

© УСМАНОВА Д. Д., МАДЖИДОВА Ё. Н.

УДК: 616.831-005.1:612.015.348:616-093-08

DOI: 10.20333/2500136-2017-1-60-63

## УЧАСТИЕ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО БЕЛКА S100 И ОСНОВНОГО БЕЛКА МИЕЛИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Усманова Д. Д., Маджидова Ё. Н.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, 100069, Республики Узбекистан

**Цель исследования.** Выявить значимость исследований нейротрофического белка S100 и основного белка миеллина (ОБМ) в сыворотке крови больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) в зависимости от её генеза.

**Материалы и методы.** Нами было обследовано 72 пациента с ХИМ, которые были разделены на 2 группы в зависимости от патогенеза развития ХИМ. 1 группу составило 37 (45,1 %) пациента с ХИМ, развившейся преимущественно на фоне АГ (гипертонического генеза). Во 2 группу вошло 35 (42,7 %) больных с ХИМ, развившейся преимущественно на фоне атеросклероза (атеросклеротического генеза).

**Результаты.** Уровень аутоантител к белку S-100 и ОБМ возрастал в 1,71 и 2,57 раза относительно значений практически здоровых лиц у пациентов с ХИМ гипертонического генеза. У пациентов ХИМ атеросклеротического генеза наблюдалось увеличение: в 1,08 и 1,1 раза, соответственно.

**Заключение.** Биохимические исследования выявили повышение уровня аутоантител к белку S-100 и ОБМ у пациентов с ХИМ гипертонического генеза. Значительное повышение уровня аутоантител к ОБМ у пациентов данной группы указывает на важную роль этого белка в процессе демиелинизации.

**Ключевые слова:** белок S100, основной белок миеллина, хроническая ишемия мозга.

**Для цитирования:** Д.Д. Усманова, Ё.Н. Маджидова. Участие нейротрофического белка S100 и основного белка миеллина в патогенезе развития хронической ишемии мозга. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (1): 60-63. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-60-63

## PARTICIPATION NEUROTROPHIC PROTEIN S100 AND MYELIN BASIC PROTEIN IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA DEVELOPMENT

Usmanova D. D., Madjidova Yo. N.

The Tashkent Pediatric Medical Institute of the Ministry of Health of Uzbekistan, Tashkent

**The aim of the research.** To reveal research significance of S100 neurotrophic protein and myelin basic protein (MBP) in serum of patients with chronic cerebral ischemia (CCI), depending on its origin.

**Materials and methods.** Were examined 72 patients with CCI, they were divided into 2 groups according to the pathogenesis of CCI. The 1st group consisted of 37 (45.1 %) patients with CCI, developing mainly on the background of hypertension (hypertensive origin). The 2nd group consisted of 35 (42.7 %) patients with CCI, developing mainly on the background of atherosclerosis (atherosclerotic genesis).

**Results.** The level of antibodies to S-100 protein and MBP increased in 1.71 and 2.57 times to the values of healthy individuals in patients with CCI hypertensive origin. In patients with CCI of atherosclerotic genesis the increase was: 1.08 and 1.1 times, respectively

**Conclusion.** Biochemical studies have revealed increasing of the level of autoantibodies to the protein S-100 and MBP in patients with CCI hypertensive origin. A significant increase in the level of autoantibodies to MBP in patients of this group indicates the important role of this protein in the process of demyelination.

**Key words:** S100 protein, myelin basic protein, chronic cerebral ischemia.

**For citation:** D.D. Usmanova, Yo.N. Madjidova. Participation neurotrophic protein S100 and myelin basic protein in the pathogenesis of chronic brain ischemia development. Siberian Medical Review. 2017; (1): 60-63. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-60-63

### Введение

Сосудистые заболевания головного мозга из-за значительной распространенности и тяжелых, чаще всего необратимых последствий представляют серьезную медицинскую и социальную проблему как в нашей стране, так и в большинстве экономически развитых стран мира [2]. Несмотря на отчетливые успехи в области лечения инсульта, наиболее оптимальным подходом остается первичная профилактика, в первую очередь, ранняя диагностика хронической ишемии головного мозга (ХИМ), когда патологический процесс еще обратим, а профилактические мероприятия наиболее

эффективны [1]. Однако клиническая картина ранних стадий проявляется в виде неспецифических психоневрологических синдромов, а имеющиеся критерии постадийной диагностики основаны не на объективных количественных параметрах, а на степени выраженности неврологической симптоматики [4, 8]. Существующие методы исследования на ранних стадиях часто бывают мало информативны или неспецифичны. Кроме того, и клиническая картина, и результаты исследований не всегда отражают истинную тяжесть состояния, степень поражения центральной нервной системы и дальнейший прогноз развития заболевания.

