

НЕЙРОПЕПТИДЫ КАК МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Маркелова Е.В.¹, Зенина А.А.¹, Кадыров Р.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России», Владивосток, e-mail: zenina.aa@dvfu.ru

В последние 20 лет активно ведется поиск биологических маркеров для диагностики повреждений головного мозга. Среди биохимических маркеров активно исследуется уровень нейроспецифических белков. Большая часть из них является аутоантигенами и, попадая в кровоток, может вызывать образование аутоантител, которые из кровеносного сосуда попадают в мозг при нарушении функции гемато-энцефалического барьера и вызывают морфологические изменения, деструктивные процессы в нейронах, а также развитие неспецифических острофазовых реакций по типу отека или воспаления. Так они активно исследуются для выявления, определения прогнозов и тяжести инсультов, черепно-мозговых травм, хронической ишемии головного мозга, опухолей головного мозга, когнитивных нарушений при сахарном диабете, когнитивных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях, эпилепсии, перинатального поражения нервной системы, в том числе для послеоперационных церебральных осложнений. В настоящий момент идеальный биохимический маркер повреждения головного мозга так и не найден в связи с определенными требованиями, которые предъявляются к его характеристикам. Наибольший интерес, на наш взгляд, представляют такие нейропептиды, как протеин S100 β , нейрон-специфическая енолаза, основной миелиновый белок, мозговой нейротрофический фактор.

Ключевые слова: нейропептиды, протеин S100 β , нейрон-специфическая енолаза, основной миелиновый белок, мозговой нейротрофический фактор.

NEUROPEPTIDES AS MARKERS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

Markelova E.V.¹, Zenina A.A.¹, Kadyrov R.V.¹

¹FSBEI of Higher Education "Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation" Vladivostok, e-mail: zenina.aa@dvfu.ru

The recent two decades have faced an active search of biomarkers for the brain damage diagnostics. Among those biochemical markers the level of neuron specific proteins has been carefully investigated. Being autoantigenic, the majority of them may cause antibodies formation, when entering the bloodstream, those antibodies may enter the brain when the blood brain barrier is damaged and cause morphological changes, destructive processes in the neuronal cells, as well as the development of the nonspecific acute phase reactions of the of the edema and inflammation types. Thus they have been thoroughly investigated in the numerous cases for the detection, the prognosis and the estimation of the severity of the strokes, brain damage, chronic ischemia of the brain, brain tumours, cognitive disorders and neurodegenerative disorders, epileptic disorder, perinatal damage of the nervous system, including the post operational cerebral complications. At the present moment an ideal biochemical marker of the brain damage has not been detected as yet due to certain requirements to its specific characteristics. We believe that of the greatest interest in this respect are such neuropeptides as protein S100 β , neuron specific enolase, myelin basic protein, and brain neurotrophic factor.

Keywords: neuropeptides, protein S100 β , neuron-specific enolase, myelin basic protein, BDNF.

Исследования биомаркеров для диагностики различных поражений головного мозга ведутся уже более 20 лет, но в настоящее время идеальный биомаркер так и не найден. Среди биохимических маркеров активно исследуется определение уровня нейроспецифических белков. Учитывая большое число нейропептидов, которые изучаются в настоящее время, целью нашей работы является рассмотрение лишь некоторых из них, представляющих, на наш взгляд, наибольший интерес. Это протеин S100 β , нейрон-специфическая енолаза, основной миелиновый белок, мозговой нейротрофический фактор. Они активно исследуются для выявления, определения прогнозов и тяжести инсультов [1; 2], черепно-мозговых травм

(ЧМТ) [3-5], хронической ишемии головного мозга (ХИМ) [6], опухолей головного мозга [7], когнитивных нарушений при сахарном диабете [8], когнитивных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях [9], эпилепсии [10], перинатального поражения нервной системы [11; 12], в том числе для послеоперационных церебральных осложнений [13; 14].

