторов и работы множественного нейробиохимического каскада, участвующего в интегративных свойствах нейрона, имеет значение как для обоснования теоретических принципов регуляции сложных поведенческих реакций у высших организмов, так и для практического применения в медицине. Широкая распространенность семейства глутаматных рецепторов в корковых и подкорковых структурах, а также в спинном мозге позволяет им участвовать в многочисленных

взаимодействиях между нейронами и в разных звеньях системы обеспечения высших функций мозга.

Глутаматные рецепторы делятся на две основные группы: ионотропные и метаболитические. Ионотропные нейрорецепторы подразделяются на NMDA (80% от количества всех возбуждающих синапсов), AMPA, кинатные и L-AP4.

На сегодня идентифицированы три класса NMDA-рецепторов. Первый (NR-1), по всей видимости, представлен одиночным геном, а другие (NR-2A-NR2D и NR3A) – множественными генами, кодирующими синтез белков, состоящих примерно из 900 и 1450 аминокислот. NMDA-рецепторный комплекс может изменяться при ишемии. Результатом этого является нарушение ионной проницаемости и/или селективности. Немедленные последствия этих процессов заключаются в повышении проницаемости клеточной мембраны для ионов натрия и ее набухании. Однако наиболее разрушительным фактором считается дальнейшее повышение концентрации Ca^{2+} .

В лаборатории С. А. Дамбиновой разработаны 2 теста, в основе которых лежит определение уровня пептида NR2 или аутоантител к нему [11–17].

Тест определения уровня пептида NR2 в крови (часть NMDA-рецептора, отщепляемого в результате глутамат-кальциевого каскада, развивающегося во время острого нарушения мозгового кровообращения. Пептидные частицы проникают через гематоэнцефалический барьер в общий кровоток) – высокоспецифичен для ишемического инсульта и высокочувствителен, появляется в первые минуты после ОНМК, достигая максимума на 1-е–3-и сут, затем также быстро его концентрация в крови уменьшается, возможно, коррелирует с объемом ишемии.

Тест определения уровня аутоантител к NR2-пептиду. В результате ОНМК в кровь выбрасывается большое количество субъединиц разрушенного NMDA-рецептора (NR2A, NR2B), к ним начинают вырабатываться аутоантитела. аAbs постепенно элиминируют субъединицы NMDA-рецептора из крови с максимумом на 3-5-7-й день. Данные антитела являются регуляторными и в небольшом количестве присутствуют и у здорового человека. При нарастании хронической недостаточности мозгового кровообращения соответственно содержание аAbs увеличивается в крови, в связи с этим они могут быть использованы как предикторы риска развития надвигающейся «ишемической катастрофы» [23].

Поставлена задача (С. А. Дамбиновой) определить специфический биомаркер ишемии спинного мозга, что будет иметь важное значение для оценки «сосудистого фактора» в патогенезе поражения спинного мозга при патологии позвоночника (при травме, грыжах межпозвоночного диска, дегенеративных заболеваниях позвоночника и т. п.).

ЭПИЛЕПСИЯ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

По данным разных авторов [5, 16], у 8–12% взрослых больных эпилепсией возникла еще в детском возрасте. Приступы почти у трети больных резистентны к проводимой терапии. В детском возрасте, помимо эпилепсии, часто встречаются такие пароксизмальные состояния, как аффективно-респираторные приступы, мигрень, псевдоэпилептические или конверсивные пароксизмы, парасомнии и др., а также синкопе кардиального сосудистого генеза. Наибольшие трудности возникают в постановке диагноза у детей раннего возраста в результате несформированного нейроэлектrogenеза, а также полиморфизма судорожных пароксизмов.

Нами проанализирована клиническая картина и динамика биомаркеров у 30 пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами в возрасте от 1 года до 37 лет. Среди них мужчин было 14, женщин – 16.

