



А. В. ДЕМЧЕНКО

Запорізький державний медичний університет,
ННМЦ «Університетська клініка»

Визначення рівня антитіл до NR₂-субодиниці NMDA-рецепторів у хворих на хронічну ішемію мозку

Мета — вивчити рівень антитіл до NR₂-пептиду у хворих на хронічну ішемію мозку (ХІМ) залежно від стадії дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ), ступеня вираження когнітивних порушень та структурних змін головного мозку.

Матеріали і методи. Обстежено 80 пацієнтів з ХІМ та 10 здорових осіб без ознак цереброваскулярного захворювання з використанням клініко-нейропсихологічних, лабораторних та інструментальних методів. У сироватці крові визначали рівень антитіл до NR₂-пептиду методом імуноферментного аналізу.

Результати. Встановлено підвищення рівня сироваткових антитіл до NR₂-пептиду у хворих на ДЕ. Вміст нейромаркера у пацієнтів з ДЕ II і III стадії вірогідно ($p < 0,01$) відрізнявся від показників контрольної групи. У міру прогресування ДЕ (від I до II стадії) відзначено достовірне ($p < 0,05$) зростання рівня антитіл до NR₂-пептиду, при ДЕ III стадії — його зменшення порівняно з показниками при ДЕ II стадії. Відзначено перевищення порогового значення (понад 2 нг/мл) вмісту антитіл до NR₂-пептиду в 58,33% пацієнтів з ДЕ I стадії, у 82,14% — з ДЕ II стадії та у 82,14% — з ДЕ III стадії. Рівень антитіл до NR₂-пептиду в пацієнтів з легкими когнітивними розладами становив 3,31 нг/мл (2,23—4,35 нг/мл), з помірними — 3,14 нг/мл (2,15—5,84 нг/мл). Встановлено обернено пропорційний зв'язок між цим показником та показниками батареї тестів на лобну дисфункцію ($r = -0,24$; $p = 0,03$). Виявлено достовірне підвищення рівня антитіл до NR₂-пептиду у хворих з поєднанням вогнищового ураження білої речовини мозку і розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи головного мозку порівняно з пацієнтами лише з розширенням лікворовмісних просторів та хворими з вогнищами лейкоареозу.

Висновки. Рівень антитіл до NR₂-пептиду є об'єктивним критерієм ХІМ. Його визначення дає змогу своєчасно виявити цереброваскулярне захворювання.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, антитіла до NR₂-пептиду, когнітивні порушення, нейровізуалізаційні зміни.

Дослідження останніх років розширили уявлення про метаболічні аспекти ішемії мозку, при якій виникає каскад біохімічних та імунологічних процесів. Тривалий вплив глутамату на нейрон, або гіперстимуляція глутаматних рецепторів мембрани нейрона, призводить до ексайтотоксичності, що спричиняє пошкодження, некроз та апоптоз нейронів [12] при багатьох неврологічних порушеннях, зокрема при цереброваскулярних або нейродегенеративних захворюваннях. Цей патогенетичний механізм реалізується через глутамат-кальцієвий каскад: надлишкове вивільнення глутамату із закінчень ішемізованих нейронів у міжклітинний простір і синаптич-

ну щілину призводить до активації та альтерації NMDA (N-methyl-D-aspartic acid)-рецепторів глутамату. Внаслідок активації цих рецепторів збільшується надходження іонів Ca²⁺ у клітину, відбувається стимуляція протеаз і запускаються механізми некрозу та апоптозу нейронів [3, 15]. Протягом гострої фази інсульту в ядрі ішемії гіперстимуляція NMDA-рецепторів спричиняє некроз нейронів. У зоні пенумбри апоптотичні процеси, індуковані помірною активацією NMDA-рецепторів, призводять до виникнення оксидантного стресу. Схожий механізм порушень виявлено при багатьох нейродегенеративних захворюваннях з повільним розвитком [16].

