

УДК 616.831-005.4-036.1-07:577.112

А. В. Демченко, А. В. Абрамов, В. І. Боброва

РОЛЬ БІЛКА S100B ЯК МАРКЕРА РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ

А. В. Демченко, А. В. Абрамов, В. І. Боброва

Роль белка S100B как маркера ранней диагностики хронической ишемии мозга

A. V. Demchenko, A. V. Abramov, V. I. Bobrova

Protein S100B effect as a marker of early chronic cerebral ischemia diagnostics

Цель работы — изучить уровень белка S100B у больных с хронической ишемией мозга в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), выраженности когнитивных нарушений и структурных изменений головного мозга.

Обследовано 120 пациентов с хронической ишемией мозга и 20 здоровых лиц без признаков цереброваскулярного заболевания, с использованием клинико-нейропсихологических, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования. В сыворотке крови обследованных лиц определяли уровень белка методом иммуноферментного анализа. Установлено повышение уровня белка S100B у больных с разными стадиями ДЭ. По мере прогрессирования стадий ДЭ отмечается достоверное ($p < 0,0001$) повышение содержания белка S100B в сыворотке крови. Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем белка S100B и когнитивным дефицитом, оцененным по нейропсихологическим тестам, и амплитуде когнитивного вызванного потенциала P300. Определение содержания белка S100B позволяет обеспечить своевременную лабораторную диагностику повреждений головного мозга у больных с когнитивными нарушениями на ранних стадиях ДЭ. Отмечается достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня белка S100B у больных с очагами лейкоареоза и у пациентов с сочетанным очаговым поражением белого вещества головного мозга и расширением субарахноидальных пространств и/или желудочковой системы головного мозга, в сравнении с пациентами без структурных изменений головного мозга.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, белок S100B, когнитивные нарушения, нейровизуализационные изменения

Мета роботи — вивчити рівень білка S100B у хворих на хронічну ішемію мозку в залежності від стадії дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ), вираженості когнітивних розладів та структурних змін головного мозку.

Обстежено 120 пацієнтів з хронічною ішемією мозку та 20 здорових осіб без ознак цереброваскулярного захворювання, з використанням клініко-нейропсихологічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів дослідження. У сироватці крові обстежених осіб визначали рівень білка методом імуноферментного аналізу. Встановлено підвищення рівня білка S100B у хворих на ДЕ різних стадій. У міру прогресування стадії ДЕ відмічалось достовірне ($p < 0,0001$) підвищення вмісту білка S100B у сироватці крові. Встановлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем білка S100B та когнітивним дефіцитом, визначеним за нейропсихологічними шкалами і амплітудою когнітивного викликаного потенціалу P300. Визначення вмісту білка S100B дозволяє забезпечити своєчасну лабораторну діагностику ураження головного мозку у хворих з когнітивними розладами на ранніх стадіях ДЕ. Відмічається достовірне ($p < 0,01$) підвищення рівня білка S100B у хворих з вогнищами лейкоареозу та у пацієнтів з поєднаним вогнищевим ураженням білої речовини мозку і розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи головного мозку, порівняно з пацієнтами без структурних змін головного мозку.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, білок S100B, когнітивні розлади, нейровізуалізаційні зміни

The purpose of the given work is to study the level of protein S100B among patients with chronic cerebral ischemia depending on the stage of dyscirculatory encephalopathy (DE), intensity of cognitive impairment and structural changes of brain.

120 patients with chronic cerebral ischemia and 20 healthy patients without signs of cerebrovascular disease have been examined using clinical and neuropsychological, laboratory, instrumental and statistical methods of investigation. In serum of investigated the level of S100B protein has been detected using immunoenzyme method. The increase of protein S100B level was obtained among patients with DE on different stages. By means of progressing DE stage the significant ($p < 0,0001$) increase of protein S100B contents in a serum has been obtained. The negative correlated connection between the level of S100B protein and of cognitive deficit has been obtained and determined due to the neuropsychological scales and amplitude cognitive of evoked potential P300. The determination of protein S100B contents allow to provide temporary laboratory diagnostics of brain lesion among patients with cognitive diseases on the early stages of DE. Significant increase ($p < 0,01$) of protein S100B level is obtained among patients with leukoaraiosis focuses and patients with combined focal disease of white substance and enlargement of subarachnoid spaces and/or cerebral sinus system in comparison with patients without structural changes in brain.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, protein S100B, cognitive impairment, neurovisualizational changes

