

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОТЕИНА S-100 КАК МАРКЕРА ОСТРОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

[О. А. Дербенева](#)

*ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России
(г. Кемерово)*

Клинический интерес к S-100 связан с возможным применением его как маркера острого церебрального повреждения у пациентов в различных критических состояниях. В текущем обзоре мы проанализировали возрастающее число данных об использовании S-100 в качестве маркера острого церебрального повреждения. Они имели противоречивый характер, результаты предшествующих исследований не позволяют однозначно судить о специфичности и чувствительности S-100 как мозгового маркера. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение возможностей использования протеинов S-100 как маркеров церебрального повреждения.

Ключевые слова: протеин S-100, маркеры повреждения мозга, острая церебральная недостаточность, апоптоз.

Дербенёва Ольга Алексеевна — аспирант кафедры травматологии, ортопедии, ВПХ и восстановительной медицины с курсом анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», e-mail: derbeneva-doc@mail.ru

Белок S-100 — это целое семейство небольших димерных кальцийсвязывающих белков. К настоящему времени известно по крайней мере 25 представителей: S100A1 — S100A18, trichohylin, fillagrin, repetin, S100B, S100G, S100P, S100Z. S-100 белки составляют самую большую подгруппу так называемых EF-hand кальцийсвязывающих белков, к которым для примера относятся также кальмодулин и тропонин С. Впервые был описан Муром в 1965 году, название S-100 было дано по растворимости (solubility) в 100 % насыщенном сульфате аммония. S-100 белки могут формировать как гомо-, так и гетеродимеры, помимо Ca^{2+} связывать также Zn^{2+} и Cu^{2+} . Захват ионов меняет пространственную организацию S-100 белка и обеспечивает возможность связи с различными белками — мишенями их биологического действия (документировано более 90 потенциальных белков-мишеней) [1, 2, 7, 8].

Белок S-100 содержится преимущественно в астроцитах — до 85–90 % от общего содержания в нервной ткани. В олигодендроцитах его содержание невелико. В нейронах обнаружено не более 10–15 % от общего количества белка S-100. Установлена его

преимущественно внутриклеточная локализация. Основная масса белка (до 85 %) сосредоточена в цитоплазме клеток и 15 % — в мембранных структурах: в пре- и постсинаптических мембранах, ядерной и плазматической мембранах. Период полураспада S-100 по различным данным составляет от 1 до 6 часов.

Клинический интерес к S-100 связан с возможным применением его как маркера повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме (ЧМТ) [4, 6, 8], субарахноидальных кровоизлияниях, инсультах и иных неврологических расстройствах [2, 7].

Представители данного белкового семейства полифункциональны. Они вовлечены в различные процессы: клеточный рост и дифференциация, регуляция клеточного цикла, защита от повреждения клетки кислородными радикалами, участие в построении клеточных мембран и цитоскелета. Интрацеллюлярные эффекты протеина S-100 заключаются в следующем. Он стимулирует рост, пролиферацию и миграцию клеток, ингибирует в физиологических условиях апоптоз [3, 9], активирует астроциты при повреждении головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях, что может играть важную роль при репаративных процессах. Таким образом, действуя преимущественно как нейротрофический фактор, протеин способствует выживанию клеток в стрессовых условиях и противодействует эффектам нейротоксинов, что может быть важным в течение начальных стадий острых патологических процессов в головном мозге (мозговой инсульт, ЧМТ) [2, 4, 5].