Предполагается, что идеальный маркер повреждения мозга должен иметь следующие характеристики: (1) высокая специфичность в отношении повреждения вещества головного мозга; (2) высокая чувствительность; (3) высвобождается исключительно в случаях необратимых повреждений церебральных нейронов и должен обеспечивать информацию о характере повреждения вещества головного мозга; (4) обнаруживается в крови или цереброспинальной жидкости в течение короткого периода времени, следующего за повреждением, и коррелирует с его тяжестью; (5) высвобождается в хорошо известное время, следующее за повреждением. Более того, он должен быть (6) возрасто- и полонезависим; (7) легко выявляется в крови, поскольку частые заборы образцов цереброспинальной жидкости непрактичны; (8) концентрация должна быть легко измеримой в ходе лабораторных тестов и несложных методик; (9) отражать динамику заболевания и эффективность лечения [13; 15; 16].

Среди биохимических маркеров активно исследуют определение уровня нейроспецифических белков. Основная часть из них является аутоантигенами, попадая в кровотоки, могут вызывать появление аутоантител, которые при нарушении функции гематоэнцефалического барьера из кровеносного сосуда попадают в мозг и вызывают морфологические изменения, деструктивные процессы в нейронах, а также развитие неспецифических острофазовых реакций по типу отека или воспаления [13; 16].

Протеин S100B - это глиальный биомаркер, наиболее изученный и вошедший в лабораторную диагностику благодаря своей нейроспецифичности. Впервые этот белок был выделен В. Моог в 1965 г. Преимущественно в его состав входят глутаминовая и аспаргиновая кислоты, фенилаланин и в небольшом количестве триптофан, тирозин и пролин [2]. Эти протеины относятся к Ca-связывающим белкам с низкой молекулярной массой до 21 кДа и имеют три известных подтипа, состоящих из α - и β -цепей. Различные комбинации субъединиц делят семейство S100 на гомодимерные (α - α , β - β) и гетеродимерные (α - β) формы. Протеин S100 β обладает молекулярной массой 10-12 кДа и состоит из β - β , α - β форм [15]. Он обнаруживается в цитоплазме астроцитов, шванновских клеток, адипоцитов, хондроцитов, меланоцитов. Учитывая, что этот белок широко представлен в клетках разного типа, его предположительно считают маркером генерализованного повреждения гематоэнцефалического барьера, а не изолированного повреждения глии [16]. В низких концентрациях S100 β проявляет нейропротективные свойства, блокируя NMDA-рецепторы и

действуя как фактор роста и дифференцировки нейронов и глии. А при высокой концентрации он запускает синтез провоспалительных цитокинов и приводит к апоптозу нейронов [1].

Эти белки участвуют в регуляции основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с восприятием и интеграцией поступающей в нервную систему информации, влияют на связывающую активность рецепторов ацетилхолина, γ -аминомасляной кислоты, норадреналина, дофамина, серотонина, участвуют в процессах сборки цитоскелета, митозе и интерфазе клеточного цикла [2]. Также они стимулируют рост, пролиферацию, миграцию клеток, ингибируют в физиологических условиях апоптоз, активируют астроциты при повреждениях головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях, что играет важную роль в репаративных процессах, стимулируя рост аксонов, дендритов, мезэнцефальных серотонинергических нейронов, ганглиев дорсальных корешков спинного мозга [17]. Таким образом, S100 - это паракринный нейротрофный фактор в ЦНС, влияющий на формирование мозга, пролиферацию глиальных клеток и созревание нейронов, способствуя выживанию клеток в стрессовых условиях, и противодействует эффектам нейротоксинов.

Белок S100 наиболее изучен и часто используется в качестве маркера повреждения головного мозга в различных исследованиях. Так, его повышение отмечается при инсультах [1; 2], ЧМТ [4; 5; 16], ХИМ [6], сахарном диабете [8; 9], опухолях головного мозга [7], перинатальных повреждениях нервной системы [11; 12].

Этот белок активно используют для анализа повреждений головного мозга во время различных операций, в том числе при аортокоронарном шунтировании. Содержание белка S100 в сыворотке крови в норме составляет менее 0,2 мкг/л. О развитии у пациента церебральных осложнений в послеоперационном периоде свидетельствует его содержание более 0,5 мкг/л [18]. Также отмечается, что в сыворотке крови самая минимальная концентрация S100 наблюдается непосредственно перед индукцией в анестезию и значительно увеличивается во время ИК, достигая максимальных значений к его окончанию, и затем снижается в первый операционный день [14]. По некоторым данным, уровень этого пептида возвращается к исходному уже через 18 часов после операции [19].

