

УДК 616.831-001:599.322(048.8)

Дудукіна С.О., Кобеляцький Ю.Ю.

**S100β як маркер пошкодження головного мозку**Дніпропетровська державна медична академія,  
Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова

S100 — це група специфічних кальцій-зв'язаних протеїнів астроцитарної нейроглії. Їх концентрація в головному мозку (ГМ) становить майже 90% усіх фракцій протеїнів нервових клітин, здатних розчинятися. Практично 90% протеїнів S100 містяться в астроцитах, біля 10% — в нейронах, мінімальна кількість — в олігодендроцитах. В клітинах вони локалізуються переважно в цитоплазмі, а також в синаптичній мембрані та хроматині. Димери протеїнів S100-S100 (ββ) та S100 (αβ) присутні у високій концентрації в гліальних клітинах і нейролемоцитах. Всі фракції S100 специфічно взаємодіють з кальцієм.

Для встановлення динаміки вмісту S100β при неврологічній та нейрохірургічній патології нами здійснений інформаційний пошук в системі PubMed з запитом «S100β», «ГМ», «черепно-мозкова травма», «субарахноїдальний крововилив». Відібрані та проаналізовані 33 статті, опубліковані в період з червня 2008 по червень 2009 р. Найважливіша інформація щодо змін концентрації S100β при ураженні ГМ представлена в даному огляді.

Різні ізоформи та конформери протеїнів S100 є найбільш універсальними з макромолекул, що беруть участь в реалізації генетичних програм апоптозу та антиапоптозного захисту, регуляції основних мембранних, цитоплазматичних та ядерних метаболічних процесів. Загалом, такі процеси пов'язані з забезпеченням механізмів сприйняття та інтеграції інформації, яка поступає до нервової системи. Протеїни S100 — одні з провідних молекулярних компонентів внутрішньоклітинних систем, що забезпечують функціональний гомеостаз клітин ГМ; вони є регуляторами позаклітинних сигналів.

Концентрація S100β у ГМ має добові ритми та залежність від статі. У жінок її пік спостерігають в період тривалого відпочинку, у чоловіків — в період найвищої рухової активності. Кількість протеїну значно збільшується з віком, особливо у чоловіків.

За тривалого зниження рівня S100 порушується структура та функції нервового волокна, виникають негативні зміни інтегративної функції ГМ та інформаційного гомеостазу. S100 беруть участь в формуванні нейропластичності, стабільності аксонів, є нейротрофічними факторами, відповідають за проліферативні процеси та процеси диференціації нервових клітин, активації астроцитів за будь-якого пошкодження ГМ, нейродегенеративних процесів. В експерименті доведено, що протеїни відіграють важливу роль в процесі спрямованого росту відростків нейронів, завершенні нейроонтогенезу, формуванні механізмів пам'яті та навчання. Кількість протеїну збільшується при «тренуванні» центральної нервової системи (ЦНС) в експерименті [1-3].

Збільшення концентрації S100 в плазмі та спинномозковій рідині при захворюваннях ЦНС пов'язане

з активацією мікроглії. Клітини мікроглії в перинфарктній зоні експресують протеїни S100, тобто, активація мікроглії є ранньою відповіддю тканини ГМ на ішемію.

Маркером пошкодження ГМ є підвищення рівня S-100 (αβ) и S-100 (ββ) в спинномозковій рідині та плазмі, особливо за ішемічного інсульту та внутрішньомозкового крововиливу [3-5]. При ішемічному інсульті вміст S-100 (ββ), активність нейроспецифічної енлази (NSE), інтерлейкінів (ІЛ), зокрема ІЛ-2 та ІЛ-10 в крові корелюють з вмістом інгібітора важкого ланцюга 4 інтер-α-трипсину — протизапального протеїну, який також використовують для визначення тяжкості пошкодження ГМ та прогнозу при захворюваннях ЦНС. Стосовно кінетики біомаркеру S100β показано, що його рівень не підвищується одразу, пік зростання відзначають приблизно на 3-тю добу після ішемічної атаки. Проте, концентрація S100β збільшується паралельно з збільшенням розмірів інфаркту ГМ, особливо у пацієнтів при трансформації ішемії в геморагію після здійснення тромболізу та за злоякісного перебігу ішемічного інсульту. Встановлена кореляція вмісту S100β з функціональними результатами лікування порушень кровообігу ГМ [6-8].

