

УДК 616.8-009.83-036.12:616.432]-07
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD77930>



Оценка структурных изменений гипофиза, особенностей гормонального статуса и лабораторных маркеров функционального состояния центральной нервной системы у пациенток с хроническим нарушением сознания

Е.А. Кондратьева¹, А.О. Иванова², М.И. Ярмолинская^{2,3}, Е.Г. Потемкина¹, Н.В. Дрягина¹, Н.Н. Зыбина⁴, Н.Ю. Андреева², А.Н. Кондратьев¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова, филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Сознание — это состояние бодрствования и осознания себя и окружающей среды. Расстройства сознания возникают в результате патологий, нарушающих осознание. Разработка эффективных комплексных персонализированных мероприятий, способствующих восстановлению сознания у пациентов с хроническим нарушением сознания, — одна из самых актуальных и сложных задач в современной реабилитации.

Цель — изучить структурные изменения гипофиза, уровень гонадотропинов и мелатонина в крови, а также маркеров повреждения головного мозга в крови и спинномозговой жидкости у пациенток с хроническим нарушением сознания и проанализировать уровни вышеуказанных маркеров среди разных групп пациентов в зависимости от уровня нарушения сознания.

Материалы и методы. Обследована 61 пациентка, выделены три группы в зависимости от уровня сознания: в вегетативном состоянии с синдромом ареактивного бодрствования — 24 пациентки, в состоянии минимального сознания «минус» — 24 пациентки, в состоянии минимального сознания «плюс» — 13 пациенток. Выполнена магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области; определены уровни фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и мелатонина в сыворотке крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче; нейротрофического фактора мозга (BDNF), антигена апоптоза (APO-1), FasL, глутамата, S100 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости.

Результаты. Обследованы пациентки в возрастном диапазоне от 15 до 61 года. Группы пациенток по уровню сознания были однородны по возрасту и по продолжительности хронического нарушения сознания к моменту обследования. У пациенток вне зависимости от уровня сознания отличия в объеме гипофиза отсутствовали. Значимых различий между группами с разным уровнем сознания при исследовании уровня мелатонина в сыворотке крови и его метаболита в моче не обнаружено. Выявлен пик секреции мелатонина в 03:00 у 54,5 % пациенток, что можно рассматривать как благоприятный прогностический маркер для дальнейшего восстановления сознания. У 34 % пациенток обнаружена гипогонадотропная недостаточность яичников, у остальных пациенток — нормогонадотропная недостаточность яичников. Уровни APO-1 и BDNF в сыворотке крови были значительно выше у пациенток в состоянии минимального сознания, чем у пациенток в вегетативном состоянии / с синдромом ареактивного бодрствования. Был достоверно снижен уровень глутамата в спинномозговой жидкости у женщин в вегетативном состоянии / с синдромом ареактивного бодрствования по сравнению с пациентками в состоянии минимального сознания.

Заключение. Дальнейшее углубленное обследование и накопление данных о пациентках с хроническим нарушением сознания может позволить определить высокоинформативные маркеры для прогнозирования исходов, а также разработки новых эффективных подходов к реабилитации сознания у данной категории больных.

Ключевые слова: хроническое нарушение сознания; состояние минимального сознания; овариальная недостаточность; магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области; нейротрофический фактор мозга (BDNF); антиген апоптоза (APO-1); FasL; глутамат; белок S100.

Как цитировать:

Кондратьева Е.А., Иванова А.О., Ярмолинская М.И., Потемкина Е.Г., Дрягина Н.В., Зыбина Н.Н., Андреева Н.Ю., Кондратьев А.Н. Оценка структурных изменений гипофиза, особенностей гормонального статуса и лабораторных маркеров функционального состояния центральной нервной системы у пациенток с хроническим нарушением сознания // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 5. С. 23–36.
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD77930>

Рукопись получена: 12.08.2021

Рукопись одобрена: 14.09.2021

Опубликована: 29.10.2021



DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD77930>

Evaluation of structural variations in the pituitary gland, hormonal status and laboratory markers of the central nervous system functioning in patients with chronic disorders of consciousness

Ekaterina A. Kondratyeva¹, Alina O. Ivanova², Maria I. Yarmolinskaya^{2, 3}, Elena G. Potyomkina¹, Natalya V. Dryagina¹, Natalya N. Zybina⁴, Nelly Yu. Andreeva², Anatoly N. Kondratyev¹

¹ Polenov Neurosurgical Institute, Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

² Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Consciousness is the state of being awake and aware of oneself and the environment. The disorders of consciousness result from pathologies that impair awareness. The development of effective comprehensive personalized interventions contributing to the recovery of consciousness in patients with chronic disorders of consciousness is one of the most pressing and challenging tasks in modern rehabilitation.

AIM: The aim of this study was to understand structural problems of the pituitary gland, blood levels of gonadotropins and melatonin as well as brain damage markers in the blood and cerebrospinal fluid in patients with chronic disorders of consciousness and to analyze the levels of the above markers among different groups of patients depending on the level of impaired consciousness.

MATERIALS AND METHODS: We examined 61 chronic disorders of consciousness patients and identified three groups depending on the level of consciousness including 24 patients with unresponsive wakefulness syndrome, 24 patients with a minus minimally conscious state, and 13 patients with minimally conscious state plus. We performed magnetic resonance imaging of chiasmatic-sellar region and determined blood serum levels of follicle-stimulating and luteinizing hormones and melatonin, as well as urinary level of 6-sulfatoxymelatonin and the content of brain derived neurotrophic factor (BDNF), apoptosis antigen (APO-1), FasL, glutamate, and S100 protein in the blood serum and cerebrospinal fluid.

RESULTS: The patients were examined in the age ranging from 15 to 61 years old. Patient groups were homogeneous by the level of consciousness in terms of age and duration of chronic disorders of consciousness by the time of examination. The patients did not differ in the pituitary volume regardless of the level of consciousness. No significant differences were found between the groups with different levels of consciousness when studying the levels of melatonin in the blood serum and its metabolite in the urine. A peak in melatonin secretion was detected at 3 a.m. in 54.5 % of the patients, which can be considered as a favorable prognostic marker for further recovery of consciousness. Hypogonadotropic ovarian failure was found in 34 % of the patients, with normogonadotropic ovarian failure in the remaining patients. Serum APO-1 and BDNF levels were significantly higher in patients with minimally conscious state relative to those with unresponsive wakefulness syndrome. Significantly lower levels of glutamate in the cerebrospinal fluid were detected in women with unresponsive wakefulness syndrome compared to patients with minimally conscious state.

CONCLUSIONS: Further in-depth examination and accumulation of data on patients with chronic disorders of consciousness may provide an opportunity to identify highly informative markers for predicting outcomes and to develop new effective approaches to rehabilitation of consciousness in this category of patients.

Keywords: chronic disorders of consciousness; minimally conscious state; gonadotropic function; ovarian failure; magnetic resonance imaging of chiasmatic-sellar region; brain-derived neurotrophic factor; apoptosis antigen APO-1; FasL; glutamate; S100 protein.

To cite this article:

Kondratyeva EA, Ivanova AO, Yarmolinskaya MI, Potyomkina EG, Dryagina NV, Zybina NN, Andreeva NYu, Kondratyev AN. Evaluation of structural variations in the pituitary gland, hormonal status and laboratory markers of the central nervous system functioning in patients with chronic disorders of consciousness. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(5):23–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD77930>

Received: 12.08.2021

Accepted: 14.09.2021

Published: 29.10.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Сознание — это состояние бодрствования и осознания себя и окружающей среды [1]. Расстройства сознания возникают в результате патологий, нарушающих осознание. Разработка эффективных комплексных персонифицированных мероприятий, способствующих восстановлению сознания у пациентов с хроническим нарушением сознания (ХНС) после острых черепно-мозговых травм (ЧМТ), гипоксии — одна из самых актуальных и сложных задач в современной реабилитации. ХНС — состояния, развивающиеся после комы и сопровождающиеся восстановлением бодрствования без полного восстановления осознанной деятельности в сроки, как правило, более 28 дней после повреждения головного мозга [1]. Распространенность ХНС достаточно сложно определить в связи с тем, что такие пациенты широко распределены по разным типам учреждений и по медицинским специальностям, а некоторые также проживают в домашних условиях. Согласно статистическим данным число пациентов с ХНС в США составляет в среднем 46 пациентов на 1 млн населения, в Великобритании — 14 человек на 1 млн населения [2]. В Российской Федерации статистические данные о количестве пациентов с ХНС в настоящее время не представлены [3].

