

Белок S100B и аутоантитела к нему в диагностике повреждений мозга при черепно-мозговых травмах у детей

Е.Г. СОРОКИНА, Ж.Б. СЕМЕНОВА, О.К. ГРАНСТРЕМ, О.В. КАРАСЕВА, С.В. МЕШЕРЯКОВ, В.П. РЕУТОВ, Г.Н. СУШКЕВИЧ, В.Г. ПИНЕЛИС, Л.М. РОШАЛЬ

S100B protein and autoantibodies to S100B protein in diagnostics of brain damage in craniocerebral trauma in children

E.G. SOROKINA, J.B. SEMENOVA, O.K. GRANSTREM, O.V. KARASEVA, S.V. MESHCHERYAKOV, V.P. REUTOV, G.N. SUSHKEVICH, V.G. PINELIS, L.M. ROSHAL

НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Научный центр здоровья детей РАМН, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва; ООО «Герофарм», Санкт-Петербург

У детей с разной степенью тяжести и различными исходами черепно-мозговой травмы (ЧМТ) с 1-го по 15—75-й дни после нее определяли содержание белка S100B и аутоантител (АТ) к нему в сыворотке крови. Тяжесть ЧМТ оценивали в баллах по шкале комы Глазго. По исходам ЧМТ пациенты были разделены на группы: полное выздоровление (1-я группа), инвалидизация средней тяжести (2-я группа), тяжелая инвалидизация (3-я группа), вегетативное состояние (4-я группа) и летальный исход (5-я группа). У пациентов 1—3-й групп независимо от тяжести повреждений мозга наблюдался резкий подъем содержания белка S100B в 1-й день после ЧМТ, в последующие 2—3 дня уровень снижался до контрольного. Напротив, уровень АТ к S100B в этих группах увеличивался с 3—5-го дня соответственно тяжести состояния. Вегетативные состояния сопровождались низким содержанием белка S100B и высоким уровнем АТ к нему. У пациентов с летальным исходом отмечался максимальный из всех групп уровень белка S100B и повышенный уровень АТ. У большинства больных с сочетанной ЧМТ уровень двух показателей в крови был выше, чем в случаях изолированной ЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, белок S100B, аутоантитела к S100B.

Levels of antibodies AB (AB) to S100B and S100B protein were studied in the blood serum of children with different severity and outcomes of traumatic brain injury (TBI) from the 1st to 15—75th days after TBI. Severity and outcomes were assessed using the Glasgow Coma Scale (GCS). Patients were stratified by outcomes into the following groups: complete recovery (group 1), moderate disability (group 2), high disability (group 3), vegetative state (group 4) and fatal outcome (group 5). In patients of groups 1—3, the changes of S100B in the blood serum didn't depend on the severity of brain's damage; the significant increase of S100B protein levels in the 1st day was accompanied by the decrease to the normal range in the following 2—3 days. On the contrary, the levels of nAB in these groups increased starting from 3—5 days corresponding to the severity of brain's damage. The development of vegetative state was accompanied by low S100B and high AB to S100B levels in the blood serum. The maximal level of S100B protein and increased levels of AB were observed in patients with fatal outcome. In most patients with combined TBI, the levels of both parameters were higher compared to those with separate TBI.

Key words: traumatic brain injury, autoantibodies to S100B, protein S100B.

Поиск новых критериев для определения степени повреждения мозга и исходов черепно-мозговых травм (ЧМТ) у детей является одной из важных проблем современной медицины. Особую актуальность эта проблема приобрела в настоящее время в связи с неуклонным ростом в России детского травматизма.

Для оценки состояния больного и прогноза при ЧМТ используется шкала комы Глазго, рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), а также определение в сыворотке крови биохимических маркеров повреждения мозга. Одним из таких маркеров является белок S100B, относящийся к семейству многофункциональных белков S100.