NMDA-рецептори — основні збудливі нейрорецептори, які регулюють електричну активність ней-

© А. В. Демченко, 2015

ронів. Вони розташовані на поверхні епітелію мікросудин, які формують гематоенцефалічний бар'єр, і беруть участь у регуляції функції мікросудин. Виявлення впливу NMDA-рецепторів на функціонування церебральних судин наблизило до розуміння механізмів розвитку інсульту [6]. Деградація NMDA-рецепторів унаслідок процесів нейротоксичності спричиняє ішемічне ушкодження мозку та свідчить про ступінь ураження церебральних судин [11]. На ранніх стадіях ішемії емболічні процеси у дрібних мозкових судинах активують серинові протеази, які розрізають мембранні «петлі» NMDA-рецепторів, розташовані на поверхні синаптичної мембрани [14]. Утворені пептидні фрагменти рецептора (NR₂-пептид) потрапляють у кровоплин крізь ушкоджений гематоенцефалічний бар'єр і спричиняють реакцію імунної системи з утворенням специфічних NR₂-антитіл [3, 10, 11, 13].

Відомо, що ураження глутаматергічних нейронів при ішемії призводить до накопичення антитіл до глутаматних рецепторів NMDA-типу, рівень яких є критерієм ішемізації мозкової тканини [2, 7, 11]. Виявлено пряму кореляцію між рівнем антитіл до NMDA-рецепторів та стадією перебігу хронічної цереброваскулярної недостатності [7], а також підвищення кількості антитіл до NR₂-пептиду у сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу III стадії з наслідками інфаркту мозку [1].

З огляду на роль реакцій глутаматно-кальцієвого каскаду та зміни структури NMDA-рецепторів в патогенезі церебральної ішемії перспективним є метод визначення рівня антитіл до NR₂-субодиниці NMDA-рецептора як маркера ішемії мозку. У низці досліджень доведено клінічне значення визначення NR₂-антитіл, зокрема у гострий період інсульту, при есенціальній артеріальній гіпертензії з наслідками інфаркту мозку, після хірургічних втручань з приводу патології внутрішніх сонних артерій та кардіохірургічного лікування [1, 5, 6, 9, 17].

Патогенетичні аспекти прогресування хронічної ішемії мозку (ХІМ), а також особливості нейроімунних реакцій у хворих з різними стадіями дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) недостатньо вивчено.

Мета роботи — вивчити рівень антитіл до NR₂-пептиду у хворих на хронічну ішемію мозку залежно від стадії дисциркуляторної енцефалопатії, ступеня вираження когнітивних порушень та структурних змін головного мозку.

Матеріали і методи

Обстежено 80 (47 жінок та 33 чоловіки) пацієнтів з ХІМ (основна група). Етіологічними чинниками захворювання були атеросклероз церебральних судин (у 10%) та його поєднання з артеріальною гіпертензією (у 90%). Середній вік пацієнтів — 55,0 року (50,0—59,5 року). Діагноз встановлювали відповідно до класифікації судинних уражень головного мозку Міжнародної класифікації хвороб Х перегляду та підтверджували даними інструмен-

тального і лабораторного обстеження (комп'ютерна (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, дуплексне сканування брахіоцефальних судин, обстеження очного дна, визначення ліпідного профілю, коагулограма).

Серед пацієнтів основної групи ДЕ I стадії діагностовано у 24, ДЕ II стадії — у 28, ДЕ III стадії внаслідок інфаркту мозку — у 28 осіб.

До контрольної групи залучено 10 клінічно здорових осіб (6 жінок та 4 чоловіків) без ознак цереброваскулярного захворювання. Середній вік — 55 років (45,0—60,0 року).

Групи за співвідношенням статей та віком були порівнянні.