Цель исследования — изучить структурные изменения гипофиза, уровень гонадотропинов и мелатонина в крови, а также маркеров повреждения головного мозга в крови и спинномозговой жидкости у пациентов с ХНС. Проанализировать содержание вышеуказанных маркеров среди разных групп пациентов в зависимости от уровня нарушения сознания: в состоянии минимального сознания (СМС) «плюс», СМС «минус» и в вегетативном состоянии/с синдромом ареактивного бодрствования (ВС/САБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе РНХИ им. проф. А.Л. Поленова — филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова». В исследование включена 61 пациентка с ХНС. Пациентки были разделены на три группы в зависимости от уровня сознания: ВС/САБ — 24 пациентки, СМС «минус» — 24 пациентки, СМС «плюс» — 13 пациенток.

Проанализированы данные клинических, лабораторных и функциональных методов исследования. Нарушение сознания диагностировали после пятикратной оценки каждой пациентки по шкале восстановления после комы [4, 5].

Магнитно-резонансную томографию хиазмально-селлярной области выполняли на магнитно-резонансном томографе Signa Exite 1,5T (GE) с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. Использованы режимы T1 и T2 в сагитальной и коронарной плоскостях. При интерпретации результатов исследований оценивали размеры и объем

гипофиза, особое внимание уделяли виду и степени структурных изменений.

Гормональное исследование проводили на фоне олигоменореи или аменореи, определяли уровни гормонов в крови: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 (DPC, Германия), производитель реагентов Siemens. Внутренний контроль качества осуществляли с помощью Lypchocek Immunoassay Plus Control, уровни 1, 2, 3, производитель Bio-Rad.

Для определения концентрации 6-сульфатоксимелатонина собирали суточную мочу с разделением порций на дневную (с 08:00 до 12:00) и ночную (с 12:00 до 08:00). Концентрацию 6-сульфатоксимелатонина в моче оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов 6-Sulfatoxymelatonin ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария). Взятие крови для определения уровня мелатонина выполняли 6 раз в сутки: в 08:00, 15:00, 18:00, 21:00, 24:00 и 3:00 в пробирки с активатором свертывания. Концентрацию мелатонина в сыворотке крови оценивали методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов Melatonin ELISA (IBL INTERNATIONAL GMBH, Германия). Для экстракции использовали хроматографические колонки, поставляемые в составе набора (C18 RP 1 см³/100 мг). ИФА проводили в микропланшетах согласно инструкции. Референсные значения для мелатонина в сыворотке: в 03:00 — 18,5–180 пг/мл, в 08:00 — 3,8–80,4 пг/мл. Референсные значения для 6-сульфатоксимелатонина в моче: ночь >8 мкг, день >3 мкг, сутки >20 мкг. 6-Сульфатоксимелатонин в ночной порции мочи должен быть в 2–3 раза выше, чем в дневной порции.

Исследовали уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF), антигена апоптоза (APO-1), лиганда рецептора апоптоза (Fas-L), глутамата, S100 в сыворотке и спинномозговой жидкости методом ИФА на автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal Lab (Adalt, Италия). Концентрацию белка S100 определяли методом ИФА с помощью набора реагентов CanAg S100 (S100 общий — изоформы $\alpha\beta$ + $\beta\beta$) (Fujirebio Diagnostics AB, Швеция). Концентрацию глутамата оценивали с применением набора реагентов Glutamate ELISA (IBL America, США). Концентрацию BDNF исследовали с использованием набора реагентов Human Free BDNF (R&D Systems, США). Концентрацию рецептора апоптоза sAPO-1/Fas определяли с помощью набора реагентов Human sAPO-1/Fas ELISA (Invitrogen, Австрия). Концентрацию Fas-L оценивали с применением набора реагентов Human sFas Ligand ELISA (Invitrogen, Австрия).

Статистические методы. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10. Параметры распределения выборки оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Для расчета

статистической значимости различий между количественными параметрами при непараметрическом распределении данных использовали критерий Краскела – Уоллиса. Гипотезу о равенстве средних значений в исследуемых группах отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованы пациентки в возрастном диапазоне от 15 до 61 года, средний возраст составил $28,8 \pm 9,5$ года. Группы пациенток по уровню сознания были однородны по возрасту [средний возраст в первой группе составил $29 \pm 10,8$ года, во второй — $29,9 \pm 8,8$ года, в третьей — $26,3 \pm 7,9$ года (статистическая обработка — тест Краскела – Уоллиса, $p = 0,43$)] и по продолжительности хронического нарушения сознания к моменту обследования [в первой группе продолжительность составила $5,2 \pm 4,6$ мес., во второй — $4,5 \pm 4,5$ мес., в третьей — $3,5 \pm 3,4$ мес. (тест Краскела – Уоллиса, $p = 0,42$)].

На основании данных магнитно-резонансной томографии определены размеры гипофиза по формуле $V = 1/2 abc$, где a — вертикальный размер гипофиза, b — горизонтальный размер гипофиза, c — сагиттальный размер гипофиза. По результатам расчетов у пациенток всех групп вне зависимости от уровня сознания объем гипофиза не различался: в первой группе — $0,36 \pm 0,12$ см³, во второй — $0,39 \pm 0,16$ см³, в третьей — $0,37 \pm 0,1$ см³ (статистическая обработка — тест Краскела – Уоллиса, $p = 0,85$).

В группе пациенток из 11 человек определен уровень мелатонина в сыворотке крови и метаболита мелатонина в дневной и ночной моче. Обследованы пациентки в возрасте от 17 до 43 лет, средний возраст — $26,5 \pm 9$ года, продолжительность нарушения сознания — от 1 до 15 мес., в среднем — 3 мес., 7 пациенток были на момент обследования в ВС/САБ, 4 пациентки — в СМС. Пациентки были поделены на две подгруппы по уровню сознания: первая подгруппа — пациентки в СМС, средний возраст — $28,3 \pm 9,1$ года (от 24 до 41 года), продолжительность нарушения сознания — $5,8 \pm 5,4$ мес. (от 1 до

15 мес.), уровень ФСГ — $3,9 \pm 0,9$ МЕ/л (минимальное значение — 3,1 МЕ/л, максимальное — 4,8 МЕ/л), уровень ЛГ — $2,2 \pm 1,8$ МЕ/л (минимальное значение — 0,26 МЕ/л, максимальное — 5 МЕ/л); во второй подгруппе — пациентки в ВС/САБ, средний возраст — $25,4 \pm 9,5$ года (от 17 до 43 лет), продолжительность нарушения сознания — $1,6 \pm 1,5$ мес. (от 1 до 2 мес.), уровень ФСГ — $3,6 \pm 3$ МЕ/л (минимальное значение — 0,33 МЕ/л, максимальное — 8,46 МЕ/л); уровень ЛГ — $2,8 \pm 2,2$ МЕ/л (минимальное значение — 0,2 МЕ/л, максимальное — 7,3 МЕ/л).

Исследован уровень мелатонина в сыворотке крови (табл. 1), проведен сравнительный анализ среди пациенток в ВС/САБ и пациенток в СМС.

Уровень метаболита мелатонина в дневной моче составил в первой группе — $3,8 \pm 1,2$ нг/мл, во второй — $13,1 \pm 12,8$ нг/мл ($p = 0,8$); в ночной моче в первой группе — $5,1 \pm 0,1$ нг/мл, во второй — $16,7 \pm 9,2$ нг/мл ($p = 0,49$). Значимых различий между группами с разным уровнем сознания при исследовании уровня мелатонина в сыворотке крови и моче не обнаружено (при статистической обработке использовали критерий Манна – Уитни). Обнаружен пик секреции мелатонина в 03:00 у шести пациенток, трое из них были в ВС/САБ, трое — в СМС (табл. 2).

Из 26 обследованных пациенток в возрасте от 17 до 43 лет (средний возраст — $26,5 \pm 9$ года) 11 женщин находились в СМС, 15 — в ВС/САБ. Выявлена гипогонадотропная недостаточность яичников у девяти пациенток (34,6 %): уровень ФСГ составил $1,3 \pm 0,4$ МЕ/л (0,3–1,7 МЕ/л), уровень ЛГ — $0,5 \pm 0,4$ МЕ/л (0,1–2,0 МЕ/л), у остальных пациенток установлена нормогонадотропная недостаточность яичников: уровень ФСГ составил $5,1 \pm 2$ МЕ/л (2,7–9,7 МЕ/л), уровень ЛГ — $2,3 \pm 2,2$ МЕ/л (0,26–7,3 МЕ/л). Гипергонадотропная недостаточность яичников среди данной группы пациенток не выявлена. Не обнаружено различий между группами по уровню сознания на основании сравнения содержания ФСГ и ЛГ: у пациенток в ВС/САБ уровень ФСГ составил $4,6 \pm 3$ МЕ/л (0,33–9,67), уровень — ЛГ $2,5 \pm 2,5$ МЕ/л (0,16–7,3); у женщин в СМС уровень ФСГ составил $3,1 \pm 1,7$ МЕ/л (1,18–7,06), уровень — ЛГ $1,05 \pm 1,2$ МЕ/л (0,1–5) (критерий Манна – Уитни, $p = 0,2$; $p = 0,14$).