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) займають провідне місце серед основних причин смертності та інвалідності населення [2, 4]. Незважаючи на досягнення в лікуванні мозкового інсульту, найбільш оптимальним підходом до його попередження залишається рання діагностика хронічної ішемії головного мозку (ХІМ), коли патологічні зміни в мозковій тканині ще зворотні, а профілактичні заходи найбільш ефективні [5]. Однак, клінічна картина ранніх стадій дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) проявляється у вигляді неспецифічних психоневрологічних синдромів, а наявні критерії діагностики за стадією хвороби ґрунтуються не на об'єктивних кількісних параметрах, а на ступені вираженості неврологічної симптоматики [2].

Для клінічної картини хронічних форм ЦВЗ є характерним прогресуюче наростання когнітивних розладів (КР), які досягають на пізніх етапах рівня деменції. Прогресуюче зниження когнітивних функцій, у першу чергу пам'яті, призводить до значного погіршення життєдіяльності та соціально-психологічної дезадаптації хворого, часто унеможливаючи подальшу професійну і творчу діяльність людини, що визначає актуальність своєчасного виявлення та корекції цих розладів у пацієнтів [4]. В діагностиці КР, окрім нейропсихологічного тестування, є важливим застосування сучасних нейрофізіологічних методів оцінки когнітивних функцій, які дозволяють отримати максимально об'єктивну інформацію про їхній стан на підставі реєстрації та аналізу ендogenous подій, що відбуваються у мозку і пов'язані з реалізацією цих функцій. Одним з таких методів

є реєстрація когнітивного викликаного потенціалу (КВП) P300 [1]

Останнім часом велике значення надається також пошуку ранніх біомаркерів КР [3, 15, 20]. Сьогодні до числа потенційних предикторів та маркерів КР віднесені білки сімейства S100, яке складається із 17 тканинспецифічних мономерів, два з яких — *a* і *b* — утворюють гомо- і гетеродімери, що присутні у високій концентрації у клітинах нервової системи. Церебральний білок S100 являє собою комбінацію двох міцно пов'язаних білків сімейства: S100A1 і S100B [13].

Важливі дані про роль білка S100 у функціонуванні центральної нервової системи в нормі та при патології отримані в експериментах на тваринах *in vivo*. Встановлено, що білок S100B відіграє ключову роль у синаптогенезі, оскільки його аплікація на гіпокампулярні нейрони тварин індукує утворення синапсів [18, 26]. Показано, підвищення вмісту білка S100B у гіпокампі при хронічній гіпоперфузії мозкової тканини у щурів [25]. У роботі В. В. Шерстнева із співавторами [8] вивчалася участь нейротрофічного чинника білка S100B у нейрохімічних механізмах інтеграційних функцій мозку. Зміни у рівні білка S100B у структурах мозку (гіпокампі, гіпоталамусі, фронтальній корі, мозочку і базальних ядрах) тварин були в динаміці після придбання поведінкових навичок. Було встановлено, що антитіла до білка S100B надають вибірковий і залежний від рівня ефекти на процеси пам'яті і навчання, які лежать в основі рефлексу уникнення у щурів [14]. Також підтверджено припущення, що гліально-нейрональні взаємодії важливі для оброблення інформації у мозку [16]. Разом з тим R. Anderson [11] не виявив зв'язку між концентрацією білка S100B і когнітивними розладами.

Клінічні дослідження показали, що вимірювання концентрації білка S100B можуть давати корисну інформацію при веденні пацієнтів з ураженням тканин головного мозку. Збільшення концентрації білка S100B у спинномозковій рідині та плазмі є маркером пошкодження головного мозку з відображенням ступеня його ураження [13]. Тому, концентрація білка S100B має діагностичне та прогностичне значення [10, 27].

