

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БЕЛКА S100B ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Н. В. Белобородова, И. Б. Дмитриева, Е. А. Черневская

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Diagnostic Value of S100B Protein in Critical Conditions

N. V. Beloborodova, I. B. Dmitriyeva, E. A. Chernevskaya

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Обзор посвящен возможности количественной оценки степени повреждений мозга путем измерения уровня белка S100B в различных биологических жидкостях. Приводятся данные по изменению концентрации данного протеина у разных категорий больных, в том числе — находящихся в критическом состоянии. **Ключевые слова:** S100B, лабораторная диагностика критических состояний, биомаркеры, перинатальные повреждения головного мозга.

The review deals with possibilities for the quantitative assessment of the degree of brain injury, by measuring the level of S100B protein in various biological fluids. Data are given on changes in the concentration of this protein in different categories of patients, including those who are critically ill. **Key words:** S100B protein, laboratory diagnosis of critical conditions, biomarkers, perinatal brain lesions.

Медицина критических состояний нуждается в прямых лабораторных индикаторах повреждения клеток нервной системы, опережающих клинические и радиологические методы оценки. Возможность количественной оценки степени повреждений мозга путем измерения уровня белка S100B в различных биологических жидкостях (ликвор, кровь, амниотическая жидкость, моча, слюна), является чрезвычайно привлекательной, особенно — у новорожденных высокого риска с перинатальными повреждениями головного мозга. Как будет показано ниже, концентрация белка S100B в различных биологических жидкостях достоверно коррелирует со степенью повреждения мозга. Можно утверждать, что белок S100B удовлетворяет основным критериям маркера повреждения головного мозга в перинатальной медицине, что подтверждается следующими фактами:

- благодаря современным технологиям, S100B легко измерить количественно, используя минимальный объем исследуемого образца;

- S100B обнаруживается во многих биологических жидкостях, с хорошей воспроизводимостью результатов;

- по данным многочисленных исследований, S100B известен в качестве раннего лабораторного признака мозговых повреждений различного генеза.

Фракция глиальных белков мозга, продуцирующихся главным образом астроцитами, была открыта в 1965 году и названа S100 [1]. Название «S100» связано со способностью белка растворяться в 100% растворе сульфата аммония при pH 7,2. Церебральный S100 представляет собой комбинацию двух тесно связанных белков семейства: S100A1 (S100 α) и S100B (S100 β). В настоящее время, по крайней мере, 20 белков отнесено к семейству S100 — это внутриклеточные кальций-сенсорные и кальций-связывающие белки с молекулярным весом 10–12 килодальтон. Для некоторых членов семейства S100 показана возможность связывания с ионами цинка и меди, что косвенно указывает на участие в регуляции их биологической

активности не только кальция. Чаще всего в пределах клетки белки S100 существуют как димеры (гомодимеры). Основная часть белков S100 (до 85–90% от общего содержания в нервной ткани) сосредоточена в астроцитах; 10–15% расположены в нейронах, минимальное их количество определяется в олигодендрокитах. Белки S100 синтезируются глиальными клетками, а затем транспортируются в нейроны.

Благодаря способности к регуляции активности ряда белков, S100A1 и S100B вовлечены в трансдукцию сигналов, контролирующую активность ферментов энергетического обмена в клетках мозга [2], кальциевый гомеостаз [3], клеточный цикл, функции цитоскелета, транскрипцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, их подвижность, секреторные процессы, структурную организацию биомембран [4]. Таким образом, различные изоформы и конформеры белков S100 представляют наиболее универсальные из известных макромолекул, которые участвуют в регуляции практически всех основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с обеспечением механизмов восприятия и интеграции поступающей в нервную систему информации, принимают участие в ответе генов раннего реагирования, в реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты [5].

Для некоторых членов семейства белков S100 характерна способность секретироваться внеклеточно и проявлять свойства цитокинов. Предполагают, что биологическая роль S100B, секретируемого астроцитами, различна: в физиологических (наномолярных) концентрациях преобладает нейротрофический эффект в период развития или нервной регенерации, а в высоких (микромолярных) концентрациях — возможно проявление нейротоксических эффектов, вплоть до участия в патофизиологии нейродегенеративных заболеваний [6, 7]. Последнее может быть связано с тем, что S100B закодирован на длинном плече 21-й хромосомы (21q22.3), которая, как известно, вовлечена в транслокацию, вызывающую синдром Дауна [8].