Если механизмы развития патологического процесса при острых нарушениях мозгового кровообращения достаточно подробно изучены [5, 7], то патогенез нейродегенеративного процесса при хронической ишемии мозга (ХИМ) остается не полностью исследованным. В настоящее время накопилось большое количество научных данных, свидетельствующих о ключевой роли сосудистого эндотелия в инициации гипертонического и атеросклеротического поражения сосудов [3, 6, 9]. До определенного времени исследование маркеров эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях атеросклероза и артериальной гипертензии оставалось прерогативой кардиологии [2, 4, 7]. Работы, посвященные изучению роли эндотелия в патогенезе церебральных сосудистых нарушений, довольно разрозненны и не отражают истинную картину патогенеза [1, 6].

Оценка морфологического и функционального состояния эндотелия диктуется тем, что он является важной составной частью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повреждение которого ведет к запуску сложного каскада аутоиммунных реакций в головном мозге [6]. В этом плане перспективным направлением научных исследований является изучение нейроспецифических белков (НСБ) и антител к ним, отражающих степень нейроиммунной аутоагрессии при повреждении ГЭБ. Среди НСБ наиболее изученными являются: нейронспецифическая енолаза – маркер нейронов, белок S100 – маркер астроцитов, основной белок миелина (ОБМ) – маркер олигодендроцитов. Повышение НСБ в крови указывает на повреждение нервной ткани и позволяет дать прижизненную оценку состояния центральной нервной системы (ЦНС) и динамики нейродегенеративного процесса при ХИМ. Однако до настоящего времени нейроиммунологическая диагностика применялась при острых нарушениях мозгового кровообращения, хронические же формы выступали в качестве группы сравнения [2, 4]. В связи с этим исследование новых методов диагностики ХИМ на основе нейроиммунологических и биохимических критериев в комплексе со стандартными методами является актуальной проблемой современной медицины.

Учитывая вышеизложенные, мы решили определить уровень аутоантител к белкам S-100 и ОБМ в своих исследованиях.

Цель исследования. Выявить значимость исследований нейротрофического белка S100 и основного белка миелина в сыворотке крови больных с хронической ишемией мозга в зависимости от её генеза.

#### Материалы и методы

Нами было обследовано 72 пациента, которые находились в отделениях неврологии городской клинической больницы № 6, Центральной клинической больницы Государственной Акционерной Железнодорожной Компании «Узбекистон темир йуллари» и семейной поликлинике № 56 г. Ташкента в 2011-2014 гг. Все обследованные больные были разделены на 2 группы в зависимости от патогенеза развития ХИМ: 1 группу составило 37 (45,1%) пациентов с ХИМ гипертонического генеза, развившейся преимущественно на фоне артериальной гипертензии (АГ); 2 группу составили 35 (42,7%) больных с ХИМ атеросклеротического генеза, развившейся преимущественно на фоне церебрального атеросклероза. Контрольную группу с целью сравнения биохимических исследований составили 10 (12,2%) практически здоровых доноров (добровольцев). Исследования содержания аутоантител в сыворотке периферической крови определяли с применением Эли-висцеротест-24. Нами были анализированы только специфические

для нервной ткани белки: аутоантитела к нейротрофическому белку S 100 и ОБМ.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (s), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Уровни аутоантител к S-100 и ОБМ, выражаемые в условных единицах (усл. ед.), статистически значимо возрастали в 1,71 и 2,57 раза относительно значений практически здоровых лиц у пациентов с ХИМ гипертонического генеза (табл. 1). В то же время, в содержании вышеперечисленных белков у пациентов ХИМ атеросклеротического генеза мы наблюдали лишь тенденцию к увеличению: в 1,08 и 1,1 раза, соответственно (табл. 2).