В современных исследованиях активно проводится сравнение послеоперационной когнитивной дисфункции (ПКД) и содержания S100 β у пациентов после аортокоронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения (ИК) и без него. Их результаты демонстрируют, что в группе с ИК уровень ПКД и S100 β значительно выше, чем в группе без ИК через 24 часа после операции, однако его концентрация в дальнейшем выравнивается между группами [19]. Временное повышение содержания этого белка в

сыворотке крови после операций с экстракорпоральным кровообращением обусловлено повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера во время и после ИК. Основными причинами этого считаются: воздействие токсических продуктов перекисного окисления липидов, гипоксия, системная воспалительная реакция [18].

Также S100 β используется для оценки нейропротективных свойств анестетиков вместе с нейропсихологическим тестированием в исследованиях, посвященных оценке влияния общих анестетиков на когнитивные нарушения в послеоперационном периоде АКШ. Так, при сравнении анестезии пропофолом и севофлюраном меньший рост концентрации S100 β наблюдался во 2-й группе, как в первые часы, так и в последующие. Эти же пациенты показали и лучшие нейродинамические показатели. Сопоставление этих данных с показателями церебральной оксигенации и исследования когнитивного статуса пациентов позволило сделать выводы о лучших нейропротективных свойствах севофлюрана по сравнению с пропофолом [14]. Встречаются также аналогичные исследования десфлюрана и пропофола и других анестетиков [20; 21].

100 β белок – это очень удобный биохимический показатель из-за его короткого (25 минут) периода полураспада, а также из-за того факта, что концентрация в сыворотке не зависит от возраста и пола. Кроме того, сывороточная концентрация не изменяется при передозировке алкоголя, умеренной почечной дисфункции или гемолизе [13]. Однако вероятность того, что S100 β белок может высвобождаться из экстрацеребральных локализаций (не только из головного мозга), ограничивает его использование как маркера повреждений головного мозга [3; 13; 15]. Так, он может выделяться при значительных физических нагрузках, остром повреждении мышечной ткани [22], меланоме и сепсис-ассоциированной энцефалопатии [23].

Нейрон-специфическая енолаза (NSE) - это гликолитический фермент 2-фосфо-D-глицерат гидролаза, который относится к семейству енолаз и участвует в последнем этапе гликолиза - катализирует переход 2-фосфо-О-глицериновой кислоты в 2-фосфоенолпируват [24; 25]. Впервые этот фермент был выделен в 1970-1980-х гг. [26; 27]. Он имеет молекулярную массу 78 кДа, период полураспада 24 ч и существует в различных вариантах димеров, состоящих из трех субъединиц: α , β , γ . При этом α -субъединица енолазы выделяется в различных тканях, β -субъединица встречается только в сердце и поперечнополосатой мускулатуре. Для нейронов специфичной изоформой являются α - γ , γ - γ , именно их и называют NSE или γ -енолазой. Они первоначально были выявлены в высоких концентрациях в нейронах и эндокринных клетках, а также в опухолях, происходящих из этих клеток [3; 28].

Определение уровня NSE при ишемическом повреждении ЦНС дает возможность

судить о степени выраженности повреждений нейронов и нарушении мембранной функции гематоэнцефалического барьера [3; 11; 27]. В настоящее время этот маркер используется для диагностики острых состояний, характеризующихся церебральной ишемией и гипоксией мозга, а также для изучения патогенеза неврологических заболеваний. Доказана его значимость при различных патологиях нервной системы, таких как эпилепсия [10], болезнь Паркинсона [27], сенильная деменция, болезнь Альцгеймера [27], при перинатальном повреждении головного мозга [11; 25], первичном гипотиреозе [26], опухолях головного мозга [7], ЧМТ [4; 5].