Помимо этого, для ряда членов белкового семейства описаны экстрацеллюлярные эффекты. Множество исследований показало, что белки S-100 оказывают воздействие на клетки воспалительного ответа, иммунной системы, эндо- и эпителиальные клетки. Активированные нейроны и микроглия выделяют цитокины и другие биологически активные вещества, воздействуя паракринным путем на окружающие клетки и приводя к развитию локального воспалительного ответа; неспецифический механизм, рассчитанный на защиту нейронов в ранние фазы церебрального повреждения, но приводящий к распространению воспалительного ответа в поздние фазы [1, 8, 9]. Экстрацеллюлярные эффекты S-100 зависят от достигнутой им концентрации, типа клеток-эффекторов и клеточного микроокружения. Оказывая трофическое воздействие на нейроны в наномолярных концентрациях, белок становится нейротоксичным при аккумуляции его в экстрацеллюлярном пространстве и достижении микромолярных концентраций. В высоких концентрациях S-100 способен активировать индуцибельную NO-синтазу и стимулировать высвобождение NO микроглией, проявляя синергизм с эндотоксином бактерий [5], а также стимулирует высвобождение циклооксигеназы-2 микроглияльными клетками [1]. Таким образом, S-100 может быть рассмотрен как астроцитарный эндокрин, способный участвовать в воспалительном ответе, вызванном повреждением головного мозга, при избыточной секреции протеина в экстрацеллюлярное пространство.

Эффекты белков семейства S-100 обусловлены связью с клеточным поверхностным рецептором RAGE, осуществляющим трансдукцию регулирующих сигналов на нейроны и клетки воспалительного ответа. RAGE (receptor for advanced glycation end products — рецептор конечных продуктов гликозилирования) принадлежит к семейству клеточных поверхностных протеинов, связывающихся с рядом лигандов, включая конечные продукты гликолиза (AGE), β -амилоид пептид, амфотерин и члены семейства S-100. Этот мультилигандный рецептор активно задействован в нейропротективных и нейродегенеративных процессах, а также в системном воспалительном ответе [3, 9].

Ряд протеинов из семейства S-100 связываются с RAGE совместно с амфотерином, способствуя активации фактора NF-κB. Кроме того, активация RAGE амфотерином совместно с S-100B повышает клеточную выживаемость посредством повышения экспрессии антиапоптотического фактора Bcl-2 [9]. Однако также имеются данные, подтверждающие запуск апоптоза посредством гиперактивации RAGE. S-100 — RAGE взаимодействие играет важную роль в патогенезе воспалительной реакции и злокачественного роста опухолей.

Так как S-100 экспрессируется преимущественно в нервной ткани, было высказано предположение, что белок может быть использован как маркер травматического и аноксического повреждения головного мозга [2, 4, 5, 6, 8]. Надежный биомаркер церебрального повреждения имеет большую клиническую важность для диагностической и прогностической оценок пациентов в критическом состоянии. Согласно данным ряда авторов, при раннем определении содержания S-100 концентрация белка отражает степень повреждения головного мозга; исследования выявили прямую корреляционную связь между сывороточным уровнем S-100 и тяжестью повреждения центральной нервной системы [4]. Также Vos et al. нашел, что пациенты с более низкими значениями по Шкале ком Глазго (ШКГ) (1–3) имели значительно выше уровень S-100 в сыворотке, чем пациенты с более благоприятными исходами (4–5 баллов по ШКГ). Undén et al. нашел, что использование S-100 как маркера церебрального повреждения могло теоретически снизить уровень КТ-исследований после легкой ЧМТ более чем на 30 % без ущерба для безопасности пациентов [4, 6, 7]. Таким образом, измерение S-100 может дать клиницистам ценную информацию, позволяющую оценить тяжесть повреждения и прогноз, что имеет значение для дальнейших диагностических и терапевтических мероприятий.

В противоположность этому, ряд исследователей представили свои результаты о том, что экстрацеребральные повреждения имеют значительное влияние на сывороточный уровень S-100 и снижают его информативность и специфичность [4, 6, 7, 10]. Это связано с тем, что источником протеина, поступающего в системный кровоток, могут выступать другие органы и ткани помимо центральной нервной системы. Проведенные исследования выявили более высокие показатели протеина у пациентов с сочетанной ЧМТ в сравнении с пациентами с изолированной ЧМТ [4, 6, 7]. Подобные результаты были получены и в экспериментальных моделях на животных с изолированными переломами костей без ЧМТ. Также интересны данные, полученные в эксперименте и нашедшие клиническое подтверждение, о повышенном сывороточном уровне данного протеина у пациентов с геморрагическим шоком, где тяжесть шока коррелировала со степенью повышения концентрации изучаемого белка. Исследовались параллельно общеизвестные маркеры тканевой гипоперфузии, такие как уровень лактата, рН, газы крови, а также показатели гемоглобина и среднее артериальное давление (САД). Повышенный уровень лактата, низкие показатели рН, САД и гемоглобина ассоциировались с высокими значениями S-100 [5, 7]. Полученные данные могут быть объяснены нарушением транспорта и доставки кислорода у пациентов в критическом состоянии, приводящих как к повреждению клеток головного мозга, так и к повреждению клеток других органов и тканей, страдающих от гипоксии и содержащих в своем составе S-100.