Интересно, что внимание большинства исследований фокусируется на роли S100B по отношению к нервной системе, в то время как влияние этого белка во внеклеточном пространстве на остальные системы организма остается малоизученным [6]. Повышение концентрации S100B в сыворотке крови и

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Черневская Екатерина Александровна
E-mail: chea05@inbox.ru

Сводная таблица концентраций S100B (мкг/л) в различных биологических жидкостях в норме и при различных патологиях у новорожденных [данные приведены в виде медианы и интерквартильного размаха 5–95%]

Группа	S100B, мкг/л	Ссылка
СМЖ		
Недоношенные новорожденные	0,82 (0,39–1,09)	[18]
Асфиксия	2,0 (0,25–66,3)	[17]
ВЖК	9,85 (2,19–36,0)	[18]
Пуповинная кровь		
Доношенные новорожденные	0,8 (0,7–1,0)	[25]
Недоношенные новорожденные	1,12 (0,50–2,75)	[26]
Асфиксия	2,5 (1,1–3,7)	[25]
Задержка внутриутробного развития (ЗВУР)	2,4 (0,26–5,0)	[26]
Периферическая кровь		
Доношенные новорожденные	1,2 (1,1–1,5)	[25]
Доношенные новорожденные	0,68 (0,30–1,20)	[24]
Недоношенные новорожденные	0,83 (0,20–1,90)	[12]
Асфиксия	3,1 (1,3–23,1)	[25]
Асфиксия и внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК)	1,87 (0,65–3,0)	[24]
ВЖК	1,84 (0,65–5,0)	[12]
Моча		
Доношенные новорожденные	0,18 (0,12–0,41)	[26]
Недоношенные новорожденные	0,49 (0,20–2,0)	[27]
ВЖК	2,51 (1,0–4,0)	[27]

спинно-мозговой жидкости (СМЖ) при острых нарушениях мозгового кровообращения обусловлено активацией микроглии [9, 10]. Было показано, что на ранней стадии ишемического инсульта микроглиальные клетки в перинфарктной зоне экспрессируют белки семейства S100B и активно пролиферируют, причем белки экспрессируются не более трех дней после инсульта. Это говорит о том, что активация постоянной популяции микроглии является ранним ответом мозговой ткани на ишемию. Продemonстрирована корреляция между содержанием общей фракции белка, размерами зоны ишемии и клиническим исходом инсульта [11].

Белок S100B в перинатологии

Известно, что перинатальная гипоксия инициирует процессы, приводящие к повышению проницаемости клеточных мембран, гибели нейронов и глиальных клеток в результате некроза и/или апоптоза, нарушению целостности структуры гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), попаданию в системный кровоток мозговых антигенов, стимулирующих иммунную систему на выработку аутомозговых антител. Тест S-100 можно использовать для прогноза перинатальных гипоксических поражений мозга у новорожденных различного гестационного возраста. Было показано, что у детей 48–72 часов жизни с тяжелым поражением ЦНС повышение уровня белка S-100 является прогностически неблагоприятным [12]. По материалам исследования, проведенного у 60-и детей с гестационным возрастом от 25 до 42 недель, было выявлено следующее: у всех детей наблюдалось значительное увеличение его концентрации в первые 48 часов жизни, а затем наблюдалось его постепенное снижение. Более высокие уровни белка S100B наблюдались у детей, рожденных на 25–31-й неделе гестации, что исследователи связывают с функциональной незрелостью головного мозга [13].

Белок S100B в спинно-мозговой жидкости (СМЖ). Впервые роль S100B как маркера повреждения ткани головного мозга была доказана при исследовании ликвора [14]. Позднее в нескольких исследованиях, сначала у взрослых, а позже и у детей, обнаружены высокие концентрации белка при травмах головного мозга, опухолях мозга, нейродегенеративных заболеваниях, цереброваскулярных болезнях [15]. Факт, что S100B быстро повышается в СМЖ после повреждения ткани головного мозга, например, при травматическом или очаговом ишемическом инсульте, был также подтвержден в эксперименте на животных [16]. В перинатологии мониторинг уровня S100B в

СМЖ использовали в качестве критерия эффективности терапии младенцев с перинатальной асфиксией и постгеморрагическим повреждением головного мозга (после ВЖК) во время операции на сердце [17, 18] (см. таблицу). В этой работе концентрации S100B коррелировали с объемом повреждений головного мозга, с долгосрочным прогнозом, с неврологическим ухудшением в годовалом возрасте или с летальным исходом.

