

НЕЙРОНАУКИ И КЛИНИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ

© А. В. КРАСНОВ, 2012

УДК 616.831-005.4-036.11-008.9-074

**АСТРОЦИТАРНЫЕ БЕЛКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА:
СТРУКТУРА, ФУНКЦИИ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

А. В. Краснов

*Медицинский центр Банка России, Москва

Ишемические поражения головного мозга занимают лидирующее положение в структуре цереброваскулярной патологии как в России, так и в мире в целом, а последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются основной причиной инвалидности. В этой связи исключительно большое значение имеет ранняя дифференциальная диагностика ишемического инсульта, которая позволяет провести реперфузионную терапию и, соответственно, улучшить функциональный исход заболевания. Единственным существующим в настоящее время методом дифференциальной диагностики ишемического инсульта является компьютерная либо магнитно-резонансная томография. Указанные методики весьма трудоемки, требуют круглосуточно наличия специально подготовленного персонала, наконец, являются достаточно дорогостоящими. В диагностике ОНМК используются специфические биохимические маркеры повреждения головного мозга, а именно астроцитарные белки, такие как протеин S100B и глиальный фибриллярный кислый протеин. В последние годы определение уровня данных церебральных пептидов в плазме крови в качестве метода экспресс-диагностики привлекает особое внимание клиницистов. Однако количество проведенных исследований остается незначительным, а группы больных немногочисленными. Вместе с тем широкое внедрение в клиническую практику подобных лабораторных экспресс-тестов может улучшить дифференциальную диагностику ОНМК.

Ключевые слова: астроцитарные белки головного мозга, клиническое значение, структура, функции

The ischemic brain lesions hold the leading position in the structure of cerebrovascular diseases both in Russia and in the whole world, and stroke consequences are the main reason of disability. This fact determines the special significance of early diagnosis of ischemic stroke that will permit to perform reperfusion and improve the functional outcomes. At present the only method of differentiation between ischemic and hemorrhagic strokes is computer or magnetic resonance imaging. These methods are laborious; they need twenty-four hours presence of competent staff and finally expensive. These disadvantages are absent in the method of assessment of specific biochemical markers of brain damage, notably astrocytic proteins such as protein S100B and glial fibrillary acidic protein. Recently the assessment of these cerebral peptides level in blood has attracted the clinician's attention as the method of express-diagnosis of strokes. But undertaken studies are few and investigated groups of patient are insufficient. At the same time the wide application of such laboratory express-tests to the clinical practice may help in differential diagnosis between ischemic and hemorrhagic strokes without use of neuroimaging methods.

Key words: brain astrocytic proteins clinical relevance, structure, function

Глиальный фибриллярный кислый протеин**Структура**

Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) — это белок цитоскелета, представляющий собой основной промежуточный филамент в зрелых астроцитах центральной нервной системы (ЦНС). GFAP — высокоспецифичный белок головного мозга, который не обнаружен за пределами нервной системы [5]. Этот белок был открыт в 1969 г. группой исследователей под руководством L. F. Eng [14, 18]. Структурной единицей GFAP является мономерная молекула размером 8—12 нм и мол. массой 40—53 кД [56]. Молекула состоит из "головы", содержащей аминокислоту аргинин

с ароматическим остатком, и хвоста. Каждые две молекулы (N-терминал и C-терминал соответственно), "скручиваясь" между собой вокруг продольной оси, образуют димер. Такой димер в центральной своей части имеет базовую стержневую структуру, которая называется суперспирализованной полипептидной L-спиралью. Димеры, в свою очередь, ассоциируют в тетрамеры, тетрамеры — в протофиламенты. Агрегация тетрамеров происходит по принципу "голова к голове". Восемь протофиламентов образуют промежуточное волокно. Полимеризация промежуточных волокон приводит к образованию устойчивых неполярных полимерных молекул GFAP [24]. Аминокислотный анализ C-терминала выявил относительно большое содер-

*Россия, Москва, Севастопольский пр-кт, 66

Russia, Moscow, Sevastopolsky prosp., 66

Сведения об авторе:

Краснов Алексей Васильевич — врач-невролог, канд. мед. наук, e-mail: kras74@mail.ru

