

DOI: 10.38025/2078-1962-2020-98-4-48-54

УДК 616.092-612.02-159.972

Влияние бишофитовых ванн на показатели белка S100B в плазме крови у детей с расстройствами аутистического спектра

¹Голубова Т.Ф., ²Цукурова Л.А., ¹Нуволи А.В., ¹Власенко С.В., ³Савчук Е.А.¹Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации, Евпатория, Россия²Кубанский медицинский институт, Краснодар, Россия³Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Резюме

Целью исследования было изучение влияния бишофитовых ванн на динамику содержания белка S100B в плазме крови у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС).

Материалы и методы. Обследовано 45 детей с РАС (F84) в возрасте от 6 до 15 лет. Контрольную группу (КГ) составили 25 здоровых детей. I группа – 22 ребенка, получившие общее санаторно-курортное лечение (СКЛ); II группа – 23 ребенка, которые на фоне СКЛ получили курс бишофитовых ванн. Обследование включало подробный сбор анамнеза, осмотр специалистами, оценку тяжести заболевания с помощью шкалы CARS (детская рейтинговая шкала аутизма), оценку в сыворотке крови глиального белка S100B.

Результаты. Содержание S100B у детей с аутизмом было достоверное выше в сравнении с КГ. Уровень S100B у детей с РАС, имеющих anomalies развития структур головного мозга (данные МРТ) был достоверно выше в сравнении с КГ и с группой детей без признаков нарушения структур головного мозга. При тяжелом течении РАС показатели S100B были выше, а при средней степени тяжести значительно не отличались от КГ. После проведенного лечения только во II группе отмечалось достоверное снижение показателя S100B в общей группе исследования (ОГ), у детей с anomalies развития головного мозга и при тяжелой степени тяжести.

Выводы. У большинства детей с РАС, имеющих anomalies развития головного мозга, отмечаются признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга, приводящие к повреждению астроглии и нарушению гематоэнцефалического барьера. Выявлено положительное влияние бишофитовых ванн у детей с РАС, оказывая антиоксидантное, антиоксическое, нейропротективное действия.

Ключевые слова: аутизм, дети, шкала CARS (детская рейтинговая шкала аутизма), белок S100B, нарушение гематоэнцефалического барьера, бишофитовые ванны, санаторно-курортное лечение.

Для цитирования: Голубова Т.Ф., Цукурова Т.Ф., Нуволи А.В., Власенко С.В., Савчук Е.А. Влияние бишофитовых ванн на показатели белка S100B в плазме крови у детей с расстройствами аутистического спектра. Вестник восстановительной медицины. 2020; 98 (4): 48–54. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-48-54>

Для корреспонденции: Нуволи Анна Вячеславовна, e-mail: trostoide@gmail.com

Статья получена: 01.07.2020 **Статья принята к печати:** 14.07.2020 **Опубликована онлайн:** 30.08.2020

Influence the Baths of Bishophite on Indicators of Protein S100B in Blood in Children with Autistic Spectrum Disorders

¹Golubova T.F., ²Tsukurova L.A., ¹Nuvoli A.V., ¹Vlasenko S.V., ³Savchuk E.A.¹Scientific Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, Yevpatoria, Russian Federation²Kubansky Medical Institute, Krasnodar, Russian Federation³V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Abstract

The aim of the study was to study the effect of bishovite baths on the dynamics of plasma S100B protein in children with autism spectrum disorders (ASD).

Material and methods. 45 children with autism (F84) aged from 6 to 15 years were examined – general group (GG). The control group (KG) consisted of 25 healthy children. I group – 22 children who received the health research therapy (HRT); II group – 23 children who received a course of the baths with bishophite. The examination included examination by specialists, an assessment of the severity of the disease using the CARS scale (Children's Rating Scale of Autism), evaluation in blood serum of protein S100B.

Results. The content of S100B in children with autism was significantly higher in comparison with KG. The level of S100B in children with ASD with abnormal development of brain structures (MRI) was significantly higher in comparison with KG and with a group of children without signs of violation of brain structures. With hard ASD the S100B indicators were higher, and at medium severity did not differ significantly from the KG. After the treatment only in the II group, there was a significant decrease in S100B in GG in children with abnormalities in the development of the brain and with severe severity.

Conclusions. The majority of children with ASD with anomalies of brain structures, there are signs of hypoxia of the brain and violation of the blood-brain barrier. A positive effect of bishophite baths was revealed in children with ASD, having antioxidant, antitoxic, and neuroprotective effects.

