

УДК 577.1-047.33:616-053

DOI: 10.22141/2224-0586.5.92.2018.143245

Клигуненко О.М., Куц К.О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Вікові особливості показників референтних значень нейронспецифічної єнолази

Резюме. Досліджено показники референтних значень нейронспецифічної єнолази в різних вікових групах. Доведено, що з віком нормативні показники мають тенденцію до зниження.

Ключові слова: нейронспецифічна єнолаза; референтні значення

Вступ

Основним маркером пошкодження нервової тканини є нейронспецифічна єнолаза (NSE). NSE — це внутрішньоклітинний фермент центральної нервової системи, що присутній у клітинах нейроектодермального походження (нейронах головного мозку й периферичної нервової тканини) [1].

Єнолаза (2-фосфо-D-гліцерат-гідролаза, або фосфопіруват-гідратаза) є гліколітичним ферментом, що перетворює 2-фосфо-D-гліцерат на фосфоенолпіруват. Вона є функціонально активним білком як гетеродимер, що складається з трьох субодиниць — α , γ і γ [2]. Ізоензими $\gamma\gamma$ і $\alpha\gamma$ називають нейронспецифічною єнолазою, оскільки із самого початку вважалося, що ці ізоферменти були виявлені виключно в нейронах. Але в подальшому було доведено, що нейроендокринні клітини й деякі клітини ненейронального й неендокринного походження також містять NSE. На відміну від нейронів, що експресують $\gamma\gamma$ -ізофермент, клітини ненейронального походження містять $\alpha\gamma$ -ізофермент [3]. Гомодимер NSE $\gamma\gamma$ локалізований у тілах та аксонах нейронів і становить близько 1/50 об'єму головного мозку [4]. Діапазон енцефальної концентрації NSE — від 0,4 до 2,2 % і може становити до 4 % від загальної кількості розчинних білків у деяких нейронах. У головному мозку дорослих людей NSE міститься в сірій речовині (наприклад, у неокортексі), а в білій речовині (наприклад, у пірамідному тракті й мозолистому тілі) її рівень набагато нижчий. Відомо, що NSE міститься в еритроцитах та тромбоцитах, ось чому незначний гемоліз навіть у 2 % може збільшити рівень NSE у сироватці в 5 разів. Нейронспецифічна єнолаза має високу стійкість у біологічних рідинах

і, як вільно розчинний цитоплазматичний протеїн, може легко дифундувати в інтерстиціальний простір і цереброспінальну рідину при пошкодженні мембран нейронів [2].

NSE є специфічним сироватковим маркером нейроендокринних пухлин клітин системи APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation — поглинання й декарбоксілювання попередників амінів), що є в різних тканинах, а також пухлин нейроендокринного походження. До таких пухлин належать нейробластома, ретинобластома, медулярна карцинома щитоподібної залози, карцинома острівцевих клітин підшлункової залози, карциноїд, феохромоцитома, дрібноклітинний рак легень. Активність даного NSE корелює з клінічним статусом і використовується для моніторингу й прогнозу захворювання.

NSE — це єдиний відомий на даний час загальний маркер усіх диференційованих нейронів. При захворюваннях, пов'язаних із безпосереднім залученням нервової тканини в патологічний процес, якісне й кількісне визначення цього білка в спинномозковій рідині або сироватці крові дає цінну інформацію щодо ступеня вираженості ушкоджень нейронів і порушення загальної цілісності гематоенцефалічного бар'єра [5–7]. Ось чому рівень NSE у сироватці підвищується не тільки при нейроендокринних пухлинах, але й при геморагічному шоку, ішемії органів і реперфузії, політравмі, травматичному й нетравматичному пошкодженні головного мозку, нейроінфекціях, епілепсії [8]. Доведено, що концентрація NSE є чітким маркером аксонального пошкодження, оскільки підвищується в сироватці крові через 2 години при експериментальній череп-

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Куц Катерина Олександрівна, асистент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: kushch87ekat@gmail.com

For correspondence: Kateryna Kushch, Assistant at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: kushch87ekat@gmail.com

но-мозкової травми (ЧМТ) у шурів і через 1,5 години при ЧМТ у людей. При пошкодженні структури клітини NSE вивільнюється в позаклітинний простір і цереброспінальну рідину з подальшим рухом через субарахноїдальний простір до мозкових вен і потраплянням у кровотік. Швидкість цього руху визначається обсягом пошкодженої нервової тканини [4, 9]. Період напіввиведення NSE у сироватці становить 24 години [5]. NSE є також специфічним білком астроцитарної глії. Збільшення концентрації цих білків у плазмі й спинномозковій рідині обумовлене активацією мікроглії.