Таблица 1. Уровень мелатонина в сыворотке крови пациенток с хроническим нарушением сознания

Время измерения	Уровень мелатонина у пациенток в ВС/САБ, пг/мл	Уровень мелатонина у пациенток в СМС, пг/мл	p (разница между группами)
15:00	8,3	4,2	0,38
18:00	8,4	2,1	0,7
21:00	7,4	1,6	0,37
24:00	35,6	1,1	0,36
03:00	71,6	1,5	0,9
06:00	17,4	21,2	0,2

Примечание. СМС — состояние минимального сознания; ВС/САБ — вегетативное состояние/синдром ареактивного бодрствования.

Таблица 2. Уровень мелатонина в сыворотке крови у пациенток с хроническим нарушением сознания, нг/мл

Номер пациентки	Время измерения					
	15:00	18:00	21:00	24:00	03:00	06:00
1	5,23	7,67	7,19	4,97	19,1	1,5
2	9,22	3,86	9,17	6,03	56,3	254
3	0,5	0,74	1,88	9,72	148	3,64
4	67,7	69	11,1	7,32	36,4	88,7
5	19,2	16,7	13,3	92,1	47,8	47,1
6	21,5	29,4	22,5	58,4	803	403
7	–	4,04	12	15	10,1	22,5
8	4,17	2,1	1,6	1,08	1,52	21,2
9	–	2,03	–	102	120	27,1
10	6,64	11,1	5,63	112	67,6	124
11	13,7	36,1	25,5	29,7	14,2	4,47

Уровень АРО-1 (известен также как рецептор апоптоза CD95) в сыворотке крови был определен у 9 пациенток в возрасте от 17 до 41 года (средний возраст — 26 ± 8 лет), 4 женщины были в ВС/САБ, 5 пациенток — в СМС. Уровень АРО-1 был ниже референсных значений, указанных производителем тест-систем (1334–2411 пг/мл): у 55,6 % пациенток — от 363,6 до 887 пг/мл (среднее значение — $689,5 \pm 199,6$ пг/мл), у 33,3 % женщин уровень АРО-1 был в рамках референсных значений, в среднем — $1776,7 \pm 346,3$ пг/мл, у одной пациентки данный маркер был выше нормы в 80 раз — 194755 пг/мл. Выявлены значимые различия между группами с разным уровнем сознания (ВС/САБ и СМС) — уровень АРО-1 составил $640 \pm 191,9$ и $40194,5 \pm 86403,2$ пг/мл соответственно ($p = 0,037$).

Уровень BDNF в сыворотке крови был исследован у 10 пациенток в возрасте от 17 до 41 года (средний возраст — 26 ± 8 лет), 5 женщин были в ВС/САБ и столько же в СМС. Уровень BDNF составил от 8540 до 49820 пг/мл (среднее значение — $22742 \pm 12423,1$ пг/мл). У всех пациенток уровень BDNF был выше референсных значений, указанных производителем тест-систем (42,58–6186 пг/мл). Выявлены значимые различия между группами с разным уровнем сознания (ВС/САБ и СМС) — уровень BDNF составил $15832 \pm 6443,5$ и $29652 \pm 13651,4$ пг/мл соответственно ($p = 0,025$).

Таким образом, уровни АРО-1 и BDNF в крови были значительно выше у пациенток в СМС, чем в ВС/САБ.

В спинномозговой жидкости всех обследованных пациенток уровни АРО-1 и BDNF находились ниже определяемого предела.

Уровень Fas-L в сыворотке крови был определен у 9 пациенток в возрасте от 17 до 41 года (средний возраст — 26 ± 8 лет), 4 пациентки были в ВС/САБ, 5 женщин — в СМС. По данным референсных значений, указанных производителем тест-систем, Fas-L не определяется в периферической крови. Уровень Fas-L составил от 0,02

до 0,36 нг/мл (среднее значение — $0,21 \pm 0,1$ нг/мл). Не было выявлено достоверных различий в уровне Fas-L между группами с разным уровнем сознания (ВС/САБ и СМС): $0,2 \pm 0,1$ и $0,236 \pm 0,1$ нг/мл соответственно ($p = 0,39$).

Уровень Fas-L в спинномозговой жидкости был оценен у 8 пациенток в возрасте от 17 до 43 лет (средний возраст — 26 ± 10 лет), 4 пациентки были в ВС/САБ и столько же в СМС. Уровень Fas-L составил от 0,032 до 0,176 нг/мл (среднее значение — $0,08 \pm 0,06$ нг/мл). Не было установлено достоверных различий в уровне Fas-L между группами с разным уровнем сознания (ВС/САБ и СМС): $0,07 \pm 0,06$ и $0,09 \pm 0,06$ нг/мл соответственно ($p = 0,56$).

Уровень глутамата в сыворотке крови был определен у 10 женщин в возрасте от 17 до 41 года (средний возраст — 26 ± 8 лет), 5 пациенток были в ВС/САБ и столько же в СМС. Уровень глутамата был выше референсных значений у 50 % пациенток и составил от 30,2 до 44,3 мкг/мл (среднее значение — $36,7 \pm 6,4$ мкг/мл). Не было выявлено достоверных различий в уровне глутамата между группами с разным уровнем сознания (ВС/САБ и СМС): $25 \pm 10,8$ и $31,7 \pm 9,6$ мкг/мл соответственно ($p = 0,59$).

Уровень глутамата в спинномозговой жидкости был исследован у 9 пациенток в возрасте от 17 до 43 лет (средний возраст — 28 ± 10 лет), 5 пациенток были в ВС/САБ, 4 женщины — в СМС. Уровень глутамата составил от 1,6 до 17,2 мкг/мл (среднее значение — $3,8 \pm 5$ мкг/мл). Выявлены значимые различия между группами с разным уровнем сознания: уровень глутамата в спинномозговой жидкости у пациенток в ВС/САБ составил $1,9 \pm 0,2$ мкг/мл и был достоверно ниже по сравнению с пациентками в СМС — $6,2 \pm 7,3$ мкг/мл ($p = 0,019$).

Уровень белка S100 в сыворотке крови определен у одной пациентки в возрасте 31 года в ВС/САБ, также у 3 пациенток в спинномозговой жидкости (две из них были в ВС/САБ, одна находилась в СМС, в возрасте 28,

31 и 45 лет соответственно). Уровень белка S100 в сыворотке крови составил 22,7 нг/л, в спинномозговой жидкости — в среднем 434,3 нг/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гормональное обследование пациентов с хроническим нарушением сознания

В научной литературе представлено небольшое количество работ, посвященных изучению гормонального статуса пациентов с ХНС. В работе исследователей из Японии 1989 г. приведены данные гормонального обследования (ЛГ, ФСГ, тиреотропный гормон, кортизол и пролактин) после стимуляции релизинг-факторами 33 пациенток в ВС/САБ. Обнаружены значимые отклонения от нормы: уровень ЛГ был изменен у 67 % пациенток, ФСГ — у 45 %, кортизола — у 39 %, тиреотропного гормона — у 36 %, пролактина — у 15 %. Секреция гормонов передней доли гипофиза была нарушена у всех пациенток, наиболее выраженные изменения наблюдались у 52 % больных. Установлена прямая зависимость между частотой встречаемости нарушений и длительностью нахождения в ВС/САБ. Авторы исследования предположили, что функция передней доли гипофиза нарушается у пациентов в ВС/САБ и прогрессивно ухудшается в дальнейшем [6].

Большое количество публикаций посвящено гормональному обследованию пациентов в остром периоде после получения ЧМТ. М. Klose и соавт. получили значения гонадотропинов, четко коррелирующие с возрастом женщин, то есть отсутствовала гипогонадотропная недостаточность яичников [7]. Z. Olivecrona и соавт. определяли уровень гонадотропинов на 1–4-е сутки после травмы. Однако не представили данные о менструальном цикле, приеме гормональных препаратов обследуемыми женщинами. Уровни ЛГ, ФСГ и эстрадиола у женщин в целом были низкими [8]. Несколько похожих исследований подтвердили эти данные [9–11].

Отечественными исследователями впервые показано, что у пациенток репродуктивного возраста с ХНС наблюдается нормо- или гипогонадотропная недостаточность [12]. Опубликованы два клинических случая пациенток с хроническим нарушением сознания после трубной беременности. По результатам гормонального и инструментального исследований у одной пациентки диагностирована гипогонадотропная нормопролактинемическая недостаточность яичников, у второй — нормогонадотропная нормопролактинемическая недостаточность яичников [13].

