

АНТИТЕЛА К NR2 ПЕПТИДУ КАК БИОМАРКЕР ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Д.Д.Усманова.¹, Ж.А.Маматалиева.², Д.Д.Болтабоева.³

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан.

²Ферганский медицинский институт общественного здоровья, Фергана, Узбекистан.

³Ферганский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Фергана, Узбекистан.

Для цитирования: © Усманова Д.Д., Маматалиева Ж.А., Болтабоева Д.Д.

АНТИТЕЛА К NR2 ПЕПТИДУ КАК БИОМАРКЕР ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.ЖКМП.-2025.-Т.1.-№1.-С

Поступила: 04.02.2025

Одобрена: 25.02.2025

Принята к печати: 05.03.2025

Аннотация: В работе изучались особенности изменения цитокинов и протеаз в составе экссудатов ожоговых ран 2 и 3 степени эксперименте у крыс. Сделано заключение, что в экссудатах ожоговых ран на 3-й день уровень ИЛ-1 β , ФНО- α , и ММП-9 был значительно выше, а ИЛ-10 и рецептора TGF-1 β ниже по сравнению с первым днем наблюдения, что характеризуется усилением воспаления. На 5-й день наблюдался пик воспаления, так как уровень провоспалительных молекул (ИЛ-1 β , ФНО- α , ММП-9) продолжал расти, в то время как молекулы, ограничивающие воспаление (ИЛ-10 и рецептор TGF- β), уменьшались. На 7-й день уровень ИЛ-1 β , ФНО- α , и ММП-9 снижался, что было достоверно ниже по сравнению с 5-м днем, что может свидетельствовать о том, что воспалительная реакция начала постепенно снижаться. В тоже время ИЛ-10 и рецептора TGF-1 β повышался относительно 5 дня. На 15-й день относительно 5 и 7 суток величина ИЛ-1 β , ФНО- α , и ММП-9 продолжала достоверно снижаться, а ИЛ-10 и рецептора TGF-1 β достоверно повышаться. Эти изменения указывают на завершение острых воспалительных процессов и переход к более поздним стадиям заживления.

Ключевые слова: ишемический инсульт, NR2-субъединица, антитела, биомаркеры, диагностика.

ISHEMIK INSULT BIOMARKERI SIFATIDA NR2 PEPTIDIGA QARSHI ANTITANACHALAR

D.D.Usmanova.¹, J.A.Mamatalieva.², D.D.Boltaboeva.³

¹Toshkent pediatriya tibbiyot instituti, Toshkent, O'zbekiston.

²Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti Farg'ona, O'zbekiston.

³Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi Farg'ona filiali, O'zbekiston.

Izoh: © Usmonova D.D., Mamatalieva J.A., Boltaboeva D.D.

ISHEMIK INSULT BIOMARKERI SIFATIDA NR2 PEPTIDIGA QARSHI ANTITANACHALAR. KPTJ.-2025-N.1.-№1-M

Qabul qilindi: 04.02.2025

Ko'rib chiqildi: 25.02.2025

Nashrga tayyorlandi: 05.03.2025

Аннотация: Ишемик инсульт aholi o'rtasida o'lim va nogironlikning yetakchi sabablaridan biri bo'lib qolmoqda. Zamonaviy diagnostika usullari patologik o'zgarishlarni erta aniqlashga qaratilgan bo'lib, bu esa profilaktik va terapevtik choralarini o'z vaqtida amalga oshirish imkonini beradi. Glutamat NMDA-retseptorining NR2-subbirligiga qarshi antitanachalar yuqori sezuvchanlik va o'ziga xoslik tufayli ishemik insultning istiqbolli biomarkeri sifatida ajralib turadi. Ushbu maqolada NR2-antitanachalarning fiziologik roli, insult patogenezidagi ishtiroki, diagnostik ahamiyati va klinik amaliyotda qo'llanilishi ko'rib chiqiladi.