Белки S100 выполняют внутриклеточное и экстраклеточное регулирование многих процессов, обеспечивают рост и подвижность клеток, участвуют в регуляции клеточного цикла. Эти белки принимают участие в механизмах транскрипции и дифференциации, в энергетическом метаболизме, а также во многих других жизненно важных процессах, обеспечивающих жизнеспособность клетки [25]. Установлено, что наиболее специфичный для мозга белок S100B через фосфорилирование других белков участвует в передаче сигнала, обеспечивая тем самым пластические процессы [13, 24]. Постоянство концентрации S100B обеспечивает нормальное функционирование всех перечисленных систем головного мозга. Полагают, что увеличение уровня S100B в крови при ЧМТ происходит вследствие структурно-функциональных повреждений прежде всего глиальных клеток мозга и повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [14,

16]. Пополнение пула S100B в крови может происходить также за счет выхода этого белка в кровь при повреждении хрящевой и жировой ткани, которые часто сопровождают тяжелые ЧМТ [23]. Однако увеличение содержания белка S100B в сыворотке крови далеко не всегда отражает реальную картину тяжести повреждений мозга при ЧМТ. Так было показано, что повышение содержания белка S100B в сыворотке крови лишь в 30% случаев соответствует данным КТ при ЧМТ у детей [25]. Выявлено также, что в 48% случаев легкой ЧМТ без нарушения когнитивных функций в сыворотке крови у детей наблюдалось увеличение концентрации белка S100B [12], что, скорее всего, свидетельствует об участии этого белка в адаптационных процессах, развивающихся в ответ на стресс.

В результате резкого увеличения проницаемости ГЭБ и инициации воспалительного процесса в мозге значительный вклад в развитие патологических процессов при ЧМТ может давать аутоиммунный ответ [4, 21]. Показано также, что при ЧМТ увеличивается содержание аутоантител к рецепторам глутамата, имеющим ключевое значение, в развитии повреждений нейронов при гипоксии мозга [1, 5–9, 11]. Мы предположили, что наряду с определением уровня белка S100B, не меньшее значение в определении степени повреждений мозга могут иметь аутоантитела к этому белку (АТ). Учитывая практически полное отсутствие в литературе данных о содержании АТ к белку S100B при ЧМТ, изучение их роли в патогенезе ЧМТ может представлять значительный интерес для расширения диагностических возможностей степени повреждений мозга и прогнозирования исходов ЧМТ.

Цель настоящей работы состояла в изучении изменений в содержании белка S100B и АТ к нему в динамике у детей, перенесших ЧМТ различной степени тяжести.

Материал и методы

Наблюдали 107 детей с ЧМТ разной степени тяжести и разными их исходами.

Тяжесть ЧМТ оценивали по шкале комы Глазго (ШКГ), исход ЧМТ — по шкале исходов Глазго (ШИГ).

Распределение обследованных пациентов с учетом тяжести ЧМТ и исходов представлено в табл. 1. Дети, перенесшие легкую ЧМТ (ЛЧМТ), в основном — ушибы и сотрясения головного мозга, имели оценку по ШКГ 13–15 баллов и, как правило, выписывались из стационара с благоприятным исходом, т.е. в состоянии полного выздоровления. Больные с ЧМТ средней тяжести имели по ШКГ оценку 9–12 баллов, а больные с тяжелой ЧМТ (ТЧМТ) — 3–8 баллов. В зависимости от исхода все пациенты с ЧМТ были подразделены на следующие группы: 1-я — полное восстановление; 2-я — умеренная инвали-

дизация; 3-я — тяжелая инвалидизация; 4-я — вегетативное состояние; 5-я — летальный исход. Все пациенты с легкой и среднетяжелой ЧМТ, согласно ШИГ, были включены в 1-ю группу.

ТЧМТ по своим исходам являлась самой неоднородной группой и представляла наибольший интерес для изучения количественных взаимоотношений АТ и белка S100B. При интерпретации данных принимали во внимание получил ли ребенок изолированную травму (только повреждение мозга) или сочетанную (повреждение мозга и других органов).

Кровь из вены брали для биохимических и иммунологических исследований в 1-, 3-, 5- и 15-й дни после получения травмы, а в случаях длительного пребывания пациентов в стационаре — и в более отдаленные сроки (60–75-й дни).

Содержание белка S100B в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «CapAg» (Швеция). В качестве нормальных величин использовали данные литературы [2, 3, 22], а также указанные фирмой-разработчиком нормативы и собственные данные, полученные при обследовании детей без неврологической патологии и патологии внутренних органов. Верхней границей нормальных величин считали концентрацию белка S100B 0,125 мкг/л.