Мелатонин

В связи с сохранением ритмичности циклов сна и бодрствования у пациентов с ХНС множество исследований посвящено изучению сна у данной группы боль-

ных. Известно, что мелатонин — гормон, отвечающий за выработку циркадных ритмов в организме.

Циркадные ритмы генерируются эндогенно супрахиазмальным ядром гипоталамуса. Мелатонин действует как эндогенный синхронизатор, способный стабилизировать и усиливать циркадные ритмы. Кроме того, мелатонин оказывает антиоксидантное, противовоспалительное, онкостатическое и антиконвульсантное действие, а также участвует в блокировании процессов апоптоза [14].

Известно, что существует эндогенный суточный ритм продукции мелатонина, пик выработки приходится на время около 02:00–04:00 [15].

Исследования указывают на широкую вариабельность пациентов с ХНС в их способности демонстрировать физиологический сон и реагировать на внешние временные изменения. Предполагают, что сохранение циркадных ритмов может быть положительным прогностическим маркером и показателем компенсированного физиологического состояния пациента в ВС/САБ [16]. В 2014 г. впервые изучали сравнительную секрецию мелатонина у шести пациентов (четыре мужчины в возрасте $33,3 \pm 9,3$ года, две женщины 38 и 47 лет) в ВС/САБ и здоровых добровольцев. Исследование проводили две ночи подряд: в первую ночь все испытуемые лежали в постели с завязанными глазами в комнате с тусклым освещением (55 люкс) с 22:00 до 08:00; во вторую ночь пациенты лежали под воздействием монохроматического (470 нм) синего света, который эффективен в подавлении секреции мелатонина. У пациентов в ВС/САБ не было обнаружено значительных изменений уровня мелатонина в плазме крови во время ночного теста на подавление мелатонина [17].

А.А. Белкин и соавт. изучали уровни мелатонина у 10 пациентов с ХНС в динамике [18]. Была установлена некоторая положительная корреляция между уровнем мелатонина в крови и улучшением неврологического состояния.

М. Kanarskii и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором проанализировали уровень мелатонина у 22 пациентов с ХНС и 11 здоровых добровольцев. Они обнаружили корреляционную прямую связь между количеством мелатонина и уровнем сознания ($r_s = 0,86$ при $p < 0,05$). В данном исследовании выявлена также корреляция между низким уровнем мелатонина и тяжестью травмы головного мозга с возможным повреждением сетчатки по трансдегенеративному механизму [19].

В исследовании F. Gobert и соавт. у двух пациентов с ХНС каждые 2 ч в течение 24 ч проводили забор мочи на сульфатоксимелатонин. Ученые обнаружили дерегуляцию циркадных ритмов. Через 7–8 мес. выполнена повторная неврологическая оценка — данные пациенты перешли в СМС. Авторы прогнозируют возможный выход из ХНС после регуляции циркадных ритмов [20].

Нейротрофический фактора мозга (BDNF)

Нейротрофины — белки, играющие важную роль в функционировании нервной системы, регулирующие клеточную пролиферацию, дифференцировку, процессы выживания и гибели нейронов, участвующие в механизмах нейрональной пластичности.

BDNF — нейротрофин, участвующий в регуляции роста, развития, дифференцировки и выживания клеточных популяций, процессах их адаптации к внешним воздействиям [21].

Нейротрофины, такие как BDNF, могут способствовать как выживанию, так и гибели нейронов в зависимости от различных физиологических факторов и патологических состояний. BDNF у взрослых способствует нейрогенезу и активирует передачу сигналов о выживании через киназы рецептора тропомиозина (Trks) [22, 23], его предшественник proBDNF связывается с рецептором нейротрофина p75 (p75NTR) — молекулой, подобной рецептору фактора некроза опухоли. Активация рецептора нейротрофина p75 с помощью proBDNF может вызывать апоптоз нейронов в различных условиях [24, 25]. Отмечено, что p75NTR широко экспрессируется во время синаптогенеза — при развитии мозга и в посттравматическом периоде. Он активируется после повреждения головного мозга, включая ЧМТ и церебральную гипоксию, и связанная с этим избыточная экспрессия может приводить к гибели нейронов.

Экспрессия BDNF чувствительна к таким воздействиям, как стресс, травма, гипогликемия, ишемия и повреждения мозга и модулируется большим числом фармакологических агентов, мишенями которых являются самые разные нейротрансмиттерные системы [26]. Полагают, что нарушения в генетическом и эпигенетическом контроле метаболизма, транспорта или передачи сигнала BDNF способствуют развитию ряда неврологических и психических расстройств, включая болезнь Альцгеймера [27, 28], Хантингтона [29], Паркинсона [30], невропатическую боль [31], шизофрению [32], тяжелые депрессивные расстройства [33], аддикцию [34].

BDNF участвует в нейрональной и синаптической реорганизации головного мозга. На животных моделях ЧМТ экспрессия BDNF активируется в гиппокампе и коре головного мозга [35, 36]. Некоторые исследования показывают, что секреция BDNF в головном мозге уменьшается сразу после ЧМТ, также уровень BDNF снижается больше у пациентов с худшим исходом ЧМТ [36–38].

S. Vagnato и соавт. [39] сравнивали уровни BDNF в сыворотке крови у 18 пациентов в ВС/КАБ и СМС. Группу сравнения составили 16 здоровых людей того же пола и возраста. У 12 пациентов в ВС/КАБ и СМС (7 мужчин, 5 женщин, средний возраст — 38,9 года) и у здоровых добровольцев (9 мужчин, 7 женщин, средний возраст — 38,6 года) сопоставляли уровни BDNF в сыворотке крови до и после вертикализации с роботизированной

тренировкой нижних конечностей ErigoPro. Уровни BDNF в сыворотке были значительно ниже у пациентов в ВС/КАБ и СМС (медиана — 1141 пг/мл; 25-й и 75-й процентиля — 1016 и 1704 пг/мл), чем в контрольной группе (медиана — 2450 пг/мл; 25-й и 75-й процентиля — 2100 и 2875 пг/мл; $p < 0,001$). Уровни BDNF, измеренные до и после вертикализации, в группе пациентов с ХНС и у здоровых пациентов не изменились ($p = 0,5$). Более того, уровни BDNF не различались между пациентами в ВС/КАБ и СМС ($p = 0,2$), а также между пациентами с травматическими и нетравматическими повреждениями головного мозга ($p = 0,6$). Уровень BDNF положительно коррелировал со временем от момента травмы головного мозга ($p = 0,025$).

Е.Г. Язева и соавт. определяли уровень BDNF у пациентов с ХНС. В основную группу были включены 26 пациентов (16 мужчин, 10 женщин, средний возраст — 27 лет, от 23 до 41 года; 14 пациентов в ВС/КАБ, 12 — в СМС). Группу сравнения составил 21 здоровый доброволец. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Уровень BDNF в сыворотке крови у здоровых добровольцев составил в среднем 54 пг/мл (от 40 до 62 пг/мл), у пациентов с ХНС был достоверно ($p < 0,01$) выше — 770 пг/мл (от 640 до 950 пг/мл). Достоверной разницы в уровне BDNF в сыворотке крови среди пациентов в ВС/КАБ и СМС выявлено не было [40].

На основании результатов нашего исследования уровень BDNF в крови были значительно выше у пациенток в СМС, чем в ВС/КАБ.

Антиген апоптоза 1 (APO-1 Fas-рецептор)

Аро-1 является кластером дифференцировки 95 (CD95), членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей. Рецептор Fas расположен на поверхности клеток, его активация приводит к апоптозу. Механизмы, лежащие в основе гибели клеток после ЧМТ, до конца не изучены. Апоптоз считают одним из механизмов, способствующих значительной и длительной потере нейрональных клеток после ЧМТ. В исследовании измеряли уровень APO-1 в спинномозговой жидкости и сыворотке крови у 10 пациентов (4 женщины, 6 мужчин, возраст — от 18 до 65 лет) с тяжелой ЧМТ ежедневно в течение 15 дней после травмы. Группа сравнения — 5 здоровых добровольцев. В спинномозговой жидкости APO-1 обнаружен не был, в сыворотке крови у пациентов после ЧМТ выявлен повышенный уровень APO-1 в концентрации от 56 до 4327 мЕд/мл. Активация Fas-опосредованного пути апоптоза может быть частично прямым результатом начальной травмы. Однако длительное повышение уровня sFas в спинномозговой жидкости может быть вызвано продолжающейся воспалительной реакцией на травму и замедленной апоптотической гибелью клеток [41].

Согласно полученным нами данным уровень APO-1 в крови был выше у пациенток в ВС/КАБ, чем в СМС. В спинномозговой жидкости APO-1 не был обнаружен.