Одна из главных вспомогательных методик при исследовании пациента с судорогами в анамнезе остается ЭЭГ. Вместе с тем не всегда возможно выполнить это исследование (особенно у недоношенных). Обычно ЭЭГ снимается вне приступа и не имеет патологических изменений. Воспользовавшись биомаркером можно предсказать развитие эпилепсии у данного конкретного больного, а также судить о тяжести заболевания. Наиболее распространенной точкой зрения на механизм развития эпилепсии является гипотеза о нарушении баланса в метаболизме медиаторов головного мозга (тормозной медиатор – ГАМК и возбуждающий – глутамат) в сторону увеличения глутамата. В настоящее время получены данные о ведущей роли повреждения AMPA-глутаматных рецепторов в патогенезе эпилепсии. В ответ на деструкцию неNMDA-рецепторов усиливается продукция антител к ним. Этот фрагмент был идентифицирован как GluR1 AMPA-рецептора. У пациентов с продолжительным течением заболевания и высокой толерантностью к терапии было обнаружено уменьшение количества AMPA-рецепторов. Это может происходить вследствие дегградации их внеклеточных доменов под воздействием специфических протеолитических ферментов (калпаин), активирующихся при пароксизмальной активности мозга. Иммуноактивные компоненты способны проникать через нарушенный ГЭБ в кровь и вызывать иммунный ответ. Таким образом, GluR1 аутоантитела могут быть показателем гипервозбудимости ЦНС при устойчивых судорожных состояниях мозга и выступать как один из значимых факторов в патогенезе.

Дамбиновой С. А. разработаны 2 теста в этом направлении: 1) определение уровня пептида GluR1 в плазме, обнаруживаемый у людей с судорожным

синдромом в анамнезе (при эпилепсии уровень значительно выше, чем при судорожном синдроме при гипогликемии или других состояниях, сопровождающихся судорогами). Тест весьма чувствителен и высокоспецифичен; 2) определение уровня аутоантител к GluR1 в сыворотке крови. Отражает готовность нервной системы ответить судрожной активностью при соответствующих факторах (травме, интоксикации, дисциркуляторной ишемии). Тест возможен как предиктор.

АБСТИНЕНТНЫЙ СИНДРОМ

Известно, что потребление морфия и других наркотиков приводит к определенным изменениям в крови уровня аутоантител (aAbs) к опиатным и глутаматным рецепторам (типа AMPA и глутаматным рецепторам NMDA). Такие исследования проводились в Институте мозга человека РАН в Санкт-Петербурге у взрослых людей с наркозависимостью (под руководством акад. Н. П. Бехтеревой, лаборатория проф. С. А. Дамбиновой). Уровень aAbs определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Исследования показали раннее и достоверное увеличение уровня aAbs у данной категории пациентов. Это объясняется наступающими структурными дефектами глутамат- и опиатных рецепторов нейронов, повышенной проницаемостью гемато-энцефалического барьера с выбросом антигенов (структурных белковых осколков пострадавших рецепторов) в кровь и последующей выработкой аутоантител к собственным нейрональным глутамат и опиатным рецепторам.

В 2003–2004 гг. на базе Детской городской больницы № 1 (Санкт-Петербург) совместно с лабораторией С. А. Дамбиновой проводились исследования здоровых новорожденных и 20 детей, рожденных от матерей-наркоманок. Трудность трактовки данных исследования заключалась в том, что выявляемые антитела, относящиеся к классу IgG, легко могут проникать через плацентарный барьер от матери к ребенку. Поэтому уровень антител в крови младенца желательно сравнивать с материнским, однако забор крови у матери-наркоманки в сложившихся условиях оказывается мало осуществимым (женщины, как правило, сбегают и бросают своих детей в роддоме или травмированные подкожные вены наркоманок затрудняют взятие крови у остальных). Вместе с тем даже материнские антитела к рецепторам нейронов могут блокировать такие рецепторы у плода. Известно, что данные аутоантитела выявляются и у здоровых людей (в нашем исследовании у здоровых новорожденных), однако в низких титрах. То есть они вырабатываются и в норме, являются ауорегуляторными факторами, позволяющими, вероятно, контролировать активность рецепторов нейронов.

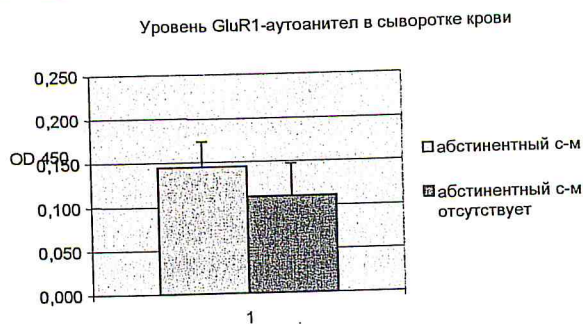


Рис. 1. Уровень GluR1-аутоантител в сыворотке крови при абстинентном синдроме и без него



Рис. 2. Уровень NMDA-аутоантител в сыворотке крови при абстинентном синдроме и без него



Рис. 3. Уровень MDOR-антител в сыворотке крови при абстинентном синдроме и без него

Была установлена прямая зависимость между выраженностью абстинентного синдрома и уровнем aAbs, а также выявлено достоверное различие уровня aAbs сыворотки крови у здоровых младенцев и у детей, родившихся от женщин, страдающих наркозависимостью (рис. 1–3).