Keywords: autism, children, CARS (Children's Rating Scale of Autism), S100B protein, violation of the blood-brain barrier, bath with bishophite, the health research therapy.

For citation: Golubova T.F., Tsukurova L.A., Nuvoli A.V., Vlasenko S.V., Savchuk E.A. Influence the Baths of Bishophite on Indicators of Protein S100B in Blood in Children with Autistic Spectrum Disorders. Bulletin of rehabilitation medicine. 2020; 98(4): 48–54. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-48-54>

Correspondence address: Anna V. Nuvoli, e-mail: trostoide@gmail.com

Received: Jul 01, 2020 **Accepted:** Jul 14, 2020 **Published online:** Aug 30, 2020

Введение

В развитии расстройств аутистического спектра (РАС) большую роль оказывают не только генетические факторы, но и процессы нарушения нейроразвития, подтвержденные нейрофизиологическими и нейровизуализационными исследованиями [1].

Поиску биохимических маркеров повреждения нервной системы придается все большее значение, а наиболее изученными являются нейроспецифические белки (НСБ), экспрессия которых актуальна при гипоксически-ишемических повреждениях головного мозга, одним из которых является белок астроцитарной глии S100 [2, 3].

Обеспечение механизмов восприятия и интеграции информации, которая поступает в нервную систему, во многом связана с протеином S100. Данный белок оказывает нейротрофную активность по отношению к нейронам, морфогенную активность по отношению к астроцитам, участвует в реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты, является основным компонентом репаративных процессов, которые протекают в мозге после различного рода повреждений. Таким образом, S100 функционирует в ЦНС как нейротрофный фактор, влияющий на формирование мозга, пролиферацию глиальных клеток и созревание нейронов [4, 5].

Однако, протеин S100 был выявлен в повышенном количестве у пациентов при рассеянном склерозе, остром энцефаломиелите, внутримозговых опухолях, при церебральной ишемии, что позволило использовать его в качестве маркера и прогностического критерия повреждения головного мозга [6, 7]. Многими исследованиями показано, что белок S100B в нормальной концентрации оказывает нейропротективное действие, а при повышенной его концентрации он реализует нейродегенеративное или проапоптотическое действие [8].

Имеется много данных в определении уровня белка S100 у детей. Так, у новорожденных детей с гипоксическим поражением нервной системы выявлена достоверная корреляционная связь между высокими показателями данного белка в сыворотке крови и тяжестью пораже-

ния мозга [1, 9]. Исследования, проведенные среди подростков, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию в анамнезе, показали, что у них активируются процессы перекисного окисления липидов, что вызывает повреждение астроглии, гематоэнцефалического барьера и увеличение концентрации белка S100 в 1,6 раз [10].

Одним из важных макроэлементов, регулирующих функцию нервной системы является магний (Mg). Нейротропные свойства Mg начали изучаться более века назад, и в настоящее время, наряду с противосудорожным, седативным, спазмолитическим эффектами изучаются и обсуждаются новые экспериментальные и клинические подтверждения его нейропротективного действия, участие в процессах нейрогенного воспаления, синаптической пластичности и эксайтотоксичности [11].

У большей половины населения промышленно развитых стран выявляется дефицит магния. Из большого числа эффектов Mg, одними из важных являются восстановление целостности гематоэнцефалического барьера, уменьшение отека мозга, усиление эффектов факторов роста, антиоксидантное и антиоксидантное действия, стабилизация мембран митохондрий. Многими исследованиями было подтверждено снижение количества Mg в организме при многих психических и неврологических нарушениях (мигрени, инсомнии, депрессивные и тревожные расстройства, судорожные синдромы, инсульт, болезни Паркинсона и Альцгеймера). Разработка современных неинвазивных методик для нормализации уровня Mg в организме является крайне важной в лечебной и реабилитационной области [12, 13].

Бишофит является уникальным естественным минеральным комплексом, представляющим собой сверх крепкий хлоридно-магниевый рассол с содержанием большого количества различных микроэлементов, необходимых для полноценного функционирования наших клеток, органов и систем. Его составляющие практически мгновенно усваиваются кожей и включаются в работу организма. Многими исследованиями показаны такие эффекты магния, как уравнивание процессов возбуждения и торможения

в коре головного мозга, уменьшение воспаления, обезбоживание, активация процессов репарации и регенерации в клетках, стимуляция работы иммунной системы, улучшение тока крови в сосудах головного мозга, сердца, конечностей, нормализация артериального давления [14].

