

АНТИТЕЛА К ГЛУТАМАТНЫМ РЕЦЕПТОРАМ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА

Г.В. Пономарев¹, С.А. Дамбинова², Т.А. Скоромец¹, А.А. Скоромец¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Григорий Вячеславович Пономарев grigoryponomarev@yandex.ru

Введение. Травма спинного мозга запускает каскад воспалительных и нейротоксических реакций и вторичных ишемических процессов. Биомаркеры нейротоксичности могут помочь определить тяжесть повреждения спинного мозга.

Цель исследования — изучить уровень потенциальных биомаркеров нейротоксичности и нейровоспаления (антител к глутаматным рецепторам) в сыворотке крови пациентов с травмой спинного мозга в сопоставлении с данными стандартных диагностических исследований.

Материалы и методы. Обследованы 17 пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой, 32 пациента со спондилогенной радикулопатией (в их числе 10 с неосложненными переломами позвонков), 15 здоровых добровольцев. Проведено неврологическое обследование с использованием классификации Американской ассоциации специалистов по спинномозговой травме (American Spinal Injury Association) и магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника и спинного мозга (1,5 Тл). Образцы сыворотки крови получили у пациентов с травмой спинного мозга давностью от нескольких дней до 4 лет. Уровень антител к основным ионотропным типам глутаматных рецепторов (NR2A-субъединице рецепторов NMDA, рецепторам AMPA и кайнатным рецепторам) определяли методом иммуноферментного анализа. Результаты сопоставляли с размером очага поражения по данным МРТ и неврологической шкалой.

Результаты. Уровень антител к AMPA- и кайнатным рецепторам был статистически значимо ($p = 0,006$ и $p = 0,01$ соответственно) выше у пациентов с травмой спинного мозга, чем у пациентов с неосложненными переломами позвонков и здоровых добровольцев. Обнаружена прямая корреляционная связь ($r = 0,57$, $p < 0,05$) между уровнем антител к кайнатным рецепторам и размером очага поражения (гиперинтенсивного сигнала) по данным МРТ.

Заключение. Выявленная взаимосвязь между уровнем антител к глутаматным рецепторам и тяжестью поражения спинного мозга позволяет предположить, что данные биомаркеры могут повысить эффективность диагностики травматического поражения спинного мозга.

Ключевые слова: биомаркеры, травма, спинной мозг, глутаматные рецепторы, антитела

Для цитирования: Пономарев Г.В., Дамбинова С.А., Скоромец Т.А., Скоромец А.А. Антитела к глутаматным рецепторам как потенциальные биомаркеры травмы спинного мозга. Нейрохирургия 2020;22(2):41–8.

DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-2-41-48



The antibodies to glutamate receptors as potential biomarkers for the spinal cord injury

G. V. Ponomarev¹, S. A. Dambinova², T. A. Skoromets¹, A. A. Skoromets¹

¹I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Background. Inflammatory reactions, neurotoxicity cascade and secondary ischemia are aftermath of spinal cord injury. The neurotoxicity biomarkers can help to assess severity of injury.

The study objective is to detect level of the potential biomarkers of neurotoxicity and neuroinflammation — antibodies to glutamate receptors in blood serum of patients with spinal cord injury in comparison with standard diagnostic data.

Materials and methods. We enrolled 17 patients with spinal cord injury, 10 patients with uncomplicated spine trauma, and 15 healthy volunteers. All participants underwent a neurological examination on the scale of the American Spinal Injury Association and 1.5 T magnetic resonance imaging (MRI) of the spinal cord. The concentration of antibodies to ionotropic glutamate receptors (NR2A NMDA-receptors, AMPA/kainate receptors) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The results were compared with the size of the lesion according to MRI data and a neurological scale.

Results. The concentration of AMPA/kainate antibodies in patients with spinal cord injury were increased ($p = 0,006$ and $p = 0,01$ respectively) compared to controls and those with uncomplicated spine trauma. We observed a direct correlation ($r = 0.57$, $p < 0,05$) between the concentration of antibodies to the kainate receptor and the size of the lesion (hyperintensive signal) according to MRI.

Conclusion. The results shows the potential effectiveness of the neurotoxicity biomarkers and the significant role of the antibodies to glutamate receptors in the diagnosis of spinal cord injury.