Проведено нейропсихологічне тестування хворих на ДЕ за допомогою короткої шкали оцінки вищих психічних функцій (Mini Mental State Examination (MMSE)), батареї тестів на лобну дисфункцію (БТЛД), Монреальської шкали когнітивної оцінки (МОСА), тесту малювання годинника. Виявлено легкі (41,25%) та помірні (53,75%) когнітивні порушення. Лише у 5,0% осіб когнітивні функції були збережені.

Зразки крові для імуноферментного аналізу брали з ліктьової вени натще. Сироватку крові відділяли методом центрифугування і негайно заморожували за температури мінус 70 °С до проведення аналізу.

Визначення антитіл до NMDA-рецепторів здійснювали у Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи GoldDotNR₂ Antibodytest (Biotech, Inc., США).

Структурні зміни головного мозку у хворих на ДЕ вивчали за допомогою КТ, виконаної на спіральному комп'ютерному томографі Somatom Spirit (Siemens), та МРТ, виконаної на апараті HitachiAiris-Mate (Hitachi Medical Corp., Японія). При аналізі враховували наявність та ступінь розширення субарахноїдальних просторів і бічних шлуночків, ступінь вираження та локалізацію лейкоареозу, наявність постішемічних вогнищ, їх локалізацію і розмір.

Результати дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica (StatSoftInc., США), а також Microsoft Excel. Статистичну обробку проводили із застосуванням U-критерію Манна—Уїтні. Результати наведено у вигляді медіани значень та 25—75% міжквартильного інтервалу (Me (Q1—Q3)). Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою критерію Спірмена. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Підтверджено факт підвищення рівня антитіл у сироватці хворих на ХІМ з різними стадіями ДЕ (табл. 1). Рівень досліджуваного нейромаркера у пацієнтів з ДЕ II—III стадії вірогідно ($p < 0,01$) від-

Т а б л и ц я 1
Рівень антитіл до NR₂-пептиду в сироватці крові обстежених осіб

Групи	Антитіла до NR ₂ -пептиду, нг/мл
Основна (n = 80)	3,09 (2,06—4,57)*
ДЕ I стадії (n = 24)	2,56 (1,56—4,12)
ДЕ II стадії (n = 28)	3,53 (2,27—6,08)*#
ДЕ III стадії (n = 28)	3,09 (2,50—5,17)*
Контрольна (n = 10)	1,62 (1,31—2,82)

* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p < 0,01$).

Різниця щодо пацієнтів з ДЕ I стадії статистично значуща ($p < 0,05$).

різнявся від показника контрольної групи. У міру прогресування стадії ДЕ (від I до II) відзначено достовірне ($p < 0,05$) зростання вмісту антитіл. Цей показник був достовірно меншим у пацієнтів з ДЕ III стадії порівняно з показником хворих на ДЕ II стадії, але більшим порівняно з хворими на ДЕ I стадії і здоровими особами. Г. А. Хунтєєв та С. А. Дамбинова [7] встановили зниження вмісту нейромаркера у хворих на ДЕ III стадії навіть нижче за показник здорових осіб.

Установлено перевищення порогового значення (понад 2 нг/мл) рівня антитіл до NR₂-пептиду в 58,33 % пацієнтів з ДЕ I стадії, у 82,14 % — з ДЕ II стадії та у 82,14 % з ДЕ III стадії.

У нашому дослідженні не виявлено вірогідної залежності рівня антитіл до NR₂-пептиду від статі та віку пацієнтів. Так, цей показник у чоловіків становив 3,28 нг/мл (2,28—6,66 нг/мл), у жінок — 2,9 нг/мл (1,94—4,35 нг/мл); в осіб віком до 45 років — 3,03 нг/мл (1,40—3,31 нг/мл), 45—59 років — 3,28 нг/мл (1,99—4,75 нг/мл), понад 60 років — 2,87 нг/мл (2,47—6,49 нг/мл).