Поэтому, изучение содержания белка S100B в плазме крови у детей с РАС, как маркера гипоксически-ишемических нарушений в ЦНС и повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и его динамики при применении ванн с «Бишофитом» позволит повысить эффективность реабилитационных программ у пациентов с данной патологией, используя натуральные природные средства [13].

Целью исследования было изучение влияния бишофитовых ванн на содержание белка S100B в плазме крови у детей с расстройствами аутистического спектра.

Материалы и методы

В условиях реабилитационного этапа санаторно-курортного лечения на базе специализированного психоневрологического отделения ФГБУ «Евпаторийский военный детский клинический санаторий им. Е.П. Глинки» МО РФ, г. Евпатория было обследовано 45 детей с диагнозом F 84, относящихся к расстройствам аутистического спектра в возрасте от 6 до 15 лет и составивших общую группу исследования (ОГ). Добровольное информированное согласие родителей ребенка на проведение исследования получено. Критерии включения в исследование были дети с установленным диагнозом F 84 (F 84.0- F 84.9) и имеющие инвалидность по данному заболеванию. Критерием исключения была коморбидная патология – эпилепсия (G 40) с ремиссией менее 3 лет. Контрольную группу (КГ) составили 25 детей I и II групп здоровья, которые оздоравливались на Евпаторийском курорте. Средний возраст обследованных составил $10,3 \pm 2,5$ лет, девочек было 13 (29%) и мальчиков – 32 (71%).

ОГ детей была разделена на две: I группа – 22 ребенка, получивших общее санаторно-курортное лечение (СКЛ); II группа – 23 ребенка, которые на фоне СКЛ получили курс ванн с «Бишофитом». Общее СКЛ включало: сезонную климатотерапию; массаж классический ручной №10; лечебную гимнастику индивидуально №15; плавание в бассейне №10, T–28–29°C, продолжительность 30 минут, через день; арттерапию; музыкотерапию; трудотерапию. Группа II на фоне общего СКЛ получила курс ванн с «Бишофитом» (Волгоградский бишофит – Нижне-Волжское месторождение). Ванны с бишофитом, температура 36–35°C, продолжительность 10–12–15 минут, на курс лечения 10–12 процедур, проводимых ежедневно.

Всем детям, больным РАС, было проведено комплексное обследование с подробным сбором анамнеза у матери ребенка и работой с медицинской документацией с места отбора, анализом жалоб, осмотром специалистами: психиатром, педиатром, неврологом, психологом, логопедом, использованием клинических, функциональных и лабораторных методов.

На каждого больного заполнялась формализованная карта. При формализации учитывались следующие особенности – данные анамнеза заболевания с анализом предшествующих диагностических исследований (психологическое и МРТ обследования). По данным МРТ были выделены 2 группы детей с РАС: группа МРТ (+) – 14 (31%), у которых на МРТ имелись аномалии развития структур головного мозга и МРТ (-) – 31 (69%), у которых на МРТ не выявлено никаких отклонений от нормы. Оценка тяжести заболевания проводилась с помощью шкалы CARS (детская рейтинговая шкала аутизма) – для детей с 2 лет. Сумме баллов от 30- 37 (мягкая или умеренная степень

аутизма) соответствовало 28 (62,2%) детей и 37- 60 баллов (тяжелый аутизм) – 17 (37,8%) детей.

Биохимические исследования включали определение в сыворотке крови белка S-100B с использованием ИФА набора CanAg S100 EIA «FUJIREBIO», Diagnostics, Inc., Sweden для количественного определения S100B человека в сыворотке крови.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA v.6.0 (StatSoft Inc., USA). Описание количественных признаков выполнено с помощью медианы (Me), указанием интерквартильного интервала (Q1; Q3), где Q1 – 25-й перцентиль и Q3 – 75-й перцентиль, стандартного отклонения (σ). Сравнительный анализ количественных переменных произведен при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Исходя из задач исследования, наличие и степень влияния предполагаемых факторов на конечный результат, выраженный в изучаемом наборе переменных, оценивали по факторному дисперсионному анализу (ANOVA) [15].