жание аспарагиновой и глутаминовой кислот, лейцина, глицина и аланина [15]. N-концевым остатком является аланин или блокированный метионин [14]. Существует три формы GFAP — альфа, бета и гамма, при этом альфа превалирует в периферической нервной системе, а гамма — в ЦНС [7]. Экспрессия GFAP тесно связана с "астроцитарной активацией", главным образом, возникающей в результате воздействия цитокинов или гормонов. В зрелой ЦНС GFAP сосредоточен в глиальных филаментах внутри протоплазматических астроцитов серого вещества и фиброзных астроцитах белого вещества [30]. Большое количество кислого протеина концентрируется во внешней мембране у поверхности мозга, а также в субэпендимальных астроцитах паравентрикулярно [35].

Функции

Как известно, нормальное функционирование нейронов головного мозга обеспечивается деятельностью астроглиальной стромы. GFAP, как структурный компонент астроцитов, выполняет ряд важных функций. Он играет ключевую роль в формировании и функционировании цитоскелета ЦНС, дифференцировке астроцитов, обеспечении энергетическим субстратом нейронов при повышении синаптической активности [6], принимает непосредственное участие в образовании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), росте астроцитарных отростков и установлении контактов последних с олигодендроглиоцитами, миелиновыми оболочками и синапсами. Кислый протеин стимулирует васкуляризацию белого вещества посредством индуктивного воздействия астроцитов на эндотелиальные клетки. При отсутствии GFAP нарушается синтез нормального миелина [38]. И, наконец, с помощью GFAP протекают процессы митоза астроцитов, что имеет исключительное значение при повреждениях мозга любого генеза. При этом развивающаяся астроцитарная реакция приводит к формированию глиального рубца через 10—16 дней после начала инсульта или черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [9].

Протеин S100

Структура

Протеин S100 — это группа кислых кальций-связывающих белков, различающихся по заряду и массе, но тождественных иммунологически. Впервые белок S100 был выделен В. Моог в 1965 г. [47]. Концентрация протеина S100 в мозге в 100 000 раз превышает содержание в других тканях и составляет до 90% фракции белков нервных клеток. Аминокислотный состав S100 характеризуется высоким содержанием глутаминовой и аспарагиновой кислот, фенилаланина и относительно небольшим количеством триптофана, тирозина и пролина. Молекулярная масса белка, определяемая различными способами, составляет от 8,7 до 30 кД [11]. Молекула S100 является димером, построенным из субъединиц двух типов — L и B, близких по размеру и

сходных по аминокислотному составу и первичным структурам (гомологичны на 58%) [32]. Субъединица L молекулы протеина S100 состоит из 93 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 10,4 кД; B-субъединица содержит 91 аминокислотный остаток. Эти субъединицы могут образовывать гомо- и гетеродимеры — LL, LB и BB, которые в литературе обозначаются как S100Lo, S100L, S100B [3]. Для L-формы более характерна локализация в тканях нейроэктодермального происхождения [48], а именно в клетках Лангерганса кожи, клетках меланом [10, 59] и адипоцитах [12, 27, 41, 61], B-формы — в клетках ЦНС [62]. До 85—90% от общего содержания S100B нервной ткани сосредоточено в глиальных элементах (астроциты, шванновские клетки), до 10—15% — в нейронах и минимальное количество — в олигодендроцитах [45]. В клетке этот нейропептид преимущественно локализуется в цитоплазме, синаптической мембране и хроматине [42]. В настоящее время показано, что белки S100B синтезируются глиальными клетками и в дальнейшем транспортируются в нейроны [45].