Содержание АТ к белку S100B определяли при помощи набора ГЭБ-ИФА-Тест, разработанного ООО «Герофарм». В качестве сорбента АТ к S100B был использован модифицированный пептид, состоящий из 15 аминокислотных остатков и являющийся фрагментом человеческого белка S100B. Для подтверждения адекватности и информативности использованного метода в работе были сопоставлены данные определения содержания АТ к S100B, полученные с использованием в качестве сорбента указанного пептида с результатами определения концентрации АТ на планшетах, где в качестве сорбента использовался человеческий белок S100B. Применение в наших исследованиях двух методических подходов показало, что близкие по значениям данные концентрации АТ к S100B можно получить как в случае использования в качестве сорбента подобранного пептида, так и при использовании в качестве сорбента белка S100B. Так, например содержание АТ в крови детей с ТЧМТ (1-я группа) при использовании в качестве сорбента пептида составило 125±6%, при использовании белка — 134±11%. В случае неблагоприятного исхода ТЧМТ и выхода в вегетативный статус соответствующие значения составили 173±10% (сорбент-пептид) и 218±25% (сорбент-белок). Таким образом, нами получены данные, свидетельствующие о том, что метод определения АТ, основанный на использовании в качестве сорбента АТ пептида, является адекватным для

Таблица 1. Распределение обследованных пациентов по тяжести и исходам ЧМТ по шкале ШКГ и ШИГ с ЧМТ

Тяжесть ЧМТ	Показатель ШКГ при поступлении в стационар, баллы	Данные ШИГ	
		Группа	n
Легкая	13–15	1-я	65
Средней тяжести	9–12	1-я	8
		2-я	6
Тяжелая	3–8	3-я	8
		4-я	5
		5-я	8

оценки тяжести повреждений мозга. Содержание АТ выражали в единицах оптической плотности (ед.оп.) при длине волны 450 нм или в % от контрольных величин, принимаемых за 100%. Величины контрольных образцов, предоставленных фирмой «Герофарм» («пулированный контроль», приготовленный из сыворотки крови здоровых людей), использовали в качестве физиологической нормы. Верхней границей нормальных величин считали значения, равные 0,085 ед.оп.

Полученные данные были обработаны статистически с помощью пакета программ Graf Prizm и представлены в $M \pm m$. Достоверными считали результаты $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

Результаты и обсуждение

Результаты определения содержания S100B и АТ к этому белку, полученные усреднением всех значений (без учета динамики) на протяжении всего пребывания ребенка в стационаре, представлены в табл. 2.

Эти данные показывают, что содержание белка S100B в сыворотке крови больных ЧМТ имело тенденцию к увеличению при сочетанных травмах мозга во всех группах, что соответствует данным литературы [13, 25] о вкладе в сывороточный пул белка S100B повреждений не только мозга, но и других тканей. Большинство исследователей [2, 3, 22, 24] считают, что уровень белка S100B в сыворотке крови прямо пропорционален тяжести повреждений мозга. Действительно, в обследованной нами выборке детей с ЧМТ, наибольший уровень белка S100B в крови, в 10 раз превышающий контрольные значения, наблюдался у детей с летальными исходами ТЧМТ (5-я группа). Однако как показали полученные данные, внутри 1–4-й групп детей с ТЧМТ, выраженное увеличение содержания белка S100B не всегда соответствовало тяжести состояния пациентов и

повреждения мозга. Так, средние значения концентрации S100B у детей с благоприятным исходом изолированной ТЧМТ (1-я группа) не превышали контрольных значений. Уровень белка S100B в сыворотке крови детей с сочетанной ТЧМТ, имеющих инвалидность (2-я группа), оказался ниже, чем у больных, перенесших сочетанную ЛЧМТ. Более того, у детей с вегетативным состоянием (ТЧМТ 4-я группа) уровень белка S100B был достаточно низким и близок к таковому у пациентов с благоприятным исходом ТЧМТ (1-я группа). К сожалению, нам не удалось найти в литературе данных о содержании нейромаркеров в крови пациентов, находящихся в вегетативном статусе.

Содержание АТ было повышено во всех группах, кроме детей с изолированной ТЧМТ, закончившейся летальным исходом. Наиболее высокий уровень АТ был выявлен у детей в случаях сочетанной ТЧМТ с вегетативным статусом (4-я группа) и летального исхода (5-я группа). В отличие от показателей S100B уровень АТ не возрастал при сочетанных травмах в группах ЛЧМТ, 1-й и 3-й — ТЧМТ. В то же время при сочетанных тяжелых травмах увеличенное содержание АТ и повышение уровня белка S100B было выявлено у пациентов с вегетативными состояниями и летальными исходами.