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В группу нейродегенеративных заболеваний входят различные болезни нервной системы, характеризующиеся прогрессивной потерей вещества головного мозга. В последние годы ведется поиск

специфических нейропатологических, биохимических и генетических биомаркеров этих заболеваний с целью постановки диагноза на ранней стадии болезни. Нейропатологический диагноз является «золотым стандартом», однако он обычно устанавливается при аутопсии пациента. Поэтому очень важен поиск биомаркеров, характерных для ранней стадии заболевания, когда имеется возможность получить раннее лечение с целью притормозить прогрессирование болезни. Биомаркеры могут не только предсказать риск заболевания, но и показать степень прогрессирования болезни или выраженность ответа на лечение [25–27].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Используются биологические и генетические маркеры при болезни Альцгеймера (табл. 1) и болезни Паркинсона (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя и своевременная диагностика заболевания нервной системы необходима для улучшения качества медицинской помощи таким больным и повышения эффективности терапии. Современные методы лабораторной диагностики позволяют с высокой степенью достоверности определять наличие васкулярно-церебральной патологии, эпилептического синдрома, алкоголизма и наркомании, дегенеративных поражений нервной системы (включая болезнь Альцгеймера и Паркинсона), повысить точность их диагностики, оценивать последствия или предсказывать возможные исходы заболевания, мониторировать эффективность проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий.

Лабораторные тесты, определяющие в крови такие биомаркеры мозга, как NR2 пептид и NR2 антитела, могут стать ключевыми компонентами успешной стратегии лечения и мониторинга исходов

Генетические и биологические маркеры болезни Альцгеймера

Таблица 1

На ранней стадии, семейный тип	Поздняя стадия, спорадический тип
<i>Генетические маркеры:</i>	<i>Генетические маркеры</i>
– Presenilin-1 генные мутации	– ApoE изоформы
– Amyloid precursor protein gene mutations	– ApoE полиморфизмы
– Presenilin-2 генные мутации	
<i>Биохимические маркеры</i>	<i>Биохимические маркеры</i>
– Plasma/CSF A β_{1-42} пептиды	– CSF A β_{1-42} пептиды
– CSF тау протеин	– CSF тау протеин
– Фосфо-тау	

Гены семейной формы болезни Паркинсона

Таблица 2

Ген/локус	Местоположение	Тип наследования	Начало	Особенности клиники	Lewy s-тельца
parkin=PARK2	6q25	AR	Ранне-ювенильное	Часто дискинезия/дистония	нет*
DJ-1=PRRK7	1p36	AR	Раннее	Медленное прогрессирование Фокальная дистония	–
PINK1=PARK6	1p35–36	AR	Раннее	Медленное прогрессирование Психиатрические симптомы	–
PARK9	1p36	AR	Ювенильное	Медленное прогрессирование Спастичность	–
α -synuclein=PARK1	4q421	AD	Позднее	Деменция Надъядерный офтальмопарез Тремор превалирует внизу	Да
UCH-L1=PARK5	4p14	AD	Позднее	Довольно быстрое прогрессирование	–
NR4A2	2q22–23	AD	Позднее	Нет	–
PARK3	2p13	AD	Позднее	Нет	–
Triplification of α -synuclein=PARK4	4p14–16.3	AD	Позднее	Деменция у части пациентов Постуральный тремор	Да
				Вегетативная дисфункция Деменция	
PARK8	12p11.2–q13	AD	Позднее	Снижение веса на ранней стадии болезни	
PARK10	1p32	Позднее	нет	Нет	Нет
				–	

Примечание. AR – аутосомно-рецессивный тип наследования; AD – аутосомно-доминантный тип наследования.