Key words: biomarkers, injury, spinal cord, glutamate receptors, antibodies

For citation: Ponomarev G.V., Dambinova S.A., Skoromets T.A., Skoromets A.A. The antibodies to glutamate receptors as potential biomarkers for the spinal cord injury. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2020;22(2):41–8. (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ) представляет собой одну из самых животрепещущих проблем нейрохирургии, неврологии и медицины в целом. Ежегодно около полумиллиона людей по всему миру становятся жертвами дорожно-транспортных, бытовых, спортивных и криминальных происшествий [1, 2] со стойкой потерей трудоспособности и развитием множества неврологических и других осложнений, среди которых ноцицептивная и нейропатическая боль, спастичность, нарушение функций тазовых органов, сексуальная дисфункция, урологические инфекции, пневмония, пролежни, остеопороз и т.д. [3]. Кроме того, у пострадавших с травмой спинного мозга (СМ) высок риск развития хронических сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, злокачественных новообразований, депрессии [4, 5]. По данным Национального центра статистики спинномозговых травм в Бирмингеме (Алабама) (National Spinal Cord Injury Statistical Center) за 2016 г., материальные затраты зависят от уровня и тяжести повреждения СМ, наличия соматических осложнений и в среднем составляют 71 961 долл. на 1 пациента в год [6]. Поэтому быстрая диагностика и незамедлительная нейрохирургическая помощь в острейшем и остром периодах травмы во многом определяют исход заболевания и реабилитационный потенциал.

Нейрохирурги, занимающиеся проблемой ПСМТ, используют международные стандарты неврологической классификации травм спинного мозга (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, ISNCSCI), разработанные Американской ассоциацией специалистов по спинномозговой травме (American Spinal Injury Association, ASIA) [7–10]. Шкала ASIA/ISNCSCI представляет собой унифицированную количественную систему оценки неврологического статуса пациентов с травматическими повреждениями СМ и вместе с магнитно-резонансной томографией (МРТ) входит в стандарт диагностики травмы СМ [11].

При МРТ оценивают состояние мягкотканых структур позвоночника, СМ и его оболочек и выявляют изменения СМ (кровоизлияние, отек, ишемию). Комбинация МРТ и клинического обследования позволяет довольно точно прогнозировать исход ПСМТ [12]. Однако применение шкалы ASIA/ISNCSCI ограниче-

но ввиду наличия у многих пациентов спинального шока в острейшем периоде травмы [11, 13, 14]. В настоящее время установлено, что довольно значительная доля пострадавших имеет синдромы SCIWORA (spinal cord injury without radiographic abnormality, травма спинного мозга без рентгенографических изменений) и SCIWONA (spinal cord injury without neuroimaging abnormality, травма спинного мозга без изменений по данным нейровизуализационных исследований) [15].

В последние годы активно развивается направление диагностики повреждений мозга с применением биомаркеров. Оно опирается на представления о нейрососудистой единице [16], функции которой регулируются глутаматными рецепторами. Данный метод позволяет оценивать тяжесть повреждения сосудов и вещества головного мозга. Несмотря на многостороннее изучение проблемы ПСМТ, в настоящее время в отечественной и мировой научной литературе отсутствуют данные об использовании глутаматных рецепторов как маркеров повреждения СМ.

Цель настоящего исследования — изучить уровень потенциальных биомаркеров нейротоксичности и нейровоспаления (антител к глутаматным рецепторам) в сыворотке крови пациентов с травмой СМ в сопоставлении с данными стандартных диагностических исследований. Для сравнения были использованы антитела к белку S100β — кальцийсвязывающему белку, ассоциирующемуся с повреждением гематоэнцефалического барьера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе неврологического отделения № 1 Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова и отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы № 2 Городской больницы № 40 (г. Сестрорецк) были обследованы 44 пациента с признаками осложненной травмы позвоночника.

Обязательными критериями включения в исследование были наличие данных МРТ позвоночника и СМ, давность травмы не более 1 мес и наличие информированного согласия. Из исследования были исключены 14 пациентов, у которых было невозможно провести МРТ (из-за наличия металлоконструкций

или других противопоказаний), 10 пациентов, давность травмы у которых превышала 1 мес, и 3 пациента, не давшие согласия на участие в исследовании. Таким образом, в основную группу вошли 17 пациентов (11 мужчин, 6 женщин, средний возраст 38,5 года) с ПСМТ разной степени тяжести и локализации. Группу сравнения составили 32 пациента (19 мужчин, 13 женщин, средний возраст 42 года) со спондилогенной радикулопатией (корешковым синдромом), в их числе 10 пациентов с неосложненными переломами позвонков. В группу контроля были включены 15 здоровых добровольцев (9 мужчин, 6 женщин, средний возраст 41 год).