Результаты

При анализе показателей белка S100B у детей с РАС в ОГ выявлено его достоверное повышение в сравнении с детьми КГ ($p=0,005$). Оценка уровня данного протеина, учитывая тяжесть клинических проявлений аутизма протестировала следующие изменения. Так, в группе детей, имеющих умеренную степень аутизма и количество баллов по шкале CARS от 30 до 37, содержание протеина S100B достоверно не отличалось от группы здоровых детей ($p=0,06$), а у детей, имеющих выраженную степень заболевания и количество баллов по шкале CARS от 37 до 60, уровень S100B был достоверно выше, чем в КГ ($p=0,003$). Не было выявлено достоверных различий в показателях между группами с умеренной и выраженной степенью аутизма ($p=0,11$). Уровень белка S100B у детей с РАС представлены в таблице 1.

Оценивая средние значения глиального белка S100B у детей с РАС в зависимости от наличия либо отсутствия аномалий развития головного мозга, нами установлено, что уровень данного белка в группе детей не имеющих пороков развития головного мозга достоверно не отличался от группы здоровых детей ($p=0,21$), а в группе с аномалиями развития головного мозга, значения S100B были достоверно выше в сравнении с КГ ($p=0,002$). Выявлены достоверно более высокие показатели данного протеина у детей, имеющих патологию по данным МРТ ($p_1=0,002$) относительно группы детей, на МРТ которых аномалий развития головного мозга выявлено не было.

Проведение дисперсионного анализа позволило исключить зависимость между показателями содержания S100B у детей с аутизмом и тяжестью заболевания ($F_{1/1 df} = 3,459, p = 0,07$), в то время как уровень протеина S100B имел статистически значимую зависимость с наличием аномалий развития головного мозга ($F_{1/1 df} = 8,572, p = 0,005$). Диаграмма зависимости показателя S100B у детей с РАС от наличия органического поражения головного мозга представлена на рисунке 1.

Таким образом, исходная оценка содержания белка S100B у детей с аутизмом выявила его повышение в сравнении со здоровыми детьми. Абсолютные значения данного протеина были выше у детей с РАС, имеющих аномалии развития головного мозга относительно здоровых детей и детей с аутизмом без пороков развития головного мозга.

Проведение дисперсионного анализа показало ста-

Таблица 1. Показатели S100B в сыворотке крови у детей с аутизмом
Table 1. S100b serum values in children with autism

Группа / Показатель Group/Indicator	S100B, пг/мл / pg/ml Me(Q1; Q3)	S100B, пг/мл / pg/ml (Min; Max)	σ (Std. dev.)
ОГ / GG (n=45)	224,55 (184,33; 248,99) p=0,005	(111,15; 443,05)	71,75
MPT(+) / MRI(+) (n=14)	279,62 (206,87; 339,58) p=0,002 p₁=0,002	(157,87; 443,05)	87,77
MPT(-) / MRI(-) (n=31)	200,32 (166,11; 226,83) p=0,21	(111,15; 301,32)	45,07
Умеренная степень / medium severity (n=28)	209,87(166,51; 241,02) p=0,06 p ₂ =0,11	(111,15; 368,49)	59,28
Выраженная степень / severe severity (n=17)	249,89 (200,89; 264,41) p=0,003	(157,87; 443,05)	82,88
КГ / KG (n=25)	182,5(156,34; 203,43)	(119,32; 252,34)	41,36

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ; p₁ – достоверность различий между группами MPT (+) и MPT (-); p₂ – достоверность различий между тяжелой и средней степенями тяжести; MPT (+) – на MPT имеются аномалии структур головного мозга; MPT (-) – на MPT отсутствуют признаки поражения структур головного мозга.

Note: p – significance of differences in comparison with KG; p₁ – significance of differences between MRI(+) and MRI (-) groups, p₂ – significance of differences between severe and medium severity; MRI(+) – there are abnormalities of brain structures on MRI; MRI(-) – there are no signs of damage to brain structures on MRI.