Функции

Протеин S100 — наиболее универсальная макромолекула, участвующая в регуляции практически всех основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с обеспечением механизмов восприятия и интеграции поступающей в нервную систему информации [60]. Белок модулирует специфическую связывающую активность рецепторов ацетилхолина, γ -аминомасляной кислоты, норадреналина, дофамина и серотонина [36]. Регулирует сборку каркасных структур цитоскелета, предотвращая избыточную полимеризацию GFAP и реорганизацию филаментозных структур при митозе и/или при возрастной внутриклеточной концентрации ионов кальция в интерфазной стадии клеточного цикла [4, 5]. S100 обладает нейротрофной активностью по отношению к нейронам и морфогенной — по отношению к астроцитам. В частности, нейротрофная активность проявляется стимулированием роста аксонов и дендритов, мезэнцефальных серотонинергических нейронов, ганглиев дорсальных корешков спинного мозга [66]; глиотрофная и морфогенная — стимулированием пролиферации и изменения формы глиальных клеток с плоской на стеллатную [66]. Указанный пептид принимает участие в ответе генов раннего реагирования, в реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты [60]. И, наконец, S100 совместно с GFAP являются основными компонентами репаративных процессов, протекающих в мозге после различного рода повреждений [9]. Все вышесказанное свидетельствует о возможности функционирования S100 как паракринного нейротрофного фактора в ЦНС, влияющего на формирование мозга, пролиферацию глиальных клеток и созревание нейронов.

Клиническое значение

Острое нарушение мозгового кровообращения

Перед рассмотрением вопросов клинического применения указанных нейропептидов необходимо кратко осветить некоторые аспекты патофизиологии астроцитарных белков при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК). Как известно, результатом ишемического (ИИ) и геморрагического (ГИ) инсульта является некроз части клеток головного мозга. Однако несмотря на схожие последствия окклюзии мозговой артерии и внутримозгового кровоизлияния, кинетика гибели мозговых клеток при ИИ и ГИ различна. Различия касаются скорости поступления и динамики концентрации астроцитарных белков в плазме крови при указанных мозговых катастрофах.

При ИИ изменения астроцитов в виде набухания, фрагментации отростков и дезинтеграции наблюдаются с первых минут после окклюзии сосуда, предшествуя нейрональным изменениям, и сопровождаются снижением экспрессии GFAP [13, 19, 22, 63]. В силу устойчивости астроцитарных белков к ишемии, деструкция последних начинается через 12 ч после прекращения кровотока в артерии [25, 53, 54]. Последовательно протекающие процессы ишемического некроза сопровождаются поступлением белков во внеклеточный матрикс и в дальнейшем через ГЭБ в кровь. При этом целостность ГЭБ не нарушается [19]. Одновременно с деструкцией указанных нейропептидов через 6—12 ч после развития ИИ происходит активация астроцитов, окружающих ишемическую зону, которые начинают усиленно синтезировать кислый протеин. К концу 1-х суток уровень GFAP начинает устойчиво расти и достигает пика к концу 2-х суток от начала ИИ [19, 28, 68]. В дальнейшем астроцитарная реакция становится все более выраженной, что ведет к образованию глиального рубца к концу 1-й — началу 2-й недели после развития ИИ. Таким образом, в первые 6 ч ИИ фибриллярный кислый протеин в крови не определяется, т. е. его сывороточная концентрация находится в пределах нормы (0 нг/мл). Однако с конца 1-х суток концентрация кислого протеина начинает расти пропорционально размеру инсульта, в связи с чем содержание данного нейропептида может являться прогностическим критерием тяжести ИИ и соответственно маркером функционального исхода [28, 68].

Аналогичные изменения претерпевает S100 [23, 28]. Его концентрация также не повышается в первые часы ИИ, в силу чего он не может использоваться как маркер ранней диагностики ИИ [20, 21, 34, 44, 67]. Однако в интервале с 12 до 72 ч происходит увеличение содержания в крови S100B, степень которого коррелирует с величиной ишемического очага и, соответственно, тяжестью ИИ [20, 26]. Повышение концентрации белка через 48 ч более 0,2 мкг/мл — прогностический критерий неблагоприятного исхода ИИ [37]. При этом чувствительность метода на указанных сроках составляет 94% [20].