Таким образом, анализ средних величин изучавшихся показателей выявил, что оценка содержания АТ может существенно дополнить представления о тяжести повреждений, полученных на основании определения только лишь уровня белка S100B. Необходимо отметить, что при ТЧМТ с выходом в вегетативный статус уровень белка S100B практически не превышал контрольных значений, в то время как содержание АТ было максимально увеличено. Сказанное дает основание предположить, что определение АТ в большей степени отражает тяжесть повреждения мозга у таких больных, чем изменения в содержании белка S100B.

Таблица 2. Средние значения содержания белка S100B и АТ к нему в сыворотке крови у детей при изолированной и сочетанной ЛЧМТ и ТЧМТ

Группа обследованных и тяжесть травмы	Число изменений	АТ к S100B, % от контроля	S100B, в мкг/л
Контроль	—	100±5 (данные «Герофарм» — 0,090±0,005 ед.оп.)	0,064—0,125 (данные литературы)
ЛЧМТ			
изолированная	34	128±6*	0,100±0,019
сочетанная	66	135±10*	0,198±0,076*#
ТЧМТ			
1-я			
изолированная	7	147±8*	0,067±0,02
сочетанная	12	141±11*	0,136±0,043#
2-я			
сочетанная	23	137±13*	0,132±0,043
3-я			
изолированная	11	156±10*	0,172±0,090
сочетанная	17	141±6*	0,252±0,136*
4-я			
изолированная	8	125±6*	0,077±0,025
сочетанная	20	196±17*#	0,138±0,050
5-я			
изолированная	8	105±0,02	1,271±0,523*
сочетанная	8	175±23*#	1,575±0,507*

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с контролем, # — достоверны внутри группы между сочетанной и изолированной ЧМТ.

Наиболее четкое представление о взаимоотношениях белка S100B и АТ к нему дают представленные ниже графики, отражающие динамику средних величин ($M \pm m$) с момента поступления пациента в стационар (обычно это первые часы — 1-й день после ЧМТ) и далее в течение пребывания пациента в стационаре (рис. 1—3). Как видно на рис. 1, А при ЛЧМТ и разных исходах ТЧМТ содержание белка S100B после значительного увеличения в первые 3 дня уменьшилось ниже контрольных величин в последующие дни наблюдения.

Из рис. 1, А также следует, что при ЛЧМТ уровень белка S100B в 1-й день выше, чем у больных, перенесших более тяжелую ЧМТ и имеющих более низкую оценку по ШКГ. Имеющиеся в литературе [13, 14, 18] данные связывают наблюдаемый подъем концентрации белка S100B в крови при ЧМТ — с одной стороны, с повреждением структур ГЭБ, с другой — экспрессией данного белка в мозговой ткани при воспалении. Считают, что кратковременное повышение уровня белка S100B может оказывать нейротрофическое действие и способствовать, в определенной мере, восстановлению утраченных во время травмы мозговых функций [14, 18].

Однако через 2—3 дня у большинства детей как при ЛЧМТ, так и при ТЧМТ с разными исходами (1—3-я группы), уровень белка S100B снижался до контрольных величин. К 6-му дню содержание белка S100B становилось еще ниже. Таким образом, выявленное увеличение содержания белка S100B в 1-й день после ЧМТ и быстрое снижение его уровня в последующие 2—3 дня, не зависящее от тяжести ЧМТ, снижало ценность использования этого показателя в оценке тяжести повреждений мозга и прогнозировании исхода в этих группах. Полученные результаты показывают, что использование только определения концентрации белка S100B для оценки тяжести повреждений мозга и прогнозирования исхода ЧМТ недостаточно. В этом отношении результаты нашей работы подтверждают данные исследования С. Netto и соавт. [23], в которой было установлено, что в 1-е сутки после ЧМТ у 141 из 205 пациентов признаки кровоизлияний на КТ отсутствовали, а уровень белка S100B в сыворотке крови повышался.

В то время как содержание белка S100B спустя несколько дней после ЧМТ снижалось до контрольного уровня, содержание АТ к белку S100B в указанных выше 3 группах увеличивалось соответственно тяжести состояния и прогнозу (рис. 1, Б). Анализ динамики содержания АТ к белку S100B в указанных выше группах выявил следующие

закономерности: уровень АТ во всех группах сразу после ЧМТ был выше контрольного; в группе детей с ЛЧМТ содержание АТ после 6—7-го дня с момента ЧМТ начинало снижаться и приближалось к 15-му дню к контрольному уровню; при ТЧМТ, напротив, начиная с 6—7-го дня, уровень АТ начинал возрастать. При этом в случае благоприятного исхода (ТЧМТ 1-я группа) после 10-го дня содержание АТ начинало снижаться, а в случаях инвалидизации (ТЧМТ 2-я и 3-я группы) уровень АТ в сыворотке крови продолжал увеличиваться.