Измерения концентрации S100B в СМЖ также использовали в качестве инструмента скрининга больных с неблагоприятным прогнозом в ходе неврологического обследования. Важно отметить, что при этом следует учитывать не только возрастные нормы по S100B, но и место пункции при заборе ликвора, из-за градиента концентрации S100B, который уменьшается в направлении от желудочковой к поясничной СМЖ (в отличие от белков крови) [19].

Белок S100B в сыворотке крови. Начиная с первых работ по определению S100 в СМЖ, внимание исследователей направлено на подтверждение диагностической значимости определения данного маркера в сыворотке. Было показано, что высокие концентрации сывороточного S100B наблюдались при травматическом повреждении головного мозга [20]. Подобные результаты были также получены на крысах после контролируемого воздействия на кору головного мозга [4]. Тем не менее, высокие концентрации S100B в сыворотке крови обнаруживались также при отсутствии травмы головы, что связывают с выделением белка из жировой ткани, где он находится в высоких концентрациях [21]. Например, торакотомия при операции на открытом сердце может вызывать выброс S100B в результате повреждения жировой ткани, а не только — ишемии — реперфузии головного мозга [22]. Возможно, что рутинные измерения уровня S100B в режиме планового мониторинга могут иметь большее прогностическое значение, чем экстренные измерения.

Первые исследования уровня биомаркера S100B выполнялись у взрослых, позднее у детей [23], в том числе — у новорожденных. В перинатальном периоде информативность маркера, который в состоянии указать на наличие и определить степень мозговых повреждений, особенно важна из-за высокой летальности и частоты осложнений у новорожденных группы риска. Использование в качестве маркера белка, являющегося непосредственно фракцией белков головного мозга, открывает возможности для прямой и ранней диагностики повреждений головного мозга, до проявления клинических и радиологических признаков. Действительно, увеличение концентрации S100B в крови регистрировалось за 48–72 часов до любых клинических

ких, лабораторных или ультразвуковых признаков внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) у недоношенных младенцев [12] или гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у доношенных новорожденных (см. таблицу) [24, 25].

Белок S100B в пуповинной крови. В исследовании Nagdyman и др. [25] приведены данные о том, что у доношенных новорожденных с родовой асфиксией и ГИЭ концентрации белка S100B были значительно выше нормы (диапазон 1,1–3,7 мкг/л) уже в пуповинной крови (!). Авторы измеряли S100B в динамике в периферической крови и продемонстрировали, что пиковая концентрация белка S100B наблюдалась через 6 часов после рождения (диапазон 2,5–52,3 мкг/л), его высокий уровень соответствовал тяжести ГИЭ, а пропорциональное уменьшение S100B отмечалось через 24 часа (диапазон 1,2–9,0 мкг/л). Положительная прогностическая ценность S100B для ГИЭ с точкой отсечения (cut-off) равной 8,5 мкг/л в срок 2 часа после рождения была 71%, и отрицательная прогностическая ценность составляла 90%, с чувствительностью — 71%, и специфичностью — 90% [25]. Концентрация S100B в крови коррелировала также с увеличением цереброваскулярного сопротивления, а также со степенью ВЖК как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных с асфиксией [24]. У доношенных новорожденных с асфиксией раннее увеличение концентрации S100B является прогностическим признаком ГИЭ с последующими неблагоприятными неврологическими исходами [25].

У новорожденных с ВПС, подвергшихся оперативному вмешательству на открытом сердце, увеличение S100B в крови также свидетельствовало о повреждении мозга в результате ишемии — реперфузии тканей [20, 28]. Белок S100B использовался как критерий прогноза/риска возникновения мозговых осложнений у доношенных и недоношенных новорожденных на ЭКМО при РДС [28, 29]. Показана необходимость измерения S100B в III триместре у беременных с факторами высокого риска, при угрозе формирования задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР), поскольку повышение S100B своевременно свидетельствовало о гипоксии ткани головного мозга вследствие уменьшения фетоплацентарной перфузии [16, 23]. В частности, концентрации S100B были выше (3,6–1,44 мкг/л) у плодов с ЗВУР с перераспределением фетоплацентарного кровотока, и коррелировали со степенью ухудшения церебральной гемодинамики, о чем свидетельствовали изменения в средней мозговой артерии при ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга, тогда как у плодов со ЗВУР, но без нарушений мозгового кровотока концентрации S100B были существенно ниже (1,7–1,25 мкг/л), и были сопоставимы со здоровыми плодами (1,12–0,74 мкг/л) [29]. При этих патологических условиях, признаки ишемии головного мозга, выявляемые при эхографии [30], также коррелировали с высокой концентрацией S100B у беременных в III триместре [31]. Измерения концентрации S100B в пуповинной крови использовали также для оценки эффекта вазодилатационной терапии с назначением оксида азота при ЗВУР плода [32].