Таблица 1

**Содержание аутоантител к нейронспецифическому белку S100 у больных с ХИМ различного генеза,  $M \pm \sigma$**

Группы	Белок S100	
	Оптическая плотность	Усл. ед. / мл
Контроль, n=10	0,246±0,02	68,22±3,53
1-я группа, n=37	0,422±0,035	118,9±9,63
2-я группа, n=35	0,268±0,025	75,8±6,22

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\* –  $p < 0,05$ ).

Нами это было интерпретировано как связь с широкой вариабельностью вариационного ряда этих белков в данной группе больных.

Так, более глубокий анализ содержания аутоантител к белку S-100 у пациентов с ХИМ атеросклеротического генеза показал низкие значения аутоантител к белку S-100 у 19,3±1,2% обследованных, у 35,5±1,6% пациентов они колебались в пределах значений контрольной группы лиц, а у 45,2±1,8% пациентов мы наблюдали превышение нормативных значений. Возможно, это было связано с различной степенью стенозирования сонной артерии или наличием ранее перенесенных сердечно-сосудистых катастроф.

Таблица 2

**Содержание аутоантител к нейронспецифическому основному белку миелина у больных с ХИМ различного генеза,  $M \pm \sigma$**

Группы	ОБМ	
	Оптическая плотность	Усл. ед. / мл
Контроль, n=10	0,028±0,003	55,68±1,79
1-я группа, n=37	0,072±0,002*	131,37±11,33*
2-я группа, n=35	0,031±0,002	62,19±5,47

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\* –  $p < 0,05$ ).

Нейроглиальный белок S100 – кальций связывающий протеин, специфичный для нервной ткани. Впервые S100 был выделен из тканей мозга человека и считался белком, специфичным для глиальных клеток. Глиальные клетки – это наиболее многочисленные клетки мозговой ткани, служащие опорным каркасом для нейронов. Повышение белка S100b в крови происходит при нарушении мозгового кровообращения, его уровень отражает размеры зоны инфаркта мозга и является маркером повреждения головного мозга [7].

Детальный анализ другого нейроспецифического белка – ОБМ – у всех пациентов с ХИМ гипертонического генеза был существенно повышен. В то же время, у пациентов с ХИМ атеросклеротического генеза нами была выявлена широкая вариабельность: низкие значения аутоантител к ОБМ были отмечены у 16,1±0,9% обследованных, у 32,3±1,1% пациентов они колебались в пределах значений контрольной группы лиц, а у 51,6±1,5% больных мы наблюдали превышение нормативных значений. На наш взгляд, такая широкая вариабельность связана с различной степенью стенозирования сонной артерии. Согласно данным литературы, ОБМ выделяется в спинномозговой жидкости (СМЖ) при любом повреждении нервной ткани и отражает деструкцию миелиновых оболочек [8, 9].

Таким образом, на основании проведенного нами исследования нейротрофических белков у больных с ХИМ можно сказать, что наибольшие изменения отмечены при гипертоническом генезе ХИМ. Следовательно, полученные нами данные могут быть использованы с диагностической и прогностической целью при хронических расстройствах мозгового кровообращения.

#### Заключение

Биохимические исследования выявили повышение уровня аутоантител к белку S-100 и ОБМ у пациентов с ХИМ, преимущественно у пациентов с ХИМ гипертонического генеза. Выявленное нами повышение уровня аутоантител к белку S-100 в основном связано с вазоспазмом, наблюдаемым при артериальной гипертензии. Установленное нами значительное повышение уровня аутоантител к ОБМ у пациентов данной группы указывает на важную роль этого белка в процессе демиелинизации.

#### Литература

1. Баранова ОА, Чеканов АВ, Карнеев АН, Миронова ОП, Мячин ИВ, Панасенко ОМ, Соловьева ЭЮ, Федин АИ. Поиск новых маркеров окислительного стресса при ишемии мозга для оптимизации терапевтических подходов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111 (12): 25-31.
2. Воробьева ЕН, Шумахер ГИ, Нечунаева ЕВ, Хорева МА. Определение некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции в ранней диагностике церебрального атеросклероза: Материалы 9-го Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2007». Москва, 2007: 45-47.
3. Гранстрем ОК, Дамбинова СА, Дьяконов ММ. Динамика биомаркеров ишемизации мозга при дисциркуляторной энцефалопатии на фоне лечения кортексином. Медлайн-Экспресс. 2009; 4-5 (203): 29-33.
4. Скворцова ВИ, Шерстнёв ВВ, Грудень МА, Константинова НА, Константинова ЕВ, Комаров АН, Ефремов НМ. Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического

повреждения головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005; 8: 36-40.

5. Скоромец АА, Скоромец АП, Баранцевич ЕР. Доинсультная терапия больных с факторами риска. Русский медицинский журнал. 2003; 9: 86-89.
6. Amantea D, Nappi G, Bernardi G, Bagetta G, Corasaniti MT. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. FEBS J. 2009; 276 (1): 13-26.
7. Heizmann CW, Fritz G, Schafer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. Front Biosci. 2002; 7: 1356-1368.
8. Infante JR, Martínez A, Ochoa J, Cañadillas F, Torres-Avisbal M, Vallejo JA, González FM, Pacheco C, Latre JM. Level of S-100 and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid from subjects with neurological pathologies. Rev Esp Med Nucl. 2003; 22(4): 238-243.
9. Pfeifer R, Börner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. Resuscitation. 2005; 65(1): 49-55.

#### References

1. Baranova OA, Chekanov AV, Karneev AN, Mironova OP, Myachin IV, Panasenkov OM, Solovieva EYu, Fedin AI. The search of new markers of oxidative stress in brain ischemia to optimize therapeutic approaches. SS Korsakov J. Neurol. Psychiatry. 2011; 111 (12): 25-31. (In Russ.)
2. Vorobieva EN, Shumakher GI, Nechunaeva EV, Khoreva MA. Determination of some markers of endothelial dysfunction in the early diagnosis of cerebral atherosclerosis: Materials of the 9th All-Russian Scientific-Educational Forum 'Cardiology 2007'. Moscow. 2007: 45-47. (In Russ.)
3. Granstrom OK, Dambinova SA, Diakonov MM. Dynamics of biomarkers of brain ischemia during vascular encephalopathy during treatment cortexin. Medline-Express. 2009; 4-5 (203): 29-33. (In Russ.)
4. Skvortcova VI, Sherstnyov VV, Gruden' MA, Konstantinova NA, Konstantinova EV, Komarov AN, Efremov NM. Participation of autoimmune mechanisms in the development of ischemic brain damage. SS Korsakov J. Neurol. Psychiatry. 2005; 8: 36-40. (In Russ.)
5. Skoromets AA, Skoromets AP, Barantsevich ER. Pre-stroke therapy of patients with risk factors. Russ Med. J. 2003; 9: 86-89. (In Russ.)
6. Amantea D, Nappi G, Bernardi G, Bagetta G, Corasaniti MT. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. FEBS J. 2009; 276 (1): 13-26.
7. Heizmann CW, Fritz G, Schafer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. Front Biosci. 2002; 7: 1356-1368.
8. Infante JR, Martínez A, Ochoa J, Cañadillas F, Torres-Avisbal M, Vallejo JA, González FM, Pacheco C, Latre JM. Level of S-100 and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid from subjects with neurological pathologies. Rev Esp Med Nucl. 2003; 22(4): 238-243.
9. Pfeifer R, Börner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. Resuscitation. 2005; 65(1): 49-55.

**Сведения об авторах**

Усманова Дурдона Джуробаевна – доктор медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института.

Адрес: 100069, г. Ташкент, ул. Карасарайская, 257; тел.: +99890-9406864; e-mail: durdona.usmanova@mail.ru.

Маджидова Ёкутхон Набиевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института.

Адрес: 100069 г. Ташкент, ул. Богишамол, 223; тел.: +99893-1712248; e-mail: madjidova1@yandex.ru.

**Authors**

Usmanova Durдона Dzhurabaeva – Doctor of Medicine Sciences, Assistant of Neurology, Child neurology and medical genetics Department of Tashkent Pediatric Medical Institute.

Address: Republic of Uzbekistan, Tashkent, Karasarayskaya str., 257. Phone: +99890-9406864; e-mail: durdona.usmanova@mail.ru.

Madzhidova Yokuthon Nabieva - Doctor of Medicine Sciences, Professor, Head of Neurology, Child neurology and medical genetics Department of the Tashkent Pediatric Medical Institute.

Address: Republic of Uzbekistan, Tashkent, Bagishamal str., 223. Phone: +99893-1712248; e-mail: madjidova1@yandex.ru.

Поступила 26.12.2016

Принята к печати 01.02.2017

© ЯКУНИНА А. В., ПОВЕРЕННОВА И. Е., ВЕЛЬДЯКSOVA Е. Д.

УДК 616.831.31-009.24-036.1:618.2

DOI: 10.20333/2500136-2017-1-63-69

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕ РОДОВ

Якунина А. В., Повереннова И. Е., Вельдяксова Е. Д.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, 443099, Российская Федерация

**Цель исследования.** Анализ особенностей течения фокальной эпилепсии в период беременности и после родов.

**Материалы и методы.** Представлены результаты наблюдения пациенток Самарского областного противозэпилептического центра в период 2007-2013 гг. Проанализировано 116 случаев беременности у 87 пациентки с фокальной эпилепсией. На фоне симптоматической эпилепсии возникло 37 беременностей, 79 беременностей произошло на фоне криптогенной эпилепсии.

**Результаты.** Средняя длительность эпилепсии к моменту возникновения беременности составила  $15,9 \pm 4,5$  лет, в 4 случаях эпилепсия возникла во время беременности. В  $50,0 \pm 4,6\%$  наблюдений беременность не повлияла на частоту приступов, в  $5,2 \pm 2,1\%$  наблюдалось улучшение, в  $44,8 \pm 4,6\%$  – ухудшение течения эпилепсии. При симптоматической эпилепсии ухудшение возникало чаще ( $59,5 \pm 8,0\%$ ), чем при криптогенной ( $38,0 \pm 5,5\%$ );  $F=59,8$ ;  $p<0,005$ . Половина случаев ухудшения была связана с нарушением режима приема противозэпилептических препаратов. Была выявлена тенденция к учащению приступов в I и II триместрах беременности при криптогенной эпилепсии, и ухудшение не зависело от сроков беременности при симптоматической эпилепсии. Наибольшее количество ухудшений возникало в послеродовом периоде. Чаще всего ухудшения возникали на фоне приема карбамазепина, ламотриджина и фенобарбитала. Компенсация вторично генерализованных приступов до беременности значительно снижает риск их возникновения в последующем. Повторение ухудшения течения эпилепсии в последующих беременностях было значительно чаще при симптоматической форме.

**Заключение.** Фокальная эпилепсия, особенно симптоматическая требует тщательного подбора противозэпилептической терапии до возникновения беременности. Достижение компенсации заболевания, а также соблюдение пациенткой режима лекарственной терапии значительно улучшает прогноз в период беременности.

**Ключевые слова:** фокальная эпилепсия, симптоматическая эпилепсия, криптогенная эпилепсия, беременность, роды.

**Для цитирования:** Якунина А. В., Повереннова И. Е., Вельдяксова Е. Д. Особенности течения фокальной эпилепсии в период беременности и после родов. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (1): 63-69. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-63-69

## THE PECULIARITIES OF FOCAL EPILEPSY DURING PREGNANCY AND AFTER CHILDBIRTH

Yakunina A. V., Poverennova I. E., Veldiaksova E. D.

The Samara State Medical University of the Health Ministry of Russia, Samara

**The aim of the research.** To analyse the peculiarities of focal epilepsy during pregnancy and after childbirth.

**Materials and methods.** The article presents results of monitoring the patients of Samara Regional Antiepileptic Center in the period 2007-2013. Were analyzed 116 cases of pregnancy in 87 patients with focal epilepsy. On the background of symptomatic epilepsy occurred 37 pregnancies, 79 pregnancies took place on the background of cryptogenic epilepsy.

**Results.** The average duration of epilepsy by the time of pregnancy was  $15,9 \pm 4,5$  years, in 4 cases, epilepsy occurred during pregnancy. In  $50,0 \pm 4,6\%$  of observations pregnancy did not influence to the frequency of attacks, in  $5,2 \pm 2,1\%$  had improved, in  $44,8 \pm 4,6\%$  – worsening of epilepsy. Worsening occurred more often ( $59,5 \pm 8,0\%$ ) in symptomatic epilepsy than in cryptogenic ( $38,0 \pm 5,5\%$ );  $F = 59,8$ ;  $p < 0,005$ . Half of the cases were linked to the violation of the receiving anti-epileptic drugs. There was a tendency to more frequent attacks in I and II trimesters of pregnancy at cryptogenic epilepsy, and the deterioration was not dependent on the timing