Проведено полное клиническое обследование всех пациентов по международным стандартам с выделением 5 степеней повреждения СМ по шкале ASIA/ISNCSCI: А — полное повреждение, В — неполное повреждение с сохранением чувствительности, С и D — неполное повреждение с сохранением двигательной функции, Е — норма [10].

Нейрорадиологическое исследование выполнено у всех пациентов основной группы (в среднем на 3–4-е сутки после травмы) и группы сравнения на высокопольном магнитно-резонансном томографе Signa (GE Hangwei Medical Systems Co. Ltd) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл в режимах T1-взвешенных изображений (ВИ), T2-ВИ, T2 FLAIR, STIR, GRE. Измерение зон миелопатии осуществляли с помощью программных пакетов eFilm (в см) и Radiant (в мм). Перед анализом данные были проверены на наличие артефактов.

Содержание антител к основным глутаматным рецепторам: к NR2A-субъединице рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), к рецепторам α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), каинатным рецепторам — определяли методом иммуноферментного анализа при помощи наборов Gold Dot (CIS Biotech Inc, США) и ООО «ДРД» (ИЦ «Сколково», Россия) согласно инструкции. Образцы сыворотки крови получали в среднем через 7–8 сут после травмы; до проведения анализа образцы замораживали при -80°C . Уровень антител измеряли в нг/мл. Верхней границей нормы считали уровень антител к NR2A-субъединице NMDA 2,0 нг/мл, к AMPA и каинатным рецепторам — 1,5 нг/мл [17–19].

Уровень антител к белку S100 β определяли при помощи набора «ГЭБ-ИФА-Тест» («Герофарм», Россия) методом иммуноферментного анализа согласно инструкции. Границы нормальных значений определяли по данным научной литературы [20, 21]. Уровень антител измеряли в единицах оптической плотности (ед. о. п.) при длине волны 450 нм, верхней границей нормы считали 0,1 ед. о. п.

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ SAS 9.4. Вычисляли коэффициент непараметрической корреляции Спирмена. Ввиду

небольшого размера выборки сравнительный анализ уровня антител к рецепторам глутамата и белку S100 β проводился с расчетом критерия Краскела–Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства пациентов с ПСМТ течение травматической миелопатии было тяжелым, что обусловлено характером, тяжестью, локализацией травмы и сопутствующими осложнениями. Повреждения позвоночника характеризовались в основном компрессионными, компрессионно-оскольчатыми переломами тел позвонков. У 6 (35,3 %) пациентов диагностировано повреждение шейного отдела позвоночника и СМ, у 6 (35,3 %) — грудного отдела, у 2 (11,8 %) — пояснично-крестцового. Сочетание повреждений грудного и пояснично-крестцового отделов наблюдалось у 3 (17,6 %) пациентов.

Неврологическое обследование по шкале ASIA/ISNCSCI выявило повреждения степени А у 9 (53 %) пациентов, степени В — у 3 (17,6 %), степени С — у 3 (17,6 %), степени D — у 2 (11,8 %).

При проведении МРТ у всех пациентов с травмой позвоночника и СМ выявлено разное по степени усиление сигнала от структур СМ в режимах T2-ВИ и STIR. Наиболее отчетливое изменение сигнала наблюдалось при полном повреждении на шейном уровне, менее интенсивное — при неполном повреждении в поясничном отделе ($p = 0,02$). Усиление сигнала в режиме T2-ВИ в шейных сегментах СМ выявлено в 6 случаях, в грудных сегментах — в 6 (рис. 1), в пояснично-крестцовом отделе, конусе и эпиконусе СМ — у 5.

В сыворотке крови пациентов основной группы был выявлен статистически значимо более высокий уровень антител к рецепторам AMPA (среднее значение 2,02 нг/мл) и каинатным рецепторам (среднее значение 1,57 нг/мл), чем у пациентов с неосложненными повреждениями позвоночника ($p = 0,006$ для рецепторов AMPA и $p = 0,01$ для каинатных рецепторов) и здоровых добровольцев ($p = 0,01$ для обоих типов рецепторов) (см. таблицу).

При анализе уровня антител к NR2A-субъединице рецепторов NMDA в сыворотке крови превышения нормы не выявлено ни в одной из групп ($p > 0,05$).