Несмотря на рост числа исследований и интереса к ним, в настоящее время недостаточно данных о корреляции белка S100B с клинической симптоматикой, анамнезом, заболеваниями матери (гипертония, инсулинозависимый диабет, коагулопатия и др.). Такие данные могут быть полезными для понимания роли S100B в болезнях матери — плода.

Белок S100B в моче. Исследование концентрации белка S100B в моче также является перспективным, особенно с позиций минимизации инвазивных процедур для новорожденных при длительном мониторинге повреждений головного мозга у больных. Это особенно важно у недоношенных младенцев, поскольку частый забор крови может вызвать у них анемию [27]. Значимость частых измерений концентрации S100B подтверждается данными по кинетике белка, время полужизни которого 1 час, элиминируется S100B главным образом, почками [33]. С этой точки зрения, моча — «идеальный кандидат» в качестве объекта исследования. Первая работа показала присутствие S100B в моче здоровых доношенных и недоношенных новорожденных и его корреляцию с гестационным возрастом

(см. таблицу) [26, 34]. Подобные исследования с определением уровня S100B в моче [27] были впоследствии выполнены у доношенных и недоношенных новорожденных при повреждениях мозга [12, 20, 24]. Показано, что концентрации S100B в моче при рождении были значительно выше у тех недоношенных новорожденных (2,51±0,79 мкг/л), у кого впоследствии зарегистрировано ГИЭ или ВЖК, причем этот показатель регистрировался еще до проявления рутинных клинических, лабораторных и УЗ исследований. Контроль в динамике концентрации S100B в моче показал прогрессивное увеличение концентрации белка с пиком в 72 часа после рождения (10,51±3,21 мкг/л). Положительная прогностическая ценность S100B для ВЖК для cut-off — 0,70 мкг/л в 2 часа после рождения была 80,5 %, отрицательная прогностическая ценность составляла 100 %, чувствительность и специфичность — 100 %.

Дальнейшие исследования концентрации S100B в моче, вероятно, позволят изучать патофизиологию заболеваний мозга менее инвазивным путем, чем при использовании образцов крови и СМЖ.

Белок S100B в амниотической жидкости. Поиск компонента нервной системы, такого как S100B, в амниотической жидкости для дородовой диагностики патологии мозга, был осуществлен еще в 80-х годах. Было показано, что белок присутствовал в амниотической жидкости при спинномозговой грыже [16], а также в случаях внутриутробной смерти, при этом амниотическая жидкость в норме не содержала S100B. В более поздних работах, проведенных с использованием более чувствительного радиоиммунометрического метода (с пределом детекции 0,2 мкг/л против 1,5 мкг/л в более ранних работах), приведены референсные значения S100B, коррелирующие с гестационным возрастом, что позволило авторам обоснованно настаивать на нейротрофической роли белка [26]. Также имеются данные, что повышение концентрации S100B в амниотической жидкости может отражать внутриутробную инфекцию/воспаление, и не всегда связано с неврологическими повреждениями у плода [16, 35].

На сегодняшний день исследования в данном направлении чаще носят научно-дискуссионную направленность и не приобрели клинико-диагностическую ценность.

Белок S100B при повреждении мозга у взрослых больных

Белок S100B может быть обнаружен у взрослых с повреждениями ткани головного мозга разного происхождения, включая травматические повреждения или инсульт. В этом смысле маркер является неспецифическим, односторонне реагируя повышением уровня в ответ на механические, гипоксические, ишемические, биохимические и др. нейротоксические факторы [10]. Поэтому измерение S100 при неврологических нарушениях сравнивают с измерением С-реактивного белка (СРБ) при системном воспалении [36]. Следует учитывать также, что концентрация белка S100 увеличивается с возрастом, причем у мужчин в большей степени, чем у женщин.