Fas-L

Fas-L является молекулой, которая, связываясь с рецептором апоптоза APO-1 (он же Fas, он же CD95), запускает процесс запрограммированной клеточной гибели, то есть Fas-L является индуктором апоптоза. В результате своего действия белок повреждает ткани, вовлечен в патогенез некоторых заболеваний, и его повышенный уровень обнаружен при неопластических процессах, ЧМТ и других заболеваниях. Недавно стало очевидно, что Fas-L может передавать также неапоптотические сигналы. Мезенхимные стволовые клетки — это мультипотентные клетки, происходящие из различных тканей взрослого человека. Хотя мезенхимные стволовые клетки из разных тканей обладают общими свойствами, им также присущи тканеспецифические характеристики. В предыдущих работах продемонстрирован массивный апоптоз после обработки Fas-L мезенхимными стволовыми клетками костного мозга как *in vitro*, так и *in vivo*. Были изучены Fas-L-индуцированные ответы в стволовых клетках, полученных из жировой ткани человека [42]. Данные клетки отвечали на введение Fas-L одновременным апоптозом и пролиферацией, что приводило к удвоению количества клеток и фенотипическому сдвигу, включая снижение экспрессии CD105 и повышение экспрессии CD73, в сочетании с повышенным потенциалом дифференцировки костной ткани. При обработке свежееизолированными стволовыми клетками увеличивалось количество фибробластов, образующих большие колонии, вероятно продуцируемых клетками-предшественниками ранних стволовых клеток. Было обнаружено, что Fas-L-индуцированный апоптоз и передача сигналов пролиферации не зависят друг от друга. Таким образом, передача сигналов Fas-L в стволовых клетках ведет к их экспансии и фенотипическому сдвигу в сторону более сильного состояния стволовых клеток. Предполагают, что эти реакции обеспечивают выживание клеток-предшественниц стволовых клеток, полученных из жировой ткани, в среде, обогащенной Fas-L, во время повреждения тканей и воспаления, а также могут увеличивать выживаемость данных клеток после их введения *in vivo*.

В другом исследовании изучали экспрессию Fas-L методом ИГА в коре головного мозга, таламусе и гиппокампе мышей после нанесения им ЧМТ, а результаты оценивали при помощи системы анализа изображений. Мыши были ранены перкуссией жидкости и умерщвлены через 15, 30 мин, 1, 3, 6, 12 ч, 1, 4, 7, 14 дней после травмы. Экспрессия Fas-L была обнаружена через час после травмы, значительно увеличилась через 3 ч, достигла максимума через 12 ч после травмы, затем постепенно снижалась через 4 дня и вернулась к норме через 14 дней после травмы [42]. Апоптоз, опосредованный Fas-L, возникает не только вокруг травмы головного мозга, но и в тканях мозга вдали от травматической области. Регулярность экспрессии Fas-L может быть

использована в качестве одного из маркеров травмы головного мозга.

В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий в уровне Fas-L в крови и спинномозговой жидкости среди пациенток в СМС и ВС/САБ.

Глутамат

Глутаминовая кислота (глутамат) — известный нейромедиатор, увеличенное содержание которого в синапсах приводит к заболеванию, клинически сходному с боковым амиотрофическим склерозом. После тяжелой ЧМТ немедленно повышается уровень глутамата в синапсах [43]. Избыток глутамата в синапсах, в свою очередь, активирует соответствующие N-метил-D-аспартатные рецепторы (NMDA) и рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), которые способствуют избыточному притоку кальция в нейрональные клетки. Возникает окислительный стресс, приводящий к дисфункции митохондрий, перекисному окислению липидов и окислению белков и ДНК. Как следствие, происходит гибель нервных клеток [44]. С нарушениями модулирующей роли глутамата также связывают возникновение большого депрессивного расстройства после ЧМТ [45].

A.L. Yaseen и соавт. определяли концентрацию глутамата в головном мозге с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии у 9 человек (среди которых было 5 женщин в возрасте $20,7 \pm 2,3$ года) сразу после ЧМТ и в течение 2 мес. восстановления [46]. В контрольную группу вошли 9 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу, возрасту, весу и росту. Значения глутамата были одинаковыми между группами ($p = 0,57$), но значительно различались во времени ($p = 0,01$). Концентрация глутамата была ниже в группе ЧМТ по сравнению с контрольной через 72 ч после травмы ($p = 1,02$). Авторы предположили, что изменения концентраций глутамата в головном мозге могут быть локальными и зависеть от времени, прошедшего после ЧМТ.

В нашем исследовании выявлено значимое различие уровня глутамата в спинномозговой жидкости — у пациенток в ВС/САБ значения были ниже, чем у пациенток в СМС. Вероятно, это связано с длительностью ХНС. Пациенты в ВС/САБ находились в состоянии ХНС от 1 до 12 мес. (в среднем — 4 ± 3 мес.), в то время как пациентки в СМС — от 1 до 6 мес. (в среднем — 3 ± 2 мес.).

Группа белков S100

Белки S100 — группа кальцийсвязывающих белков с низким молекулярным весом. Содержание белков S100 увеличивается на начальных стадиях развития хронической ишемии мозга и отражает хронические нейродегенеративные процессы в тканях мозга [47]. Данная группа белков необходима для роста и дифференцировки клеток, транскрипции, фосфорилирования белков, секреции,

сокращения мышечного волокна и других процессов. Они регулируют клеточный цикл и апоптоз, участвуют в процессе онкогенеза. В головном мозге белки группы S100 преимущественно продуцируются астроцитами. При наномолярных концентрациях S100 *in vitro* стимулирует рост нейритов в нейронах коры головного мозга и ганглий задних корешков эмбрионального цыпленка [48, 49]. Эти данные предполагают, что S100 может быть нейротрофическим фактором во время развития и регенерации нервов.

Повышение уровня белка S100 в крови и спинномозговой жидкости наблюдается при травматическом повреждении головного мозга [49, 50]. Определение концентрации S100 в крови позволяет диагностировать у пациентов с ЧМТ тяжелую степень поражения, также пациентам с низким уровнем данного маркера и легкой степени тяжести выраженности ЧМТ можно не выполнять компьютерную томографию головного мозга и тем самым избежать до 30 % ненужных исследований. Ученые обнаружили, что повышение уровня белка S100 более 0,1 мкг/л является чувствительным маркером патологических изменений на компьютерной томограмме головного мозга [51].

К сожалению, отсутствие специфичности и наличие экстрацеребральных источников белка S100 в периферической крови ограничивают его диагностическую ценность. Более того, повышенный уровень S100 в сыворотке также выявлен у пациентов с экстракраниальной патологией, такой как травмы и ожоги [52]. Проведено исследование среди 94 пациентов, в котором не обнаружено взаимосвязи между концентрацией S100 в сыворотке крови и тяжестью ЧМТ [53]. Ранее данный маркер не был изучен у пациентов с ХНС, что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов обследования пациенток с различным уровнем нарушения сознания при проведении магнитно-резонансной томографии гипофиза нами не было выявлено достоверных различий между группами в объеме гипофиза. Не было также обнаружено объемных образований гипофиза и других возможных причин формирования овариальной недостаточности. По данным гормонального исследования существовала гипо- и нормогонадотропная недоста-

точность функции яичников, но при анализе содержания гонадотропинов достоверные отличия в различных группах в зависимости от уровня сознания отсутствовали. Не было выявлено и значимых отличий между группами с различным уровнем сознания при исследовании уровня мелатонина в сыворотке крови и моче. Тем не менее у нескольких из обследованных пациенток сохранялся ночной пик секреции мелатонина, что, согласно данным литературы, может свидетельствовать о высоком потенциале для дальнейшего восстановления сознания. Уровень АРО-1 был ниже нормы у 50 % пациенток, у одной больной данный маркер был повышен в 80 раз. Уровни АРО-1 и BDNF в сыворотке крови были значительно выше у пациенток в СМС, чем в ВС/САБ. У всех пациенток определялся Fas-L в сыворотке крови, повышение уровня которого может быть вызвано продолжающейся воспалительной реакцией на травму и замедленным апоптозом. Уровень глутамата был выше референсных значений у 50 % пациенток, но только у одной женщины была ЧМТ, также у двух пациенток после ЧМТ уровень глутамата находился в пределах нормальных значений. Не было отмечено достоверных изменений в уровне глутамата в сыворотке крови между группами с различным уровнем сознания (ВС/САБ и СМС). Уровень глутамата в спинномозговой жидкости у пациенток в ВС/САБ был достоверно ниже по сравнению с пациентками в СМС. Вероятно, можно судить о повышении активности нейронов и астроцитов, большей нейропластичности пациенток в СМС, чем в ВС/САБ. Уровень белка S100 был определен лишь в небольшой группе, в связи с этим необходимо углубленное изучение данного маркера.