Уровень антител к белку S100 β в сыворотке крови незначительно превышал границы нормы (0,1 ед. о. п.) лишь в группе пациентов с корешковыми повреждениями и неосложненной травмой позвоночника ($p > 0,05$) (см. таблицу, рис. 2).

С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена изучено соотношение между уровнем биомаркеров сыворотки крови и размером очага травматической миелопатии по данным МРТ (в см по длиннику спинного мозга). Положительная корреляционная связь ($r = 0,57$, $p < 0,05$) выявлена между уровнем



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография (в режиме T2) грудного отдела позвоночника и спинного мозга пациента 18 лет с компрессионным переломом позвонков Th₆, Th₇. Очаг усиления сигнала от спинного мозга размерами до 2,3 × 0,6 × 0,6 см на уровне перелома (указан стрелками). Неврологический статус пациента соответствует степени C по шкале Американской ассоциации специалистов по спинномозговой травме; содержание антител к NR2A субъединице рецепторов NMDA – 1,3 нг/мл, к рецепторам AMPA – 2,2 нг/мл, к каинатным рецепторам – 2,0 нг/мл, к S100β – 0,063 ед. о. п.

Fig. 1. Magnetic resonance imaging (T2-weighted) of the thoracic spine and spinal cord of an 18-year old male patient with compression fracture of the Th₆, Th₇ vertebra. Increased intensity of the signal 2.3 × 0.6 × 0.6 cm in size from the spinal cord at the fracture level (arrows). Neurological status of the patient corresponds to grade C per the American Spinal Injury Association Scale; antibodies to NR2A NMDA-receptors 1.3 ng/ml, anti-AMPA receptor antibodies 2.2 ng/ml, anti-kainate receptor antibodies 2.0 ng/ml, anti-S100β antibodies 0.063 AU

Концентрация антител к основным типам глутаматных рецепторов и белку S100β в плазме крови пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой, спондилогенной радикулопатией и здоровых добровольцев

Plasma levels of the antibodies against the main glutamate receptors and S100β protein in patients with spinal injury, spondylogenic radiculopathy and healthy volunteers

Группа исследования Study group	Возраст, M ± m, лет Age, M ± m, years	Пол Sex		Среднее содержание антител к рецепторам Mean receptor antibody levels			
		Мужчины, абс. Men, abs.	Женщины, абс. Women, abs.	NR2A, нг/мл NR2A, ng/ml	AMPA, нг/мл AMPA, ng/ml	KAR, нг/мл KAR, ng/ml	S100β, ед. о. п. S100β, AU
Здоровые добровольцы (n = 15) Healthy volunteers (n = 15)	41,0 ± 2,3	9	6	1,31	1,35	1,31	0,091
Пациенты со спондилогенной радикулопатией и неосложненным переломом позвоночника (n = 10) Patients with spondylogenic radiculopathy and simple spinal fracture (n = 10)	42,0 ± 1,7	19	13	1,29	0,82	1,06	0,126
Пациенты с позвоночно-спинномозговой травмой (n = 17) Patients with spinal injury (n = 17)	38,5 ± 1,4	11	6	1,63	2,02*	1,57*	0,072

*Различия в сравнении с содержанием в плазме крови здоровых добровольцев статистически значимы (p < 0,05).

*Significant differences compared to plasma levels in healthy volunteers (p < 0.05).