Увеличение концентраций S100B после острого ишемического инсульта регистрируется, начиная с 8 часов, и достигает максимума через 2–3 дня [11]. Этот интервал больше, чем после травмы. Концентрация S100B коррелирует с объемом повреждения и неврологическими последствиями инсульта. Повышение S100B после спонтанных субарахноидальных кровоотечений также коррелирует с тяжестью патологии, так уровень выше 0,3 мкг/л ассоциируется с неблагоприятным течением. Травматические повреждения мозга сопровождаются ростом уровня S100B в спинномозговой жидкости и сыворотке [11].

При сопоставлении концентрации S100B с результатами томографии продемонстрирована высокая отрицательная прогностическая ценность теста: отсутствие повреждения по результатам томографии при отрицательном результате S100, составила 99–100%. В то же время, позитивная прогностическая ценность (наличие повреждений мозга на КТ при результатах S100 выше порога) была низкой — всего 9–13%. Чувст-

вительность теста в данной работе составила 96,5–100%, специфичность 30–35% при доверительном интервале 95%. При умеренных травматических повреждениях мозга рост S100A1B и S100B может наблюдаться у 31 и 48% пациентов без заметных признаков когнитивных расстройств. Таким образом, этот показатель нельзя рассматривать как достоверный критерий неврологических исходов [9].

По мнению исследователей, следует осторожно интерпретировать результаты теста на S100B, учитывая возможность влияния изменения целостности гематоэнцефалического барьера. Раннее высвобождение S100 может быть следствием механического выделения при повреждении гематологического барьера или активации экспрессии S100B при SIRS. Потенциально возможны источники синтеза S100B вне головного мозга (хондроциты, адипоциты).

Концентрация S100B значительно повышается в плазме у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Пик концентрации приходится на окончание экстракорпоральной циркуляции, а затем в неосложненных случаях уменьшается [37–39]. Замедление снижения концентрации S100B в послеоперационном периоде говорит о наличии осложнений у данного больного, о повреждении клеток мозга. Рост S100 ($>1,5$ мкг/л) после остановки сердца и последующей реанимации отражает высокий риск тяжелых неврологических осложнений [37]. Раннее определение и контроль уровня S100 позволяют выявить и подтвердить наличие повреждений мозга на ранней стадии, когда возможно успешное лечение [39]. Тест S100B также можно использовать для прогноза неврологических осложнений при обследовании пациентов с остановкой кровообращения. После гипоксического повреждения мозга в результате остановки сердца концентрация S100B достигает пика в интервале 2–24 часа [40], коррелируя с исходом и степенью комы [41].

Таким образом, у взрослых больных оценку концентрации сывороточного S100B можно использовать как предиктор развития неблагоприятных последствий при черепно-мозговых травмах, состояниях после ушибов и сотрясений головного мозга, оценке неврологических нарушений, оценке эффективности проводимой терапии у больных с поражениями нервной системы [42].

Белок S100B при сепсисе

Наряду с изложенным выше, S100B является одним из перспективных маркеров в области инфекционных заболеваний. В работе Nguyen и др. [43] продемонстрировано, что S100B может быть предиктором ранней летальности при сепсисе и септическом шоке. Наиболее высокий уровень S100B отмечен у пациентов, умерших в первые 4 дня, по сравнению с теми, кто выжил или умер позднее. Ниже приведены полученные результаты: медиана уровня S100B у пациентов с сепсисом и септическим шоком спустя 24 часа после поступления в реанимацию составила 1,9 мкг/л vs 0,5 мкг/л vs 0,5 мкг/л, при ранней смерти, поздней смерти и благоприятном исходе соответственно, $p < 0,005$. Медиана уровня S100B спустя 48 часов после поступления в реанимацию составила 2 мкг/л vs 0,5 мкг/л vs 0,5 мкг/л, соответственно, $p < 0,005$. При этом уровень S100B четко коррелировал с тяжелой энцефалопатией и повреждением головного мозга у пациентов с сепсисом и септическим шоком, по сравнению с нейронспецифичной енолазой и оценкой по Шкале ком Глазго [44]. Стоит отметить, что вторичное поражение мозга достаточно частое осложнение сепсиса с частотой встречаемости от 9 до 71%, которое коррелирует с увеличением летальности. Патогенез сепсис-ассоциируемой энцефалопатии включает воспалительные и невоспалительные процессы, при которых активируются эндотелиальные, глиальные клетки и нейроны,

индуцируется проницаемость гемо-энцефалического барьера, развиваются нарушения внутриклеточного метаболизма вплоть до гибели клеток [45–47].