Таким чином, біохімічні аспекти когнітивної діяльності залишаються актуальними і потребують подальшого вивчення. Пошук та виявлення специфічних імунохімічних маркерів когнітивного дефіциту при ХІМ обумовлять своєчасну адекватну фармакологічну корекцію КР, що матиме як медичну, так і соціальну значимість.

Клінічна картина і результати традиційних методів обстеження хворих на ХІМ не завжди відображають ступінь ураження головного мозку та не прогнозують подальший перебіг захворювання. Це обґрунтовує потребу в пошуку нових маркерів ранньої та поетапної діагностики ДЕ, з метою патогенетично обґрунтованої корекції патологічного стану, відновлення нормальної діяльності нервової системи і попередження інвалідизуючих наслідків ЦВЗ.

Тому метою нашої роботи стало вивчення рівня білка S100B у сироватці крові хворих на ХІМ як маркера ураження мозкової тканини в залежності від стадії ДЕ, ступеня вираженості КР та структурних змін головного мозку.

Обстежено 120 пацієнтів з ХІМ (основна група), серед них 79 жінок та 41 — чоловіки. Етіологічними чинниками захворювання були атеросклероз церебральних судин (35 %) та його поєднання з артеріальною гіпертензією (65 %). Середній вік пацієнтів — 54,0 (49,5—59,5) роки. Діагноз формулювали у відповідності до класифікації судинних уражень головного мозку МКХ-10 та підтвер-

джено даними інструментального і лабораторного обстеження (комп'ютерної томографії (КТ) / магнітно-резонансної томографії (МРТ)) головного мозку, дуплексного сканування брахіоцефальних судин, обстеження очного дна, ліпідного профілю, коагулограми). Серед пацієнтів основної групи: хворих на ДЕ I ст. було 46, ДЕ II ст. — 46, на ДЕ III ст., внаслідок перенесеного інфаркту мозку — 28 осіб. Контрольну групу склали 20 клінічно здорових осіб (11 жінок та 9 чоловіків) без ознак ЦВЗ. Середній вік — 47,5 (44,0—59,0) роки.

Проведено нейропсихологічне тестування хворих на ДЕ за допомогою батареї тестів на лобну дисфункцію (БТЛД), Монреальської шкали когнітивної оцінки (MoCA), тесту малювання годинника. У клінічній картині були присутні легкі (39,17 %) та помірні (48,33 %) КР. Збережені когнітивні функції спостерігалися лише у 12,5 % осіб.

Зразки крові для імуноферментного аналізу брали із ліктьової вени натще. Сироватку крові відділяли методом центрифугування і негайно заморожували при температурі -70°C до моменту проведення аналізу. Концентрацію білка S100B визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів реактивів CanAg S100 EIA (FUJIREBIO Diagnostic, Inc, Швеція).

Структурні зміни головного мозку у хворих на ДЕ вивчали методами: КТ, виконаної на спіральному комп'ютерному томографі "SOMATOM Spirit" (Siemens, Німеччина) та МРТ, проведеної на апараті "HitachiAiris-Mate" (Hitachi Medical Corporation, Японія). Під час аналізу враховували наявність та ступінь розширення субарахноїдальних просторів та бічних шлуночків, вираженість та локалізація лейкоареозу, наявність постішемічних вогнищ та їх локалізація і розміри.

Дослідження КВП P300 проводили на програмно-апаратному комплексі «Нейрон-спектр 4/ВПМ» (Російська Федерація). Дослідження слухових КВП проводилися в ситуації випадково виникаючої події ("*Odd-ball*" paradigm). Для реєстрації КВП використовували електроди F3, F4, C3 і C4, як референти — аурикулярні електроди A1/A2. Основними показниками для аналізу отриманих даних була наявність когнітивної відповіді — хвиля N2-P300-N3: латентність компонентів N2, P300, N3, амплітуда компонента P300, визначена як міжпікова амплітуда N2/P300.