Совершенно иная кинетика GFAP при ГИ. В этом случае с первых минут попадания крови в ткань мозга происходит непосредственное разрушение нейронов, астроглии и ГЭБ ионами железа и гемоглобином [22]. Указанные компоненты крови сразу же запускают патобиохимические каскады вторичного повреждения [55, 69]. Описанные процессы приводят к быстрой гибели астроцитов и соответствующему высвобождению в кровь через поврежденный ГЭБ фибриллярного кислого белка, содержание которого резко повышается со 2-го часа от появления симптомов и достигает максимума к 8-му часу от начала кровоизлияния. При определении GFAP в указанном временном интервале чувствительность и специфичность метода очень высока и достигает 98%. Таким образом, повышение концентрации кислого протеина в первые часы ГИ является маркером внутримозгового кровоизлияния и может использоваться как метод лабораторной экспресс-диагностики этого грозного заболевания.

В отличие от GFAP динамика S100B при ГИ имеет некоторые особенности. Концентрация этого белка начинает повышаться с 6-го часа от момента возникновения кровоизлияния и достигает максимума к концу первых суток. Степень повышения концентрации S100B высоко коррелирует с объемом гематомы [31]. Установлено, что повышение концентрации белка более 0,19 мкг/л в первые 24 ч является независимым предиктором летального исхода [31]. При этом чувствительность составляет 94%.

Исследования, проводимые в Медицинском центре Банка России, показали, что определение GFAP является высокоинформативным в дифференциальной диагностике ГИ и ИИ в первые часы заболевания, а определение плазменного уровня астроцитарных белков в динамике — чувствительным тестом в предикции функциональных исходов.

Таким образом, плазменные уровни астроцитарных белков головного мозга являются высокоинформативными прогностическими критериями функциональных исходов при ОНМК как ишемического, так и геморрагического типа, а GFAP может использоваться в качестве метода экспресс-диагностики ГИ.

Другие заболевания ЦНС

Глиальный фибриллярный кислый протеин. Считается, что из всех клеток, представленных в ЦНС, астроциты проявляют наибольшую предрасположенность к злокачественной трансформации [11]. Астроцитомы — наиболее часто встречающиеся опухоли головного мозга, составляющие около 65% всех первичных опухолей [16]. В настоящее время поли- и моноклональные антитела к GFAP используются как рутинный анализ в клиниках всего мира для подтверждения астроцитарного происхождения опухолей нервной системы. Иммуногистохимическое определение GFAP — главный тест при исследовании степени дифференцировки и характера ее нарушений при глиальных опухолях головного мозга [8]. Широкое использование глиального кислого протеина в неврологии и психиатрии обусловлено

уникальной особенностью этого белка к повышению сывороточного уровня при любой патологии, сопровождающейся нарушением целостности ГЭБ [64]. Поэтому иммунохимический анализ GFAP используют в качестве мониторинга целостности ГЭБ при различных клинических состояниях.

Так, группой ученых из Стокгольмского института охраны здоровья матери и ребенка на большом клиническом материале была установлена высокая чувствительность GFAP при острой и хронической внутриутробной гипоксии, приводящей к развитию перинатальных повреждений ЦНС, а также иных нервно-психических заболеваниях у детей [58]. Отмечено существенное повышение уровня GFAP при острых воспалительных заболеваниях головного мозга, судорожном синдроме, болезни Альцгеймера и Паркинсона [57]. Определение сывороточных концентраций GFAP в сыворотке пуповинной крови свидетельствует о степени повреждения нервной ткани у новорожденных с тяжелой формой гемолитической болезни и является прогностическим критерием для оценки вероятности развития билирубиновой энцефалопатии в раннем неонатальном периоде и нарушений ЦНС в более старшем возрасте [1]. Большое значение имеет динамика уровня GFAP при критических состояниях, обусловленных заболеваниями с выраженной нервно-психической симптоматикой [2]. Повышение уровня антигена происходит при неблагоприятном исходе заболевания, а его снижение может рассматриваться как прогностический критерий выхода из критического состояния и восстановления барьерной функции ГЭБ. Особое значение GFAP имеет при травматических поражениях головного мозга. В частности, высокая чувствительность GFAP (до 100%) выявлена при ЧМТ [39]. GFAP играет ключевую роль в процессах реактивного астроглиоза, и применение ингибиторов синтеза GFAP может оказаться весьма полезным при ранних оперативных вмешательствах после ЧМТ для сдерживания глиоза на период регенерации и ремиелинизации поврежденных нейронов [17].

