

# Маркеры нарушений нервной системы

Нейроспецифические белки	72
Болезнь Альцгеймера	76
Маркеры функционального состояния эпифиза	78
Аутоиммунные заболевания нервной системы	79

## сокращения раздела:

БА – болезнь Альцгеймера

ДНП – демиелинизирующая нейропатия

НП – нейропатия

НСБ – нейроспецифические белки

ПНС – периферическая нервная система

СМЖ – спинно-мозговую жидкость

ЦНС – центральная нервная система

NGF – фактор роста нервов

**М**етоды нейровизуализации и электрофизиологического обследования являются традиционными для диагностики состояний, связанных с повреждением тканей мозга. В последнее время все больше внимания привлекает лабораторная диагностика, включающая определение нейроспецифических белков (НСБ) – биологически активных молекул, специфичных для нервных тканей и выполняющих функции, характерные для нервной системы. За последние 30 лет охарактеризовано более 60 различных НСБ мозга. Их можно классифицировать по локализационно-структурному принципу (нейрональные, глиальные; мембраноассоциированные и цитоплазматические и т.д.), по функциональной роли, а также выделяют подгруппу НСБ, присутствующих в норме и при патологиях. Определение уровня НСБ способствует ранней диагностике, т.к. значимые изменения их концентрации часто происходят раньше, чем те повреждения, которые можно выявить методами инструментального обследования. Кроме того, они позволяют проводить оценку прогноза течения и исхода заболевания, осуществлять мониторинг лечения пациента.

## Нейроспецифические белки

### Основной белок миелина (МВР)

МВР выделяется в спинно-мозговую жидкость (СМЖ) при любом повреждении нервной ткани. Уровень МВР повышается при травмах ЦНС, опухолях, рассеянном склерозе, подостром склерозирующем панэнцефалите, вирусных энцефалитах, других неврологических расстройствах. Также уровень МВР повышается в течение нескольких дней после инсульта и отражает деструкцию миелиновых оболочек. Предполагают, что выделяемый в СМЖ МВР не идентичен с тем, который находится в ткани.

### Нейронспецифическая енолаза (NSE)

NSE является нейроспецифическим маркером. Относится к внутриклеточным ферментам ЦНС, что позволяет использовать NSE для определения постинсультных повреждений мозга. Однако NSE может повышаться и при некоторых других неврологических процессах (эпилепсия, субарахноидальное кровоизлияние). Является также маркером мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы.\*

### Белок S-100

S-100 является специфическим белком астроцитарной глии, способным связывать кальций. Свое название

\* См. раздел «Онкомаркеры», стр. 208

белок получил благодаря свойству оставаться в растворенном состоянии в насыщенном растворе сульфата аммония. Семейство белков S-100 состоит из 18 тканеспецифичных мономеров. Два из мономеров:  $\alpha$  и  $\beta$ , образуют гомо- и гетеродимеры, присутствующие в высокой концентрации в клетках нервной системы. S-100( $\beta\beta$ ) присутствует в высоких концентрациях в глиальных и шванновских клетках, гетеродимер S-100( $\alpha\beta$ ) находится в глиальных клетках, гомодимер S-100( $\alpha\alpha$ ) – в поперечнополосатых мышцах, печени и почках. S-100 метаболизируется почками, его время полураспада составляет 2 часа. Астроглиальные клетки – это наиболее многочисленные клетки в мозговой ткани. Они образуют трехмерную сеть, которая является опорным каркасом для нейронов. Увеличение концентрации S-100( $\alpha\beta$ ) и S-100( $\beta\beta$ ) в СМЖ и плазме является маркером повреждения головного мозга. У пациентов с повреждениями мозга при раннем определении содержание S-100B отражает степень повреждения мозга. Исследования S-100 полезны как для мониторинга, так и для определения прогноза течения заболевания.

Субарахноидальное кровоизлияние ведет к значительному увеличению уровня S-100 в СМЖ. Следует отметить, что при этом концентрация белка в плазме остается низкой. Концентрация S-100 значительно повышается в плазме у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Пик концентрации приходится на окончание экстракорпоральной циркуляции и затем уменьшается в неосложненных случаях. Замедление снижения концентрации S-100 у пациента в послеоперационный период говорит о наличии осложнений и повреждении клеток мозга. Раннее определение и контроль уровня S-100, а также одновременные исследования S-100 и NSE позволяют выявить и подтвердить наличие повреждений мозга на ранней стадии, когда возможно успешное лечение. Тест S-100 также можно использовать для прогноза неврологических осложнений при обследовании пациентов с остановкой сердца.