Таким образом, было установлено, что спустя 3—6 дней после ЧМТ определение содержания АТ к S100B отражает степень повреждения мозга в большей степени, чем определение белка S100B. Этот момент является очень важным и состоит в том, что у некоторых пациентов с тяжелым состоянием концентрация белка S100B спустя несколько дней после ЧМТ может не превышать контрольных величин, в то время как уровень АТ к этому белку может быть высоким. Следовательно, в случаях отсроченного поступления в стационар детей, перенесших ЧМТ, определение уровня АТ к S100B может иметь преимущество перед определением концентрации S100B как в оценке тяжести повреждения мозга, так и в прогностическом плане. Полученные данные также указывают на реципрокные взаимоотношения между содержанием белка S100B и АТ к нему. Можно предположить, что при тяжелой ЧМТ с неблагоприятным исходом в результате повышения проницаемости ГЭБ появляются в увеличенном количестве АТ, которые в свою очередь усугубляя повреждение клеток мозга, снижают содержание S100B, препятствуя восстановлению нейронов [14, 18].

Разнонаправленность изменений в содержании белка S100B и АТ к нему особенно проявляется у детей с вегетативными состояниями. В связи с малочисленностью этой группы и полным отсутствием в литературе соответствующих данных у таких детей мы сочли возможным представить индивидуальные данные взаимоотношения этих двух показателей у 4 детей с вегетативным статусом при ТЧМТ (см. рис. 2, А, 2, Б, 2, В, 2, Г).

Полученные данные показали, что на протяжении длительного пребывания таких пациентов в стационаре на фоне низкого содержания белка S100B в сыворотке крови отмечается высокий уровень АТ к нему. Повышение концентрации белка S100B отмечалось у отдельных пациентов этой группы лишь в самом начале заболевания, в последующем уровень белка в сыворотке крови опускался до контрольного уровня и ниже (см. рис. 2, В и 2, Г).

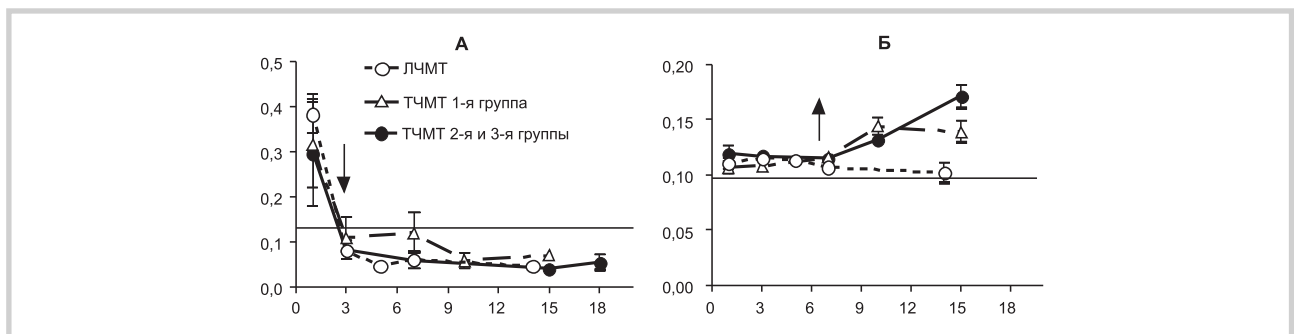


Рис. 1. Динамика содержания белка S100B (А) и АТ к нему (Б) в сыворотке крови детей с ЛЧМТ и с ТЧМТ (1—3-я группы).

Горизонтальная линия обозначает верхний уровень допустимых концентраций. Стрелка, идущая вниз — сроки нормализации содержания белка; стрелка, идущая вверх — начало подъема уровня АТ. Здесь и на рис. 2 и 3: по оси абсцисс — дни после ЧМТ, по оси ординат на фрагменте А — содержание белка в мкг/л, на фрагменте В — содержание АТ в ед.оп.