Не виявлено кореляції між рівнем антитіл до NR₂-пептиду та ступенем вираження когнітивних порушень, оцінених за шкалами MMSE, МОСА і тестом малювання годинника. При кореляційному аналізі встановлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем антитіл до NR₂-пептиду та показниками БТЛД ($r = -0,24$, $p = 0,03$). Цей факт підтверджує те, що провідну роль у формуванні когні-

тивної недостатності при ДЕ відіграє «феномен роз'єднання» — порушення зв'язку лобних часток головного мозку та субкортикальних утворень унаслідок ураження глибинних структур білої речовини головного мозку та базальних гангліїв [8]. Так, вміст антитіл до NR₂-пептиду у пацієнтів з легкими когнітивними розладами становив 3,31 нг/мл (2,23—4,35 нг/мл), з помірними — 3,14 нг/мл (2,15—5,84 нг/мл). Наявність помірних когнітивних порушень у більшості (82,1 %) пацієнтів з ДЕ III стадії пояснює нижчий вміст досліджуваного нейромаркера у цих хворих.

Відомо, що ХІМ призводить до зміни щільності білої речовини головного мозку з формуванням вогнищ лейкоареозу. Дифузні зміни білої речовини спричиняють роз'єднання коркових та підкоркових церебральних структур, що зумовлює появу характерної клінічної картини ДЕ з наявністю емоційно-афективних, когнітивних та інших неврологічних розладів. Крім того, ішемічні зміни білої речовини призводять до вторинної церебральної атрофії. Остання, як і лейкоареоз, більш виражена у передніх відділах мозку [4, 18]. Важливу роль у розвитку та прогресуванні ДЕ відіграють гострі порушення мозкового кровообігу з утворенням постішемічних кіст [19].

При зіставленні результатів нейровізуалізаційного та імунологічного досліджень виявлено достовірне підвищення вмісту антитіл до NR₂-пептиду у хворих з поєднанням вогнищового ураження білої речовини мозку та розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи головного мозку порівняно з пацієнтами лише з розширенням лікворовмісних просторів та хворими з вогнищами лейкоареозу (табл. 2).

Відзначено тенденцію до підвищення рівня антитіл до NR₂-пептиду у хворих з постішемічними кістами порівняно з пацієнтами з вогнищами лейкоареозу. У 16,3 % обстежених пацієнтів структурних уражень головного мозку не було.

Висновки

Рівень антитіл до NR₂-пептиду є об'єктивним критерієм хронічної ішемії мозку. При дисциркуляторній енцефалопатії I та II стадії спостерігається

Т а б л и ц я 2
Вміст антитіл до NR₂-пептиду у хворих на ДЕ залежно від структурних змін головного мозку

Нейровізуалізаційні зміни	Антитіла до NR ₂ -пептиду, нг/мл
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n = 11)	2,79 (1,57—4,16)
Вогнища лейкоареозу (n = 17)	2,62 (2,13—3,37)*
Постішемічні кісти (n = 10)	3,24 (2,7—4,12)**
Поєднання вогнищового ураження білої речовини мозку і розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n = 29)	3,98 (2,89—7,83)

Різниця щодо пацієнтів з поєднанням вогнищового ураження білої речовини мозку і розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи статистично значуща: * $p = 0,017$; ** $p = 0,02$.

збільшення вмісту антитіл до NR₂-пептиду, що свідчить про залучення глутаматних рецепторів у патологічний процес вже на ранніх стадіях хронічної ішемії мозку. У міру прогресування дисциркуляторної енцефалопатії (від I до II стадії) відбувається підвищення рівня цього нейромаркера, що свідчить про подальшу дефрагментацію NMDA-комплексу при надлишковій стимуляції його глутаматом в умовах церебральної ішемії. При дисциркуляторній енцефалопатії III стадії відзначено зменшення вмісту антитіл до NR₂-пептиду порівняно з показни-

ками при дисциркуляторній енцефалопатії II стадії, що свідчить про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму при подальшому прогресуванні хронічної ішемії мозку.

Визначення антитіл до NR₂-пептиду дає змогу своєчасно виявити хронічну ішемію мозку та спрогнозувати прогресування захворювання.