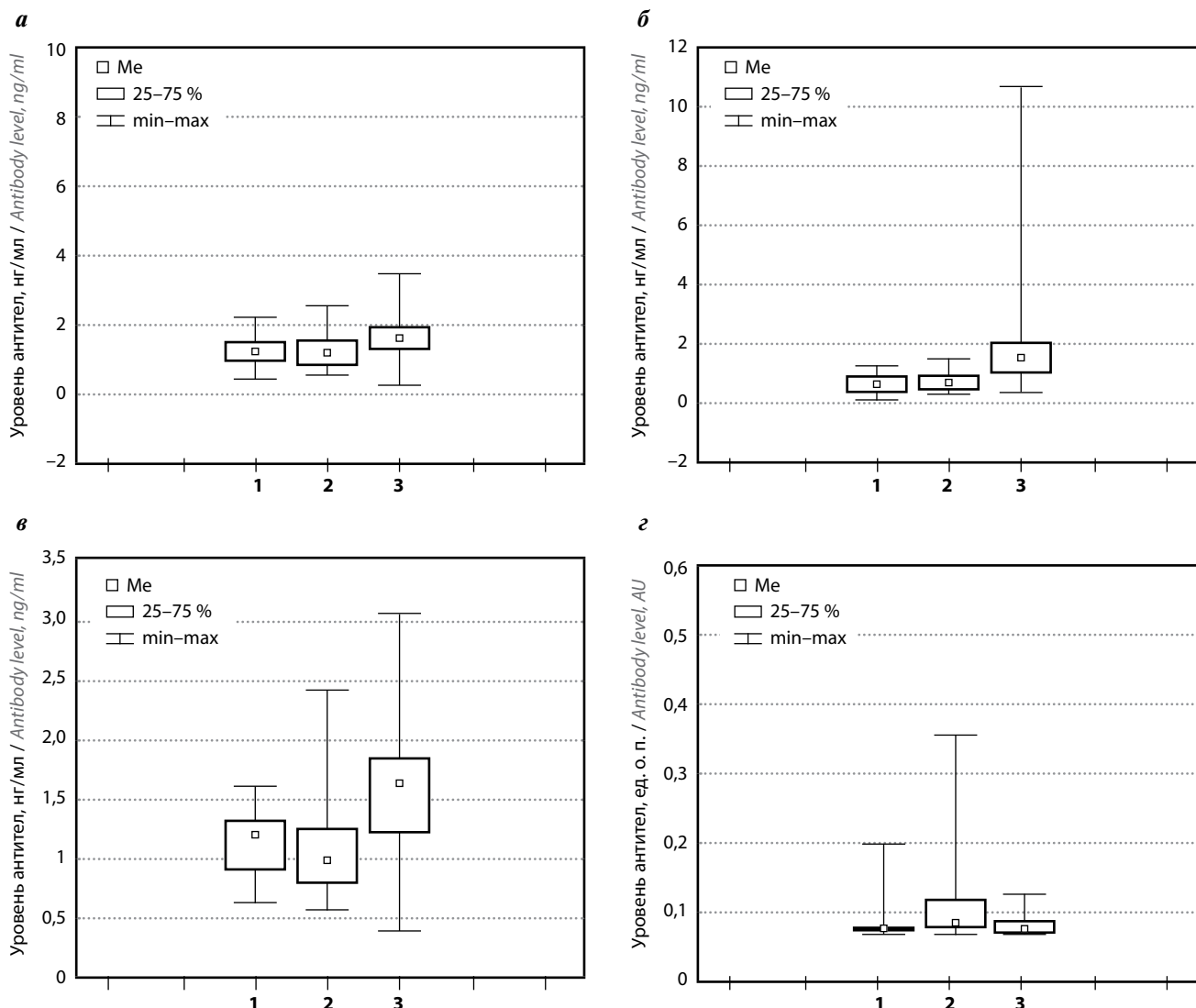


Рис. 2. Сравнение содержания антител к глутаматным рецепторам в плазме крови (по критерию Краскела–Уоллиса): а – к NR2A-субъединице рецепторов NMDA; б – к рецепторам AMPA ($p < 0,05$); в – к каинатным рецепторам ($p = 0,01$); г – к белку S100β. 1 – здоровые добровольцы; 2 – пациенты со спондилогенной радикулопатией и неосложненным переломом позвоночника; 3 – пациенты с позвоночно-спинномозговой травмой

Fig. 2. Comparison of plasma levels of anti-glutamate receptor antibodies (per the Kruskal–Wallis test): а – antibodies to NR2A NMDA-receptors; б – anti-AMPA receptor antibodies ($p < 0,05$); в – anti-kainate receptor antibodies ($p = 0,01$); г – anti-S100β protein antibodies. 1 – healthy volunteers; 2 – patients with spondylogenic radiculopathy and simple spinal fracture; 3 – patients with spinal injury

антител к каинатным рецепторам и размером очага повышенной интенсивности сигнала в режимах T2-ВИ и STIR (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Рекомендации по диагностике ПСМТ включают обязательный неврологический осмотр с оценкой степени повреждения по шкале ASIA/ISNCSCI и нейрорадиологическое обследование (компьютерную томографию или МРТ позвоночника и СМ) [11], однако данные методы не всегда позволяют объективно оценить степень поражения. В связи с этим актуален интегративный подход к диагностике травмы СМ, включающий кроме нейровизуализацион-

ных исследований клинично-лабораторное обследование.