Калит so'zlar: ishemik insult, NR2-subbirlilik, antitanachalar, biomarkerlar, diagnostika.

NR2 PEPTIDE ANTIBODIES AS A BIOMARKER OF ISCHEMIC STROKE

Usmanova D.D.¹, Mamatalieva J.A.², Boltaboeva D.D.³

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan.

²Fergana Medical Institute of Public Health, Fergana, Uzbekistan.

³Fergana Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, Fergana, Uzbekistan.

For situation: © Usmanova D.D., Mamatalieva J.A., Boltaboeva D.D.

NR2 PEPTIDE ANTIBODIES AS A BIOMARKER OF ISCHEMIC STROKE. JCPM.-2025.P.1.-№1-A

Received: 04.02.2025

Revised: 25.02.2025

Accepted: 05.03.2025

Annotation: Ischemic stroke remains one of the leading causes of mortality and disability worldwide. Modern diagnostic methods focus on the early detection of pathological changes, enabling timely preventive and therapeutic measures. Antibodies to the NR2 subunit of the NMDA glutamate receptor have emerged as a promising biomarker for ischemic stroke due to their high sensitivity and specificity. Our article examines the physiological role of NR2 antibodies, their involvement in stroke pathogenesis, diagnostic value, and application in clinical practice.

Keywords: ischemic stroke, NR2 subunit, antibodies, biomarkers, diagnostics.

Актуальность исследований: Ишемический инсульт – это острое нарушение мозгового кровообращения, вызванное окклюзией артериального сосуда, что приводит к гипоксии и некрозу тканей мозга. Диагностика инсульта, особенно на доклинических этапах, является ключевой задачей для неврологии [1,5]. NMDA-рецепторы играют важную роль в обеспечении синаптической пластичности и нейротрансмиссии в центральной нервной системе. NR2-субъединица этих рецепторов высвобождается в кровоток при гибели нейронов, характерной для ишемического инсульта. Это высвобождение запускает выработку аутоантител к NR2-пептиду, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров [1,2.].

Материалы и методы: В данном обзоре представлен систематический анализ современных научных исследований, изучающих роль NR2-антител в диагностике ишемического инсульта. Информационный поиск осуществлялся в ведущих международных базах данных, включая PubMed, Scopus и Google Scholar. В обзор были включены публикации, выпущенные в период с 2010 по 2024 годы, содержащие сведения о механизмах действия NR2-антител, их значимости в качестве биомаркеров и возможностях клинического применения. Отбор литературы проводился с применением ключевых поисковых запросов: “NR2 antibodies”, “ischemic stroke biomarkers”, “glutamate receptors and stroke”. В анализируемый массив данных вошли оригинальные исследования, метаанализы и систематические обзоры. Оценка научных данных осуществлялась с учётом методологических аспектов исследований, характеристик выборки и степени достоверности представленных результатов.

Результаты: NMDA-рецепторы – глутаматергические рецепторы, ключевые для передачи возбуждающего сигнала в ЦНС. NR2-субъединицы являются важным компонентом этих рецепторов. При ишемии происходит разрушение клеток мозга, сопровождающееся выбросом NR2-фрагментов в системный кровоток [1]. В ответ на циркуляцию NR2-пептидов иммунная система активирует синтез антител класса IgG.

В норме NR2-антитела присутствуют в низких концентрациях у здоровых людей (< 2 нг/мл). Однако их значительное повышение (> 2 нг/мл) свидетельствует о развитии ишемических процессов в мозге [2]. Оценка степени риска развития ишемического инсульта осуществляется на основе уровней NR2-антител в сыворотке крови, где низкий риск соответствует значениям в диапазоне 2,0–3,0 нг/мл, средний – 3,0–5,0 нг/мл, а высокий – превышающим 5,0 нг/мл. (рис.1).