Дальнейшее исследование и накопление данных о пациентах с ХНС и высокоинформативных маркерах позволит прогнозировать исходы, а также разработать новые эффективные подходы к реабилитации сознания у данной категории больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01066.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Posner J.B., Saper C.B., Schiff N., Plum F. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2007. [дата обращения 23.08.2021]. Доступ по ссылке: <https://medicinainternaelsalvador.com/wp-content/uploads/2018/10/Plum-and-Posners-Diagnosis-of-Stupor-and-Coma.pdf>
2. Jennett B. Thirty years of the vegetative state: clinical, ethical and legal problems // Prog. Brain. Res. 2005. Vol. 150. P. 537–543. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50037-2
3. Бакулин И.С., Кремнева Е.И., Кузнецов А.В. и др. Хронические нарушения сознания / под ред. М.А. Пирадова. 2-е изд. Москва: Горячая линия – Телеком, 2020.

4. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А. и др. Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020. Т. 14. № 1. С. 5–16. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1
5. Кондратьева Е.А., Вознюк И.А. Руководство по неврологическому осмотру пациента с длительным нарушением сознания. Санкт-Петербург: Фолиант, 2019.
6. Yoshimoto H., Uozumi T. Anterior pituitary function in the vegetative state // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 1989. Vol. 29. No. 6. P. 490–495. DOI: 10.2176/nmc.29.490
7. Klose M., Juul A., Struck J. et al. Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury: a prospective single-centre study // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2007. Vol. 67. No. 4. P. 598–606. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02931.x
8. Olivecrona Z., Dahlqvist P., Koskinen L.O. Acute neuroendocrine profile and prediction of outcome after severe brain injury // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2013. Vol. 21. P. 33. DOI: 10.1186/1757-7241-21-33
9. Wagner J., Dusick J.R., McArthur D.L. et al. Acute gonadotroph and somatotroph hormonal suppression after traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. 2010. Vol. 27. No. 6. P. 1007–1019. DOI: 10.1089/neu.2009.1092
10. Tanriverdi F., Senyurek H., Unluhizarci K. et al. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. No. 6. P. 2105–2111. DOI: 10.1210/jc.2005-2476
11. Kleindienst A., Brabant G., Bock C. et al. Neuroendocrine function following traumatic brain injury and subsequent intensive care treatment: a prospective longitudinal evaluation // *J. Neurotrauma*. 2009. Vol. 26. No. 9. P. 1435–1446. DOI: 10.1089/neu.2008.0601
12. Кондратьева Е.А., Дрягина Н.В., Айбазова М.И. и др. Прогноз исхода хронического нарушения сознания на основании определения некоторых гормонов и натрийуретического пептида // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019. Т. 16. № 6. С. 16–22. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-16-22
13. Иванова А.О., Кондратьева Е.А., Ярмолинская М.И. и др. Случаи хронического нарушения сознания в акушерско-гинекологической практике // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020. Т. 69. № 6. С. 31–42. DOI: 10.17816/JOWD69631-42
14. Fernández A., Ordóñez R., Reiter R.J. et al. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis // *J. Pineal. Res.* 2015. Vol. 59. No. 3. P. 292–307. DOI: 10.1111/jpi.12264
15. Light and biological rhythms in man / ed. by L. Wetterberg. N.Y.: Elsevier, 2014.
16. Bekinschtein T.A., Golombek D.A., Simonetta S.H. et al. Circadian rhythms in the vegetative state // *Brain Inj.* 2009. Vol. 23. No. 11. P. 915–919. DOI: 10.1080/02699050903283197
17. Guaraldi P., Sancisi E., La Morgia C. et al. Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: a possible role for melatonin supplementation? // *Chronobiol. Int.* 2014. Vol. 31. No. 5. P. 741–745. DOI: 10.3109/07420528.2014.901972
18. Белкин А.А., Алексеева Е.В., Алашеев А.М. и др. Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19. № 2. С. 19–23.
19. Kanarskii M., Nekrasova J., Vitkovskaya S. et al. Effect of retinohypothalamic tract dysfunction on melatonin level in patients with chronic disorders of consciousness // *Brain Sci.* 2021. Vol. 11. No. 5. P. 559. DOI: 10.3390/brainsci11050559
20. Gobert F., Luauté J., Raverot V. et al. Is circadian rhythmicity a prerequisite to coma recovery? Circadian recovery concomitant to cognitive improvement in two comatose patients // *J. Pineal. Res.* 2019. Vol. 66. No. 3. P. e12555. DOI: 10.1111/jpi.12555
21. Попова Н.К., Морозова М.В. Нейротрофический фактор мозга: влияние на генетически и эпигенетически детерминированные нарушения поведения // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2013. Т. 99. № 10. С. 1125–1137.
22. Hung P.L., Huang C.C., Huang H.M. et al. Thyroxine treatment protects against white matter injury in the immature brain via brain-derived neurotrophic factor // *Stroke*. 2013. Vol. 44. No. 8. P. 2275–2283. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001552
23. Numakawa T., Odaka H., Adachi N. Actions of brain-derived neurotrophin factor in the neurogenesis and neuronal function, and its involvement in the pathophysiology of brain diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. No. 11. P. 3650. DOI: 10.3390/ijms19113650
24. Pearn M.L., Hu Y., Niesman I.R. et al. Propofol neurotoxicity is mediated by p75 neurotrophin receptor activation // *Anesthesiology*. 2012. Vol. 116. No. 2. P. 352–361. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318242a48c
25. Fleitas C., Piñol-Ripoll G., Marfull P. et al. proBDNF is modified by advanced glycation end products in Alzheimer's disease and causes neuronal apoptosis by inducing p75 neurotrophin receptor processing // *Mol. Brain*. 2018. Vol. 11. No. 1. P. 68. DOI: 10.1186/s13041-018-0411-6
26. Lanni C., Stanga S., Racchi M., Govoni S. The expanding universe of neurotrophic factors: therapeutic potential in aging and age-associated disorders // *Curr. Pharm. Des.* 2010. Vol. 16. No. 6. P. 698–717. DOI: 10.2174/138161210790883741
27. Eyileten C., Sharif L., Wicik Z. et al. The relation of the brain-derived neurotrophic factor with microRNAs in neurodegenerative diseases and ischemic stroke // *Mol. Neurobiol.* 2021. Vol. 58. No. 1. P. 329–347. DOI: 10.1007/s12035-020-02101-2
28. Mohammadi A., Amooeian V.G., Rashidi E. Dysfunction in brain-derived neurotrophic factor signaling pathway and susceptibility to schizophrenia, Parkinson's and Alzheimer's diseases // *Curr. Gene Ther.* 2018. Vol. 18. No. 1. P. 45–63. DOI: 10.2174/1566523218666180302163029
29. Betti L., Palego L., Unti E. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and serotonin transporter (SERT) in platelets of patients with mild huntington's disease: Relationships with social cognition symptoms // *Arch. Ital. Biol.* 2018. Vol. 156. No. 1–2. P. 27–39. DOI: 10.12871/00039829201813
30. Jiang L., Zhang H., Wang C. et al. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease: a meta-analysis // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2019. Vol. 88. P. 168–174. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.07.010
31. Zhang H., Qian Y.L., Li C. et al. Brain-derived neurotrophic factor in the mesolimbic reward circuitry mediates nociception in chronic neuropathic pain // *Biol. Psychiatry*. 2017. Vol. 82. No. 8. P. 608–618. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.02.1180
32. Di Carlo P., Punzi G., Ursini G. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia // *Psychiatr. Genet.* 2019. Vol. 29. No. 5. P. 200–210. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000237
33. Koo J.W., Chaudhury D., Han M.H., Nestler E.J. Role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in depression //

Biol. Psychiatry. 2019. Vol. 86. No. 10. P. 738–748. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.05.020

34. Bayazit H., Dulgeroglu D., Selek S. Brain-derived neurotrophic factor and oxidative stress in cannabis dependence // *Neuropsychobiology*. 2020. Vol. 79. No. 3. P. 186–190. DOI: 10.1159/000504626

35. Oyesiku N.M., Evans C.O., Houston S. et al. Regional changes in the expression of neurotrophic factors and their receptors following acute traumatic brain injury in the adult rat brain // *Brain Res*. 1999. Vol. 833. No. 2. P. 161–172. DOI: 10.1016/S0006-8993(99)01501-2

36. Kobori N., Clifton G.L., Dash P. Altered expression of novel genes in the cerebral cortex following experimental brain injury // *Brain Res. Mol. Brain Res*. 2002. Vol. 104. No. 2. P. 148–158. DOI: 10.1016/S0169-328X(02)00331-5

37. Korley F.K., Diaz-Arrastia R., Wu A.H. et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor has diagnostic and prognostic value in traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. 2016. Vol. 33. No. 2. P. 215–225. DOI: 10.1089/neu.2015.3949

38. Kalish H., Phillips T.M. Analysis of neurotrophins in human serum by immunoaffinity capillary electrophoresis (ICE) following traumatic head injury // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci*. 2010 Vol. 878. No. 2. P. 194–200. DOI: 10.1016/j.jchromb.2009.10.022