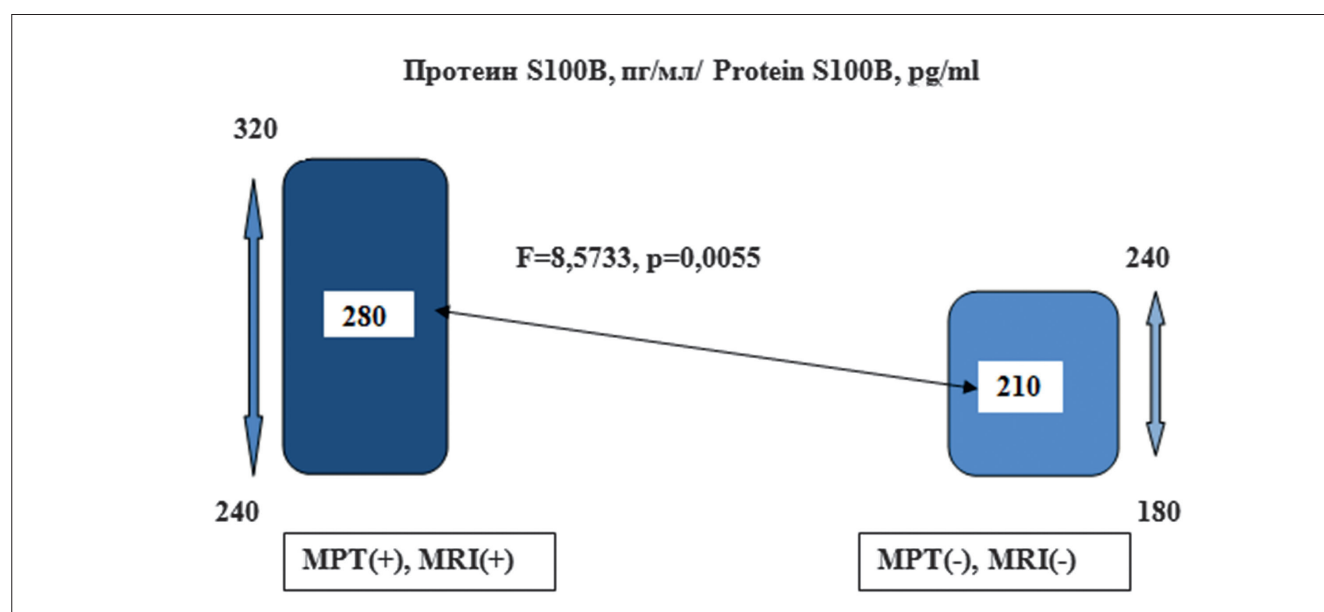


Рис.1. Диаграмма зависимости показателя S100B у детей с аутизмом от наличия органического поражения головного мозга

Fig. 1. Diagram of the dependence of the s100b index in children with autism on the presence of organic brain damage

Примечание: MPT(+) – имеются пороки развития головного мозга по данным MPT; MPT(-) – отсутствуют нарушения структур головного мозга по данным MPT.

Note: MRI (+) – there are brain malformations according to MRI data, MRI(-) – there are no violations of brain structures according to MRI data.

тистически зависимое повышение содержания протеина S100B с наличием пороков развития головного мозга, и отсутствие корреляции от степени выраженности аутизма.

После проведенных комплексов лечения выявлена следующая динамика изучаемых показателей, представленных в таблице 2.

После проведенного СКЛ в I группе отмечено снижение показателей S100B, однако, эта динамика была недостоверной. Выявлена тенденция снижения показателей S100B при всех степенях тяжести и при наличии и отсутствии поражения головного мозга без достоверной разницы.

Во II группе, включающей в СКЛ курс бишофитовых ванн, показатели белка S100B достоверно снизились в ОГ ($p=0,02$), а также у детей, имеющих аномалии развития головного мозга ($p=0,04$) и тяжелую степень заболевания ($p=0,01$).

Обсуждение результатов

Известно, что одной из ведущих структур нервной ткани головного мозга, которая реагирует на гипоксию, является микроглиальное окружение нейронов. Учитывая полученные данные исследования, у детей с РАС, имеющих выраженные клинические проявления аутизма и пороки развития структур головного мозга, содержание белка S100B был достоверно выше, в сравнении со здоровыми сверстниками, что может свидетельствовать о наличии в патогенезе заболевания гипоксически-ишемических поражений головного мозга, что может приводить к повреждению астроглии, повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и, как следствие, увеличению содержания белка S100B в сыворотке крови.

В работах медицинского исследовательского центра «Иммункулус» (профессор А.Б. Полетаев) методом ЭЛИ-Нейро-Теста-12 у детей с РАС было выявлено значительное повышение содержания ауто-антител класса IgG к антигенным компонентам белка S100B [15].

Проведенные комплексы СКЛ продемонстрировали, что включение в реабилитационный комплекс детей с РАС бишофитовых ванн положительно влияет на динамику уровня белка S100B в сыворотке крови, у пациентов с тяжелой клинической симптоматикой аутизма, а также, имеющих аномалии развития головного мозга. Именно у данного контингента детей протеин S100B был достоверно выше в сравнении со здоровыми детьми, принимая участие в патогенетических механизмах заболевания.