Также показано, что уровни S100B были выше у пациентов с бактериальным менингитом при наличии положительной бактериальной культуры, и при наличии неврологических осложнений. Выявлена положительная корреляция между концентрацией S100B в СМЖ и активацией перекисного окисления липидов, а также между соотношением S100B и степенью тяжести течения менингита [48]. Обнаружена положительная корреляция между сывороточным S100B с общим содержанием тиолов в сыворотке, что предположительно указывает на то, что повреждение астроцитов может увеличивать образование S100B в соответствии с тяжестью окислительного стресса [49, 50]. Точные механизмы, отвечающие за увеличение интрацельного уровня S100B белка при бактериальных менингитах неизвестны. На примере черепно-мозговой травмы показано поэтапное вовлечение систем гомеостаза и усугубление тяжести течения травматической болезни [51]. Определяющим является запуск процессов липопероксидации с накоплением продуктов перекисного окисления липидов и истощением резервов антиоксидантных систем. Это приводит к гиперферментемии (усилению активности катепсина Д, кислой фосфатазы в тканях головного мозга и в крови) и накоплению токсических веществ (молекул средней массы) в крови (так называемой, токсемии) [52]. В настоящее время воспаление [53], глутамат [32] и окислительный стресс [54] рассматриваются в качестве важных стимуляторов для выброса S100B [48].

Заключение

Суммируя вышесказанное, измерения концентрации S100B можно рассматривать как инструмент, позволяющий объективно контролировать состояние, степень повреждения, восстановления и развития мозга, что является чрезвычайно актуальным для многих категорий больных в медицине критических состояний.

Наибольшее число исследований доказывает клиническую значимость S100B как маркера повреждения ткани головного мозга при измерении его концентрации в крови и СМЖ, наряду с этим заслуживает внимание исследование кинетики данного белка в моче, как малонинвазивный метод диагностики.

Обобщая работы, подчеркивающие преимущественно диагностическую и прогностическую значимость белка S100B в акушерстве и неонатологии, не следует забывать и о предположительно нейротрофической роли этого белка, поэтому в перспективе его измерение в биологических жидкостях в пре/перинатальном периодах делают его кандидатом для лабораторной оценки созревания головного мозга.

Наиболее перспективным представляется измерение S100B в биологических жидкостях для контроля эффективности терапии в группах высокого риска, особенно у новорожденных в критических состояниях. Как уже было показано, значимость измерения этого маркера в динамике, на фоне лечения значительно выше, чем однократное определение концентрации S100B. Несомненно, нужны дополнительные клинические исследования, направленные на оценку потенциальных возможностей этого маркера у новорожденных высокого риска в формате диагностических алгоритмов с целью улучшения результатов лечения путем персонализации терапии.

Статья подготовлена при поддержке Федеральной целевой программы Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках Государственного контракта с от 19.02.2011 г. № 16.512.11.2071.

Литература

1. Moore B. W. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1965; 19 (6): 739–744.
2. Whitelaw A., Rosengren L., Blennow M. Brain specific proteins in posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2001; 84 (2): F90–F91.
3. Schafer B. W., Fritschy J. M., Murmann P. et al. Brain S100A5 is a novel calcium-zinc- and copper ion-binding protein of the EF-hand superfamily. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (39): 30623–30630.
4. Rothoerl R. D., Brawanski A., Woertgen C. S-100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochir. (Wien)* 2001; 142 (2): 199–203.