Содержание NSE в сыворотке крови в норме менее 15 мкг/л. Так же как S100 β , нейроспецифическая енолаза активно используется для диагностики ПКД у пациентов после различных оперативных вмешательств, в том числе и после АКШ [13; 18]. Отмечается увеличение концентрации фермента в первые два часа прекращения ИК и затем плавное снижение до нормы к 7-м суткам [19]. В большинстве исследований отмечалось соотношение увеличения уровня NSE с тяжестью ПКД [29; 30], однако имеются и противоположные данные [13].

В современных исследованиях нейроспецифическая енолаза совместно с S100 активно используется в сравнительных исследованиях ПКД после операций АКШ: с ИК и без него [17], исследовании температурного режима [18], нейропротективных свойств разных анестетиков [14; 21].

Основной миелиновый белок (ОМБ) - это маркер повреждения олигодендроцитов, которые представляют собой группу глиальных клеток, локализующихся в центральной нервной системе и участвующих в миелинизации аксонов ЦНС. Олигодендроцит наматывает свою мембрану вокруг нескольких аксонов нервных клеток, обеспечивает их изоляцию, образуя многослойную миелиновую оболочку, и возможность быстрого проведения нервного импульса. Именно при разрушении этой оболочки возрастает в сыворотке крови и спинно-мозговой жидкости концентрация ОБМ [31; 32].

Основной миелиновый белок на 30% из миелина и имеет четыре изоформы, молекулярный вес которых варьируется в пределах от 14 до 21,5 кДа. Эксперименты на животных показали, что блокирование этого белка антителами и октапептидом вызывает воспалительный процесс в мозге, демиелинизацию и паралич конечностей [33]. Изменение концентрации ОМБ было отмечено после ушиба коры головного мозга у подопытных животных. Однако существует мало данных об использовании ОМБ в качестве биомаркера повреждения головного мозга у людей [34]. В настоящее время появляются единичные данные о повышении этого маркера при ХИМ [6], ревматоидном артрите [33], изучении когнитивной дисфункции у больных с сахарным диабетом [8; 9], при ишемическом инсульте

и демиелинизирующих заболеваниях [1].

Исследование нейроспецифических белков позволяет судить о характере повреждения головного мозга при травмах, нарушениях мозгового кровообращения, заболеваниях нервной системы, после оперативных вмешательств. Так, повышение S100 отражает повреждение глиальных клеток, NSE–нейронов, ОБМ-олигодендроцитов.

В последние десятилетия активно появилось много данных о ведущей роли нейротрофических факторов в процессах роста, развития, дифференцировки и выживания нейронов, с которыми связано не только структурное, но и функциональное восстановление нервной системы [35-38]. Однако эти факторы роста обнаруживаются не только в нервной ткани, но и других органах и системах, например, получены данные о значимости этих факторов для развития β -клеток поджелудочной железы [37; 38]. Наиболее изученным в настоящий момент является семейство нейротрофинов, которое включает в себя нейротрофический фактор мозгового происхождения (BDNF), фактор роста нервов (NGF), нейротрофины (NT-3, NT-4|5, NT-6) [37; 39]. Учитывая способности нейротрофинов увеличивать выживаемость нейронов, их часто рассматривают как эндогенные нейропротекторы.

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) впервые был описан в 1987 г. Это пептид с молекулярной массой 13.5 кДа, состоящий из 119 негликолизированных аминокислот и кодирующийся геном BDNF, который находится в 11-й хромосоме [40].

BDNF воздействует на разные классы рецепторов – высокоаффинными тирозинкиназными TrkB-рецепторами и низкоаффинными рецепторами p75-рецепторами. TrkB-рецепторы располагаются на телах нейронов, на аксонах, дендритных клетках в гиппокампе, коре, стриатуме, ядрах перегородки, черной субстанции, клетках Пуркинье, мозжечке, стволе мозга, сигнальных мотонейронах и клетках эпиндимы, выстилающей желудочки мозга. При связывании нейротрофического фактора роста с этими рецепторами происходит изменение их конформации и аутофосфорилирование тирозиновых остатков его цитоплазматического домена. В дальнейшем происходит образование соединений с сигнальными и адапторными белками и активация P13/AKT-киназного, MAP/ERK-киназного сигнальных каскадов и фосфолипазы C. P13/AKT-киназного путь обеспечивает нейропротекцию, MAP/ERK-киназный каскад отвечает за нейропротекцию, дифференцировку, синаптическую пластичность и нейрогенез. p75-рецепторы могут служить корецепторами для TrkB-рецепторов, усиливая их функции или стимулируя апоптоз. Они активируют опосредованный NF- κ B (Nuclear Factor kappa B) каскад, стимулирующий рост дендритов и увеличивающий выживаемость аксонов; опосредованный JNK (c-Jun-N-terminal kinase) каскад, ведущий к апоптозу; опосредованный церамидом каскад, способствующий

