

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.379-008.64.831-005
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18006>
ISSN – 2073-8137

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

М. Н. Белокопытова^{1,2}, В. А. Батурич¹, И. Н. Долгова¹, С. М. Карпов¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

² Городская клиническая больница № 3, Ставрополь, Российская Федерация

IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Belokopytova M. N.^{1,2}, Baturin V. A.¹, Dolgova I. N.¹, Karpov S. M.¹

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² City Clinical Hospital № 3, Stavropol, Russian Federation

Проведено комплексное обследование 81 пациента с сахарным диабетом второго типа в сочетании с хроническим цереброваскулярным заболеванием. В ходе нейропсихологического обследования с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) и краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) сформированы три группы, включающие пациентов без когнитивных нарушений (I группа), больных с легкими когнитивными нарушениями (II группа) и пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (III группа). У всех пациентов отмечено повышение уровня белка S100B в плазме крови, которое было наиболее выраженным у больных I группы. Иммунологическое обследование выявило связь между когнитивными нарушениями и содержанием сывороточных аутоантител – к NMDA-рецепторам (к дофамину, дофаминовым рецепторам 2 типа (DR2) и к белку S100B. Уровни аутоантител по мере нарастания когнитивных нарушений увеличивались, особенно к NMDA и DR2. По данным корреляционного анализа у пациентов всех трех групп отмечены сильные связи между уровнем аутоантител к белку S100B и уровнем аутоантител к NMDA-рецепторам, к дофамину и DR2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, когнитивные нарушения, аутоантитела, NMDA-рецепторы, дофаминовые рецепторы, белок S100B

A comprehensive examination of 81 patients with type 2 diabetes mellitus in combination with chronic cerebrovascular disease was carried out. In the course of a neuropsychological examination using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoSA) and the Mini Mental Status Assessment Scale (MMSE) three groups were formed, including patients without cognitive deterioration (group I), patients with mild cognitive impairment (group II) and patients with moderate cognitive impairment (group III). All patients showed an increase in the level of S100B protein in blood plasma, which was most pronounced in patients of group I. Immunological survey revealed a relation between cognitive impairment and the content of serum autoantibodies – to NMDA receptors (to dopamine, dopamine type 2 receptors (DR2) and to protein S100B. Autoantibody levels increased with increasing cognitive impairment, notably to NMDA and DR2. According to the correlation analysis in patients of all three groups it was marked the strong associations between the level of autoantibodies to the S100B protein and the level of autoantibodies to NMDA receptors, to dopamine and DR2.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment, autoantibodies, NMDA receptors, dopamine receptors, protein S100B

Для цитирования: Белокопытова М. Н., Батурич В. А., Долгова И. Н., Карпов С. М. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(1):24-28. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18006>

For citation: Belokopytova M. N., Baturin V. A., Dolgova I. N., Karpov S. M. IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(1):24-28. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18006> (In Russ.)

ААТ – аутоантитела
ДС БЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
ИФА – иммуноферментный анализ
КН – когнитивные нарушения
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПО – научно-производственное объединение
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

СД – сахарный диабет
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЧМТ – черепно-мозговая травма
DR2 – дофаминовые рецепторы 2 типа
MMSE – краткая шкала оценки психического статуса
MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций
NMDA-рецепторы – N-метил-D-аспартата рецепторы

Наиболее частым осложнением сахарного диабета 2 типа (СД2) являются хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), сопровождающиеся когнитивными нарушениями (КН) и приводящие к стойкому снижению качества жизни пациента и его близких [1]. Триггером когнитивной дисфункции у больных с СД2 является гипергликемия и инсулинорезистентность, способствующие внутриклеточному дефициту глюкозы и запуску хронических (метаболических) эксайтотоксических процессов, сопровождающихся повышением концентрации глутамата с чрезмерной стимуляцией его рецепторов и увеличением кальциевого тока в клетку [2, 3]. Важными элементами глутаматергической системы являются NMDA-рецепторы [4]. Их чрезмерная активация приводит к высвобождению из астроцитов белка S100B, способствующего транспортировке ионов Ca^{2+} из внутриклеточных депо и, как следствие, длительному увеличению внеклеточного уровня ионизированного кальция в межклеточном пространстве [5]. Так как аккумуляция белка S100B внутри клетки и в межклеточном пространстве может приводить к воспалению нервной ткани, это провоцирует множество необратимых деструктивных реакций, приводящих к увеличению внутриклеточного уровня свободнорадикальных соединений и гибели нейронов [6]. По мере нарастания апоптоза, окислительного стресса, повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и эндотелиальной дисфункции включаются аутоиммунные механизмы, основанные на взаимодействии нейротрансмиттеров с образующимися в ответ на повреждение аутоантителами [7–10]. Ранее проведенные исследования демонстрируют повышение уровней S100B как фактор неблагоприятного неврологического исхода у больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), у пациентов с болезнью Альцгеймера [11–13].