Визначення рівня біомаркерів пошкодження ГМ в плазмі та оцінка стану системи коагуляції є одним з методів диференціювання підтипу інсульту. В дослідженні J. Undén та співавторів [9] показано, що концентрація S100β не є специфічною для диференціації ішемії та геморагії. Вона однаково, поряд з NSE, збільшується як при геморагічному, так і при ішемічному інсульті, лише концентрація біомаркеру кислого гліального фібрилярного протеїну достовірно збільшується при геморагічному інсульті. Використання статинів, зокрема, симвастатину, в гострій фазі ішемічного інсульту сприяє зниженню рівня деяких біомаркерів пошкодження ГМ, проте, на рівень S100 (ββ) суттєво не впливає [10].

При порушенні кровообігу ГМ за ішемічним типом визначення деяких біомаркерів може надати дуже важливу інформацію про строки пошкодження. Показники d-димеру матричної металопротеїнази 9 та S100β були чутливими до гострої ішемії ГМ. Незважаючи на погіршеність у діагностичній точності біомаркерів, їх визначення може допомогти в ранній оцінці ризику виникнення ішемії ГМ у пацієнтів, що перебувають у критичному стані, це дозволить опрацювати методи її профілактики та нейропротекції [11].

S100β — маркер пошкодження ГМ при експериментальній оклюзії середньої мозкової артерії у кролів. Вплив можливого нейропротективного агенту фенетилового ефіру кофеїнової кислоти знижує рівень S100β при ішемічному інсульті, спричиненому тривалим закупорюванням середньої мозкової артерії [12].

В дослідженнях S. Wijeyaratne і співавторів [13] показано, що при каротидній ендартеректомії, яка не супроводжувалася неврологічними ускладненнями, рівень протеїну S100 $\beta$  був низьким і не змінювався після зняття затискачів з сонної артерії ні під час місцевої, ані загальної анестезії, поряд з підвищенням активності NSE, особливо при застосуванні загальної анестезії.

В експериментальних дослідженнях встановлена кореляція між рівнем S100 $\beta$  у плазмі, об'ємом гематоми та вираженістю набряку ГМ після моделювання інтракраніального крововиливу на тлі гіпертонічної хвороби [5]. При патології ЦНС рівень S100 $\beta$  позитивно корелює з ступенем дисфункції гематоенцефалічного бар'єру [14].

При субарахноїдальному крововиливі значно підвищувався рівень S100 $\beta$  в спинномозковій рідині. Його збільшення в строки 15 діб після виникнення субарахноїдального крововиливу аневризматичного генезу асоціюється з незадовільним результатом і є маркером ризику появи судинного ангіоспазму та ішемії ГМ. Рівень біомаркера в плазмі та спинномозковій рідині корелював з результатом лікування [15].

Значення біомаркерів пошкодження ГМ використовують і для прогнозування наслідків черепно-мозкової травми. Рівень S100 за нетяжкої черепно-мозкової травми (9–15 балів за шкалою ком Глазго) не є предиктором вторинного ішемічного пошкодження ГМ, проте, концентрація S100 $\beta$  понад 0,14 мкг/л як на початку, так і через 6 міс після травми, асоціюється з значним порушенням когнітивних функцій [16, 17]. За тяжкої черепно-мозкової травми рівень S100 $\beta$  пов'язаний з результатом лікування. Вміст S100 $\beta$  був значно вищим при 1 балі за шкалою наслідків Глазго (смерть) та 2 і 3 бали — (несприятливі наслідки) в порівнянні з 4 і 5 балами (хороше відновлення), точну критичну межу вмісту S100 $\beta$  виявити не вдалося. Проте, встановлено, що за концентрації протеїну 0,53 мкг/л і більше чутливість та специфічність при прогнозуванні несприятливих наслідків та летального кінця при травмі ГМ становить відповідно 80 та 60% [18]. Визначення змін вмісту S100 $\beta$  у спинномозковій рідині може бути прогностичним маркером повторного внутрішньомозкового крововиливу у потерпілих за тяжкої черепно-мозкової травми. Встановлено кореляцію між підвищенням рівня S100 $\beta$  в спинномозковій рідині та крові і внутрішньочерепною гіпертензією, крім того, концентрація S100 $\beta$  була достовірно більшою у хворих за внутрішньочерепного тиску понад 15 мм рт.ст. [4].

Протеїн S100 $\beta$  є біомаркером пошкодження ГМ і при психіатричних хворобах в клініці та експерименті [19–21]. У хворих на депресію виявлено збільшення рівня протеїну S100 $\beta$  у плазмі при кожному наступному депресивному епізоді. Підвищення рівня S100 $\beta$  при гострому інфаркті міокарда також асоціюється з депресивним станом хворого [21, 22]. Дані експериментальних досліджень свідчать про значне збільшення вмісту S100 $\beta$  при моделюванні тривалої гіпоперфузії ГМ — моделі хвороби Альцгеймера з

паралельним зменшенням його кількості в спинномозковій рідині [6, 23].