Подальший розвиток досліджень у цьому напрямі дасть змогу визначити стратегію ефективної нейропротективної терапії при хронічній ішемії мозку.

Література

1. Визир В. А., Волошина И. Н. Прогностическая значимость элевации нейроиммунных маркеров у больных с эссенциальной артериальной гипертензией и последствиями инфаркта мозга // Таврич. мед.-биол. вестн. — 2012. — Т. 15, № 4 (60). — С. 85—90.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Изынекова Г. А., Алексеев А. А. Изучение уровня аутоантител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови у больных в остром периоде ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1996. — № 5. — С. 68.
3. Дамбинова С. А., Скоромец А. А., Скоромец А. П. Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика). — СПб.: Коста, 2013. — 336 с.
4. Дамулин И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение: Метод. рекомендации. — М., 2005. — 43 с.
5. Очколяс В. Н., Сокуренок Г. Ю. Оценка выраженности церебральной ишемии после хирургического лечения патологии внутренних сонных артерий с помощью определения уровня аутоантител к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата // Новости хирургии. — 2014. — Т. 2, № 2. — С. 171—178.
6. Скоромец А. А., Дамбинова С. А., Гранстрем О. К. и др. Фундаментальная значимость новых биомаркеров ишемии мозга // Мед. академ. журн. — 2009. — Т. 9, № 4. — С. 107—112.
7. Хунтеев Г. А., Дамбинова С. А. Прогностическая и практическая значимость определения уровня аутоантител к NMDA-типу глутаматных рецепторов в диагностике хронических расстройств мозгового кровообращения // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2001. — № 11. — С. 44—47.
8. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. — 2006. — Т. 11, прил. 1. — С. 4—12.
9. Bokesch P. M., Izykenova G. A., Justice J. B. et al. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients // Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 1432—1436.
10. Dambinova S. A. Biomarkers for transient ischemic attack (TIA) and ischemic stroke // Clin. Lab. Int. — 2008. — Vol. 32, N 7. — P. 7—10.
11. 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.
12. Dávalos A., Castillo J, Serena J, Noya M. Duration of glutamate release after acute ischemic stroke // Stroke. — 1997. — N 28 (4). — P. 708—710.
13. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, N 7. — P. e42362.
14. Gingrich M. D., Traynelis S. F. Serine proteases and brain damage — is there a link? // Trends Neurosci. — 2000. — Vol. 23. — P. 399—407.
15. Hassel B., Dingledine R. Glutamate and glutamate receptors // Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology / S. T. Brady et al. — 8th ed. — Academic Press, 2012. — 1096 p.
16. Muresanu D. F. Neuroprotection and neuroplastic — the integrated approach and prospects // J. Neurol. Sci. — 2007. — Vol. 257. — P. 38—43.
17. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events // J. Neurol. Sci. — 2011. — Vol. 300, N 1—2. — P. 97—102.
18. Pantoni L. Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis // Stroke. — 2008. — N 39. — P. 1401—1403.
19. Vermeer S. E., Longstreth W. T., Koudstaal P. J. Silent brain infarcts: a systematic review // Lancet Neurology. — 2007. — Vol. 6, N 7. — P. 611—619.

А. В. ДЕМЧЕНКО

Запорожский государственный медицинский университет,
УНМЦ «Университетская клиника»

Определение уровня антител к NR₂-субъединице NMDA-рецепторов у больных хронической ишемией мозга

Цель — изучить уровень антител к NR₂-пептиду у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), выраженности когнитивных нарушений и структурных изменений головного мозга.