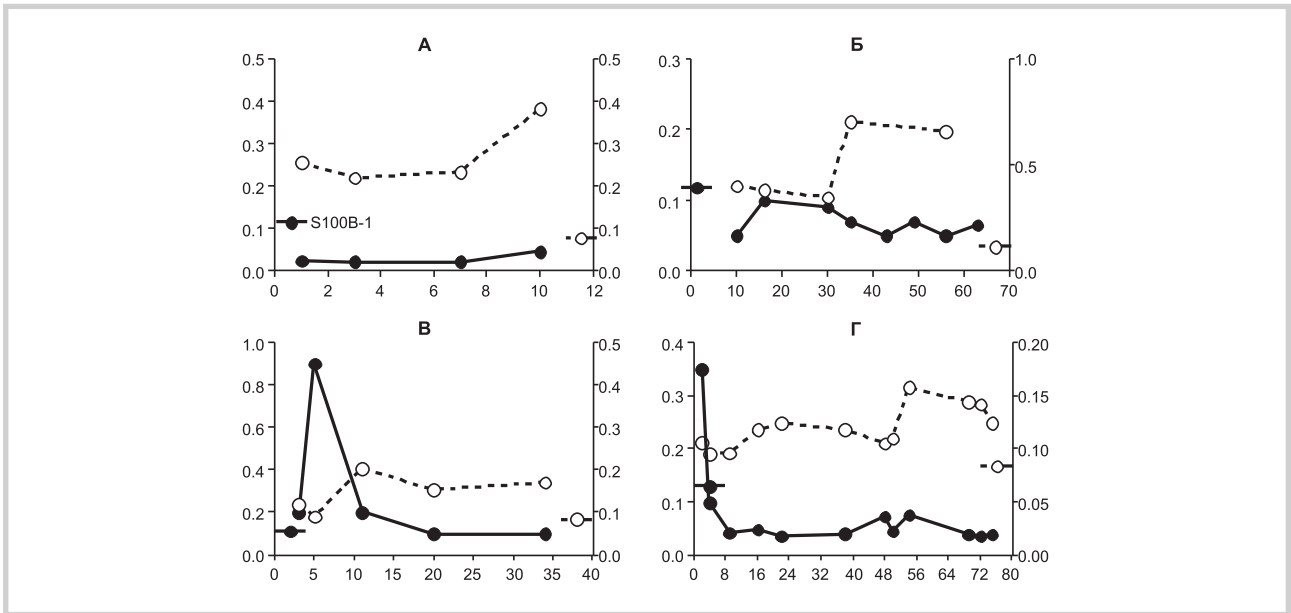


Рис. 2. Динамика содержания белка S100B и АТ к нему в сыворотке крови пациентов (А—Г) с вегетативными состояниями после ТЧМТ.

Сплошная линия — динамика концентраций белка S100B; прерывистая линия — динамика концентрации АТ к белку S100B. По осям ординат слева — содержание белка, справа — АТ. Горизонтальные линии на левой и правой осях Y обозначают соответственно верхние уровни допустимых значений белка S100B и АТ.