У хворих на шизофренію спостерігали високий рівень S100 $\beta$  за нормальної активності NSE, а специфічне лікування практично не впливало на ці показники. Високий рівень S100 $\beta$  пов'язаний з активною секрецією його астроцитами в поєднанні з пошкодженням гематоенцефалічного бар'єру [24].

Зміни концентрації біомаркерів в плазмі та спинномозковій рідині при мігрени також зумовлені пошкодженням гематоенцефалічного бар'єру. Рівень S100 $\beta$  зростає під час кожного нападу мігрени, а максимальний вміст біомаркера в плазмі спостерігали через 2–4 доби безболісного періоду. Навпаки, активність NSE зменшувалася під час приступу мігрени та після нього [25].

Виявлене збільшення концентрації S100 $\beta$  за наявності внутрішньочерепної олігодендрогліому, пітуїтарної аденоми, нейроblastоми в експерименті. Серійні дослідження протеїну дозволяють контролювати ефективність лікування та виявляти рецидиви на ранніх стадіях [26, 27].

Підвищення рівня S100 $\beta$  виявляють у новонароджених при асфіксії, ішемічному ураженні ГМ, синдромі ішемії–реперфузії, у вагітних в амніотичній рідині за підвищеного ризику ембріональної гіпоксії плода. Тест визначення вмісту протеїну використовують для діагностики перинатального ураження ГМ у новонароджених різного гестаційного віку. У дітей 48–72 год життя збільшення вмісту S100 є прогностично несприятливим чинником. Зростання рівня S100 $\beta$  спостерігають у дітей при нейроінфекції, зокрема, енцефаліті [28–30].

Встановлена кореляція рівня біомаркера з тяжкістю білірубін-індукованої нейротоксичної енцефалопатії у новонароджених. Значно підвищений рівень S100 $\beta$  виявляли у новонароджених за патологічних змін енцефалограми та неврологічних розладів [31].

В експерименті при діабеті, спричиненому введенням морському конику стрептозоточину, припускають, що зростання рівня S100 $\beta$  може бути маркером нейрональної дисфункції та пошкодження ГМ. Можливо, це пов'язане з первинним ураженням астрогліальних клітин, що є найбільш ранньою відповіддю на зміни метаболізму глюкози [32].

Остаточний механізм виникнення енцефалопатії при сепсисі не встановлений, проте, при значному підвищенні рівня S100 $\beta$  в плазмі його вміст у спинномозковій рідині не змінюється, що передбачає екстрацеребральні механізми підвищення концентрації у плазмі S100 $\beta$  при енцефалопатії, пов'язаній з сепсисом [33].

Таким чином, S100 $\beta$  має низьку специфічність, проте, високу чутливість для визначення пошкодження ГМ. Визначення його концентрації в динаміці надає важливу інформацію щодо ефективності лікування різних захворювань ГМ, може бути важливим для оцінки тяжкості перебігу захворювання, ранньої діагностики рецидиву та визначення прогнозу.