На наш взгляд, тепловые ванны, концентрированный, растворенный в воде минеральный комплекс бишофита, большая всасывающая площадь поверхности тела являются благоприятными условиями для проникновения макро- и микроэлементов в организм, оказывая положительное влияние на клеточном и органном уровнях. Большое содержание магния способствует нормализации многих биохимических реакций, оказывая нейрорепротивное, антитоксическое, антиоксидантное, противоапоптотическое действия, улучшая микроциркуляцию, восстанавливая целостность гематоэнцефалического барьера.

Полученные данные необходимо учитывать для подбора не только медикаментозного лечения детей с РАС, имеющих по данным МРТ признаки органического поражения головного мозга, но и для применения естественных, природных средств, оказывающих значительную коррекцию патогенетических механизмов заболевания.

Таблица 2. Динамика показателей S 100B в сыворотке крови у детей с аутизмом I и II групп в процессе санаторно-курортного лечения.

Table 2. Dynamics of S100b serum values in children with autism of groups I and II during health research therapy

Показатель/ Indicator	Группа/ group	I группа/ I group				
		ОГ/GG (n=22)	MPT (+)/ MRI(+) (n=8)	MPT (-)/ MRI(-) (n=14)	Умеренная степень/ Medium severity (n=12)	Тяжелая степень/ Severe severity (n=10)
S 100B, пг/мл/ S100B, pg/ml	До лечения/ before treat.	219,26±32,3 (166,1;241,0)	285,38±54,7 (200,6;326,7)	205,22±37,3 (168,1;212,8)	211,46±52,4 (184,3;256,3)	241,32±69,2 (208,6;273,4)
	После лечения / after treat.	210,38±48,2 (152,6;232,5) p=0,34	282,76±61,9 (198,7;304,1) p=0,48	133,27±48,3 (148,7;202,5) p=0,18	201,22±32,2 (164,3;251,2) p=0,06	235,96±59,1 (206,1;262,8) p=0,42
Показатель/ Indicator	Группа/ group	II группа/ II group				
		ОГ/GG (n=23)	MPT (+)/ MRI(+) (n=6)	MPT (-)/ MRI(-) (n=17)	Умеренная степень/ Medium severity (n=16)	Тяжелая степень/ Severe severity (n=7)
S 100B, пг/мл/ S100B, pg/ml	До лечения/ befor tret.	227,38±48,5 (200,7;253,6)	267,74±62,1 (202,3;312,8)	191,48±54,7 (152,3;225,3)	206,25±33,7 (154,8;243,7)	260,71±72,3 (218,3;294,5)
	После лечения / after treat.	205,91±52,4 (192,3;240,1) p=0,02	248,37±41,3 (209,5;299,7) p=0,04	184,92±31,3 (169,4;223,7) p=0,07	195,38±49,7 (166,3;224,5) p=0,11	233,65±34,7 (204,1;256,5) p=0,01

Примечание: p – достоверность различий показателей в группах до и после лечения; MPT (+) – на MPT имеются аномалии структур головного мозга; MPT (-) – на MPT отсутствуют признаки поражения структур головного мозга.

Note: p – significance of differences between groups before and after treatment; MRI(+) – there are abnormalities of brain structures on MRI; MRI(-) – there are no signs of damage to brain structures on MRI.

Выводы

Отмечено, что наличие аномалий структур головного мозга у детей с РАС может быть косвенным признаком повышенного уровня протеина S100B, что в свою очередь, может свидетельствовать о наличии гипоксически-ишемических поражений головного мозга, приводящих к повреждению астроглии и нарушению гематоэнцефалического барьера, что необходимо учитывать при подборе лечения.