Материалы и методы. Обследовано 80 пациентов с ХИМ и 10 здоровых лиц без признаков цереброваскулярного заболевания с использованием клинико-нейропсихологических, лабораторных, инструментальных методов. В сыворотке крови определяли уровень антител к NR₂-пептиду методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Выявлено повышение уровня сывороточных антител к NR₂-пептиду у больных ДЭ. Содержание нейромаркера у пациентов с ДЭ II и III стадии достоверно ($p < 0,01$) отличалось от показателя контрольной группы. По мере прогрессирования ДЭ (от I ко II стадии) отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение уровня антител к NR₂-пептиду, при ДЭ III стадии — его снижение по сравнению с показателями при ДЭ II стадии. Выявлено превышение порогового значения (свыше 2 нг/мл) содержания антител к NR₂-пептиду у 58,33% пациентов с ДЭ I стадии, у 82,14% — с ДЭ II стадии и у 82,14% с ДЭ III стадии. Уровень антител к NR₂-пептиду у пациентов с легкими когнитивными нарушениями составил 3,31 нг/мл (2,23—4,35 нг/мл), с умеренными — 3,14 нг/мл (2,15—5,84 нг/мл). Установлена обратно пропорциональная связь между этим показателем и показателями батареи тестов на лобную дисфункцию ($r = -0,24$, $p = 0,03$). Выявлено достоверное повышение уровня антител к NR₂-пептиду у больных с сочетанием очагового поражения белого вещества мозга и расширения субарахноидальных пространств и/или желудочковой системы головного мозга по сравнению с пациентами только с расширением ликворосодержащих пространств и больными с очагами лейкоареоза.

Выводы. Уровень антител к NR₂-пептиду является объективным критерием ХИМ. Его определение позволяет своевременно выявить цереброваскулярное заболевание.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, антитела к NR₂-пептиду, когнитивные нарушения, нейровизуализационные изменения.

A. V. DEMCHENKO

Zaporizhzhya State Medical University,
Teaching and Research Medical Center «University Hospital»

Determination of antibodies level to subunit NR₂ of NMDA-receptors among patients with chronic cerebral ischemia

Objective — to study the level of antibodies to NR₂-peptide among the patients with chronic cerebral ischemia (CCI) according to the stage of discirculatory encephalopathy (DE), intensity of cognitive impairment and structural changes in brain.

Methods and subjects. 80 patients with CCI and 10 healthy persons without any signs of cerebrovascular disease have been examined. Clinical assessment employed using validated clinical and neuropsychological, laboratory, instrumental and static methods of investigation. The level of antibodies to NR₂-peptide using immune-enzyme analysis has been determined in a serum of examined patients.

Results. The increase of serum antibodies level to NR₂-peptide among patients with DE of different stages has been determined. Reliably ($p < 0,01$) the neuromarker content in patients with II and III DE stages differed from the control group indexes. As far as DE stages advanced (from the I to the II stage), the reliable ($p < 0,05$) increase of antibodies level to NR₂-peptide has been observed. Among the patients with III DE stage the decrease of this factor has been observed in comparison with the factors DE of II stage. The excess of threshold value (more than 2 ng/ml) of antibodies content to NR₂-peptide is determined among 58.33% of patients with DE of the I stage, 82.14% — DE of the II stage and 82.14% among patients with DE of the III stage. Antibodies content to NR₂-peptide among patients with slight cognitive impairments was 3.31 (2.23—4.35) ng/ml, mild cognitive impairment — 3.14 (2.15—5.84) ng/ml. Inversely correlation bond between level of antibodies to NR₂-peptide and frontal dysfunction test battery indexes ($r = -0,24$ ($p = 0,03$)) has been established. Significant increase of antibodies level to NR₂-peptide has been determined among patients with combined focal lesion of white substance and enlargement of subarachnoid spaces and/or cerebral sinus system in comparison with patients with only enlargement of liquor contenting spaces and patients with leukoarciosis focuses.

Conclusions. Level of antibodies to NR₂-peptide is an objective criterion of CCI and its determination allows to provide temporary laboratory life-time diagnostics for cerebrovascular disease.

Key words: chronic cerebral ischemia, antibodies to NR₂-peptide, cognitive impairment, neurovisualizational changes.