как апоптозу, так и поддержанию жизнедеятельности клеток [37; 40].

В эмбриональном развитии BDNF участвует в дифференцировке нейронов, синаптогенезе и в развитии и функционировании мозжечка [40; 41]. Ведущей функцией этого белка во взрослом мозге, в связи с установленной значимостью BDNF в долговременной потенциации (long-term potentiation, LTP), считается модуляция синаптической пластичности, которая и обуславливает его нейропротективные свойства [38; 40; 41]. Влияние BDNF на долговременную потенциацию обусловлено стимуляцией экспрессии NMDA-рецепторов, вызывающих приток кальция в клетку, что приводит к активации внутриклеточных механизмов, формирующих LTP. Также отмечено участие мозгового нейротрофического фактора и в транспорте NMDA-рецепторов [40].

Влияние BDNF на когнитивные функции широко исследовалось на животных. Выявлено значительное повышение этого нейротрофина в дорзальном гиппокампе, который вовлечен в процессы памяти, чем в вентральном, отвечающем за эмоциональное поведение. У крыс в процессе обучения отмечается активации экспрессии мРНК BDNF в гиппокампе, а при введении этого белка в гиппокамп происходит улучшение пространственной памяти в водном лабиринте Мориса. Также участие BDNF в процессах памяти показали и эксперименты на трансгенных мышах [40]. Однако все исследования на животных посвящены исследованию нейропротективных свойств этого белка, а не использованию его в качестве маркера повреждения мозга.

Особый интерес проявляется к участию BDNF в патогенезе депрессий [36; 39; 40]. Выявлено снижение содержания этого нейротрофина у людей, страдающих депрессией, и возвращение к норме после лечения антидепрессантами [36; 41]. Такие же результаты были получены в экспериментах на животных [42]. Получение этих данных объясняется с точки зрения нейропластической теории, согласно которой депрессивные состояния обусловлены нарушением нейропластичности гиппокампа, что приводит к снижению адаптивных способностей мозга. Это доказывают и посмертные исследования у людей, страдающих депрессией, показывающие снижение объема гиппокампа и угнетение гиппокампального нейрогенеза, в котором принимает участие BDNF. Кроме того, хронический стресс приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нейротрансмиттерной серотонинергической системы [40].

Основное количество исследований BDNF проводилось на животных с целью исследования нейропротекторного и антигипоксического действия на моделях ишемии головного мозга [37]. Однако использование этого нейротрофина данной целью ограничено в связи с биодegradацией его в биологических жидкостях, плохой способностью проникать через гемато-энцефалический барьер, нежелательными иммунологическими реакциями и

наличием побочных эффектов за счет его плеотропности [37; 39]. Поэтому ведется активный поиск низкомолекулярных миметиков BDNF, которые позволят избежать этих нежелательных эффектов [37-40; 43].

Данные по использованию этого белка в качестве маркера повреждения головного мозга у людей единичны и противоречивы. Есть работы, в которых встречаются противоречивые результаты. Например, при рассеянном склерозе некоторые авторы находят снижение содержания BDNF у больных по сравнению со здоровыми, а другие, напротив, повышение [43].

При исследовании пациентов с ХИМ выявлено, что снижение когнитивных функций, возникших в результате ухудшения мозговой активности в условиях обедненного кровотока в мозге, связано с недостатком мозгового нейротрофического фактора в крови [44]. При сравнении исследования пациентов с когнитивными нарушениями среднего и молодого возраста было обнаружено, что у молодых людей снижение когнитивных функций коррелирует с повышением уровня BDNF, тогда как в группе представителей среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахицефальных сосудов снижение когнитивных функций прослеживается на фоне пониженного уровня этого нейротрофина [41].