5. Грудень М. А., Сторожева З. И., Шерстнев В. В. Регуляторные антигены к нейротрофическим факторам: клинико-экспериментальное исследование. В кн.: Нейроиммунопатология. М.: Медицина; 1999.
6. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2001; 33 (7): 637–668.
7. Griffin S. W. T., Sheng J. G., Royston M. C. et al. Glia-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a «cytokine cycle» in disease. *Brain Pathol.* 1998; 8 (1): 65–72.
8. Allore R., O'Hanlon D., Price R. et al. Gene encoding the beta subunit of S100 protein is on chromosome 21: implications for Down syndrome. *Science* 1988; 239 (4845): 1311–1313.
9. Траилин А. В., Левада О. А. Белок S100B: нейробиология, значение при неврологической и психиатрической патологии. *Международ. неврол. журн.* 2009; 1: 166–175.
10. Beer C., Blacker D., Bynevelt M. et al. Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke. *J. Neuroinflammation* 2010; 7: 71.
11. Elting J. W., de Jager A. E., Teelken A. W. et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J. Neurol. Sci.* 2000; 181 (1–2): 104–110.
12. Gazzolo D., Vinesi P., Bartocci M. et al. Elevated S100 blood level as early indicators of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Correlation with cerebral Doppler velocimetry. *J. Neurol. Sci.* 1999; 170 (1): 32–35.
13. Голосная Г. С., Петрухин А. С., Маркевич К. А., Трифонова О. Е. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС. *Педиатрия* 2004; 1: 10–14.
14. Michetti F., Massaro A., Russo G., Rigon G. The S-100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the nervous system. *J. Neurol. Sci.* 1980; 44 (2–3): 259–263.
15. Berger R. P., Pierce M. C., Wisniewski S. R. et al. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatrics* 2002; 109 (2): E31.
16. Garnier Y., Frigiola A., Li Volti G. Increased maternal/fetal blood S100B levels following systemic endotoxin administration and periventricular white matter injury in preterm fetal sheep. *Reprod. Sci.* 2009; 16 (8): 758–766.
17. Blennow M., Savman K., Ilves P. et al. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr.* 2001; 90 (10): 1171–1175.
18. Gazzolo D., Bruschetti M., Lituanina M. et al. S100B proteins in urine are correlated with gestational age in healthy preterm and term newborns. *Clin. Chem.* 2001; 47 (6): 1132–1133.
19. Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin. Chim. Acta* 2001; 310 (2): 173–186.
20. de Kruijk J. R., Leffers J. R., Menheere P. P. et al. S100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. A comparison with healthy controls. *Acta Neurol. Scand.* 2001; 103 (3): 175–179.
21. Anderson R. E., Hansson L. O., Nilsson O. et al. High serum S100B levels from trauma patients without head injuries. *Neurosurgery* 2001; 48 (6): 1255–1258.
22. Westaby S., Johnsson P., Parry A. J. et al. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61 (1): 88–92.
23. Gazzolo D., Vinesi P., Marinoni E. et al. S100B protein concentrations in cord blood: correlations with gestational age in term and preterm deliveries. *Clin. Chem.* 2000; 46 (7): 998–1000.
24. Gazzolo D., di Iorio R., Marinoni E. et al. S100B Protein is increased in asphyxiated term infants developing intraventricular hemorrhage. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (6): 1356–1360.
25. Nagdyman N., Komen W., Ko H. K. et al. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr. Res.* 2001; 49 (4): 502–506.
26. Gazzolo D., Marinoni E., di Iorio R. et al. Circulating S100B protein is increased in intrauterine growth retarded fetuses. *Pediatr. Res.* 2002; 51 (2): 215–219.
27. Gazzolo D., Bruschetti M., Lituanina M. et al. Increased urinary S100B protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants: correlation with the grade of hemorrhage. *Clin. Chem.* 2001; 47 (10): 1836–1838.
28. Gazzolo D., Masetti P., Vinesi P. et al. S100B blood levels correlate with rewarming time and cerebral Doppler in pediatric open heart surgery. *J. Card. Surg.* 2002; 17 (4): 279–284.
29. Gazzolo D., Masetti P., Meli M. et al. Elevated S100B protein as an early indicator of intracranial haemorrhage in infants subjected to extracorporeal membrane oxygenation. *Acta Paediatr.* 2002; 91 (2): 218–221.
30. Pawlusi J. L., Galea L. A., Brain U. et al. Neonatal S100B protein levels after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pediatrics* 2009; 124 (4): e662–e670.