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми "Statistica® for Windows 6.0" (StatSoft, Inc., США, № AXXR712D833214FAN5), а також "Microsoft Excel 2010". Статистичне оброблення проводили із застосуванням *U*-критерію Манна — Уїтні. Результати наведені у вигляді медіани значень та 25—75 % міжквартильного інтервалу — Me (Q1 — Q3). Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою критерію Спірмена. Відмінності вважали достовірними при показнику $p < 0,05$.

Отримані за проведеним імуноферментним аналізом дані показали, що вже на ранніх стадіях ДЕ розвивається генералізована реакція до структурних компонентів мозкової тканини у вигляді підвищення вмісту мозко-специфічного білка S100B. Ці результати свідчать про те, що у хворих на ХІМ перш за все страждає мікроглія, яка має трофічну та регуляторну функції, сприяє виживанню нейронів при ішемії [5].

В літературі наведені суперечливі дані щодо вмісту білка S100B у сироватці крові хворих на ДЕ. Так, за даними Шалавіна О. М. [7], найбільший рівень білка S100B спостерігався у хворих на ДЕ I ст., та у міру прогресування захворювання, у хворих на ДЕ II ст. та ДЕ III ст. відмічено зниження вмісту білка S100B. Проте, в роботі

інших авторів [5] відмічено підвищення рівня білка S100B у міру прогресування стадії ДЕ від I до II ст. В проведеному нами дослідженні спостерігався підвищений рівень білка S100B у хворих з різними стадіями ДЕ. Вірогідно ($p < 0,0001$) відрізнялись показники досліджуваного нейромаркера у пацієнтів з ДЕ I ст., ДЕ II ст. та ДЕ III ст. від показника контрольної групи. У міру прогресування стадії ДЕ (від I до II ст.) відмічалось достовірне ($p < 0,0001$) підвищення вмісту білка S100B у сироватці крові. За отриманими даними, тенденція до зниження показників вмісту білка S100B відмічалась у пацієнтів з ДЕ III ст. порівняно з показниками хворих на ДЕ II ст., що свідчить про виснаження нейроімунологічних механізмів організму при подальшому прогресуванні ХІМ, але вони достовірно ($p < 0,0001$) перевищували аналогічні показники у хворих на ДЕ I ст. і здорових осіб.

Таблиця 1. Рівень білка S100B у сироватці крові обстежених осіб

Групи	Рівень білка S100B, нг/л
Основна (n = 120):	84,96 (76,93—96,99)*
ДЕ I ст. (n = 46)	78,94 (68,21—84,96)*
ДЕ II ст. (n = 46)	94,39 (81,99—105,41)**
ДЕ III ст. (n = 28)	89,97 (81,47—94,99)**
Контрольна (n = 20)	55,81 (48,82—62,01)

Примітка: * — $p < 0,0001$ порівняно з контрольною групою, # — $p < 0,0001$ порівняно з групою пацієнтів з ДЕ I ст.

Спостерігалось перевищення порогового значення (понад 90 нг/л) рівня білка S100B у 15,22 % пацієнтів з ДЕ I ст., 58,7 % — ДЕ II ст. та 50,0 % у хворих на ДЕ III ст.

Залежно від віку пацієнтів рівень білка S100B був такий: в осіб віком до 45 років — 78,94 (66,90—96,99) нг/л, 45—59 років — 84,96 (76,47—94,99) нг/л та понад 60 років — 90,98 (80,95—107,02) нг/л. У пацієнтів старших за 60 років показник достовірно відрізнявся від показників пацієнтів вікових категорій до 45 років і 45—59 років ($p < 0,05$). Цим дослідженням не виявлено вірогідних відмінностей рівнів білка S100B у хворих на ДЕ залежно від статі пацієнтів.

Численні дослідження фокусувались на білку S100B як на маркері ішемічного ураження мозку, який є раннім для виявлення та легко вимірюваним, а також може мати прогностичне значення. Тому велика кількість публікацій присвячена оцінюванню кореляції рівнів білка S100B з результатами клініко-неврологічного обстеження та/або оцінкою об'єму інфаркту мозку [9]. Порушення експресії білка S100B веде не тільки до атрофії мозку, але і до розладів навчання і пам'яті [17, 21]. Доведені кореляції рівнів білка S100B в біологічних рідинах при різних неврологічних і психіатричних стражданнях спонукають використовувати рівень його концентрації як сурогатний біохімічний показник, насамперед когнітивного функціонування у хворих з ураженням нервової системи, а також за його допомогою проводити моніторинг ефективності проведеної терапії [22]. Для діагностики легких КР рівень білка S100B у сироватці може бути показовим сурогатним маркером [23].