У больных с ЧМТ было отмечено, что уровень содержания мозгового нейротрофического фактора в острый период в сыворотке крови зависит от выраженности клинических симптомов. Однако восстановление когнитивных нарушений при травмах легкой и средней степени связано с активацией мозгового нейротрофического фактора, и его содержание может служить прогностическим критерием развития когнитивных нарушений в отдаленном периоде [45]. Так, количественное содержание BDNF сыворотки крови менее 300 пг/мл является прогностическим критерием развития психовегетативного синдрома, проявляющегося повышенным уровнем депрессии и субъективными вегетативными симптомами спустя 18-20 месяцев после ЧМТ [46]. А концентрация этого нейротрофина выше 600 пг/мл расценивается как высокий реабилитационный потенциал в отношении восстановления нейродинамических нарушений [35].

При исследовании когнитивной дисфункции у больных с сахарным диабетом 2 типа выявлена связь BDNF с уровнем HbA1c, что подтверждает влияние степени компенсации этого заболевания на развитие и прогрессирование когнитивной дисфункции. Кроме того, при повышении уровня мозгового нейротрофического фактора роста в плазме крови отмечено улучшение когнитивных показателей [47].

Исследуются и другие нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга, например: глиальный фибриллярный кислый белок [1; 2; 9; 15], тау-протеин [3; 13], N-

терминальный промозговой натрийуретический пептид [35], убихитин С терминальная гидролаза L-1 [13], белок, ассоциированный с микротрубочками 2 [34], субстанция Р [48] и другие.

Несмотря на то что идеальные маркеры повреждения головного мозга так и не найдены, повышение содержания нейроспецифических белков в крови и других биологических жидкостях может ассоциироваться с признаками ранних неврологических нарушений, объемом повреждений головного мозга, ранними клиническими ухудшениями, прогностическими признаками исхода заболеваний. Хотя определение отдельных нейропептидов может не обладать достаточной диагностической значимостью, необходимой для точной диагностики повреждений головного мозга, однако одновременное определение нескольких маркеров является диагностически значимым.

Список литературы

1. Кадырова И.А., Миндубаева Ф.А., Грижибовский А.М. Систематический обзор методов прогнозирования исхода мозгового инсульта // Экология человека. 2015. №10. С. 55-64.
2. Краснов А.В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение // Неврологический журнал. 2012. №1. С. 37-42.
3. Храпов Ю.В., Поройский С.В. Роль биомаркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозировании исходов тяжелой черепно-мозговой травмы // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2013. №2. С. 10-20.
4. Елифанцева Н.Н., Борщикова Т.И., Чурляев Ю.А., Раткин И.К., Екимовских А.В. Прогностическое значение белка S100, нейроспецифической енолазы, эндотелина-1 в остром периоде черепно-мозговой травмы // Медицина неотложных состояний. 2013. №3(50). С. 85-90.
5. Ералина С.Н., Исмаилов Е.Л., Манкараев К.Б. Мониторинг исследования маркеров, повреждения мозга S100 и нейроспецифической енолазы для определения прогноза и течения черепно-мозговой травмы // Вестник КазНМУ. 2013. №5(2). С. 21-24.
6. Усманова Д.Д., Маджидова Е.Н. Участие нейроспецифического белка S100 и основного белка миелина в патогенезе развития хронической ишемии мозга // Сибирское медицинское обозрение. 2017. №1. С. 69-62.
7. Любимова Н.В., Томс М.Г., Фу Р.Г., Бондаренко Ю.В. Клиническое значение определения нейроспецифических белков в сыворотке крови больных с опухолями головного мозга // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. №10. С. 40-42.