Имеются прогностические данные продолжения роста заболеваемости СД 2 типа в последующие десятилетия, что будет сопровождаться различными неврологическими осложнениями и указывает на необходимость дальнейшего изучения проблемы. Понимание патогенетических механизмов функционирования нейротрансмиттерных систем важно для своевременного предупреждения необратимых процессов, возникающих в результате срыва адаптационных способностей организма у пациентов с ЦВЗ и СД2.

Цель исследования – оценить значение аутоантител (ААТ) к NMDA-рецепторам, к дофаминовым рецепторам (DR2), к дофамину, к белку S100B, а также уровня белка S100 в прогнозировании когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы. Исследование пациентов проведено на базе многопрофильного стационара города Ставрополя. Выборка проводилась случайным методом. В исследование включен 81 пациент в возрасте от 30 до 70 лет с установленным диагнозом «сахарный диабет 2 типа», не имевший в анамнезе выраженных когнитивных нарушений, тяжелых ЧМТ и ОНМК.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. При этом для оценки степени выраженности цереброваскулярных и когнитивных нарушений использовали углубленное нейropsychологическое тестирование: Монреальскую шкалу оценки когнитивных

функций (MoCA), краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE).

Определяли содержание в плазме крови белка S100B с помощью тест-систем производства Cloud-Clone Corp (США/КНР). Для характеристики нейробиологического статуса исследовали концентрацию в сыворотке крови ААТ к NMDA-рецепторам (субъединица NR2A), ААТ к дофаминовым рецепторам 2 типа (DR2), ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B. Уровень ААТ (IgG) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Процедура определения количества ААТ к NMDA-рецепторам (субъединица NR2A), к DR2, к дофамину и к белку S100B основывалась на иммунологической реакции между ААТ в сыворотке крови пациентов и человеческими рекомбинантными антигенами (производство Cloud-Clone Corp, США/КНР) в тест-системах, разработанных в НПО «Иммунотэкс» (Россия). Для тестирования использовали фотометр вертикального сканирования «Лазурит» (США), при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Поскольку большая часть данных имела распределение, отличное от нормального, для выявления различий между группами были использованы критерии Краскела – Уоллиса и апостериорный анализ с попарным сравнением групп с помощью критерия Манна – Уитни. С учетом эффекта множественных сравнений для трех попарных сравнений критический уровень статистической значимости был определен как $p=0,017$ [14]. Рассчитывался также коэффициент корреляции Спирмена для определения взаимосвязи показателей, характеризующих аутоиммунный профиль каждой из группы больных.

Исследование было одобрено этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета.

Результаты и обсуждение. Всего обследовано 33 мужчины (40,7 %) и 48 женщин (59,3 %). Средний возраст больных составил $59,8 \pm 1,29$ лет, средняя длительность заболевания СД2 – $6,8 \pm 0,92$ лет.

У всех пациентов выявлена общемозговая неврологическая симптоматика, сочетающаяся хроническую цефалгию с вестибулярными нарушениями. У 57 (70,4 %) больных при оценке неврологического статуса отмечалась рассеянная микроочаговая симптоматика. Диабетическая энцефалопатия (ДЭ) I стадии выявлена у 13 (16 %) больных, ДЭ II стадии диагностирована у 59 (72,8 %) больных.

Атрофические изменения серого вещества головного мозга по данным МРТ визуализированы у 28 (34,6 %) пациентов. По результатам ДС БЦА у 64 (79 %) пациентов отмечена гемодинамически незначимая извитость внутренних сонных артерий, у 17 (21 %) патологической извитости не отмечалось. У 76 (93,8 %) больных стенозирующий атеросклероз внутренних сонных артерий не превышал критических значений.