И наконец, данный нейропептид является независимым прогностическим маркером и критерием прогноза при субарахноидальном кровоизлиянии и разрыве внутримозговых аневризм [52].

Протеин S100B

В связи с глиальной локализацией протеина S100B основная масса исследований по клиническому значению этого белка была посвящена изучению его распределения в тканях опухолей головного мозга [18, 50, 65]. Было установлено, что при возрастании степени злокачественности происходит пропорциональное уменьшение концентрации S100B в тканях опухоли, так называемый феномен антигенного упрощения. S. Weiss и соавт. выявили наличие S100B во всех доброкачественных опухолях из периферических нервов, имеющих шванновскую оболочку, а также спорадически в некоторых опухолях мезенхимального происхождения (липоме, липосаркоме, хондросаркоме и хондроме). Ряд исследова-

телей обнаружили S100B не только в опухолях нейродермального, но и мезодермального и иного происхождения [29, 49]. В частности, все меланомы содержали указанный нейропептид, причем его концентрация была обратно пропорциональна количеству меланина в клетках. Также S100B выявлен в гранулярно-клеточных опухолях и светлоклеточных саркомах [65]. При различных воспалительных и дегенеративных заболеваниях нервной системы, сопровождающихся нарушением целостности ГЭБ, отмечается повышение S100B в цереброспинальной жидкости, например, при остром энцефаломиелите — в 6 раз, рассеянном и боковом амиотрофическом склерозе — в 4 раза, хроническом полирадикулоневрите — в 3 раза, опухолях ЦНС — в 80 раз и т. д. [41, 46]. Определенное значение имеет стойкое увеличение концентрации S100B в ликворе у больных с деменцией различной этиологии и в сыворотке крови пациентов с психическими заболеваниями, в частности, болезнью Альцгеймера [33, 40, 51].

Заключение

Следует отметить, что диагностическое и прогностическое значение астроцитарных белков головного мозга в различных клинических ситуациях является предметом многочисленных научных исследований, в основном выполненных за рубежом. Современная технология лечения ИИ включает в себя проведение реперфузионной терапии с целью восстановления кровотока в инсультзависимой мозговой артерии, при этом ранняя дифференциальная диагностика этого грозного заболевания имеет основополагающее значение. В этой связи, работы последних лет в области неотложной неврологии по изучению S100B и GFAP посвящены именно этой проблематике. Наличие так называемого "терапевтического окна" существенно ограничивает число пациентов, которым возможно выполнение тромболизиса. По этой причине количество исследований остается незначительным, а группы больных весьма немногочисленными. Тем не менее анализ полученных результатов позволяет констатировать высокую диагностическую и прогностическую значимость определения GFAP в первые часы ГИ. Вместе с тем практически отсутствуют сообщения о сравнительном анализе лабораторного (GFAP) и инструментального (КТ, МРТ) методов исследования в дифференциальной диагностике инсультов. Не изучено значение S100B и GFAP у пациентов с инсультами при наличии сопутствующей патологии нервной системы, сопровождающейся повышением уровней указанных астроцитарных белков. Таким образом, все вышеизложенное открывает широкую перспективу для изучения астроцитарных белков в отечественной интенсивной терапии и неврологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимофеева Л. А. Клинико-иммунохимическая оценка нарушений проницаемости гематоэнцефалического барьера у плодов и новорожденных с гипербилирубинемией: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.