Выявлено положительное влияние бишофитовых ванн у детей с РАС на нормализацию уровня белка S100B, что может свидетельствовать о противовоспалительном, антиоксидантном, антиоксидантном, нейропротективном, улучшающем микроциркуляцию и состояние гематоэнцефалического барьера эффектах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ветчинкина Ю.В., Скоромец А.П. Поиск биомаркеров церебральной гипоксии у новорожденных. *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2013; 1(13): 56–62.
2. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М., Гранстрем О.К., Билецкий П.С., Седова О.А., Скоромец А.П., Смолко Д.Г., Хунтеев Г.В., Шикиев А.В., Шумилина М.В. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга. *Международный неврологический журнал*. 2009; 5(27):15–20.
3. Dvorak F., Haberer I., Sitzer M., Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2009; 27(1): 37–41. DOI:10.1159/000172632
4. Michetti F., Corvino V., Geloso M.C., Lattanzi W., Bernardini C., Serpero L., Gazzolo D. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *Journal of Neurochemistry*. 2012; 120(5): 644–659. DOI:10.1111/j.1471-159.2011.07612.x
5. Donato R., Sorci G., Riuzzi F., Arcuri C., Bianchi R., Brozzi F., Tubaro C., Giambanco I. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Cell Research*. 2009; 1793(6): 1008–1022. DOI:10.1016/j.bbamcr.2008.11.009
6. Хакимова Г.Р., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л., Эртузун И.А., Эпштейн О.И. Спектр фармакологических эффектов антител к белку S 100 в активной форме и механизмы их реализации. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016; (4): 100–113. DOI:10.17116/jnevro201611641100–113
7. Павлушкина Л., Черневская Е., Дмитриева И., Белобородова Н. Био-маркеры в клинической практике. *Поликлиника*. 2013; (3): 10–14.
8. Rothermundt M., Peters M., Prehn J.H., Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microscopy Research and Technique*. 2003; 60(6): 614–632. DOI:10.1002/jemt.10303
9. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Маркевич К.А., Трифонова О.Е. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС. *Педиатрия*. 2004; (1): 1–6.
10. Серикова И.Ю., Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И. Иммунобиохимические маркеры поражения нервной системы у подростков с отдаленными последствиями перинатальной патологии ЦНС. *Журнал сибирских медицинских наук*. 2014; (2): 1–7.
11. Vink R. Magnesium in the CNS: recent advances and developments. *Magnesium Research*. 2016; 29(3): 95–101. DOI:10.1684/mrh.2016
12. Tuner R.J., Vink R., Nishizawa Y., Morii H., Durlach J. Magnesium in the Central Nervous System. *New perspectives in magnesium research*. Springer. 2006: 338–353. DOI:10.1007/978-84628-483-0_28
13. Хан М.А., Чубарова А.И., Дегтярева М.Г., Куянцева Л.В., Туленкова Т.Е., Микитченко Н.А. Технологии медицинской реабилитации и абилитации детей с последствиями перинатальной патологии нервной системы. *Вестник восстановительной медицины*. 2018; 3(85): 53–57.
14. Владимиров А.А., Ежов В.В., Пономаренко Г.Н. Физиотерапия. К. Формат. 2013; (1): 310–322.
15. Ллойд Э., Ледерман У., Тюрин Ю.Н. Справочник по прикладной статистике. М. Финансы и статистика. 1989–1990; (1): 266 с.; (2):211 с.
16. Полетаев А.Б. Антитела к антигенам нервной ткани и патология нервной системы. *Вестник «МЕДСИ»*. 2011; (3): 14–21.