По результатам нейropsychологического тестирования КН легкой степени диагностированы у 26 (32,1 %) больных, умеренной степени – у 31 (38,3 %) больного, у 24 (29,6 %) пациентов КН не выявлены.

При определении уровня белка S100B отмечено его повышение у всех больных. При оценке содержания ААТ к нейрорецепторам и дофамину у всех пациентов удалось установить умеренное повышение содержания ААТ к NMDA ($Me=13,1$ Ед/мл; $Q25 \text{ \%}–75 \text{ \%}=7,7–$

21,4) и к DR2 (Me=20,1 Ед/мл; Q25 %-75 %=11,5–23,9) рецепторам по сравнению с нормальными значениями (до 10 Ед/мл). Корреляционный анализ по Спирмену (табл. 1) выявил слабые, но статистически значимые связи между критериями КН и содержанием ААТ в сыворотке крови. При нарастании КН (уменьшение оценок по шкалам нейропсихологического тестирования) увеличивался уровень ААТ к нейрорецепторам, белку S100B и дофамину.

Таблица 1

Значения коэффициентов корреляции (по Спирмену) для показателей нейропсихологического тестирования, содержания аутоантител в сыворотке крови у больных СД2 и уровня белка S100B

Показатель	Данные по шкале MMSE	Данные по шкале МОСА
ААТ к NMDA-рецепторам (NR2A)	-0,25*	-0,27*
ААТ к DR2-рецепторам	-0,26*	-0,26*
ААТ к дофамину	-0,29*	-0,26*
Белок S100B	-0,24*	-0,20

* p<0,05.

Следовательно, можно было предположить, что нарастание КН согласуется с нарастанием уровней ААТ к нейрорецепторам, белку S100B и дофамину. В связи с этим больные были разделены на 3 группы для более детального анализа динамики дисфункции мозговой деятельности. В первую группу вошли 24 больных СД2 без КН. Успешно пройденное тестирование на наличие КН явилось основным критерием включения пациентов в эту группу, необходимое количество баллов по шкале MMSE составляло 30, по шкале МоСА – от 26 до 30. Во вторую группу вошли 26 пациентов с легкими КН: в результате тестирования по шкале МоСА набрано от 22 до 25 баллов, по шкале MMSE – 24–29 баллов. В третью группу включили 31 пациента. У больных этой группы выявлены умеренные КН, в результате тестирования по шкале МоСА набран 21 балл и менее, по шкале MMSE – 23 и менее баллов.

Пациенты выделенных трех групп распределены по возрастам следующим образом: I группа 54,4±2,5 года, II группа – 60,1±1,4 года, III группа – 62,8±1,6 года. Неврологическое обследование позволило охарактеризовать выраженность цереброваскулярных и когнитивных нарушений, а также выявить особенности клинической картины у пациентов разных групп. У пациентов I группы (без КН) жалобы общемозгового характера носили транзиторный характер, очаговой неврологической симптоматики не отмечалось. У пациентов II группы отмечены общемозговые симптомы – периодически возникающая головная боль, снижение памяти на текущие события, головокружения при смене положения тела в пространстве, рассеянная микроочаговая симптоматика. Пациенты III группы часто жаловались на снижение памяти, нарушение внимания, мышления, способности планировать и контролировать свои действия, нарушения ходьбы, апатию, частую смену настроения, снижение работоспособности, умеренные головные боли; больных беспокоили головокружения несистемного характера, снижение слуха, зрения, нарушение сна.

При определении содержания белка S100B в плазме крови отмечено повышение его уровня до

Me=37,2 нг/мл у больных I группы (при нормальных значениях 0,57–2,15 нг/мл). Содержание белка S100B во II и III группах было ниже – соответственно Me=25,6 нг/мл и Me=26,7 нг/мл. Впрочем, различия не были статистически значимыми.

Статистическая обработка данных уровня ААТ в сыворотке крови к исследуемым нейрорецепторам у пациентов трех сформированных групп была проведена с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Сравнение выявило наличие достоверных различий для уровней ААТ к NMDA-рецепторам (p=0,0474), к DR2 (p=0,043), к дофамину (p=0,0247). При этом важно подчеркнуть, что уже в I группе было повышено содержание ААТ к NMDA-рецепторам – Me=11,9 Ед/мл (при верхней границе нормальных значений до 10 Ед/мл) [9]. Отмечено также, что уровень ААТ к дофаминовым рецепторам – Me=13,6 Ед/мл был выше нормальных значений (при верхней границе нормы 10 Ед/мл). Апостериорный анализ при попарном сравнении групп с помощью критерия Манна – Уитни обнаружил достоверные отличия при сопоставлении показателей у пациентов I группы и больных III группы: ААТ к NMDA-рецепторам, DR2, к дофамину. Различия между II и III группами были незначительными, однако прослеживалась динамика последовательного нарастания уровней ААТ между I, II и III группами (табл. 2).