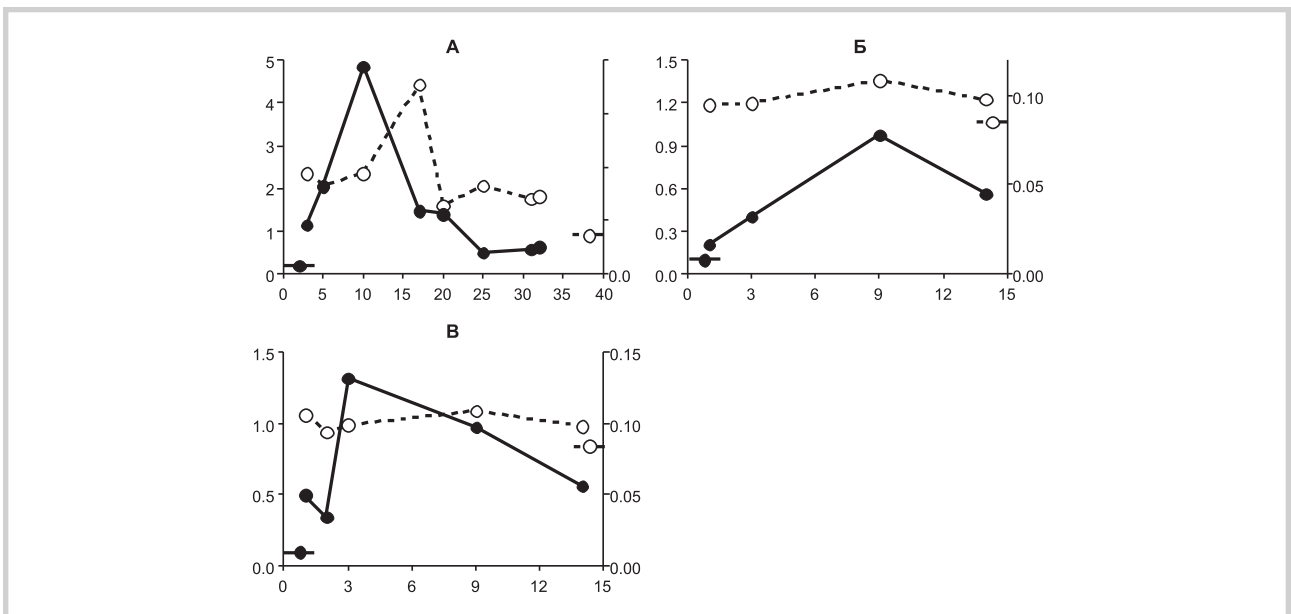


Рис. 3. Динамика содержания белка S100B и АТ к нему в сыворотке крови 3 пациентов (А—В) с летальным исходом при ТЧМТ.

Сплошная линия — динамика концентраций белка S100B; прерывистая линия — динамика концентрации АТ к нему; горизонтальные линии на левой и правой осях обозначают соответственно верхние уровни допустимых значений белка и АТ. Обозначения на правых и левых осях ординат те же, что и на рис. 2.

В литературе [15] имеются экспериментальные данные, полученные на гиппокампальных срезах мозга крыс, свидетельствующие о том, что высокий уровень АТ к белкам S100 приводит к нарушению сигнальных функций и снижению долговременной потенциации. Показано также, что АТ к S100 препятствуют нейротрофическому действию самого белка и вызывают повреждения нейронов [14]. Учитывая сказанное, можно предположить, что об-

наруженное повышение содержания АТ у этих больных приводит к длительным нарушениям памяти и когнитивным расстройствам, усугубляя вегетативный статус.

У детей с летальными исходами после ТЧМТ в сыворотке крови на протяжении всего периода абсолютные значения концентрации S100B в крови во много раз превышали соответствующие значения во всех других группах детей с ЧМТ (рис. 3, А—В). Это свидетельствует пре-

жде всего о значительном повреждении ГЭБ. Как известно, высокое содержание S100B, способно приводить к увеличению уровня β -амилоида, провоспалительных цитокинов и оксида азота [16, 19, 20] что, в свою очередь, ведет к гибели нейронов и клеток глии [10, 12, 17, 24].

Анализируя абсолютные значения содержания АТ к белку S100B в группе детей с летальными исходами вследствие ТЧМТ, следует отметить, что на протяжении всего исследованного периода их содержание было значительно ниже, чем у детей с вегетативными состояниями (см. рис. 3, Б и В; см. табл. 2). В отдельных случаях повышение уровня АТ к S100B следовало за увеличением концентрации самого белка с некоторой задержкой, отражая реакцию иммунной системы на поступление в кровь большого количества белка S100B вследствие нарушения целостности нервных клеток (см. рис. 3, А). В целом показатели содержания S100B и АТ у пациентов с летальными исходами при ТЧМТ отличались большой вариабельностью. У этих больных наблюдалось либо длительное многократное увеличение содержания S100B, либо увеличение уровня АТ к S100B на фоне низкого уровня S100B в крови. В последнем случае необходимо помнить, что белок S100B обладает и нейротрофическими свойствами, и факт его снижения ниже контрольных величин может отражать срыв компенсаторных процессов.

Одновременное определение двух показателей: содержания белка S100B и АТ к нему может быть полезным при изучении нейроиммунных взаимоотношений не только при ЧМТ, но и других формах патологии мозга (нарушение мозгового кровообращения, инсульт, неотложные состояния, сопровождающиеся гипоксией мозга). Так, мы располагаем данными, что при резко выраженной гипоксии мозга вследствие утопления, несмотря на интенсивные реанимационные мероприятия, в крови обследованных детей обнаруживается подъем АТ на фоне снижения содержания S100B (сдвиги, сходные с таковыми при вегетативных состояниях при ТЧМТ); напротив, при менингоэнцефалите к 15-му дню пребывания пациента в стационаре отмечался 5-кратный рост содержания АТ и 10-кратный — уровень S100B в сыворотке крови (заболевание закончилось летальным исходом).