Определение степени риска развития ишемического инсульта

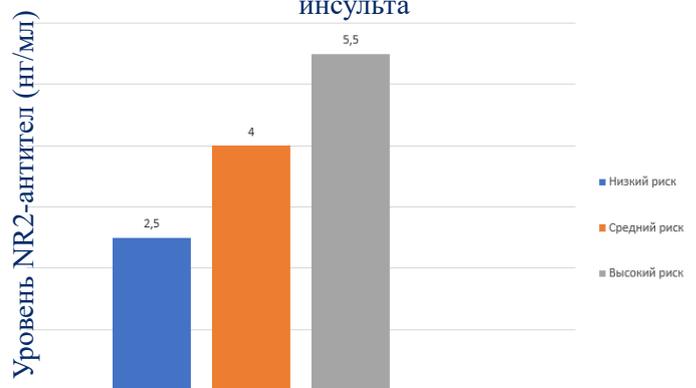


Рисунок 1. Определение риска развития ишемического инсульта по уровню антител к NR2 пептиду(нг/мл).

Диаграмма, показывает уровни NR2-антител для различных степеней риска развития ишемического инсульта. Зеленый цвет обозначает низкий риск, оранжевый — средний, а красный — высокий. Диагностическое значение NR2-антител. Антитела к NR2 обладают высокой чувствительностью и специфичностью (95%) для выявления ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА).

Их диагностическое значение включает:

Дифференциация типов инсульта: NR2-антитела повышены только при ишемических инсультах, но отсутствуют при геморрагических инсультах [3,4].

Предиктор риска инсульта: у пациентов с хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией) концентрация антител коррелирует с риском “ишемической катастрофы”[3]. Оценка, эффективности терапии: Динамическое исследование уровня антител позволяет оценивать эффективность профилактических и лечебных мероприятий.

Применение NR2-антител в клинической практике.

1. Дифференциальная диагностика: NR2-антитела позволяют уточнить диагноз в случаях, когда клинические симптомы ишемического и геморрагического инсульта схожи [5].

2. Профилактика инсульта: у пациентов с артериальной гипертензией, атеросклерозом или сахарным диабетом повышенные уровни NR2-антител сигнализируют о необходимости интенсификации профилактической терапии [6].

3. Контроль рецидивов: после перенесённого инсульта NR2-антитела сохраняются в течение 3–6 месяцев, что делает их полезными для мониторинга рисков повторных инсультов [7]. М. П. Топузова и соавторы изучая данную субъединицу в своей статье “NR2 антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте” [8] опубликовали следующую информацию (таб. 1):

Таблица 1. Особенности уровней антител к NR2-пептиду при различных видах ишемического инсульта: сравнительный анализ по данным разных авторов и городов.

Виды инсульта	Количество пациентов	Биологический материал	Антитела к NR2 пептиду и связи, которые были выявлены	Города, где проводились исследования	Авторы работ, год публикации
Транзиторная ишемическая атака (ТИА)	20	Сыворотка крови	у женщин выше в 2 раза по сравнению с группой контроля	РФ, г. Москва.	Клименко, 2016г.
Группа контроля (ГК)	20				
Ишемический инсульт (ИИ)	84	Плазма	при ИИ повышается в первые 72 часа, пик концентрации в период 1–12 часов; при ИИ повышен, чем при ТИА; при поражении каротидного бассейна выше, чем вертебрально-базиллярного бассейна выявлена прямая связь с объемом зоны ишемии	РФ, г. Санкт-Петербург.	Дамбинова и ее соавторы, 2017г.
Транзиторная ишемическая атака (ТИА)	36				
Группа контроля (ГК)	20				
Ишемический инсульт (ИИ)	30	Сыворотка крови	в первые 24 часа выше на 38 % при ИИ по сравнению с группой контроля	РФ, г. Москва.	Скальный и его соавторы, 2017г.
Группа контроля (ГК)	30				

Преимущества: высокая специфичность к ишемическим процессам, возможность ранней диагностики, применение в динамическом наблюдении.