2. Чехонин В. П. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. — М., 2000.
3. Baudier J., Labourdette G., Gerard D. Rat brain S100B protein: purification, characterization, and ion binding properties. A comparison with bovine S100B protein // *J. Neurochem.* — 1985. — Vol. 44. — P. 76—84.
4. Bianchi R., Giambanco I., Donato R. S-100 protein, but not calmodulin, binds to glial fibrillary acidic protein and inhibits its polymerization in a Ca²⁺-dependent manner // *J. Biol. Chem.* — 1993. — Vol. 268, N 17. — P. 12669—12674.
5. Bianchi R., Garbuglia M. et al. S100 protein and annexin II- β (calpactin I) actin concert to regulate the state of assembly of GFAP intermediate filaments in vitro // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — Vol. 208, N 3. — P. 910—918.
6. Bock E. Nervous systems specific proteins // *J. Neurochem.* — 1978. — Vol. 30. — P. 7—14.
7. Brenner M. Structure and transcriptional regulation of GFAP gene // *Brain Pathol.* — 1994. — Vol. 4. — P. 245—257.
8. Budka H. Non-glial specificities of immunocytochemistry for the glial fibrillary acidic protein (GFAP). Triple expression of GFAP, vimentin and cytokeratins in papillary meningioma and metastasizing renal carcinoma // *Acta Neuropathol.* — 1986. — Vol. 72. — P. 43—54.
9. Clark R. K., Lee E. V., Fish C. J. et al. // *Brain Res. Bull.* — 1993. — Vol. 118. — P. 106—109.
10. Cocchia D., Michetti F., Donato R. Immunochemical and immunocytochemical localization of S100 antigen in normal human skin // *Nature.* — 1981. — Vol. 294. — P. 85—87.
11. Danniels P. S., Levine L. Demonstration of subunits in beef brain acidic protein (S100) // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1969. — Vol. 37. — P. 587.
12. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the RF-hand type with intracellular and extracellular functional roles // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2001. — Vol. 33, N 7. — P. 637—668.
13. Dvorak F., Haberer I., Sitzer M., Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009. — Vol. 27, N 1. — P. 37—41.
14. Eng L. F., Vanderhaeghen J. J. et al. An acidic protein isolated from fibrous astrocytosis // *Brain Res.* — 1971. — Vol. 28. — P. 351.
15. Eng L. F. Reply to the comments of Bignami and Dahl // *J. Histochem. Cytochem.* — 1979. — Vol. 7. — P. 694—696.
16. Eng L. F., Rubinstein L. J. Contribution of immunohistochemistry to diagnostic problems of human cerebral tumors // *J. Histochem. Cytochem.* — Vol. 26. — P. 513—522.
17. Eng L. F., Yu A. C., Lee Y.-L. Astrocytic response to injury // *Neuronal-astrocytic Interactions: Implications for Normal and Pathological CNS Function.* (Progr. Brain Res., Vol. 94) / Ed. A. C. Yu. — Amsterdam: Elsevier, 1992. — P. 353—365.
18. Eng L. F., Ghirnikar R. S., Lee Y. L. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969—2000) // *Neurochem. Res.* — 2000. — Vol. 25, N 9—10. — P. 1439—1451.
19. Foerch C., Singer O., Neumann-Haefelin T. et al. Utility of serum GFAP in monitoring acute MCA territorial infarction // *Cerebrovasc. Dis.* — 2003. — Vol. 16, Suppl. 4. — P. 45.
20. Foerch C., Otto B., Singer O. C. et al. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35, N 9. — P. 2160—2164.
21. Foerch C., Singer O. C., Neumann-Haefelin T. et al. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction // *Arch. Neurol.* — 2005. — Vol. 62, N 7. — P. 1130—1134.