REFERENCES

1. Vetchinkina Yu.V., Skoromec A.P. Poisk biomarkerov cerebral'noj gipoksii u novorozhdennykh [Search for biomarkers of cerebral hypoxia in newborns]. *Izvestiya Komi nauchnogo centra UrO RAN*. 2013; 1(13): 56–62 (In Russ.).
2. Skoromec A.A., Dambinova S.A., D'yakonov M.M., Granstrem O.K., Bileckij P.S., Sedova O.A., Skoromec A.P., Smolko D.G., Hunteev G.V., SHikuev A.V., SHumilina M.V. Biohimicheskie markery v diagnostike ishемii golovnogo mozga [Biochemical markers in the diagnosis of cerebral ischemia]. *Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal*. 2009; 5(27):15–20 (In Russ.).
3. Dvorak F., Haberer I., Sitzer M., Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2009; 27(1): 37–41. DOI:10.1159/000172632
4. Michetti F., Corvino V., Geloso M.C., Lattanzi W., Bernardini C., Serpero L., Gazzolo D. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *Journal of Neurochemistry*. 2012; 120(5): 644–659. DOI:10.1111/j.1471-159.2011.07612.x
5. Donato R., Sorci G., Riuzzi F., Arcuri C., Bianchi R., Brozzi F., Tubaro C., Giambanco I. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Cell Research*. 2009; 1793(6): 1008–1022. DOI:10.1016/j.bbamcr.2008.11.009
6. Hakimova G.R., Voronina T.A., Dugina Yu.L., Ertuzun I.A., Epschhtejn O.I. Spekr farmakologicheskikh effektiv antitel k belku S 100 v realiz-aktivnoj forme i mekhanizmy ih realizatsii [The spectrum of pharmacological effects of antibodies to protein S 100 in a real-active form and mechanisms for their implementation]. *Zhurnal neurologii i psichiatrii*. 2016; (4):100–113. DOI:10.17116/jnevro201611641100–113 (In Russ.).
7. Pavlushkina L., SChernevskaya E., Dmitrieva I., Beloborodova N. Bio-markery v klinicheskoy praktike [Bio-markers in clinical practice]. *Poliklinika*. 2013; (3): 10–14 (In Russ.).
8. Rothermundt M., Peters M., Prehn J.H., Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microscopy Research and Technique*. 2003; 60(6): 614–32. DOI:10.1002/jemt.10303
9. Golosnaya G.S., Petruhin A.S., Markevich K.A., Trifonova O.E. Izmenenie urovnya belka S-100 u novorozhdennykh s perinatal'nym gipoksicheskim porazheniem CNS [Change in the level of S-100 protein in newborns with perinatal hypoxic damage to the central nervous system]. *Pediatriya*. 2004; (1): 1–6 (In Russ.).
10. Serikova I.Yu., Vorob'eva E.N., Shumaher G.I. Immunobiohimicheskie markery porazheniya nervnoj sistemy u podrostkov s otdalennymi posledstviyami perinatal'noj patologii CNS [Immunobiochemical markers of nervous system damage in adolescents with long-term consequences of perinatal CNS pathology]. *Zhurnal sibirskih medicinskih nauk*. 2014; (2): 1–7 (In Russ.).
11. Vink R. Magnesium in the CNS: recent advances and developments. *Magnesium Research*. 2016; 29(3): 95–101. DOI:10.1684/mrh.2016
12. Tuner R.J., Vink R., Nishizawa Y., Morii H., Durlach J. Magnesium in the Central Nervous System. *New perspectives in magnesium research*. Springer. 2006: 338–353. DOI:10.1007/978-84628-483-0_28
13. Han M.A., CHubarova A.I., Degtyareva M.G., Kuyanceva L.V., Tulenkova T.E., Mikitchenko N.A. Tekhnologii medicinskoj rehabilitatsii i abilitatsii detej s posledstviyami perinatal'noj patologii nervnoj sistemy. [Technologies for medical rehabilitation and habilitation of children with consequences of perinatal pathology of the nervous system]. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2018; 3(85): 53–57 (In Russ.).
14. Vladimirov A.A., Ezhov V.V., Ponomarenko G.N. Fizioterapiya [Physiotherapy]. K. Format. 2013; (1): 310–322 (In Russ.).
15. Llojd E., Lederman U., Tyurin Yu.N. Spravochnik po prikladnoj statistike [Handbook of Applied Statistics]. M. *Finansy i statistika*. 1989–1990; (1): 266 p.; (2): 211 p. (In Russ.).
16. Poletaev A.B. Antitela k antigenam nervnoj tkani i patologiya nervnoj sistemy. [Antibodies to antigens of nervous tissue and pathology of the nervous system]. *Vestnik «MEDSI»*. 2011; (3): 14–21 (In Russ.).

Контактная информация:

Голубова Татьяна Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, директор, Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации, e-mail: golubovatf@mail.ru, ORCID ID 0000-0002-2236-1988

Цукурова Лариса Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и психологии, Кубанский медицинский институт, e-mail: laraneuro@mail.ru, ORCID ID 0000-0002-0601-584X

Нувולי Анна Вячеславовна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации, e-mail: trostoide@gmail.com, ORCID ID 0000-0001-8694-9492

Власенко Сергей Валерьевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации; e-mail: vlasenko65@rambler.ru, ORCID ID 0000-0002-1417-1164

Савчук Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, e-mail: elena_savchuk12@mail.ru, ORCID ID 0000-0003-4519-7575

Contact information:

Tat'yana F. Golubova, MD PhD, Professor, Director, Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, e-mail: golubovatf@mail.ru, ORCID ID 0000-0002-2236-1988

Larisa A. Tsukurova, PhD (Med.), Head of the Department of Neurology, Psychiatry, Psychology, Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, e-mail: laraneuro@mail.ru, ORCID ID 0000-0002-0601-584X

Anna V. Nuvoli, PhD (Med.), Associate Professor, Researcher, Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, e-mail: trostoide@gmail.com, ORCID ID 0000-0001-8694-9492

SergejV. Vlasenko, MD PhD, Researcher, Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, e-mail:vlasenko65@rambler.ru, ORCID ID 0000-0002-1417-1164

Elena A. Savchuk, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: savchuk12@mail.ru, ORCID ID 0000-0003-4519-7575