За результатами нашого дослідження, у хворих з легкими КР рівень білка S100B становив 84,96 (75,10—96,99) нг/л, помірними КР — 90,98 (79,23—99,0) нг/л і вірогідно ($p < 0,01$) відрізнявся від показника досліджуваного нейромаркера у хворих без КР — 82,95

(72,92—84,96) нг/л. Встановлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем білка S100B і когнітивним дефіцитом, що був оцінений за нейропсихологічними тестами: шкалою MoCA ($r = -0,27; p < 0,01$), БТЛД ($r = -0,23; p < 0,01$), тестом малювання годинника ($r = -0,19; p < 0,05$). У роботі Chaves M. L. зі співавторами [12] також відмічено негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,33; p = 0,048$) між рівнем білка S100B та показниками шкали MMSE у пацієнтів з хворобою Альцгеймера.

За даними нейрофізіологічного обстеження, у хворих з підвищеним рівнем білка S100B (понад 90 нг/л) спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) зниження амплітуди КВП Р300 у лобних відведеннях до 7,0 (4,5—9,0) мкВ, порівняно з пацієнтами з рівнем білка S100B до 90 нг/л. Амплітуда КВП Р300 в тих самих відведеннях у них склала 8,0 (6,0—10,5) мкВ. Крім того, у хворих на ДЕ виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем білка S100B та амплітудою КВП Р300 у лобних ($r = -0,24; p < 0,05$) та центральних відведеннях ($r = -0,22; p < 0,05$). Наведені дані проведеного дослідження свідчать, що білок S100B можна вважати маркером когнітивного дефіциту при ХІМ.

Відомо, що ХІМ призводить до змін щільності білої речовини головного мозку з формуванням вогнищ лейкоареозу. Дифузні зміни білої речовини призводять до роз'єднання коркових та підкоркових церебральних структур, що зумовлює характерну клінічну картину ДЕ з наявністю емоційно-афективних, когнітивних та інших неврологічних розладів. Крім того, ішемічні зміни білої речовини призводять до вторинної церебральної атрофії. Церебральна атрофія, як і лейкоареоз, більш виражені у передніх відділах мозку [2, 19]. Важливу роль у розвитку та прогресуванні ДЕ відіграють гострі порушення мозкового кровообігу з утворенням постішемічних кіст [24].

При зіставленні результатів нейровізуалізаційного та імуноферментного обстеження виявлено достовірне ($p < 0,01$) підвищення рівня білка S100B у хворих з вогнищами лейкоареозу та у пацієнтів з поєднаним вогнищевим ураженням білої речовини мозку і розширеним субарахноїдальними просторами та/або шлуночкової системи головного мозку, порівняно з пацієнтами без нейровізуалізаційних змін (табл. 2).

Таблиця 2. Рівень білка S100B у хворих на ДЕ залежно від структурних змін головного мозку

Зміни	Рівень білка S100B, нг/л
Відсутні нейровізуалізаційні зміни (n = 32)	79,08 (68,21—88,97)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n = 18)	82,95 (78,94—96,99)
Вогнища лейкоареозу (n = 19)	92,98 (84,96—103,01)*
Постішемічні кісти (n = 16)	83,47 (76,70—91,30)
Поєднане вогнищеве ураження білої речовини мозку і розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n = 35)	86,96 (80,95—102,65)*

Примітка. * — $p < 0,01$ порівняно з групою пацієнтів без нейровізуалізаційних змін

В нашому дослідженні не виявлено залежності між рівнем білка S100B та структурними змінами головного мозку пацієнтів за результатами проведеного нейровізуалізаційного обстеження, про що зазначено і у роботах інших авторів [6].