## Список літератури

1. S100B protein regulates astrocyte shape and migration via interaction with src kinase: Implications for astrocyte development, activation, and tumor growth / F.Brozzi, C.Arcuri, I.Giambanco [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2009. — V.284, N13. — P.8797–8811.
2. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal / R.Donato, G.Sorci, F.Riuzzi [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2009. — V.1793, N6. — P.1008–1022.
3. Brain injury marker S100B can reduce the use of computer tomography in minor head injuries—secondary publication / J.B.Springborg, J.Undén, T.Ingebrigtsen [et al.] // *Ugeskr. Laeger.* — 2009. — V.171, N.12. — P.978–981.
4. Cerebrospinal s100-B: a potential marker for progressive intracranial hemorrhage in patients with severe traumatic brain injury / C.Kirchhoff, S.Buhmann, V.Braunstein [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* — 2008. — V.13, N11. — P.511–516.
5. Serum S100B, brain edema, and hematoma formation in a rat model of collagenase-induced hemorrhagic stroke / Y.Tanaka, T.Marumo, H.Shibuta [et al.] // *Brain Res. Bull.* — 2009. — V.78, N4–5. — P.158–163.
6. Dassan P. Criteria for a clinically informative serum biomarker in acute ischaemic stroke: a review of S100B / P.Dassan, G.Keir, M.M.Brown // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009. — V.27, N3. — P.295–302.
7. Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 is a novel marker of acute ischemic stroke / R.S.Kashyap, A.R.Nayak, P.S.Deshpande [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* — 2009. — V.402, N1–2. — P.160–163.
8. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischemic stroke patients / H.Sienkiewicz-Jarosz, M.Gatecka-Wolska, A.Bidziński [et al.] // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2009. — V.43, N2. — P.126–133.
9. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation / J.Undén, K.Strandberg, J.Malm [et al.] // *J. Neurol.* — 2009. — V.256, N.1. — P.72–77.
10. Simvastatin inhibits the increase in serum tau protein levels in the acute phase of ischemic stroke / J.Kurzepa, J.Bielewicz, H.Bartosik-Psujek [et al.] // *Pharmacol. Rep.* — 2008. — V.60, N6. — P.1014–1018.
11. Brain Study Group. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study / D.T.Laskowitz, S.E.Kasner, J.Saver [et al.] // *Stroke.* — 2009. — V.40, N.1. — P.77–85.
12. Caffeic acid phenethyl ester decreases the level of S-100B protein after middle cerebral artery [correction for after] occlusion in rabbits / Y.Serarslan, R.Bal, M.E.Altuğ [et al.] // *Pak. J. Pharm. Sci.* — 2009. — V.22, N3. — P.313–316.
13. Jugular venous neurone specific enolase (NSE) increases following carotid endarterectomy under general, but not local, anaesthesia / S.Wijayaratne, M.Collins, J.Barth [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2009. — V.38, N3. — P.262–266.
14. Questioning the role of actinfree Gc-Globulin as actin scavenger in neurodegenerative central nervous system disease: relationship to S-100B levels and blood-brain barrier function / O.A.Gressner, M.C.Schiffers, P.Kim [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* — 2009. — V.400, N1–2. — P.86–90.
15. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage / P.Sanchez-Peca, A.R.Pereira, N.A.Sourour [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2008. — V.36, N8. — P.2267–2273.
16. Can serum protein S100beta predict neurological deterioration after moderate or minor traumatic brain injury? / P.Bouzat, G.Francony, P.Declety [et al.] // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* — 2009. — V.28, N2. — P.135–139.
17. Prediction of time trends in recovery of cognitive function after mild head injury / K.Müller, T.Ingebrigtsen, T.Wilsgaard [et al.] // *Neurosurgery.* — 2009. — V.64, N4. — P.698–704.
18. Predicting outcome after severe traumatic brain injury using the serum S100B biomarker: results using a single (24h) time-point / T.Rainey, M.Lesko, R.Sacho [et al.] // *Resuscitation.* — 2009. — V.80, N3. — P.341–345.
19. Region specific decrease in glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the brain of a rat model of depression / R.D.Gosselin, S.Gibney, D.O'Malley [et al.] // *Neuroscience.* — 2009. — V.159, N2. — P.915–925.
20. Distinct regulation of brain-derived neurotrophic factor and noradrenaline in S100B knockout mice / O.Schulthe-Herbrüggen, H.Hörtnagl, G.Ponath [et al.] // *Neurosci. Lett.* — 2008. — V.442, N2. — P.100–103.
21. The effects of gender and numbers of depressive episodes on serum S100B levels in patients with major depression / K.Yang, G.Xie, Y.Hu [et al.] // *J. Neural. Transm.* — 2008. — V.115, N12. — P.1687–1694.
22. Circulating cerebral S100B protein is associated with depressive symptoms following myocardial infarction / D.M.Tulner, O.R.Smith, P.de Jonge [et al.] // *Neuropsychobiology.* — 2009. — V.59, N2. — P.87–95.
23. Astroglial and cognitive effects of chronic cerebral hypoperfusion in the rat / E.Vicente, D.Degerone, L.Bohn [et al.] // *Brain Res.* — 2009. — V.28, N1251. — P.204–212.
24. Neuron-specific enolase is unaltered whereas S100B is elevated in serum of patients with schizophrenia — original research and meta-analysis / M.L.Schroeter, H.Abdul-Khaliq, M.Krebs [et al.] // *Psychiatry Res.* — 2009. — V.167, N1–2. — P.66–72.
25. Serum concentrations of s100b and NSE in migraine / M.Teepker, K.Munk, V.Mylius [et al.] // *Headache.* — 2009. — V.49, N2. — P.245–252.
26. Diffuse intracranial oligodendroglioma in a cow / S.Kleinschmidt, K.Herzog, L.Krüger [et al.] // *J. Comp. Pathol.* — 2009. — 140, N1. — P.72–75.
27. Tunici P. Pituitary adenoma stem cells / P.Tunici, J.S.Yu // *Methods Mol. Biol.* — 2009. — V.568. — P.195–201.
28. Circulating biochemical markers of brain damage in infants complicated by ischemia reperfusion injury / D.Gazzolo, R.Abella, E.Marinoni [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* — 2009. — V.7, N2. — P.108–126.
29. Perinatal asphyxia in preterm neonates leads to serum changes in protein S-100 and neuron specific enolase / D.Giuseppe, C.Sergio, B.Pasqua [et al.] // *Curr. Neurovasc. Res.* — 2009. — V.6, N2. — P.110–116.
30. Amniotic fluid S100B protein and erythropoietin in pregnancies at risk for fetal hypoxia / M.Loukovaara, K.Teramo, H.Alftan [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* — 2009. — V.142, N2. — P.115–118.
31. Tau and S100B proteins as biochemical markers of bilirubin-induced neurotoxicity in term neonates / N.Okumus, C.Turkyilmaz, E.Onal [et al.] // *Pediatr. Neurol.* — 2008. — V.39, N4. — P.245–252.
32. Early reaction of astroglial cells in rat hippocampus to streptozotocin-induced diabetes / YV.Lebed, M.A.Orlovsky, A.G.Nikonenko [et al.] // *Neurosci. Lett.* — 2008. — V.444, N2. — P.181–185.
33. Sepsis associated encephalopathy studied by MRI and cerebral spinal fluid S100B measurement / O.Piazza, S.Cotena, E.De Robertis [et al.] // *Neurochem. Res.* — 2009. — V.34, N7. — P.1289–1292.