Данные о значении протеина S-100 как маркера при сепсисе и развитии сепсис-ассоциированной энцефалопатии (САЭ) также противоречивы. Ряд проводимых исследований доказал, что поражение сосудистого русла и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, развивающиеся при сепсисе, вызывают поступление в кровоток большого количества S-100. Однако его концентрация в сыворотке не имела никакой связи с показателями ШКГ и результатами электроэнцефалографии. Механизмы

формирования САЭ мультифакториальны и подобны, по всей видимости, патофизиологическим процессам, протекающим при посттравматической энцефалопатии. Угнетение и/или изменение сознания являются клиническим проявлением ишемии и гипоксии клеток головного мозга. Значительно повышенный уровень S-100 при тяжелом сепсисе не коррелировал с тяжестью неврологических расстройств и дальнейших неврологических исходов [5].

Найденные данные о влиянии экстрацеребральных поражений на уровень S-100 позволили дать рекомендации о необходимости комбинировать измерение S-100 с другими биомаркерами. В дальнейших планах применение S-100 как метода скрининга может быть развито в виде протокола или диагностического алгоритма, использующего и другие показатели. В роли таковых могут выступить нейронспецифическая енолаза или глиальный фибриллярный кислый белок, которые показали высокую специфичность как маркеры патологических процессов в центральной нервной системе [4, 6, 7]. Возможная комбинация измерения S-100 и данных протеинов может обеспечить более высокую специфичность для оценки интракраниальной патологии, чем сывороточное измерение только одного S-100. Необходимо большее число исследований для оценки их клинических возможностей.

Проводимые исследования имели определенные ограничения, связанные с объективной оценкой неврологического статуса (неинформативность ШКГ у седатированных пациентов), небольшим числом выборки и рядом других характеристик, снижающих достоверность некоторых исследований. Таким образом, необходима дальнейшая работа и изучение механизмов синтеза и выделения протеинов группы S-100 с последующей оценкой их значимости как диагностических и прогностических маркеров острого церебрального повреждения, тканевой гипоперфузии либо нейровоспалительной реакции как возможного компонента системного воспалительного ответа.

Список литературы

1. Bianchi R. S100B binding to RAGE in microglia stimulates COX-2 expression / R. Bianchi, C. Adami, I. Giambanco, R. Donato // *Journal of Leukocyte Biology*. — 2007. — N 81. — P. 118–108.
2. Bench-to-bedside review: Burn-induced cerebral inflammation — a neglected entity / M. A. Flierl, P. F. Stahel, B. M. Touban [et al.] // *Critical Care*. — 2009. — N 13. — P. 215–223.
3. RAGE ligands induce apoptotic cell death of pancreatic B-cells via oxidative stress / B. W. Lee, H. Y. Chae, S. J. Kwon [et al.] // *J. Mol. Med.* — 2012. — Vol. 26, N 6. — P. 813–818.
4. How does extracerebral trauma affect the clinical value of S100B measurements? / S. Ohrt-Nissen, L. Friis-Hansen, B. Dahl [et al.] // *Emerg. Med. J.* — 2011. — N 28. — P. 941–944.
5. Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis / O. Piazza, E. Russo, S. Cotena [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. — 2007. — Vol. 99. — N 4. — C. 518–521.
6. Emergency department measurement of urinary S100B in children following head injury : can extracranial injury confound findings? / A. Pickering, J. Carter, I. Hanning, W. Townend // **Emerg. Med. J.** — 2008. — N 25. — P. 88–89.
7. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury / C. Routsis, E. Stamataki, S. Nanas [et al.] // *SHOCK*. — 2006. — Vol. 26, N 1. — P. 20–24.