Таким образом, определение содержания АТ к белку S100B открывает новые возможности в изучении патогенеза тяжелых повреждений мозга. Метод оценки содержания АТ к белку S100B, наряду с определением самого белка в сыворотке крови, можно рекомендовать для клинической лабораторной диагностики в качестве дополнительного критерия оценки тяжести и составления прогноза для пациентов, перенесших ЧМТ, а также другие острые состояния, сопровождающиеся гипоксией мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарная Н.А., Горюнова А.В., Сорокина Е.Г. и др. Динамика уровня аАТ к глутаматным рецепторам подтипа AMPA (GluR1) и NMDA (NR₂A) у детей с хронической посттравматической головной болью после легкой черепно-мозговой травмы. Журн неврол и психиатр 2006;106:8:50—53.
2. Беляева И.А. Нейроспецифические белки в крови и ликворе при клещевых нейроинфекциях (клинико-диагностические и прогностические аспекты): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1995;28.
3. Галиева Г.Ю., Попонникова Т.В., Федосеева И.Ф. Диагностическое и прогностическое значение нейронспецифической енолазы и белка S100 при клещевых нейроинфекциях у детей. Бюл сиб мед 2008;204—207 (приложение 1).
4. Ганнушкина И.В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений головного мозга. М: Медицина 1974;200.
5. Пинелис В.Г., Сорокина Е.Г. Аутоиммунные механизмы модуляции активности глутаматных рецепторов у детей с эпилепсией и черепно-мозговой травмой. Вестник РАМН 2008;12:44—51.
6. Скоромец Т.А. Вторичная ишемия головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ст-Петербург 2002;42.
7. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга. Междунар неврол журн (Украина) 2009;5:27:15—20.
8. Сорокина Е.Г., Сторожевых Т.П., Сенилова Я.Е. и др. Действие антител к AMPA (GluR1) рецепторам глутамата на нейроны мозга в первичных культурах мозжечка и гиппокампа. Бюл экп биол 2006;7:59—62.
9. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Базарная Н.В. и др. Аутоантитела к рецепторам глутамата и продукты метаболизма оксида азота в сыворотке крови детей в остром периоде черепно-мозговой травмы. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова 2008;208:3:67—72.
10. Boulanger L.M. Immune proteins in brain development and synaptic plasticity. Neuron 2009;64:1:93—109.
11. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Izykova 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;49:10:1752—1762.
12. De Bousard C.N., Karlstedt D., Edman G. et al. S100 and cognitive impairment after mild traumatic brain injury. J Rehabil Med 2005;37:53—57.
13. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. Int J Biochem Cell Biol 2001;33:637—668.
14. Ellis E.F., Willoughby K.A., Sparks S.A., Chen T. S100B protein is released from rat neonatal neurons, astrocytes, and microglia by in vitro trauma and anti-S100 increases trauma-induced delayed neuronal injury and negates the protective effect of exogenous S100B on neurons. J. Neurochem 2007;101:1463—1470.
15. Epstein O.I., Beregovoy N.A., Sorokina N.S. et al. Membrane and synaptic effects of anti-S-100 are prevented by the same antibodies in low concentrations. Bioscience 2003;8:79—84.
16. Hu J., Ferreira A., Van Eldik L. S100 β induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. J Neurochem 1997;69:2294—2301.
17. Huerta P.T., Kowal C., DeGiorgio L.A. et al. Immunology and behavior: Antibodies alter emotion. PNAS 2006;103:3:678—683.
18. Kleindienst A., Ross B.M. A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury. J Neurotrauma 2006;23:1185—1200.
19. Li Y., Wang J., Sheng J.C. et al. S100 β increases levels of β -amyloid precursor protein and its encoding mRNA in rat neuronal cultures. J Neurochem 1998;71:1421—1428.
20. Li Y., Barger S.W., Liu L. et al. S100 β induction of the proinflammatory cytokine interleukin-6 in neurons. J Neurochem 2000;74:143—150.
21. Mc Alister A.K., van der Water J. Breaking boundaries in neuronal-immune interactions. Neuron 2009;64:1:9—12.
22. Muller K., Townsend W., Biasca N. et al. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. J Trauma 2007;62:6:1452—1456.
23. Netto C.B., Conte S., Leite M.C. et al. Serum S100B protein is increased in fasting rats. Arch Med Res 2006;37:683—686.
24. Rothermundt M., Peters M., Prehn J.H.M., Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. Microscop Res Tech 2003;60:614—632.
25. Sedaghat F., Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. HIPPOKRATIA 2008;12:4:198—204.