Уровень биомаркеров травматической миелопатии напрямую зависит от особенностей патогенеза травмы СМ, в частности феномена «вторичного повреждения». Каскад вторичного повреждения СМ включает такие патобиохимические процессы, как глутаматная нейротоксичность, воспаление, перекисное окисление липидов, митохондриальное повреждение, апоптоз и некроз [22, 23].

На клеточном уровне травма СМ также меняет микроциркуляторное русло, приводя к гибели эндотелиальных структур, нарушению гематоэнцефалического барьера, ремоделированию сосудов и в итоге

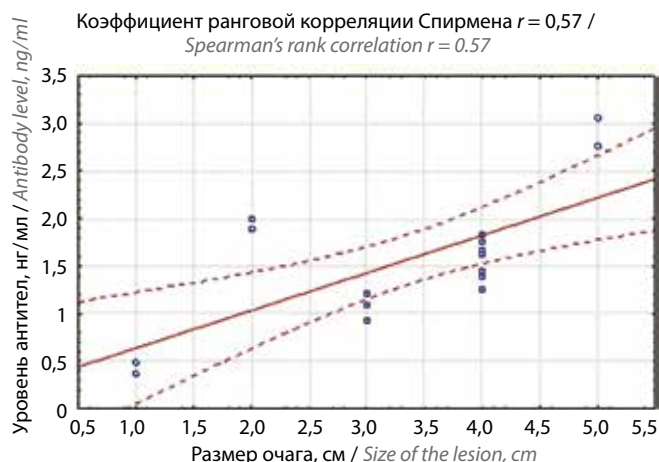


Рис. 3. Прямая корреляционная связь между концентрацией антител к каинатному рецептору в сыворотке крови и размером очага поражения спинного мозга по данным магнитно-резонансной томографии

Fig. 3. Direct correlation between plasma levels of anti-kainate receptor antibodies and size of the spinal cord lesion per magnetic resonance imaging

к ишемии СМ, вследствие чего расширяется зона вторичного повреждения [24–26].

Исходя из особенностей патогенеза, мы выбрали объектом нашего исследования уровень антител к известным типам глутаматных рецепторов: NR2A-субъединице рецепторов NMDA, рецепторам AMPA и каинатным рецепторам, ранее подробно изученным при ишемии и травмах головного мозга [17–19].

В настоящем исследовании в сыворотке крови пациентов с ПСМТ нами не было обнаружено статистически значимого повышения уровня антител к NR2A-субъединице рецепторов NMDA, появление которых ассоциировано в основном с первичными ишемическими процессами в центральной нервной системе.

С другой стороны, у пациентов с ПСМТ, в отличие от лиц группы сравнения и контрольной группы, выявлено статистически значимое повышение уровня антител к AMPA- и каинатным рецепторам. По-видимому, это связано с обширным повреждением проводящих путей белого вещества СМ и нарушением артериовенозного и микроциркуляторного кровообращения. Следует отметить, что повышение уровня антител к каинатным рецепторам наблюдалось чаще у лиц с по-

ражением шейного отдела СМ, подтвержденным по данным МРТ. Возможно, это обусловлено преимущественной локализацией каинатных рецепторов в этом отделе и их участием в регуляции венозного кровообращения [27].

Кроме того, в качестве сравнительного маркера нами был исследован уровень антител к белку S100 β , который ассоциируется с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Описано повышение уровня данного маркера при компрессии корешков без травмы собственно СМ [12], что наблюдалось и в нашем исследовании. При этом у пациентов с травмой СМ уровень этого биомаркера не повышался.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уровнем антител к каинатным рецепторам и размером зоны гиперинтенсивного сигнала при травматической миелопатии по данным МРТ в режимах T2-ВИ и STIR.

Мы считаем, что интегративный диагностический подход может улучшить качество медицинской помощи пациентам с ПСМТ. Полученные клиничко-лабораторные данные, подтвержденные методами нейровизуализации, позволяют детализировать топическое поражение поперечника СМ, что может быть использовано при выборе тактики оперативного лечения.

Лабораторная диагностика травматических поражений СМ может способствовать более раннему началу специфической патогенетической терапии с учетом особенностей нарушения глутаматергической передачи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенная концентрация ($>1,5$ нг/мл) антител к рецепторам AMPA и каинатным рецепторам в сыворотке крови подтверждает факт обширного травматического поражения СМ с преимущественным повреждением проводящих путей белого вещества.

Высокий уровень антител к каинатным рецепторам в сыворотке крови является диагностически значимым биохимическим маркером наличия обширного процесса травматической миелопатии, что подтверждается данными нейровизуализации.