Таблица 2

Уровни аутоантител в сыворотке крови к нейрорецепторам, дофамину и белку S100B в различных группах больных (представлены значения Me; Q 25–75 %), Ед/мл

Показатель ААТ	Группа I (n=24)	Группа II (n=26)	Группа III (n=31)
К NMDA-рецепторам	11,9 (3,9–20,5)	12,5 (8,1–15,7)	19,2 (10,6–23,2) p=0,016212*
К DR2-рецепторам	13,6 (5,5–22,4)	20,9 (13,4–24,1)	21,5 (15,9–24,2) p=0,014568*
К дофамину	5,5 (2,6–11,2)	6,4 (4,2–16,2)	10,3 (4,4–20,0) p=0,006233*
К белку S100B	6,3 (4,5–10,5)	8,1 (4,9–15,8)	10,8 (5,4–21,0) p=0,018982

Примечание: значения p указаны для сравнений между I и III группами;

* – статистически достоверные различия с учетом критических значений p=0,017.

Для выявления связи между концентрацией ААТ к белку S100B, дофамину, NMDA-рецепторам и дофаминовым рецепторам проведен корреляционный анализ по методу Спирмена, результаты которого представлены в таблице 3. У пациентов I группы отмечена умеренная корреляционная связь между концентрацией ААТ к NMDA-рецепторам и уровнем белка S100B (r=0,589; p<0,05), которая не была достоверной у пациентов II и III групп. У больных I группы выявлена сильная связь между концентрацией ААТ к дофамину и к белку S100B (r=0,933; p<0,05). По мере прогрессирования СД2 и появления когнитивных расстройств у больных II и III групп характер взаимосвязей иммунологических показателей меняется. Ослабляются связи ААТ к NMDA-рецепторам с содержанием ААТ к дофамину, ААТ к DR2, ААТ к белку S100B. При этом связи уровней ААТ к белку S100B с ААТ к DR2 и к дофамину остаются сильными у больных II группы. В III группе эти связи ослабевают.

Таблица 3

Корреляционная матрица (по Спирмену), характеризующая взаимосвязь между уровнями сывороточных аутоантител к нейрорецепторам, дофамину и белку S100B

Группа	Аутоантитела к мозговым антигенам	ААТ к NMDA	ААТ к DR2	ААТ к дофамину	ААТ к S100B
I	ААТ NMDA		0,699**	0,636**	0,745***
	ААТ DR2	0,699**		0,872***	0,843***
	ААТ дофамин	0,636**	0,872***		0,933***
	ААТ S100B	0,745***	0,843***	0,933***	
II	ААТ NMDA		0,496**	0,655**	0,608**
	ААТ DR2	0,496**		0,775***	0,759***
	ААТ дофамин	0,655**	0,775***		0,921***
	ААТ S100B	0,608**	0,759***	0,921***	
III	ААТ NMDA		0,411	0,414	0,468**
	ААТ DR2	0,411		0,634**	0,791***
	ААТ дофамин	0,414	0,634**		0,769***
	ААТ S100B	0,468**	0,791***	0,769***	

Примечание: все значения коэффициента корреляции достоверны ($p < 0,05$);

(*) $< 0,45$ – признак слабой связи; (**) $0,45-0,7$ – признак умеренной связи; (***) $> 0,7$ и более – признак высокой связи.

Таким образом, в ходе анализа полученных данных обнаружено повышение уровня белка S100B, концентрации ААТ к NMDA-рецепторам, дофаминовым рецепторам, дофамину и белку S100B у пациентов I группы. Содержание ААТ к исследуемым мозговым антигенам в сыворотке крови нарастает с появлением когнитивного дефицита, эта тенденция сохраняется с его усугублением. В связи с этим выраженное нарастание сывороточного S100B и повышение уровней ААТ к NMDA- и DR2-рецепторам у больных без КН может рассматриваться как проявление эксайтотоксичности

уже на начальных этапах формирования диабетической энцефалопатии.