Проведене клініко-нейроімунологічне дослідження розширило уявлення про патогенетичні аспекти ХІМ. Визначення нейромаркера ураження мозкової тканини — білка S100B, в поєднанні з нейропсихологічним тестуванням і проведенням нейрофізіологічного обстеження — КВП Р300, дозволяє проводити діагностику ранніх стадій ДЕ, коли клінічні прояви можуть бути зворотними, а результати традиційних методів обстеження не достатньо інформативні.

Таким чином, відмічається підвищений рівень білка S100B у хворих на хронічну ішемію мозку. З прогресуванням стадії дисциркуляторної енцефалопатії спостерігається підвищення рівня цього нейромаркера. Виявляється негативний кореляційний зв'язок між рівнем білка S100B та когнітивним дефіцитом, визначеним за нейропсихологічними тестами, і амплітудою КВП Р300. Визначення вмісту білка S100B дозволяє забезпечити своєчасну лабораторну діагностику ураження головного мозку у хворих з когнітивними розладами на ранніх стадіях дисциркуляторної енцефалопатії. Відмічається достовірне ($p < 0,01$) підвищення рівня білка S100B у хворих з вогнищами лейкоареозу та у пацієнтів з поєднаним вогнищевим ураженням білої речовини мозку і розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи головного мозку, порівняно з пацієнтами без структурних змін головного мозку.

Список літератури

1. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В. В. Гнездицкий — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 264 с.
2. Дамулин И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные нарушения / В. В. Дамулин // Практичная ангиология. — 2008. — № 4 (15). — С. 33—38.
3. Биохимические аспекты когнитивного дефицита при различных заболеваниях / Т. Т. Киспаева, М. А. Грудень, Н. П. Черных, В. И. Скворцова // Журнал неврологии и психиатрии. — 2008. — № 11. — С. 102—105.
4. Мищенко Т. С. Вопросы и ответы в неврологии : справочник врача / под ред. Т. С. Мищенко. — Киев : «Доктор Медиа», 2012. — 432 с.
5. Иммуно-биохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга / [Е. В. Нечунаева, Г. И. Шумахер, Е. Н. Воробьева и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2011. — № 2. — С. 142—146.
6. Талыпов А. Э. Диагностическая значимость определения белка S100β у пострадавших с черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести / А. Э. Талыпов, Ю. В. Пурас, М. А. Годков // Журнал неврологии и психиатрии. — 2010. — Т. 110. — № 12. — С. 4—8.
7. Шалавин А. Н. Гемодинамические и нейротрофические механизмы патогенеза при различных вариантах клинического течения дисциркуляторной энцефалопатии : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 «Патол. физиология» : спец. 14.00.13 «Нерв. болезни» / Андрей Николаевич Шалавин. — СПб., 2009. — 22 с. ил.
8. Нейротрофические факторы и аутоантитела к ним как молекулярные предикторы нарушений функций мозга / [В. В. Шерстнев, М. А. Грудень, В. И. Скворцова, В. А. Таболин] // Вестник РАМН. — 2002. — № 3. — С. 48—52.
9. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke / [H. D. Abraha, J. Butterworth, P. M. W. Bath et al.] // Ann. Clin. Biochem. — 1997. — Vol. 34. — P. 546—550.
10. Limited clinical value of multiple blood markers in the diagnosis of ischemic stroke / [S. A. An, J. Kim, O. J. Kim et al.] // Clin Biochem. — 2013. — 46 (9). — P. 710—715.
11. Anderson R. E. No correlation between serum concentrations of S100B and cognitive function / R. E. Anderson // Acta Anaesthesiol Scand. — 2002. — 46 (9). — P. 1179.
12. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients / [M. L. Chaves, A. L. Camozzato, E. D. Ferreira et al.] // J Neuroinflammation. — 2010. — № 27 (7). — P. 6.
13. Donato R. S-100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular

functional roles / R. Donato // Int. J. Biochem. Cell Biol. — 2001. — № 33. — P. 637 — 668.

14. Learning deficits in forebrain-restricted brain-derived neurotrophic factor mutant mice / [J. A. Gorski, S. A. Balogh, J. M. Wehner et al.] // Neuroscience. — 2003. — № 121. — P. 341—354.