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 сосудисто-мозговых кризов, пароксизмальных нарушений сознания, наследуемых дегенеративных поражений нервной системы и других нуждающихся в помощи специалиста-невролога.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 327 с.
2. Дамбинова С.А., Скоромец А.А., Громова Л.Г., Илюхина А.Ю. Уровень аутоантител к фрагменту глутаматного рецептора NMDA-типа у больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Нейрохимия. 1998. Т. 14. Вып. 4. С. 420–422.
3. Илюхина А.Ю. Динамика накопления аутоантител к глутаматным рецепторам NMDA-типа в крови больных в остром периоде церебрального инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1998. 23 с.
4. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Илюхина А.Ю., Сорокоумов В.А. Аутоантитела к глутаматным рецепторам NMDA-типа в крови пациентов с острым ишемическим и геморрагическим инсультом // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1997. Т. 97. № 6. С. 53–58.
5. Скоромец А.П. Инфекционные поражения нервной системы у новорожденных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001. 70 с.
6. Скоромец Т.А. Вторичная ишемия головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2002. 42 с.
7. Allard L., Burkhard P.R., Lescuyer P. et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke // Clin. Chem. 2005. Vol. 51. P. 2043–2051.
8. Albers G.W., Caplan L.R., Easton J.D. et al. Transient ischemic attack – proposal for a new definition // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347 (21). P. 1713–1716.
9. 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. Vol. 37. P. 1432–1436.
10. Brightwell R.E., Sherwood R.A., Athanasiou T., Hamady M., Cheshire N.J.W. The neurological morbidity of carotid revascularisation: using markers of cellular brain injury to compare CEA and CAS // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2007. Vol. 34. P. 552–560.
11. Dambinova S.A., Izykenova G., Gappoeva M., Wang Y., Hoffer B. NMDA receptors expression and immunoreactivity in experimental cerebral ischemia and hemorrhage // J. Neurochem. 2003. Vol. 87. P. 144.
12. Gingrich M.D., Traynelis S.F. Serine proteases and brain damage – is there a link? // Trends Neurosci. 2000. Vol. 23. P. 399–407.
13. 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. Vol. 49. P. 1752–1762.
14. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Skoromets A.A. Multiple panel of markers for TIA/stroke evaluation [Letter] // Stroke. 2002. Vol. 33. P. 1181–1182.
15. Dambinova S.A. Brain Biomarkers for Cerebral Ischemia: NMDA Receptor Degradation and Blood Assay Development // AACCC Press. Forthcoming.
16. Dambinova S.A., Brightwell R.E., Khunteev G.A., Cheshire N.J. NR2 peptide correlates with acute cerebrovascular events after carotid revascularization // Submitted to Stroke.
17. Dambinova S.A., Khunteev G.A., Olson D.A. et al. NR2 peptide indicates transient ischemic attack and acute ischemic stroke // Int. J. Stroke. 2008. Vol. 3. P. 153–154. Abstract PO01-246.
18. Hideyuki Tomitori, Teruyoshi Usui, Naokatsu Saeki et al. Polyamine Oxidase and Acrolein as Novel Biochemical Markers for Diagnosis of Cerebral Stroke // Stroke. 2005. Vol. 36. P. 2609.
19. Hill M.D., Yiannakoulis N., Jeerakathil T. et al. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population based study // Neurology. 2004. Vol. 62. P. 2015–2020.
20. Glynn T., Tews M., Izykenova G. et al. The clinical utility of serum NR2 peptide assay in the diagnosis of patients presenting to the emergency department with acute cerebrovascular ischemic events // Ann. Emerg. Med. 2007. Vol. 50. P. 35. Abstract 107.
21. Gorelick P.B. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke // Am. J. Cardiol. 2008. Vol. 101 (12A). P. 34F–40F.
22. Mackay J., Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke // World Health Organization. 2004. P. 50–51.
23. Mario Di Napoli, Francesca Papa Vittorio Bocola. C-Reactive Protein in Ischemic Stroke An Independent Prognostic Factor // Stroke. 2001. Vol. 32. P. 917.
24. Pilar Delgado, Jose Alvarez Sabin et al. Plasma S100B Level After Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage // Stroke. 2006. Vol. 37. P. 2837.
25. Sharp C.D., Fowler M., Jackson T.H. et al. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors // BMC Neurosci. 2003. Vol. 4. P. 28.
26. Weissman J.D., Khunteev G.A., Olson D., Izykenova G., Dambinova S. NR2 peptide levels correlate with acute cortical stroke volume and may detect reversible ischemia // Stroke. 2007. Vol. 38. P. 494. Abstract P39.
27. Whiteley W., Tseng M.C., Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke. A systematic review // Stroke. 2008. Vol. 39. P. 2902–2909.