8. Новоселова М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г. Содержание нейроспецифических белков при когнитивных нарушениях у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // Клиническая медицина. 2014. №8. С. 46-49.
9. Тыртышная А.А., Зозуля А.А. Влияние периферически-индуцированного нейровоспаления на когнитивные функции у молодых и старых мышей // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. №2(56). С. 23-26.
10. Маджидова Е.Н., Рахимбаева Г.С., Азизова Р.Б. Нейроиммуннопатогенетические механизмы эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. №1. С. 15-18.
11. Блинов Д.В. Оценка проницаемости ГЭБ для нейроспецифической енолазы при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. №4. С. 15-19.
12. Блинов Д.В. Показатели содержания глиофибрилярного кислого протеина в сыворотке крови после церебральной ишемии в перинатальном периоде // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. №1. С. 6-11.
13. Dariusz T. Biomarkers of Brain Damage and Postoperativ Cognitiv Disoders in Ortopedic patient: An Update. BioMed Research International. 2015.16 p.
14. Ларионов М.В., Трубникова О.А., Плотников Г.П., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Обоснование выбора анестетиков с целью защиты головного мозга и профилактики когнитивного снижения во время операции коронарного шунтирования // Медицина в Кузбассе. 2015. Т. 14, №3. С. 43-51.
15. Сэпген А.К., Христегенсон Р.Н. Биомаркеры инсульта: прогресс и проблемы диагноза, прогноза, дифференцирования и лечения // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. №1. С. 16-19.
16. Храпов Ю.В., Поройский С.В. Роль биомаркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозировании исходов тяжелой черепно-мозговой травмы // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2013. №2. С. 10-20.
17. Дербенева О.А. Клиническая значимость протеина S100 как маркера острого церебрального повреждения // Сибирский медицинский журнал. 2013. №2. [Электронный ресурс]. [URL]: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=955 (дата обращения – 5.10.2018)
18. Сидельников С.Г., Князькова Л.Г., Могутнова Т.А., Ломиворотов В.Н. Влияние температурного режима искусственного кровообращения на динамику уровня маркеров церебрального повреждения // Сибирский медицинский журнал. 2009. №3. С. 100-103.
19. Ozer E., Yilmaz R. Effect different anesthetic techniques on mental outcome in elderly patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. J. cardiovasc. Science. 2017.

Vol. 29(1). P. 17-22.

20. Elif D.B., Mustaf A., Serdar K. Comparison of the effect off desflurane and propofol anesthesia on the inflammatory response and S100 β protein during coronary artery bypass grafting. *Inflammatory* . 2013. V. 36, N6. P. 1327-1333.
21. Wenqian Z., Jiapeng L., Yifei S., Jiange H. Changes in postoperative cognitive function during off-pump coronary artery bypass graft surgery: dose response of propofol. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016. V. 9, N6. P. 10939-10946.
22. Donato R., Riuzzi F., Sorci G. Causes of elevated serum levels of S100 β protein in athletes. *European Journal of Applied Physiology.* 2013. V. 113, N3. P. 819-820.
23. Salama I., Malone P.S., Mihaimed F. A review of the S100 proteins in cancer. *European Journal of surgical oncology.* 2008. V. 34, N4. P. 357-364.
24. Мыщик А.В., Акулинин В.А., Степанов С.С., Ларионов П.М. Влияние ишемии на нейроглиальные взаимоотношения лобной коры большого мозга человека // Омский научный вестник. 2013. №1. С. 74-77.
25. Блинов Д.В. Показатели содержания глиофибрилярного кислого протеина в сыворотке крови после церебральной ишемии в перинатальном периоде // Акушерство, гинекология и репродукция. 2016. Т10, №2. С. 55-63.
26. Кузнецова Е.Б., Герасимов С.В., Шоломов И.И. Нейроспецифическая енолаза как маркер поражения нервной системы при первичном гипотиреозе // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т12, №2. С. 264-267.
27. Жукова А.И., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. Нейроспецифическая енолаза как специфический маркер нейродегенеративного процесса // Бюллетень сибирской медицины. 2011. №2. С. 15-21.
28. Егорова Е.В., Цыбиков Н.Н., Свирский Р.П. Маркер повреждения мозга –NSE в крови и носовом секрете у больных с черепно-мозговой травмой и хроническими ринитами // Кубанский научный медицинский вестник. 2010. №3-4. С.63-65.
29. Сапа J.P., Abdelmalac B, Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. *British Journal of Anesthesia.* 2011. V107, N6. P. 844-858.
30. Jones E.L., Gauge N., Nilsen O.B. et al. Analysis of neuron-specific enolase and S100B as biomarkers of cognitive decline following surgery in older people. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 2012. V34, N5-6. P. 307-311.
31. Корнева Е.А., Перекрест С.В. Взаимодействие нервной и иммунной системы в норме и патологии // Медицинский академический журнал. 2013. Т. 13, №3. С. 7-17.
32. Созаева Д.И., Бережанская С.Б. Основные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем. Клинико-экспериментальные данные // Кубанский научный медицинский