Ограничения: необходимость комплексной оценки результатов с учётом клинической картины, требуется стандартизация методик анализа.

Выводы: Антитела к NR2-субъединице NMDA-рецептора являются важным инструментом для диагностики и мониторинга ишемического инсульта. Их высокая диагностическая ценность,

чувствительность и специфичность делают их перспективным биомаркером в клинической практике. Тем не менее, их применение должно быть интегрировано с другими методами обследования для достижения максимальной точности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

- Mergenthaler, P., & Meisel, A. (2020). Neurological biomarkers in ischemic stroke. *Nature Reviews Neurology*, 16(6), 373–390. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0362-6>
- Dambinova, S.A., Khokhlova, V.A., & Skoromets, A.A. (2019). Biomarkers for ischemic stroke. *Clinical Neurophysiology*, 130(10), 1916–1928. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.07.004>
- Lipton, S.A., & Rosenberg, P.A. (1994). Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *The New England Journal of Medicine*, 330(9), 613–622. <https://doi.org/10.1056/NEJM199403033300907>
- Castillo, J., Dávalos, A., & Noya, M. (1996). Progression of ischaemic stroke and excitotoxic damage: The role of glutamate. *Acta Neurologica Scandinavica*, 94(1), 8–14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb00198.x>
- Nibhanipudi, A., & Dambinova, S.A. (2015). NMDA receptor antibodies and their clinical implications in stroke and traumatic brain injury. *Frontiers in Neurology*, 6, 52. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00052>
- Liu, Y., & Wang, X. (2021). The role of biomarkers in predicting outcomes after ischemic stroke. *Biomarkers in Medicine*, 15(8), 539–552. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0773>.
- М. П. Топузова, Т. М. Алексеева, Е. Б. Панина, Т. В. Вавилова, М. Л. Пospelova, Н. Е. Иванова, 2020, 26(1) 27-36 Артериальная гипертензия.
- М. П. Топузова, Т. М. Алексеева, Е. Б. Панина, Т. В. Вавилова, М. Л. Пospelova, Н. Е. Иванова «NR2 антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте», *Артериальная гипертензия / Arterial hypertension.* 2020, 26(1); 27-36»

Информация об авторах:

- © УСМАНОВА Д.Д. - доцент кафедры Неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института, доктор медицинских наук, г. Ташкент. Узбекистан.
- © МАМАТАЛИЕВА Ж.А.- докторант 1-го курса Ферганского медицинского института общественного здоровья, по специальности “Неврология”, г. Фергана. Узбекистан.
- © БОЛТАБОЕВА Д.Д. - врач-лаборант клинической лаборатории Ферганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Фергана. Узбекистан.

Muallif haqida ma'lumot:

- © USMONOVA D.D. - t.f.d., Toshkent Pediatriya Tibbiyot Instituti Nevrologiya, bolalar nevrologiyasi va tibbiy genetika kafedrasida dotsenti, Toshkent sh., O'zbekiston.
- © MAMATALIYEVA J.A. - Farg'ona jamoat salomatligi Tibbiyot Instituti 1-bosqich doktoranti, mutaxassisligi “Nevrologiya”, Farg'ona sh., O'zbekiston.
- © BOLTABOYEVA D.D. - Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi Farg'ona filiali klinik laboratoriyasi shifokor-laboranti, Farg'ona sh., O'zbekiston.

Information about the authors:

- © USMANOVA D.D. - Associate Professor of the Department of Neurology, Pediatric Neurology, and Medical Genetics at the Tashkent Pediatric Medical Institute, Doctor of Medical Sciences, Tashkent, Uzbekistan.
- © MAMATALIEVA J.A. - 1st-year doctoral student at the Fergana Medical Institute of Public Health, specializing in “Neurology”, Fergana, Uzbekistan.
- © BOLTABOYEVA D.D. - Laboratory physician at the Clinical Laboratory of the Fergana Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, Fergana, Uzbekistan.