8. Serum S100B and Neuron-Specific Enolase as Predictors of The Neurologic Disability Status after Traumatic Brain Injury / A. Saleh, K. Sallam, M. Abadier, A. Al-Kholy // Egypt J. Neurol. Psychiat. Neurosurg. — 2007. — Vol. 44, N 1. — P. 143–156.
9. S100B Interaction With the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) A Novel Receptor-Mediated Mechanism for Myocyte Apoptosis Postinfarction / J. N. Tsoporis, S. Izhar, H. Leong-Poi [et al.] // Circulation Research. — 2010. — N 106. — P. 93–101.
10. Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury / J. Undén, J. Bellner, M. Eneroth [et al.] // J. Trauma. — 2005. — Vol. 58, N 1. — P. 59–61.

CLINICAL IMPORTANCE OF S-100 PROTEIN AS MARKER OF ACUTE CEREBRAL DAMAGE

O. A. Derbenyova

SBEI HPE «Kemerovo State Medical Academy» of Ministry of Health (Kemerovo c.)

Clinical interest to S-100 is connected with its possible application as marker of acute cerebral damage at patients in various critical states. In the presented review we analyzed the increasing number of data on S-100 usage as a marker of acute cerebral damage. It had inconsistent features; results of previous researches don't allow judging on unambiguously specificity and sensitivity of S-100 as cerebral marker. Thus, the further studying of opportunities of S-100 proteins usage as markers of cerebral damage is necessary and of current interest.

Keywords: S-100 protein, markers of brain damage, acute cerebral damage, apoptosis.

About authors:

Derbenyova Olga Alekseevna — post-graduate student of chair of traumatology, orthopedics, VPH and recovery medicine with a course of anesthesiology and critical care medicine at SBEI HPE «Kemerovo State Medical Academy» of Ministry of Health, e-mail: derbeneva-doc@mail.ru

List of the Literature:

1. Bianchi R. S100B binding to RAGE in microglia stimulates COX-2 expression / R. Bianchi, C. Adami, I. Giambanco, R. Donato // Journal of Leukocyte Biology. — 2007. — N 81. — P. 118–108.
2. Bench-to-bedside review: Burn-induced cerebral inflammation — a neglected entity / M. A. Flierl, P. F. Stahel, B. M. Touban [et al.] // Critical Care. — 2009. — N 13. — P. 215–223.
3. RAGE ligands induce apoptotic cell death of pancreatic B-cells via oxidative stress / B. W. Lee, H. Y. Chae, S. J. Kwon [et al.] // J. Mol. Med. — 2012. — Vol. 26, N 6. — P. 813–818.

4. How does extracerebral trauma affect the clinical value of S100B measurements? / S. Ohrt-Nissen, L. Friis-Hansen, B. Dahl [et al.] // *Emerg. Med. J.* — 2011. — N 28. — P. 941–944.
5. Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis / O. Piazza, E. Russo, S. Cotena [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. — 2007. — Vol. 99. — N 4. — C. 518–521.
6. Emergency department measurement of urinary S100B in children following head injury : can extracranial injury confound findings? / A. Pickering, J. Carter, I. Hanning, W. Townend // *Emerg. Med. J.* — 2008. — N 25. — P. 88–89.
7. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury / C. Routsis, E. Stamataki, S. Nanas [et al.] // *SHOCK*. — 2006. — Vol. 26, N 1. — P. 20–24.
8. Serum S100B and Neuron-Specific Enolase as Predictors of The Neurologic Disability Status after Traumatic Brain Injury / A. Saleh, K. Sallam, M. Abadier, A. Al-Kholy // *Egypt J. Neurol. Psychiat. Neurosurg.* — 2007. — Vol. 44, N 1. — P. 143–156.
9. S100B Interaction With the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) A Novel Receptor-Mediated Mechanism for Myocyte Apoptosis Postinfarction / J. N. Tsoporis, S. Izhar, H. Leong-Poi [et al.] // *Circulation Research*. — 2010. — N 106. — P. 93–101.
10. Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury / J. Undén, J. Bellner, M. Eneroth [et al.] // *J. Trauma*. — 2005. — Vol. 58, N 1. — P. 59–61.