22. Foerch C., Curdt L., Yan B. et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 77, N 2. — P. 181—184.
23. Foerch C., Wunderlich M. T., Dvorak F. et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38, N 9. — P. 2491—2495.
24. Fuchs E., Weber K. Intermediate filaments: structure, dynamics, function, and disease // *Annu. Rev. Biochem.* — 1994. — Vol. 63. — P. 345—382.
25. Gurer G., Gursoy-Ozdemir Y., Erdemli E. et al. Astrocytes are more resistant to focal cerebral ischemia than neurons and die by a delayed necrosis // *Brain Pathol.* — 2009. — Vol. 19, N 4. — P. 630—641.
26. Hacke W., Schwab S., Horn M. et al. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs // *Arch. Neurol.* — 1996. — Vol. 53, N 4. — P. 309—315.
27. Haimoto H., Kato K. et al. The ultrastructural changes of S100 protein localization during lipolysis in adipocytes. An immunoelectron-microscopic study // *Am. J. Pathol.* — 1985. — Vol. 121. — P. 185—189.
28. Herrmann M., Vos P., Wunderlich M. T. et al. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S100B and glial fibrillary acidic protein // *Stroke.* — 2000. — Vol. 31, N 11. — P. 2670—2677.
29. Higley H. R., Connelly E. M., Bowden C. S. Immunocytochemical localization of S100 protein in thymic medullary Langerhans-like cells // *J. Histochem. Cytochem.* — 1982. — Vol. 30, N 6. — P. 577.
30. Higley H. R., McNulty J. A., Rowden G. Glial fibrillary acidic protein and S100 protein in pineal supportive cell: an electron microscopic study // *Brain Res.* — 1984. — Vol. 304. — P. 117—120.
31. Hu Y. Y., Dong X. Q., Yu W. H., Zhang Z. Y. Change in plasma S100B level after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage // *Shock.* — 2010. — Vol. 33, N 2. — P. 134—140.
32. Isobe T., Okuyama T. The amino acid sequence of S100 protein (PAP 1B protein) and its relation to calcium-binding proteins // *Eur. J. Biochem.* — 1978. — Vol. 89. — P. 379—388.
33. Jankovic B. D. Neural tissue hypersensitivity in psychiatric disorders with immunological features // *J. Immunol.* — 1985. — Vol. 135, N 2. — P. 8536—8575.
34. Jauch E. C., Lindsell C., Broderick J. et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37, N 10. — P. 2508—2513.
35. Jensen K. R., Mirsky R. Glial fibrillary acidic polypeptides in peripheral glia. Molecular weight, heterogeneity and distribution // *J. Neuroimmunol.* — 1985. — Vol. 8. — P. 377—393.
36. Knight J. C. Dopamine-receptor stimulating autoantibodies: a possible cause of schizophrenia // *Lancet.* — 1982. — Vol. 2. — P. 1073.
37. Li Y., Chopp M., Jiang N. et al. Induction of DNA fragmentation after 10 to 120 minutes of focal cerebral ischemia in rats // *Stroke.* — 1995. — Vol. 26, N 7. — P. 1252—1257; discuss.: P. 7—8.
38. Liedtke W., Edelmann W., Biery P. L. et al. GFAP is necessary for the integrity of CNS white matter architecture and long-term maintenance of myelination // *Neuron.* — 1996. — Vol. 17. — P. 607—615.
39. Masahiro Honda, Ryosuke Tsuruta, Tadashi Kaneko et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in humans compared with S100B and neuron-specific enolase // *J. Trauma.* — 2010.
40. Mecucci P., Parnetti L. et al. Serum anti-GFAP and anti-S100 autoantibodies in brain aging, Alzheimer disease and vascular dementia // *J. Neuroimmunol.* — 1995. — Vol. 57. — P. 165—170.
41. Michetti F., Massaro A., Russo G. The S100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the nervous system // *J. Neurol. Sci.* — 1980. — Vol. 44. — P. 259—263.