*Дудукіна С.О., Кобеляцький Ю.Ю.*

### **S100 $\beta$ як маркер пошкодження головного мозку**

Дніпропетровська державна медична академія,  
Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова

Визначення концентрації протеїну S100 $\beta$  останнім часом належить до найбільш поширених методів оцінки тяжкості пошкодження головного мозку при нейрохірургічних та неврологічних захворюваннях. Збільшення концентрації S100 $\beta$  в плазмі та спинномозковій рідині пов'язане з активацією мікроглії, що є ранньою відповіддю тканини мозку на пошкодження. Визначення вмісту S100 $\beta$  має низьку специфічність, проте, високу чутливість для виявлення пошкодження мозку. Його зміни відбуваються при геморагічному та ішемічному інсульті, пухлинах головного мозку, психіатричних хворобах, нейроінфекціях, черепно-мозковій травмі. Визначення рівня S100 $\beta$  в динаміці надає важливу інформацію про ефективність лікування патології головного мозку, може бути важливим для ранньої діагностики рецидиву захворювання та визначення прогнозу.

**Ключові слова:** головний мозок, пошкодження, діагностика, протеїн S100 $\beta$ .

*Дудукіна С.А., Кобеляцький Ю.Ю.*

### **S100 $\beta$ как маркер повреждения головного мозга**

Днепропетровская государственная медицинская академия,  
Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова

Определение концентрации протеина S100 $\beta$  в последнее время входит в число наиболее распространенных методов оценки тяжести повреждения головного мозга при нейрохирургических и неврологических заболеваниях. Увеличение концентрации S100 $\beta$  в плазме и спинномозговой жидкости связано с активацией микроглии — ранним ответом ткани мозга на повреждение. Определение уровня S100 $\beta$  имеет низкую специфичность, но высокую чувствительность при выявлении повреждения мозга. Его изменения происходят при геморрагическом и ишемическом инсульте, опухолях головного мозга, психиатрических заболеваниях, черепно-мозговой травме. Измерение уровня протеина в динамике дает важную информацию об эффективности лечения патологии головного мозга, возможном рецидиве заболевания, прогнозе.

**Ключевые слова:** головной мозг, повреждение, диагностика, протеин S100 $\beta$ .

*Dudukina S.A., Kobelyatskiy Yu.Yu.*

### **S100 $\beta$ as marker of brain damage**

Dnepropetrovsk State medical academy,  
Dnepropetrovsk regional hospital named after I.I. Mechnikov

The estimation of S100 $\beta$  protein concentration at late time is included to most widespread methods of estimation of brain injury heaviness at neurosurgical and neurological diseases. Of S100 $\beta$  concentration increase in plasma and cerebrospinal fluid is related to microglia activation — the early response of cerebral fabric on damage. S100 $\beta$  level estimation has low specificity, but high sensitiveness for brain damage determination. A change of it's concentration takes place at intracerebral hemorrhage and ischemic stroke, brain tumors, psychiatric diseases, traumatic brain injury. Protein level measuring in a dynamics gives important information about efficiency of treatment of brain pathology, possible relapse of disease, prognosis.

**Key words:** brain, damage, diagnostics, protein of S100 $\beta$ .