Травма СМ не ассоциирована с повышением уровня антител к кальцийсвязывающему белку S100 β в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Yang C., Yu B., Ma F. et al. What is the optimal sequence of decompression for multilevel noncontinuous spinal cord compression injuries in rabbits? *BMC Neurol* 2017;17(1):44. DOI: 10.1186/s12883-017-0824-3.
- Evaniew N., Belley-Côté E.P., Fallah N. et al. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 2016;33(5):468–81. DOI: 10.1055/s-0036-1582910.
- Brinkhof M.W., Al-Khodairy A., Eriks-Hoogland I. et al. Health conditions in people with spinal cord injury: contemporary evidence from a population-based community survey in Switzerland. *J Rehabil Med* 2016;48(2):197–209. DOI: 10.2340/16501977-2039.
- Jutzeler C.R., Huber E., Callaghan M.F. et al. Association of pain and CNS structural changes after spinal cord injury. *Sci Rep* 2016;6:18534. DOI: 10.1038/srep18534.
- Гранди Д., Суэйн Э. Травма спинного мозга. Пер. с англ. М.: Бином, 2008. 123 с. [Grundy D., Swain A. ABC of spinal cord injury. Transl. from English. Moscow: Binom, 2008. (In Russ.)].
- Spinal cord injury (SCI) facts and figures at a glance. *J Spinal Cord Med* 2016;39(2):243–4. DOI: 10.1080/10790268.2016.1160676.
- Gomes-Osman J., Cortes M., Guest J., Pascual-Leone A. A systematic review of experimental strategies aimed at improving motor function after acute and chronic spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2016;33(5):425–38. DOI: 10.1089/neu.2014.3812.
- Round A.M., Park S.E., Walden K. et al. An evaluation of the International Standards to Document Remaining Autonomic Function after Spinal Cord Injury: input from the international community. *Spinal Cord* 2017;55(2):198–203. DOI: 10.1038/sc.2016.152.
- Gross-Hemmi M.H., Post M.W., Ehrmann C. et al. Study protocol of the International Spinal Cord Injury (InSCI) Community Survey. *Am J Phys Med Rehabil* 2017;96(2 Suppl 1):S23–34. DOI: 10.1097/phm.0000000000000647.
- Виссарионов С.В., Баиндурашвили А.Г., Крюкова И.А. Международные стандарты неврологической классификации травмы спинного мозга (шкала ASIA/ISNCSCI, пересмотр 2015 года). *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2016;4(2):67–72. DOI: 10.17816/ptors4267-72. [Vissarionov S.V., Baindurashvili A.G., Kryukova I.A. International standards for neurological classification of spinal cord injuries (ASIA/ISNCSCI scale, revised 2015). *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitelnaya khirurgiya detskogo vozrasta* = Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery 2016;4(2):67–72. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/ptors4267-72.
- Крылов В.В., Гринь А.А., Луцки А.А. и др. Рекомендательный протокол лечения острой осложненной и неосложненной травмы позвоночника у взрослых (Ассоциации нейрохирургов РФ). Часть 2. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2015;79(1):83–9. [Krylov V.V., Grin A.A., Lutsik A.A. et al. Recommended protocol for treating complicated and uncomplicated acute spinal injury in adults (Association of Neurosurgeons of Russia). Part 2. *Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" im. N.N. Burdenko* = Problems of neurosurgery n. a. N.N. Burdenko 2015;79(1):83–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro201579183-89.
- Pouw M.H., Hosman A.J., van Middendorp J.J. et al. Biomarkers in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2009;47(7):519–25. DOI: 10.1038/sc.2008.176.
- Chen Y., Tang Y., Allen V., DeVivo M.J. Fall-induced spinal cord injury: external causes and implications for prevention. *J Spinal Cord Med* 2016;39(1):24–31. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.08.061.
- Gazdic M., Volarevic V., Arsenijevic A. et al. Stem cells and labeling for spinal cord injury. *Int J Mol Sci* 2016;18(1):6. DOI: 10.3390/ijms18010006.
- Ларькин И.И., Ларькин В.И., Ситко Л.А. и др. Механизмы изолированной травмы спинного мозга у детей. *Хирургия позвоночника* 2016;13(2):18–23. [Larkin I.I., Larkin V.I., Sitko L.A. et al. Mechanisms of isolated spinal cord injury in children. *Khirurgiya pozvonochnika* = Spine Surgery 2016;13(2):18–23. (In Russ.)]. DOI: 10.14531/ss2016.2.18-23.