42. *Michetti G., Miano N., De Renzi G.* et al. // *J. Neurochem.* — 1974. — Vol. 22, N 2. — P. 239—242.
43. *Michetti G., Miani N.* et al. Nuclear localization of S100 protein // *Brain Res.* — 1983. — Vol. 262. — P. 239—244.
44. *Missler U., Wiesmann M., Friedrich C., Kaps M.* S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke // *Stroke.* — 1997. — Vol. 28, N 10. — P. 1956—1960.
45. *Moister D. J.* // *J. Neurochem.* — 1984. — Vol. 42, N 6. — P. 1536—1541.
46. *Mokuno K., Kato K.* et al. Neuron-specific enolase and S100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological disorders // *J. Neurol. Sci.* — 1983. — Vol. 60. — P. 434—454.
47. *Moore B. W., McGregor D.* Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver // *J. Biol. Chem.* — 1965. — Vol. 133. — P. 1647—1653.
48. *Moore B. W.* The S100 protein // *Neuronal and Glial Proteins: Structure, Function, and Clinical Application* / Eds P. J. Marangos, I. C. Campbell, R. M. Cohen. — San Diego: Acad. Press, 1988. — P. 137—167.
49. *Nakayima T., Watanabe S.* et al. Immunohistochemical demonstration of S100 protein in malignant melanoma and pigmented nevus and diagnostic application // *Cancer (philad.)*. — 1982. — Vol. 50. — P. 912—918.
50. *Nakazato Y., Ischizeki J.* et al. Localization of S100B and glial fibrillary acidic protein-related antigen in pleomorphic adenoma of salivary glands // *Lab. Invest.* — 1982. — Vol. 46. — P. 621—626.
51. *Nooijen P. T. G. A., Schoonderwaldt H. C.* et al. Neuron-specific enolase, S100 protein, myelin basic protein and lactate in CSF in dementia // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 1997. — Vol. 8. — P. 169—173.
52. *Nylen K., Csajbok L. Z., Öst M.* et al. Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38. — P. 1489—1494.
53. *Panickar K. S., Norenberg M. D.* Astrocytes in cerebral ischemic injury: morphological and general considerations // *Glia.* — 2005. — Vol. 50, N 4. — P. 287—298.
54. *Petito C. K., Morgello S., Felix J. C., Lesser M. L.* The two patterns of reactive astrogliosis in postischemic rat brain // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1990. — Vol. 10, N 6. — P. 850—859.
55. *Qureshi A. I., Tuhim S., Broderick J. P.* et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344, N 19. — P. 1450—1460.
56. *Reeves S. A., Helman L. J., Allison A., Israel M. A.* Molecular cloning and primary structure of human glial fibrillary acidic protein // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1989. — Vol. 86, N 13. — P. 5178—5182.
57. *Riechmann L., Clark M., Waldman H., Winter G.* Reshaping human antibodies for therapy // *Nature.* — 1988. — Vol. 332. — P. 323—327.
58. *Rosengren L. E., Wikkelso C., Hagberg L. A.* A sensitive ELISA for glial fibrillary acidic protein: application in CSF of adults // *J. Neurosci. Meth.* — 1994. — Vol. 51. — P. 197—204.
59. *Rouwden G., Bourdeau S., Higley H.* Langerhans cells and extraepidermal dendritic cells. An investigation in laboratory animals and man with immunomorphological methods // *Scand. J. Immunol.* — 1985. — Vol. 21. — P. 471—478.
60. *Scotto G., Deloulme J. C., Rousseau D.* et al. // *Mol. Cell Biol.* — 1998. — Vol. 18, N 7. — P. 4272—4281.
61. *Snyder-Ramos S. A., Gruhlke T., Bauer H.* et al. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients // *Anaesthesia.* — 2004. — Vol. 59, N 4. — P. 344—349.
62. *Takanashi K., Isobe T.* et al. Immunohistochemical study on the distribution of alpha and beta subunits of S100 protein in human neoplasm and normal tissues // *Virchows Arch. B.* — 1984. — Vol. 45. — P. 385—396.
63. *Uden J., Strandberg K., Malm J.* et al. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation // *J. Neurol.* — 2009. — Vol. 256, N 1. — P. 72—77.
64. *Vissers J. L., Mersch M. E., Rosmalen C. F.* Rapid immunoassay for the determination of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in serum // *Clin. Chim. Acta.* — 2006. — Vol. 366, N 1—2. — P. 336—340.
65. *Weiss S. W., Langlass J. M., Enzinger F. M.* Value of S100 protein in the diagnosis of soft tissue tumors with particular reference to benign and malignant Schwann cell tumors // *Lab. Invest.* — 1983. — Vol. 49. — P. 299—306.
66. *Winningham-Major F., Staecker J. L.* et al. Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100B proteins that differ in the content and position of cysteine residues // *J. Cell Biol.* — 1989. — Vol. 109. — P. 3063—3071.
67. *Wunderlich M. T., Wallesch C. W., Goertler M.* Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke // *J. Neurol. Sci.* — 2004. — Vol. 227, N 1. — P. 49—53.
68. *Wunderlich M. T., Wallesch C. W., Goertler M.* Release of glial fibrillary acidic protein is related to the neurovascular status in acute ischemic stroke // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — Vol. 13, N 10. — P. 1118—1123.
69. *Xi G., Keep R. F., Hoff J. T.* et al. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage // *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 53—63.