вестник. 2014. №3(145). С. 145-150.

33. Баранов Е.В., Парамонова О.В., Гонтарь И.П. Иммунологический подход к диагностике поражения нервной системы у больных ревматоидным артритом // Медицинский альманах. 2013. №1(25). С. 155-158.

34. Yokobori S., Hosein K., Burks S., Sharma I., Gajavelli S., Bullock R. Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury – a systematic review. CNS Neuroscience&Therapeutics. 2013. V19, N8. P. 556-565.

35. Селянина Н.В., Каракулова Ю.В. Влияние мозгового нейротрофического фактора на реабилитационный потенциал после черепно-мозговой травмы // Медицинский альманах. 2017. Т. 50, №5. С. 76-79.

36. Островская Р.У., Ягубова С.С., Гудашева Т.А. Низкомолекулярный миметик NGF корригирует когнитивный дефицит и депрессивные проявления при экспериментальном диабете // Acta naturae. 2017. Т. 9, №2(33). С. 100-108.

37. Ведунова М.В., Сахарнова Т.А., Митрошина Е.В., Шишкина Т.В., Астраханова Т.А., Мухина И.В. Антигипоксические и нейропротективные свойства нейротрофических факторов BDNF и GDNF // СТМ. 2014. Т. 6, №4. С. 38-47.

38. Громова О.А., Пронин А.В., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. №7(4). С. 92-100.

39. Логвинов И.О., Тарасюк А.В., Антипов П.И., Антипова Т.А. Исследование стереоспецифичности нейропротекторного действия дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 на модели оксидативного стресса в культуре гиппокампальных клеток линии НТ-22 // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017. №3. С. 30-33.

40. Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Середенин С.Б., Тарасюк А.В. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017. N3. С. 3-13.

41. Белоусова Н.П., Громова О.А., Пепеляев Е.Г., Семенов В.А., Субботин А.В. Взаимосвязь когнитивных нарушений и уровня BDNF у лиц молодого возраста // Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, №4. С. 39-43.

42. Поварнина П.Ю., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Димерные дипептидные миметики 3-й и 4-й петель факторов роста нервов активны на модели ишемического инсульта // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. №3. С.34-37.

43. Лобзин С.В., Головкин В.И., Кула И.И. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) в качестве иммуномодулятора при рассеянном склерозе // Известия Самарского научного

центра Российской академии наук. 2015. Т. 17, №1(3). С. 774-777.

44. Цепилов С.В., Каракулова Ю.В. Нейротрофины крови при хронической ишемии головного мозга // Пермский медицинский журнал. 2016. Т. XXXIII, №6. С. 60-65.

45. Селянина Н.В. Мозговой нейротрофический фактор как прогностический критерий развития когнитивных нарушений у больных острой черепно-мозговой травмой // Медицинский альманах. 2013. №1(25). С. 127-129.

46. Селянина Н.В., Каракулова Ю.В. Влияние мозгового нейротрофического фактора на формирование психовегетативного синдрома при ушибе головного мозга // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т.12, №3. С. 384-387.

47. Гацких И.В., Веселова О.Ф., Петрова М.М. Роль мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в диагностике когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // В мире научных открытий. 2016. №1(73). С. 10-23.

48. Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Нейро-иммунное воспаление при заболеваниях носа и околоносовых пазух // Цитокины и воспаление. 2017. Т. 16. №3. С. 18-23.