Уровень белка S100B при прогрессировании когнитивного дефицита снижается, но остается критически высоким, сохраняя и усиливая таким образом воспаление, способствующее оксидативному повреждению нейронов [11, 12]. Повышение уровня ААТ к дофамину и дофаминовым рецепторам при усугублении КН говорит о включении адаптивных процессов, противостоящих деструктивным изменениям. Прогрессирующее нарастание содержания в сыворотке крови ААТ к NMDA- и DR2-рецепторам свидетельствует о вовлечении глутаматергической и дофаминергической систем в этот процесс. При этом сильная связь между уровнями ААТ к белку S100B и ААТ к дофамину и дофаминовым рецепторам подтверждает, что это элементы единого патогенетического механизма сопровождающего нарушения когнитивных процессов при СД2.

Важно отметить, что у больных III группы при существенных КН снижается корреляционная зависимость между уровнями изучаемых ААТ. Это может свидетельствовать о срыве адаптационных реакций на оксидативный стресс и эксайтотоксичность при прогрессировании ЦВЗ, возникших на фоне сахарного диабета 2 типа.

Заключение. Таким образом, нейроиммунологическое исследование, включающее определение аутоантител к NMDA-рецепторам, дофамину, дофаминовым рецепторам 2 типа и белку S100B, может быть использовано в клинической практике для ранней диагностики развития КН у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. При этом наиболее перспективными могут являться определение уровня S100B, повышение которого более отражает воспаление в тканях ЦНС на фоне СД 2 типа, а также оценка содержания ААТ к NMDA-рецепторам. Такой подход, вероятно, можно использовать в качестве прогностического маркера эффективности терапии и исхода ЦВЗ у данной группы пациентов. Полученные в ходе исследования данные послужат основой для разработки иммунологического подхода к персонализированной, своевременно рекомендованной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Шишкова В. Н., Адашева Т. В. Цереброваскулярные заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2021;121(6):114-118. [Shishkova V. N., Adasheva T. V. Cerebrovascular diseases in patients with tipe 2 diabetes mellitus. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S. S. Korsakova*. – *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakova*. 2021;121(6):114-118. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061114>
2. Танашян М. М., Суркова Е. В., Антонова К. В., Лагода О. В., Наминов А. В. [и др.]. Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1179-1185. [Tanashyan M. M., Surkova E. V., Antonova K. V., Lagoda O. V., Naminov A. V. [et al.]. Type 2 diabetes and cognitive functions in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Terapevticheskij arhiv*. – *Therapeutic archive*. 2021;93(10):1179-1185. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201108>
3. Коценко Ю. И., Статинова Е. А. Особенности когнитивных функций у больных с цереброваскулярными заболеваниями при сахарном диабете 2 типа. *Университетская клиника*. 2021;4(41):86-93. [Косенко Ю. И., Статинова Е. А. Features of cognitive function in patients wич cerebrovascular diseases with diabetes mellitus tipe 2. *Universitetskaya klinika*. – *University clinic*. 2021;4(41):86-93. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.26435/UC.V014\(41\).671](https://doi.org/10.26435/UC.V014(41).671)

4. Топузова М. П., Алексеева Т. М., Панина Е. Б., Вавилова Т. В. NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(1):27-36. [Topuzova M. P., Alekseeva T. M., Panina E. B., Vavilova T. V. NR2 antibodies as diagnostic and prognostic stroke biomarker. *Arterial'naya gipertenziya*. – *Arterial Hypertension*. 2020;26(1):27-36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36>
5. Романенко А. В., Соловьева Э. Ю. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции. *Нервные болезни*. 2021;(1):18-26. [Romanenko A. V., Solov'eva E. Yu. Mechanisms of hypoxic-ischemic brain injury in stroke and their ways of correction. *Nervnye bolezni*. – *Nervous diseases*. 2021;(1):18-26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12303>
6. Бонь Е. И., Максимович Н. Е. Роль эксайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(1):67-72. [Bon' E. I., Maksimovich N. E. Role of excitotoxicity in the pathogenesis of brain damage during ischemia. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. – *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(1):67-72. (In Russ.)].
7. Успенская Ю. А., Моргуна А. В., Осипова Е. Д., Пожиленкова Е. А., Салмина А. Б. Механизмы церебрального ангиогенеза в норме и при патологии головного мозга. *Успехи физиологических наук*. 2021;52(2):39-