31. Gazzolo D., Visser G. H. A., Lituanina M. et al. S100B protein cord blood levels and fetal behavioural states of development: a study in normal and small for dates fetuses. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2002; 11 (6): 378–384.
32. Tramontina F., Leite M. C., Gonçalves D. et al. High glutamate decreases S-100B secretion by a mechanism dependent on the glutamate transporter. *Neurochem. Res.* 2006; 31 (6): 815–820.
33. Jonsson H., Johnsson P., Hoglund P. et al. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2000; 14 (6): 698–701.
34. Gazzolo D., Abella R., Marinoni E. et al. New markers of neonatal neurology. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009; 22 (Suppl 3): 57–61.
35. Friel L. A., Romero R., Edwin S. et al. The calcium binding protein, S100B, is increased in the amniotic fluid of women with intra-amniotic infection/inflammation and preterm labor with intact or ruptured membranes. *J. Perinat. Med.* 2007; 35 (5): 385–393.
36. Sen J., Belli A. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J. Neurosci. Res.* 2007; 85 (7): 1373–1380.
37. Anderson R. E., Hansson L. O., Liska J. et al. The effect of cardiomyotomy suction on the brain injury marker S100B after cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (3): 847–850.
38. Carrier M., Denault A., Lavoie J., Perrault L. P. Randomized controlled trial of pericardial blood processing with a cell-saving device on neurologic markers in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 82 (1): 51–55.
39. Wojtczak-Soska K., Lelonek M. S-100B protein: An early prognostic marker after cardiac arrest. *Cardiol. J.* 2010; 17 (5): 532–536.
40. Bottiger B. W., Mobes S., Glatzer R. et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103 (22): 2694–2698.
41. Rosen H., Sunnerhagen K. S., Herlitz J. et al. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2001; 49 (2): 183–191.
42. Ralay Ranaivo H., Craft J. M., Hu W. et al. Glia as a therapeutic target: selective suppression of human amyloid- β -induced upregulation of brain proinflammatory cytokine production attenuates neurodegeneration. *J. Neurosci.* 2006; 26 (2): 662–670.
43. Nguyen D. N., Spapen H., Su F. et al. Elevated serum levels of S-100 β protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (7): 1967–1974.
44. Spapen H., Nguyen D. N., Troubleyn J. et al. Drotrecogin alfa (activated) may attenuate severe sepsis-associated encephalopathy in clinical septic shock. *Crit. Care* 2010; 14 (2): R54.
45. Lipcsey M., Olovsson M., Larsson E. et al. The brain is a source of S100B increase during endotoxemia in the pig. *Anesth. Analg.* 2010; 110 (1): 174–180.
46. Piazza O., Cotena S., De Robertis E. et al. Sepsis associated encephalopathy studied by MRI and cerebral spinal fluid S100B measurement. *Neurochem. Res.* 2009; 34 (7): 1289–1292.
47. Siami S., Annane D., Sharshar T. The encephalopathy in sepsis. *Crit. Care Clin.* 2008; 24 (1): 67–82, viii.
48. Hamed S. A., Hamed E. A., Zakary M. M. Oxidative stress and S-100B protein in children with bacterial meningitis. *BMC Neurol.* 2009; 9: 51.
49. Hamed S. A., Hamed E. A., Abdella M. M. Septic encephalopathy: relationship to serum and cerebrospinal fluid levels of adhesion molecules, lipid peroxides and S-100B protein. *Neuropediatrics* 2009; 40 (2): 66–72.
50. Gazzolo D., Grutzfeld D., Michetti F. et al. Increased S100B in cerebrospinal fluid of infants with bacterial meningitis: relationship to brain damage and routine cerebrospinal fluid findings. *Clin. Chem.* 2004; 50 (5): 941–944.
51. Кармен Н. Б., Мороз В. В., Маевский Е. И. Механизмы вторичного повреждения нейронов при тяжелой черепно-мозговой травме (часть 1). *Общая реаниматология* 2011; VII (4): 56–59.
52. Ельский В. Н., Зяблицев С. В., Якубенко Е. Д. и соавт. Перекисное окисление липидов при черепно-мозговой травме (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология* 2009; V (4): 24–30.
53. Ohtaki N., Kamitani W., Watanabe Y. et al. Down regulation of an astrocyte-derived inflammatory protein, S-100B, reduces vascular inflammatory responses in brains persistently infected with Borna disease virus. *J. Virol.* 2007; 81 (11): 5940–5948.
54. dos Santos A. Q., Nardin P., Funchal C. et al. Resveratrol increases glutamate uptake and glutamine synthetase activity in C6 glioma cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 2006; 453 (2): 161–167.

Поступила 17.05.11