39. Bagnato S., Galardi G., Ribaudo F. et al. Serum BDNF levels are reduced in patients with disorders of consciousness and are not modified by verticalization with robot-assisted lower-limb training // *Neural. Plast.* 2020. Vol. 2020. P. 5608145. DOI: 10.1155/2020/5608145

40. Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Бакулин И.С. и др. Влияние курса нейромодуляции на профиль нейротрофических факторов у пациентов с хроническими нарушениями сознания // *Вестник РГМУ*. 2020. № 5. С. 40–47. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.056

41. Lenzlinger P.M., Marx A., Trentz O. et al. Prolonged intrathecal release of soluble Fas following severe traumatic brain injury in humans // *J. Neuroimmunol.* 2002. Vol. 122. No. 1–2. P. 167–174. DOI: 10.1016/S0165-5728(01)00466-0

42. Solodеев I., Meilik B., Volovitz I. et al. Fas-L promotes the stem cell potency of adipose-derived mesenchymal cells // *Cell Death. Dis.* 2018. Vol. 9. No. 6. P. 695. DOI: 10.1038/s41419-018-0702-y

43. Dorsett C.R., McGuire J.L., DePasquale E.A. et al. Glutamate neurotransmission in rodent models of traumatic brain

injury // *J. Neurotrauma*. 2017. Vol. 34. No. 2. P. 263–272. DOI: 10.1089/neu.2015.4373

44. Khatri N., Thakur M., Pareek V. et al. Oxidative stress: Major threat in traumatic brain injury // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2018. Vol. 17. No. 9. P. 689–695. DOI: 10.2174/1871527317666180627120501

45. O'Neil D.A., Nicholas M.A., Lajud N. et al. Preclinical models of traumatic brain injury: emerging role of glutamate in the pathophysiology of depression // *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 579. DOI: 10.3389/fphar.2018.00579

46. Yassen A.L., Smith J., Christie A.D. Glutamate and GABA concentrations following mild traumatic brain injury: a pilot study // *J. Neurophysiol.* 2018. Vol. 120. No. 3. P. 1318–1322. DOI: 10.1152/jn.00896.2017

47. Gonzalez L.L., Garrie K., Turner M.D. Role of S100 proteins in health and disease // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2020. Vol. 1867. No. 6. P. 118677. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2020.118677

48. Selinfreund R.H., Barger S.W., Pledger W.J., Van Eldik L.J. Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1991. Vol. 88. No. 9. P. 3554–3558. DOI: 10.1073/pnas.88.9.3554

49. Winningham-Major F., Staecker J.L., Barger S.W. et al. Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100 beta proteins that differ in the content and position of cysteine residues // *J. Cell Biol.* 1989. Vol. 109. No. 6 (Pt 1). P. 3063–3071. DOI: 10.1083/jcb.109.6.3063

50. Oris C., Pereira B., Durif J. et al. The biomarker S100B and mild traumatic brain injury: A meta-analysis // *Pediatrics*. 2018. Vol. 141. No. 6. P. e20180037. DOI: 10.1542/peds.2018-0037

51. Michetti F., Corvino V., Geloso M.C. et al. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress // *J. Neurochem.* 2012. Vol. 120. No. 5. P. 644–659. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x

52. Neher M.D., Keene C.N., Rich M.C. et al. Serum biomarkers for traumatic brain injury // *South Med. J.* 2014. Vol. 107. No. 4. P. 248–255. DOI: 10.1097/SMJ.0000000000000086

53. Metting Z., Wilczak N., Rodiger L.A. et al. GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury // *Neurology*. 2012. Vol. 78. No. 18. P. 1428–1433. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318253d5c7

REFERENCES

1. Posner JB, Saper CB, Schiff N, Plum F. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2007. [cited 23 Aug 2021]. Available from: <https://medicinainternaelsalvador.com/wp-content/uploads/2018/10/Plum-and-Posners-Diagnosis-of-Stupor-and-Coma.pdf>

2. Jennett B. Thirty years of the vegetative state: clinical, ethical and legal problems. *Prog Brain Res*. 2005;150:537–543. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50037-2

3. Bakulin IS, Kremneva EI, Kuznecov AV, et al. Hronicheskie narusheniya soznaniya. Ed. by MA Piradov. 2nd ed. Moscow: Goryachaya liniya – Telekom; 2020. (In Russ.)

4. Piradov MA, Suponeva NA, Voznyuk IA, et al. Russian workgroup on chronic disorders of consciousness. [Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020;14(1):5–16. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1

5. Kondrat'eva EA, Voznyuk IA. Rukovodstvo po nevrologicheskomu osmotru pacienta s dlitel'nym narusheniem soznaniya. Saint Petersburg: Foliant, 2019. (In Russ.)

6. Yoshimoto H, Uozumi T. Anterior pituitary function in the vegetative state. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1989;29(6):490–495. DOI: 10.2176/nmc.29.490

7. Klose M, Juul A, Struck J, et al. Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury: a prospective single-centre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):598–606. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02931.x

8. Olivecrona Z, Dahlqvist P, Koskinen LO. Acute neuroendocrine profile and prediction of outcome after severe brain injury. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:33. DOI: 10.1186/1757-7241-21-33

9. Wagner J, Dusick JR, McArthur DL, et al. Acute gonadotroph and somatotroph hormonal suppression after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2010;27(6):1007–1019. DOI: 10.1089/neu.2009.1092

10. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, et al. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2105–2111. DOI: 10.1210/jc.2005-2476
11. Kleindienst A, Brabant G, Bock C, et al. Neuroendocrine function following traumatic brain injury and subsequent intensive care treatment: a prospective longitudinal evaluation. *J Neurotrauma.* 2009;26(9):1435–1446. DOI: 10.1089/neu.2008.0601
12. Kondrat'eva EA, Dryagina NV, Ajbazova MI, et al. Prognoz iskhoda hronicheskogo narusheniya soznaniya na osnovanii opredeleniya nekotoryh gormonov i natrijoreticheskogo peptida. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2019;16(6):16–22. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-16-22
13. Ivanova AO, Kondrat'eva EA, YArmolinskaya MI, et al. Sluchai hronicheskogo narusheniya soznaniya v akushersko ginekologicheskoy praktike. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2020;69(6):31–42. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD69631-42
14. Fernández A, Ordóñez R, Reiter RJ, et al. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis. *J Pineal Res.* 2015;59(3):292–307. DOI: 10.1111/jpi.12264
15. Light and biological rhythms in man / ed. Wetterberg L. N.-Y.: Elsevier; 2014.
16. Bekinschtein TA, Golombek DA, Simonetta SH, et al. Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Inj.* 2009;23(11):915–919. DOI: 10.1080/02699050903283197
17. Guaraldi P, Sancisi E, La Morgia C, et al. Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: a possible role for melatonin supplementation? *Chronobiol Int.* 2014;31(5):741–745. DOI: 10.3109/07420528.2014.901972
18. Belkin AA, Alekseeva EV, Alashev AM, et al. Ocenka cirkadnosti dlya prognoza iskhoda vegetativnogo sostoyaniya. *Consilium Medicum.* 2017;19(2):19–23. (In Russ.)
19. Kanarskii M, Nekrasova J, Vitkovskaya S, et al. Effect of retinohypothalamic tract dysfunction on melatonin level in patients with chronic disorders of consciousness. *Brain Sci.* 2021;11(5):559. DOI: 10.3390/brainsci11050559
20. Gobert F, Luauté J, Raverot V, et al. Is circadian rhythmicity a prerequisite to coma recovery? Circadian recovery concomitant to cognitive improvement in two comatose patients. *J Pineal Res.* 2019;66(3):e12555. DOI: 10.1111/jpi.12555
21. Popova NK, Morozova MV. Nejrotroficheskij faktor mozga: vliyaniye na geneticheski i epigeneticheski determinirovannye narusheniya povedeniya. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2013;99(10):1125–1137. (In Russ.)
22. Hung PL, Huang CC, Huang HM, et al. Thyroxin treatment protects against white matter injury in the immature brain via brain-derived neurotrophic factor. *Stroke.* 2013;44(8):2275–2283. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001552
23. Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of brain-derived neurotrophin factor in the neurogenesis and neuronal function, and its involvement in the pathophysiology of brain diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3650. DOI: 10.3390/ijms19113650
24. Pearn ML, Hu Y, Niesman IR, et al. Propofol neurotoxicity is mediated by p75 neurotrophin receptor activation. *Anesthesiology.* 2012;116(2):352–361. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318242a48c
25. Leitas C, Piñol-Ripoll G, Marfull P, et al. proBDNF is modified by advanced glycation end products in Alzheimer's disease and causes neuronal apoptosis by inducing p75 neurotrophin receptor processing. *Mol Brain.* 2018;11(1):68. DOI: 10.1186/s13041-018-0411-6
26. Lanni C, Stanga S, Racchi M, Govoni S. The expanding universe of neurotrophic factors: therapeutic potential in aging and age-associated disorders. *Curr Pharm Des.* 2010;16(6):698–717. DOI: 10.2174/138161210790883741
27. Eyileten C, Sharif L, Wicik Z, et al. The relation of the brain-derived neurotrophic factor with microRNAs in neurodegenerative diseases and ischemic stroke. *Mol Neurobiol.* 2021;58(1):329–347. DOI: 10.1007/s12035-020-02101-2
28. Mohammadi A, Amooeian VG, Rashidi E. Dysfunction in brain-derived neurotrophic factor signaling pathway and susceptibility to schizophrenia, Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Curr Gene Ther.* 2018;18(1):45–63. DOI: 10.2174/1566523218666180302163029
29. Betti L, Palego L, Unti E, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and serotonin transporter (SERT) in platelets of patients with mild huntington's disease: Relationships with social cognition symptoms. *Arch Ital Biol.* 2018;156(1-2):27–39. DOI: 10.12871/00039829201813
30. Jiang L, Zhang H, Wang C, et al. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;88:168–174. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.07.010
31. Zhang H, Qian YL, Li C, et al. Brain-derived neurotrophic factor in the mesolimbic reward circuitry mediates nociception in chronic neuropathic pain. *Biol Psychiatry.* 2017;82(8):608–618. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.02.1180
32. Di Carlo P, Punzi G, Ursini G. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2019;29(5):200–210. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000237
33. Koo JW, Chaudhury D, Han MH, Nestler EJ. Role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in depression. *Biol Psychiatry.* 2019;86(10):738–748. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.05.020
34. Bayazit H, Dulgeroglu D, Selek S. Brain-derived neurotrophic factor and oxidative stress in cannabis dependence. *Neuropsychobiology.* 2020;79(3):186–190. DOI: 10.1159/000504626
35. Oyesiku NM, Evans CO, Houston S, et al. Regional changes in the expression of neurotrophic factors and their receptors following acute traumatic brain injury in the adult rat brain. *Brain Res.* 1999;833(2):161–172. DOI: 10.1016/S0006-8993(99)01501-2
36. Kobori N, Clifton GL, Dash P. Altered expression of novel genes in the cerebral cortex following experimental brain injury. *Brain Res Mol Brain Res.* 2002;104(2):148–158. DOI: 10.1016/S0169-328X(02)00331-5
37. Korley FK, Diaz-Arrastia R, Wu AH, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor has diagnostic and prognostic value in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2016;33(2):215–225. DOI: 10.1089/neu.2015.3949
38. Kalish H, Phillips TM. Analysis of neurotrophins in human serum by immunoaffinity capillary electrophoresis (ICE) following traumatic head injury. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010;878(2):194–200. DOI: 10.1016/j.jchromb.2009.10.022
39. Bagnato S, Galardi G, Ribaudo F, et al. Serum BDNF levels are reduced in patients with disorders of consciousness and are not modified by verticalization with robot-assisted lower-limb training. *Neural Plast.* 2020;2020:5608145. DOI: 10.1155/2020/5608145
40. Iazeva EG, Legostaeva LA, Bakulin IS, et al. Effect of neuromodulation on neurotrophic factors in patients with chronic

disorders of consciousness. *Bulletin of RSMU*. 2020;(5):40–47. (In Russ.). DOI: 10.24075/vrgmu.2020.056

41. Lenzlinger PM, Marx A, Trentz O, et al. Prolonged intrathecal release of soluble Fas following severe traumatic brain injury in humans. *J Neuroimmunol*. 2002;122(1–2):167–174. DOI: 10.1016/s0165-5728(01)00466-0

42. Solodеев I, Meilik B, Volovitz I, et al. Fas-L promotes the stem cell potency of adipose-derived mesenchymal cells. *Cell Death Dis*. 2018;9(6):695. DOI: 10.1038/s41419-018-0702-y

43. Dorsett CR, McGuire JL, DePasquale EA, et al. Glutamate neurotransmission in rodent models of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2017;34(2):263–272. DOI: 10.1089/neu.2015.4373

44. Khatri N, Thakur M, Pareek V, et al. Oxidative stress: Major threat in traumatic brain injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(9):689–695. DOI: 10.2174/1871527317666180627120501

45. O'Neil DA, Nicholas MA, Lajud N, et al. Preclinical models of traumatic brain injury: emerging role of glutamate in the pathophysiology of depression. *Front Pharmacol*. 2018;9:579. DOI: 10.3389/fphar.2018.00579

46. Yassen AL, Smith J, Christie AD. Glutamate and GABA concentrations following mild traumatic brain injury: a pilot study. *J Neurophysiol*. 2018;120(3):1318–1322. DOI: 10.1152/jn.00896.2017

47. Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. Role of S100 proteins in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2020;1867(6):118677. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2020.118677

48. Selinfreund RH, Barger SW, Pledger WJ, Van Eldik LJ. Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(9):3554–3558. DOI: 10.1073/pnas.88.9.3554

49. Winningham-Major F, Staecker JL, Barger SW, et al. Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100 beta proteins that differ in the content and position of cysteine residues. *J Cell Biol*. 1989;109(6 Pt 1):3063–3071. DOI: 10.1083/jcb.109.6.3063

50. Oris C, Pereira B, Durif J, et al. The biomarker S100B and mild traumatic brain injury: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(6):e20180037. DOI: 10.1542/peds.2018-0037

51. Michetti F, Corvino V, Geloso MC, et al. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *J Neurochem*. 2012;120(5):644–659. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x

52. Neher MD, Keene CN, Rich MC, et al. Serum biomarkers for traumatic brain injury. *South Med J*. 2014;107(4):248–255. DOI: 10.1097/SMJ.0000000000000086

53. Metting Z, Wilczak N, Rodiger LA, et al. GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury. *Neurology*. 2012;78(18):1428–1433. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318253d5c7

ОБ АВТОРАХ

Екатерина Анатольевна Кондратьева, д-р мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>;

Scopus Author ID: 57191545581;

eLibrary SPIN: 6966-3270;

e-mail: eak2003@mail.ru

* **Алина Олеговна Иванова**;

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,

Менделеевская линия, д. 3;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0792-3337>;

Researcher ID: AAL-4500-2020;

eLibrary SPIN: 5573-6990;

e-mail: ivanova_ao93@mail.ru

Мария Игоревна Ярмолинская, д-р мед. наук,

профессор, профессор РАН;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;

Researcher ID: P-2183-2014;

Scopus Author ID: 7801562649;

eLibrary SPIN: 3686-3605;

e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Елена Геннадьевна Потемкина, д-р мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0449-9163>;

eLibrary SPIN: 1422-2553;

e-mail: potemkina25@rambler.ru

Наталья Владимировна Дрягина, канд. мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>;

eLibrary SPIN: 1916-2139; Scopus Author ID: 35773283500;

e-mail: nvdryagina@mail.ru

AUTHORS INFO

Ekaterina A. Kondratyeva, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>;

Scopus Author ID: 57191545581;

eLibrary SPIN: 6966-3270;

e-mail: eak2003@mail.ru

* **Alina O. Ivanova**, MD;

address: 3 Mendelevskaya Line,

Saint Petersburg, 199034, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0792-3337>;

Researcher ID: AAL-4500-2020;

eLibrary SPIN: 5573-6990;

e-mail: ivanova_ao93@mail.ru

Maria I. Yarmolinskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,

Professor of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;

Researcher ID: P-2183-2014;

Scopus Author ID: 7801562649;

eLibrary SPIN: 3686-3605;

e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Elena G. Potyomkina, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0449-9163>;

eLibrary SPIN: 1422-2553;

e-mail: potemkina25@rambler.ru

Natalya V. Dryagina, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>;

eLibrary SPIN: 1916-2139; Scopus Author ID: 35773283500;

e-mail: nvdryagina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Наталья Николаевна Зыбина, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>;

eLibrary SPIN: 5164-2969;

e-mail: zybinan@inbox.ru

Нелли Юрьевна Андреева;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1928-1266>;

eLibrary SPIN: 3355-2646;

e-mail: nelly8352@yahoo.com

Анатолий Николаевич Кондратьев,

д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>;

e-mail: eak2003@mail.ru

AUTHORS INFO

Natalya N. Zybina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>;

eLibrary SPIN: 5164-2969;

e-mail: zybinan@inbox.ru

Nelly Yu. Andreeva, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1928-1266>;

eLibrary SPIN: 3355-2646;

e-mail: nelly8352@yahoo.com

Anatoly N. Kondratyev,

MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>;

e-mail: eak2003@mail.ru