50. [Uspenskaya Yu. A., Morguna A. V., Osipova E. D., Pozhilenkova E. A., Salmina A. B. Mechanism of cerebral angiogenesis in normal conditions and cerebral pathology. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk. – Successes of physiological sciences*. 2021;52(2):39-50. (In Russ.)). <https://doi.org/10.31857/S0301179821020090>
8. Бонь Е. И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы. *Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки*. 2021;1(122):6-14. [Bon' E. I. Characteristics of mediators and modulators, their biological role in the functioning of the nervous system. *Vestnik NovGU. Ser.: Medicinskie nauki. – Bulletin of the Novgorod State University*. 2021;1(122):6-14. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).6-14](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).6-14)
9. Батурин В. А., Быков Ю. В., Мамцева Г. И., Углова Т. И. Сравнительный анализ уровней антител к инсулиновым рецепторам у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от стадии заболевания. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;1(11):80-81. [Baturin V. A., Bykov Yu. V., Mamceva G. I., Uglova T. I. Comparativ analysis of antibodies to insulin receptors for children with type b insulin – dependant diabetes subject to the illness stage. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2016;1(11):80-81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11003>
10. Пономарев Г. В., Вознюк И. А., Идзуми М. А., Скоромец А. А. Глутаматные биомаркеры в комплексной диагностике острой и хронической ишемии головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(4):15-22. [Ponomarev G. V., Voznyuk I. A., Idzumi M. A., Skoromec A. A. Glutamate biomarkers in comprehensive diagnostics of acute and chronic brain ischemia. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj neurologii. – Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(4):15-22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.4.2>
11. Алиев М. А., Тилавкулов М. С., Холмуродова Х. Х., Худабердиева Д. А., Туропов М. К. Значение биомаркеров при поражении центральной нервной системы. *Международный научный журнал*. 2022;(4):83-94. [Aliiev M. A., Tilavkulov M. S., Holmurodova H. H., Hudaberdieva D. A., Turopov M. K. Significans of biomarkers in lesions of the central nervous system. *Mezhdunarodnyj nauchnyj zhurnal. – International Scientific Journal*. 2022;(4):83-94. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6902980>
12. Жукова Н. В., Маврутенков В. В., Ушакова Г. А. Нейроспецифический белок S100 – универсальный биохимический маркер повреждения. Часть I. Общие вопросы (история, генетика, биохимия, физиология). *Клиническая инфектология и паразитология*. 2014;4(11):53-64. [Zhukova N. V., Mavrutenkov V. V., Ushakova G. A. Nejospecific protein S100B – a universal biochemical marker of damage. Part I. General issues (history, genetics, biochemistry, physiology). *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya. – Clinical infectology and parasitology*. 2014;4(11):53-64. (In Russ.)].
13. Жукова Н. В., Маврутенков В. В., Ушакова Г. А. Нейроспецифический белок S100 – универсальный биохимический маркер повреждения. Часть II. Возможности и перспективы клинической лабораторной диагностики. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2015;1(12):35-49. [Zhukova N. V., Mavrutenkov V. V., Ushakova G. A. Neurospecific protein S100 – universal biochemical damage marker. Part II. Possibilities and prospects of clinical laboratory diagnostics. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya. – Clinical infectology and parasitology*. 2015;1(12):35-49. (In Russ.)].
14. Гржибовский С. В., Иванов М. А., Горбатова А. М. Сравнение количественных данных трех и более парных выборок с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2016;(5):5-29. [Grzhibovskij S. V., Ivanov M. A., Gorbatovala A. M. Analysis of quantitative data in two non-independent groups using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests. *Nauka i Zdravoohranenie. – Science and Healthcare*. 2016;(5):5-29. (In Russ.)].

Поступила 04.03.2022

Сведения об авторах:

Белокопытова Мария Николаевна, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, врач-невролог; тел.: 89614999727; e-mail: masha.ru.26@mail.ru

Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО; тел.: 89614650167; e-mail: prof.baturin@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6892-3552

Долгова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; тел.: 89034198015; e-mail: i.dolgova@inbox.ru

Карпов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой; тел.: 89054101523; e-mail: neuro@stgmu.ru