15. Haan E. H. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment / E. H. Haan, G. M. Nys, M. J. Van Zandvoort // Curr Opin Neurol. — 2006. № 19 (6). — P. 559—564.

16. Monteggia L. M. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function / [L. M. Monteggia, M. Barrot, C. M. Powell et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. — 2004. — № 101. — P. 10827—10832.

17. Mrak R. E. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease / R. E. Mrak, W. S. Griffin // Neurobiol. Aging. — 2001. — Vol. 22. — P. 915—922.

18. Nishi M. Enhanced synaptophysin immunoreactivity in rat hippocampal culture by 5-HT1A agonist, S100b, and corticosteroid receptor agonists / M. Nishi, P. M. Whitaker-Azmitia, E. C. Azmitia // Synapse. — 1996. — Vol. 23. — P. 1—9.

19. Pantoni L. Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis / L. Pantoni // Stroke. — 2008. — № 39. — P. 1401—03.

20. Payton A. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population / A. Payton, L. Gibbons, Y. Davidson et al. // Mol Psychiat. — 2005. — № 10. — P. 1133—1139.

21. Petzold A. Cerebrospinal fluid S100B correlates with brain atrophy in Alzheimer's disease / A. Petzold, R. Jenkins, H. C. Watt et al. // Neurosci. Lett. — 2003. — Vol. 336. — P. 167—170.

22. Ranaivo H. R. Glia as a Therapeutic Target: Selective Suppression of Human Amyloid-β-Induced Upregulation of Brain Proinflammatory Cytokine Production Attenuates Neurodegeneration / H. R. Ranaivo, J. M. Craft, W. Hu et al. // J. Neurosci. — 2006. — Vol. 26. — P. 662—670.

23. Serum levels of astroglial S100-beta and neuron-specific enolase in hepatic encephalopathy patients / [A. Saleh, L. Kamel, A. Ghali et al.] // East Mediterr. Health J. — 2007. — Vol. 13. — P. 1114—1123.

24. Vermeer S. E. Silent brain infarcts: a systematic review / S. E. Vermeer, W. T. Longstreth, P. J. Koudstaal // Lancet Neurology. — 2007. — Vol. 6. — № 7. — P. 611—619.

25. Vicente E. Astroglial and cognitive effects of chronic cerebral hypoperfusion in the rat / E. Vicente, D. Degerone, L. Bohn et al. // Brain Res. — 2009. — Vol. 1251. — P. 204—212.

26. Witcher M. R. Plasticity of perisynaptic astroglia during synaptogenesis in the mature rat hippocampus / M. R. Witcher, S. A. Kirov, K. M. Harris // Glia. — 2006. — Vol. 55. — P. 13—23.

27. Ye H. Serum S100B levels may be associated with cerebral infarction: a meta-analysis / H. Ye, L. Wang, X. K. Yang et al. // J Neurol Sci. — 2015. — Vol. 348 (1—2). — P. 81—88.

Надійшла до редакції 13.05.2015 р.

ДЕМЧЕНКО Аліна Вікторівна, кандидат медичних наук, заступник директора Університетської клініки, асистент кафедри сімейної медицини, терапії і кардіології Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ), м. Запоріжжя; e-mail: alina.dem@mail.ru

АБРАМОВ Андрій Володимирович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри патологічної фізіології ЗДМУ, начальник навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ, м. Запоріжжя; e-mail: abramov@zsmu.pp.ua

БОБРОВА Валентина Іванівна, доктор медичних наук, професор, професор кафедри медицини невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ

ДЕМЧЕНКО Alina, MD, PhD, Deputy Director on University clinic, assistant of Department of Family Medicine, Therapy and Cardiology of Zaporizhzhian State medical University (ZSMU), Zaporizhzhia; e-mail: alina.dem@mail.ru

ABRAMOV Andrii, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of ZSMU pathological physiology Department, Head of educational medical laboratory center of ZSMU, Zaporizhzhia; e-mail: abramov@zsmu.pp.ua

BOBROVA Valentyna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of urgent states medicine Department of the Shupyk's National medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv