

Н.Г. Андреева

## Белок S100B как маркер перинатального поражения ЦНС у новорожденных детей

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлены данные о роли белка S100B в диагностике перинатальных поражений нервной системы новорожденных. Показано, что при наличии у ребенка диабетической фетопатии имеется тенденция к его повышению. Выявлено, что у новорожденных детей, матери которых больны сахарным диабетом, связь между уровнем S100B в пуповинной крови и степенью тяжести диабетической фетопатии отсутствует. Уровень S100B был выше у детей, перенесших асфиксию при рождении средней и тяжелой степени. Отмечена тенденция к повышению уровня S100B у детей с хронической внутриутробной гипоксией. Установлено, что определение S100B в пуповинной крови при рождении у детей, перенесших хроническую и/или острую гипоксию, является целесообразным для диагностики тяжести поражения центральной нервной системы. Вместе с тем, белок S100B не отражает степень тяжести диабетической фетопатии и поэтому не может быть использован как маркер поражения ЦНС, полученного вследствие влияния сахарного диабета матери на плод. Дальнейшие исследования в данном направлении необходимы для оценки прогностической значимости данного показателя.

**Ключевые слова:** новорожденный, недоношенный, белок S100B, нейроспецифический маркер, гипоксия, асфиксия, перинатальное поражение, центральная нервная система, диабетическая фетопатия.

Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) занимают ведущее место в структуре заболеваемости новорожденных детей [2]. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, возникающая вследствие перенесенной гипоксии, лежит в основе задержки психомоторного развития на первом году жизни, формирования синдрома дефицита внимания и гиперактивности, детского церебрального паралича, двигательных и когнитивных расстройств [3]. В связи с этим ранняя диагностика тяжести перенесенной гипоксии и связанного с ней поражения ЦНС приобретает особое значение для выбора адекватной терапии. В последнее десятилетие внимание исследователей привлечено к изучению возможности использования данных о продукции нейроспецифических белков для диагностики и прогноза поражений ЦНС у новорожденных детей [13]. Изменения уровня нейроспецифических белков можно выявить уже при рождении ребенка, а изучение их динамики в биологических жидкостях (кровь, ликвор, моча и др.) позволяет контролировать эффективность проводимой терапии [1, 8, 11].

Среди нейроспецифических белков особое место занимает белок S100B, который был впервые выделен в 1965 г. как фракция глиальных белков головного мозга, относящихся к полиморфной семье кальций-связывающих белков S100. Группа S100 насчитывает не менее 25 представителей и получила свое название благодаря их способности растворяться в 100% растворе сульфата аммония при нейтральном pH. По своей структуре это кислые белки с низкой молекулярной массой (10–12 kDa), существующие в виде гомо-

или гетеродимеров двух типов субъединиц (альфа и бета) в комбинации с различными аминокислотами. Альфа-частицы обнаруживаются преимущественно в нейронах, мышцах и паренхиме почек, бета-частицы – в нейрональной глии и Шванновских клетках. Белки вырабатываются внутри клетки и локализуются преимущественно в цитоплазме, а также в синаптической мембране и хроматине. Попадая во внеклеточную среду, некоторые представители способны действовать как цитокины [15].

Белки S100 мультифункциональны. Взаимодействуя с другими белками внутри клетки, они вовлекаются в регуляцию различных клеточных процессов, таких как сократимость, подвижность, клеточный рост и дифференцировка, транскрипция, структурная организация мембран, изменение структуры цитоскелета, защита от окислительного повреждения клетки, белковое фосфорилирование и секреция [10]. Обнаружены и идентифицированы более 20 белков и 25 эндогенных нейропептидов, способных специфически взаимодействовать с белками группы S100. Среди них щелочная фосфатаза, моноаминоксидаза, основной белок миелина, нейроспецифическая энолаза, ряд ДНК-связывающих белков и гликопротеинов [7]. Такое разнообразие функций объясняется в первую очередь многообразием данной группы, а также их различной ион-связывающей способностью, различным пространственным распределением внутри или вне клетки, возможностью формировать нековалентные гомо- и гетеродимеры [11].

Белки группы S100 не имеют внутренней каталитической активности и являются кальций-зависимыми.

Связываясь с ионами кальция, они претерпевают пространственные изменения и модулируют биологическую активность. Спирали белка S100 перестраиваются, образуя место для связи с белком-мишенью, через который и осуществляется основной эффект. Параллельно с этим в результате ассоциации/диссоциации молекул белков S100 и ионов кальция происходит изменение концентрации кальция в клетке, что определяет процесс перестройки и диссоциации микротрубочек. Таким образом, белки S100 косвенно влияют на внутриклеточный транспорт [10].

Наиболее изученный представитель семейства – белок S100B, являясь нейроспецифическим, представлен преимущественно в глиальных клетках головного мозга и в субпопуляциях нейронов [13]. Взаимодействуя с сигнальными протеинами внутри клеток, он влияет на их функцию. Как внутриклеточный регулятор S100B влияет на фосфорилирование протеинов, энергетический метаболизм, кальциевый гомеостаз, клеточную пролиферацию, дифференциацию и миграцию. Как внеклеточный сигнал в низких физиологических концентрациях S100B защищает нейроны от апоптоза, стимулирует рост нервов и пролиферацию астроцитов, подавляет реакцию астроцитов и микроглии на нейротоксические воздействия. Однако высокие дозы S100B вызывают гибель нейронов, поэтому значительное повышение его уровня рассматривается как ассоциированное с поражением нейрональных структур [12]. Кроме этого, будучи продуктом диффузной нейроиммуноэндокринной системы, он секретируется в меланоцитах, хондроцитах, адипоцитах, клетках аденогипофиза, клетках Лангерганса [5]. Белок S100B является гомодимером двух бета-субъединиц, имеет молекулярную массу около 10,5 кДа, его ген кодируется на длинном плече 21 хромосомы. Он определяется в ликворе, крови, моче, амниотической жидкости [7, 9].

Цереброспинальная жидкость стала первой средой, в которой была продемонстрирована роль белка S100B как маркера перинатальных поражений головного мозга. Показано, что концентрация белка S100B в ликворе недоношенных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) в 3 раза выше, чем у недоношенных детей без ВЖК. При этом уровень S100B коррелирует со степенью тяжести неврологических нарушений в раннем перинатальном периоде жизни и степенью задержки психомоторного развития на первом году жизни ребенка [14].

Высокий уровень S100B выявлен в крови у недоношенных новорожденных, перенесших хроническую гипоксию, а также у доношенных, перенесших асфиксию с неблагоприятными неврологическими последствиями [8]. По данным D. Gazzolo [4], у недоношенных новорожденных, имеющих ВЖК, уровень S100B в сыворотке крови выше, чем у недоношенных без ВЖК, и коррелирует со степенью тяжести кровоизлияния. Эти же исследователи установили, что уровень белка S100B высокий у детей с задержкой внутриутробного развития. Данный показатель кор-

релирует с индексом пульсации средней мозговой артерии.

Показано, что уровень S100B у доношенных новорожденных, перенесших легкую асфиксию и гипоксически-ишемическую энцефалопатию легкой степени, превышает уровень S100B здоровых новорожденных в 2 раза, а у перенесших тяжелую асфиксию – более чем в 10 раз [8]. Повышение уровня белка S100B выявлено и в моче у перенесших асфиксию новорожденных детей [9]. Установлено, что уровень S100B повышен у новорожденных детей, развивавшихся внутриутробно в условиях хронической гипоксии, и коррелирует с продукцией у них эритропоэтина [6].

Таким образом, именно в результате воздействия хронической или тяжелой острой гипоксии наблюдается повышение продукции белка S100B. Известно, что клиническим критерием неблагоприятного влияния хронической гипоксии является задержка формирования тонических и рефлекторных реакций и циклической организации сна у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития и с диабетической фетопатией [2]. В связи с этим представляется важным выяснить, изменяется ли при этом уровень белка S100B.

Нами исследован белок S100B в сыворотке крови из вены пуповины у доношенных новорожденных, матер которых болели сахарным диабетом в сопоставлении с функциональным развитием ЦНС, определяемым на основании оценки соответствия тонических и рефлекторных реакций гестационному возрасту ребенка. Для этой цели использовали электрохемилюминесцентный иммуноанализ с помощью анализаторов «Elesys» и «Cobas e» фирмы «Хоффманн-Ла Рош» (Франция). Установлено, что уровень белка S100B у детей матерей, больных сахарным диабетом 1 типа и гестационным диабетом, не отличается от такового у здоровых новорожденных ( $0,639 \pm 0,105$ ,  $0,632 \pm 0,135$  и  $0,598 \pm 0,068$  мкг/л соответственно;  $p > 0,05$ ). Однако при наличии у ребенка диабетической фетопатии имеется тенденция к его увеличению ( $0,698 \pm 0,105$  мкг/л). При этом не выявлена корреляция между величиной S100B и тяжестью диабетической фетопатии, а также со степенью отставания формирования тонических и рефлекторных реакций. Индивидуальный анализ показал, что тенденция к повышению белка S100B имеется у новорожденных детей с диабетической фетопатией, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию ( $0,839 \pm 0,186$  мкг/л, против  $0,598 \pm 0,068$  мкг/л у здоровых новорожденных). У детей, имевших диабетическую фетопатию и перенесших асфиксию средней и тяжелой степени при рождении, уровень белка S100B достоверно выше, чем у здоровых ( $4,603 \pm 2,108$  мкг/л;  $p < 0,05$ ).

Вследствие неблагоприятного влияния сахарного диабета матери, формирующего диабетическую фетопатию, и, как следствие, задержку функционального развития ЦНС новорожденных, белок S100B не может быть использован как маркер данного нарушения

ЦНС. Вместе с тем, определение белка S100B в пуповинной крови при рождении у детей, перенесших хроническую и/или острую гипоксию, является целесообразным для диагностики тяжести поражения ЦНС. Дальнейшие проспективные исследования в этом направлении необходимы для оценки прогностической значимости данного показателя.

### Литература

1. Володин, Н.Н. Изменение содержания нейроспецифических белков НСЕ, ЛАП и цитокина ФНО-альфа у детей с перинатальным поражением ЦНС / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, А.В. Хачатрян // Педиатрия. – 1998. – № 5. – С. 15–19.
2. Евсюкова, И.И. Формирование функций ЦНС и патогенез нарушений при неблагоприятных условиях внутриутробного развития ребенка (диагностика, прогноз, лечение) / И.И. Евсюкова // Вестн. Росс. ассоц. акуш. гинекол. – 1997. – № 3. – С. 31–36.
3. Тржесоголава, З. Легкая дисфункция мозга в детском возрасте / З. Тржесоголава; пер. с чешск. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
4. Gazzolo, D. Elevated S100 blood level as early indicators of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Correlation with cerebral Doppler velocimetry / D. Gazzolo [et al.] // J. neurol. sci. – 1999. – № 170. – P. 32–35.
5. Haimoto, H. Differential distribution of immunoreactive S100B and S100B proteins in normal non-nervous human tissues / H. Haimoto, S. Hosoda, K. Kato // Lab. invest. – 1987. – № 57. – P. 489–498.
6. Loukovaara, M. Amniotic fluid S100B protein and erythropoietin in pregnancies at risk for fetal hypoxia / M. Loukovaara [et al.] // European journal of obstetrics gynecology and reproductive biology. – 2009. – Vol. 142, № 2. – P. 115–118.
7. Michetti, F. The nervous system-specific S100 antigen in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients / F. Michetti, A. Massaro, M. Murazio // Neurosci. lett. – 1979. – № 11. – P. 171–175.
8. Nagdyman, N. Predictive value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia \ N. Nagdyman [et al.] // Pediatr. res. – 2003. – № 54. – P. 270–275.
9. Risso, F.M. Perinatal asphyxia: kidney failure does not affect S100B urine concentrations / F.M. Risso [et al.] // Clinica chimica acta. – 2012. – Vol. 413. – P. 150–153.
10. Santamaria-Kisiel, L. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family / L. Santamaria-Kisiel, A.C. Rintala-Dempsey, G.S. Shaw // Biochem. j. – 2006. – № 396. – P. 201–214.
11. Sedaghat, F. S100 protein family and its application in clinical practice / F. Sedaghat, A. Notopoulos // Hippokratia. – 2008. – Т. 12, № 4. – P. 198–204.
12. Sorci, G. S100B protein, a damage-associated molecular pattern protein in the brain and heart, and beyond / G. Sorci [et al.] // Cardiovasc. psych. and neurol. – 2010. – 13 p.
13. Steiner, J. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain / J. Steiner [et al.] // BMC Neurosci. – 2007. – № 8. – P. 2.
14. Whitelaw, A. Brain specific proteins in posthaemorrhagic ventricular dilatation / A. Whitelaw, L. Rosengren, M. Blennow // Archives of disease in childhood: fetal and neonatal edition. – 2001. – Vol. 84, № 2. – P. 90–91.
15. Zimmer, D.B. The S100 protein family: history, function and expression / D.B. Zimmer, E.H. Cornwall, A. Landar // Brain. res. bull. – 1995. – № 37. – P. 417–429.

N.G. Andreeva

### S100B protein as marker of perinatal central nervous system lesion in newborns

**Abstract.** We proved evidence of the role of S100B protein in diagnosis of perinatal nervous system lesions in newborns. It was shown that in presence of child diabetic fetopathy the protein has tendency to increase. It was revealed that in newborns, whose mothers have diabetes, the relation between the level of S100B protein in the cord blood and the severity of diabetic fetopathy had not been found. The level of S100B was higher in children suffered from moderate or severe birth asphyxia. There was a trend to increase of S100B protein in children with chronic intrauterine hypoxia. We found that determination of S100B protein in cord blood at birth in infants with chronic and/or acute hypoxia is advisable for diagnosis of severity of central nervous system lesion. However, protein S100B does not reflect the severity of diabetic fetopathy and therefore can not be used as a marker of central nervous system lesion, obtained as a result of the influence of maternal diabetes on the fetus. Further studies in this direction are needed to evaluate prognostic significance of this marker.

**Key words:** newborn, preterm infant, S100B protein, neurospecific marker, hypoxia, birth asphyxia, perinatal lesion, central nervous system, diabetic fetopathy.

Контактный телефон: +7 (952) 377-14-46; e-mail: mavrjusha@yandex.ru