- Gennarelli T., Dambinova S.A., Weissman J.D. Advances in diagnostics and treatment of neurotoxicity after sports-related injuries. In: *Acute brain impairment: scientific discoveries and translational research*. Ed. by P.V. Peplow, S.A. Dambinova, T.A. Gennarelli, B. Martinez. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2018. Pp. 141–162.
- Biomarkers for traumatic brain injury. Ed. by S.A. Dambinova, R.L. Hayes, K.K. Wang. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2012.
- Дамбинова С.А., Скоромец А.А., Скоромец А.П. Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика). СПб., 2013. 334 с. [Dambinova S.A., Skoromets A.A., Skoromets A.P. Biomarkers of cerebral ischemia. Saint Petersburg, 2013. 334 p. (In Russ.)].
- Dambinova S.A., Maroon J.C., Sufrinko A.M. et al. Functional, structural, and neurotoxicity biomarkers in integrative assessment of concussions. *Front Neurol* 2016;7:172. DOI: 10.3389/fneur.2016.00172.
- Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Гранстрем О.К. и др. Белок S100B и аутоантитела к нему в диагностике повреждений мозга при черепно-мозговых травмах у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010;110(8):30–5. [Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Granstrem O.K. et al. S100B protein and autoantibodies to S100B protein in diagnostics of brain damage in craniocerebral trauma in children. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010;110(8):30–5. (In Russ.)].
- Marchi N., Bazarian J.J., Puvenna V. et al. Consequences of repeated blood-brain barrier disruption in football players. *PloS One* 2013;8(3):e56805. DOI: 10.1371/journal.pone.0056805.
- Anwar M.A., Al Shehaby T.S., Eid A.H. Inflammogenesis of secondary spinal cord injury. *Front Cell Neurosci* 2016;10:98. DOI: 10.3389/fncel.2016.00098.
- Gurcan O., Gurcay A.G., Kazanci A. et al. Effect of Asiatic Acid on the treatment of spinal cord injury: an experimental study in rats. *Turk Neurosurg* 2017;27(2):259–64. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.15747-15.2.
- Figley S.A., Khosravi R., Legasto J.M. et al. Characterization of vascular disruption and blood – spinal cord barrier permeability following traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2014;31(6):541–52. DOI: 10.1089/neu.2013.3034.
- Hulme C.H., Brown S.J., Fuller H.R. et al. The developing landscape of diagnostic and prognostic biomarkers for spinal cord injury in cerebrospinal fluid and blood. *Spinal Cord* 2017;55(2):114–25. DOI: 10.1038/sc.2016.174.
- Hergenroeder G.W., Moore A.N., Schmitt K.M. et al. Identification of autoantibodies to glial fibrillary acidic protein in spinal cord injury patients. *Neuroreport* 2016;27(2):90–3. DOI: 10.1097/wnr.0000000000000502.
- Ponomarev G.V., Dambinova S.A., Skoromets A.A. Neurotoxicity in spinal cord impairments. In: *Acute brain impairment: scientific discoveries and translational research*. Ed. by P.V. Peplow, S.A. Dambinova, T.A. Gennarelli, B. Martinez. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2018. Pp. 198–214.

Благодарность. Авторы выражают особую благодарность к.б.н. Галине Александровне Изыкиной за помощь в проведении исследования.
Acknowledgment. The authors express gratitude to Galina Aleksandrovna Izykenova, Ph.D., for her help in conducting the study.

Вклад авторов

Г.В. Пономарев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 С.А. Дамбинова, А.А. Скоромец: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
 Т.А. Скоромец: анализ полученных данных.

Authors' contributions

G.V. Ponomarev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications on the article's theme, discussion of clinical cases, article writing;
 S.A. Dambinova, A.A. Skoromets: developing the research design, analysis of the obtained data;
 T.A. Skoromets: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.В. Пономарев / G.V. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0002-6219-8855>
 С.А. Дамбинова / S.A. Dambinova: <https://orcid.org/0000-0003-4411-5726>
 А.А. Скоромец / A.A. Skoromets: <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России (протокол № 6 от 30.10.2015).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (meeting record No. 6 from 30.10.2015).

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 07.05.2020. **Принята к публикации:** 20.03.2020.

Article submitted: 07.05.2020. **Accepted for publication:** 20.03.2020.