NSE може характеризувати ступінь постішемичного пошкодження головного мозку: наприклад, у хворих з ішемічним інсультом її концентрація при надходженні до стаціонару становить 3–5 мкг/л, а на третю добу концентрація NSE підвищується більше ніж у 2 рази [10]. Швидкість її збільшення при ішемічних і геморагічних інсультах асоційована з несприятливим прогнозом захворювання [11]. За іншими повідомленнями, ферментативна активність NSE буває вищою при поширенні патологічного процесу на оболонки мозку порівняно з пошкодженням тільки паренхіми мозку [12].

У нормі концентрація NSE не повинна перевищувати 16,3 нг/мл (референтні значення більшості лабораторій), але її діапазон, за даними різних джерел, може коливатися від 12,7 до 16,3 нг/мл. Підвищення концентрації білка NSE > 12,0 нг/мл збільшує ризик смерті за АРАСНЕ II на 26,6 % [13], за іншими даними, підвищення NSE в сироватці крові понад 21,7 нг/мл є чітким показником летальності (чутливість 85 %) і поганих наслідків травми (чутливість 80 %) [4]. Але недостатньо даних щодо референтних значень у різних вікових групах, хоча при дослідженні рівня NSE у хворих на епілепсію доведено її зниження зі збільшенням віку хворих [14].

Мета дослідження: визначити референтні значення рівня нейронспецифічної енолази в здорових добровольців різних вікових груп.

Матеріали та методи

Нами визначено рівень нейронспецифічної енолази в сироватці крові у відносно здорових добровольців без цереброваскулярної й онкопатології в анамнезі, у яких на момент дослідження не виявлено гострої або загострення хронічної патології.

Концентрацію нейронспецифічної енолази в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (NSE EIA) на імуноферментному аналізаторі HumaReader за допомогою стандартних наборів реактивів CanAg (Швеція).

Для аналізу первинної бази даних використовували результати описової статистики. У випадку нормального закону розподілу даних статистичні характеристики були подані у вигляді: об'єму вибірки (n — кількість спостережень), середнього арифметичного (M), стандартної похибки середнього (m), 95% довірчого інтервалу для середнього (95% ДІ). Оскільки за критерієм Шапіро — Уїлка (W) визначено ненормальний закон розподілу, ми вико-

ристовували критерій Манна — Уїтні. Відмінності вважались вірогідними при $p > 0,05$.

Здорових добровольців було розподілено на 2 групи.

До першої групи увійшло 26 добровольців молодого віку ($27,5 \pm 5,2$ року); другу групу становили 25 добровольців старшого віку ($46,3 \pm 4,2$ року).

Результати та обговорення

У першій групі добровольців було 61,5 % (16) чоловіків і 38,5 % (10) жінок, тоді як другу групу становили 72 % (18) чоловіків та 28 % (7) жінок.

Показники рівня нейронспецифічної енолази не виходили за межі допустимих значень ($\leq 16,3$ нг/мл). Серед добровольців молодого віку рівень NSE становив $12,2 \pm 0,3$ нг/мл, що на 37 % ($p > 0,05$) перевищувало рівень NSE у добровольців старшого віку ($7,67 \pm 0,62$ нг/мл). Оскільки NSE є специфічним білком астроцитарної глії, зниження її рівня з віком у відносно здорових добровольців можна пояснити зниженням інтенсивності обміну клітин мікроглії.

Висновки

1. Отже, референтні значення нейронспецифічної енолази залежать від віку.
2. Із збільшенням віку рівень NSE у відносно здорових добровольців знижується.
3. При проведенні досліджень необхідно враховувати референтні значення рівня нейронспецифічної енолази в здорових добровольців різних вікових груп для більш точного порівняння.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Буряк Т.О. Особливості розвитку та вплив інтенсивної терапії на енцефалопатію при опіковій хворобі: спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія» / Буряк Тетяна Олександрівна; ДЗ «ДМА» МОЗУ. — Дніпро, 2016. — 20 с.: іл., табл.
2. Lima J.E. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders / J.E. Lima, O.M. Takayanagui, L.V. Garcia, J.P. Leite // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. — 2004. — Vol. 37. — P. 19-26.
3. Marangos P.J. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells / P.J. Marangos, D.E. Schmechel // *Annual Review of Neuroscience*. — 1987. — Vol. 10. — P. 269-295.
4. Білошицький В.В. Можливості біохімічних біомаркерів в прогнозуванні наслідків черепно-мозкової травми / В.В. Білошицький, О.Я. Кобилецький // *Український нейрохірургічний журнал. Спецвипуск*. — 2016. — С. 85-93.
5. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis / F. Cheng, J. Yang, Q. Yuan, et al. // *PLoS*. — 2014. — Vol. 9(9). — P. 1-15.
6. Secondary brain injury in trauma patients: the effects of remote ischemic conditioning / B. Joseph, V. Pandit, B. Zang-

bar et al. // *J. Trauma Acute Care Surg.* — 2015. — № 78. — P. 698-703.

7. Pandey A. Neuron specific enolase and c-reactive protein levels in stroke and its subtypes: correlation with degree of disability / A. Pandey, A. K. Shrivastava, K. Saxena // *Neurochemical research.* — 2014. — № 39. — P. 1426-1432.

8. Biomarkers for the diagnosis and prognosis of mild traumatic brain injury/concussion / C.B. Jeter, G.W. Hergenroeder, M.J. Hylin, J.B. Redell, A.N. Moore, P.K. Dash // *J. Neurotrauma.* — 2013. — Vol. 30, № 8. — P. 657-670.

9. Ogata M. Neuron-specific enolase as an effective immunohistochemical marker for injured axons after fatal brain injury / M. Ogata, O. Tsuganezawa // *Int. J. Legal Med.* — 1999. — Vol. 113. — P. 19-25.

10. Молодых А.С. Влияние цитокина на уровень маркеров повреждения нервной ткани при остром нарушении мозгового кровообращения. Сборник статей по материалам 70-й Юбилейной итоговой научной студенческой конферен-

ции им. Н.И. Пирогова (г. Томск, 16–18 мая 2011 г.), под ред. В.В. Новицкого, Л.М. Огородовой. — Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2011. — 430 с.

11. Chernecky C., Berger B. *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures.* — Edition 6. — Saunders, 2012. — 1232 p.

12. Garga N., Lowenstein D.H. Posttraumatic epilepsy: A major problem in desperate need of major advances // *Epilepsy Currents.* — 2006. — 6(1). — P. 1-5.

13. Карякина Г.М. Нейронспецифическая енолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах / Г.М. Карякина, М.В. Надеждина, М.А. Хинко // *Неврологический вестник.* — 2007. — Т. XXXIX, вып. 1. — С. 41-44.

14. Рахимбаева Г.С. Нейрон-специфическая енолаза в сыворотке крови как диагностический маркер эпилепсии / Г.С. Рахимбаева, Н.С. Рашидова // *Международный неврологический журнал.* — 2011. — 2(40). — С. 123-128.

Отримано 18.05.2018 ■

Клигуненко Е.Н., Куц Е.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Возрастные особенности показателей референтных значений нейронспецифической енолазы

Резюме. Исследованы референтные значения нейронспецифической енолазы в разных возрастных группах. Доказано, что с возрастом нормативные показатели имеют тенденцию к снижению.

Ключевые слова: нейронспецифическая енолаза; референтные значения

O.M. Klygunenko, K.O. Kushch

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Age characteristics of the reference values of neuron-specific enolase

Abstract. The reference values of neuron-specific enolase have been studied in different age groups. It is proved that normative indicators tend to decrease with age.

Keywords: neuron-specific enolase; reference values