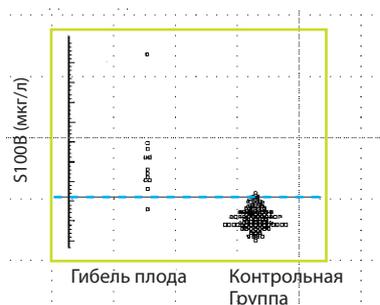
Повышение S-100 в сыворотке крови и СМЖ при нарушениях мозгового кровообращения обусловлено активацией микроглии. Было показано, что в ранней фазе церебрального инфаркта микроглиальные клетки в периинфарктной зоне экспрессируют S-100 и активно пролиферируют, причем белки экспрессируются не более трех дней после инфаркта. Это говорит о том, что активация постоянной популяции микроглии является ранним ответом мозговой ткани на ишемию и может быть использована как ранний маркер повреждения.

Результаты исследования S-100 можно использовать для предсказания возможного развития различных симптомов при черепно-мозговых травмах, со-

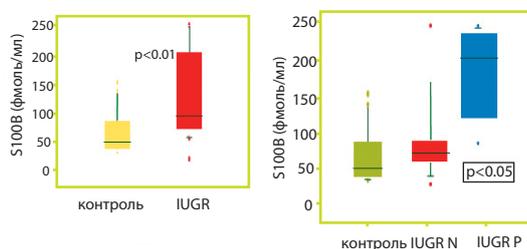
стояниях после ушибов и сотрясений головного мозга. Следует учитывать, что концентрация белка S-100 значительно увеличивается с возрастом, причем у мужчин в большей степени, чем у женщин.

S-100 является один из самых ранних НСБ в формирующемся мозге. Он обнаруживается уже на 3 месяце пренатального периода в мосте, среднем мозге, мозжечке и затылочной доле, а к 6 месяцу наблюдается синтез белка во фронтальной коре. Функции ЦНС, в которых участвует S-100, начинают появляться на 12-15 неделе эмбриогенеза, и к моменту рождения они уже хорошо сформированы. Ряд исследований показывает участие этого белка в регуляции обучения и запоминания.

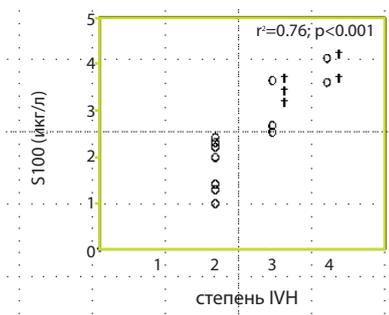
Белок S-100 повышается в период и после обратимого ухудшения внутриутробного состояния при развитии гипоксии. Его концентрация в различных биологических жидкостях повышается за 48-72 ч до того, как какая-либо стандартная процедура отражает церебральные нарушения или гибель плода. Показана высокая значимость определения S-100B в амниотической жидкости для прогноза внутриутробной гибели плода (рис.): при уровне cut-off 1,19 мкг/л чувствительность теста составляет 90,9%, специфичность – ~100%.



Уровень S-100B в пуповинной крови может быть использован для оценки задержки внутриутробного развития плода (IUGR) (рис.).



У новорожденных показана строгая корреляция между уровнем S-100 и степенью тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний (IVH) (рис.).



Уровень S-100B в первые 72 ч жизни у доношенных новорожденных с асфиксией при родах является достоверным маркером прогноза развития и тяжести церебральных нарушений.

S-100 ( $\alpha\beta+\beta\beta$ ) может определяться как дополнительный диагностический и прогностический маркер при злокачественной меланоме.

## Нейротропин-3 (NT3) и нейротропин-4/5 (NT4/5)

**NEW**

Семейство нейротропинов включает: фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), NT3 и NT4/5.

Они поддерживают различные популяции нейронов в ЦНС и ПНС. NT – это секретируемые белки, выявляемые в кровотоке, которые способны подавать отдельным клеткам сигналы на выживание, дифференцировку или рост. NT действуют, предотвращая инициацию апоптоза в нейроне. Они также индуцируют дифференцировку клеток-предшественников, образование нейронов. NT играют важную роль в функционировании нервной системы, в регенерации поврежденных нейрональных структур.

Хотя в мозге млекопитающих подавляющее большинство нейронов формируются в процессе эмбрионального развития, мозг взрослых частично сохраняет способность к нейрогенезу – образованию новых нейронов из нейрональных стволовых клеток. NT контролируют и стимулируют этот процесс. Трофные (обеспечение выживаемости) и тропные (направление роста аксонов) свойства NT служат основанием для их возможного использования в лечении различных типов нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона, а также периферических нейропатий различного генеза.

NT3 – это фактор роста с м.м. 13,6 кДа (м.м. активной формы-димера – 27,2 кДа). NT3 играет роль в развитии симпатической нервной системы. У мышей повышенные уровни NT3 выявлены в симпатических ганглиях и органах при гипериннервации и при спонтанной гипертензии. У пациентов, страдающих

астмой, кортикостероиды повышают уровень NT3 в сыворотке. Концентрация NT3 во фронтальном и париетальном участках коры значительно снижена у больных шизофренией. NT3 способен стимулировать наибольшее количество популяций нейронов, т.к. он активирует два из трех тирозинкиназных рецепторов NT (TrkC и TrkB).

NT4/5 предупреждает гибель двигательных нейронов в перинатальном и постнатальном периодах. Воздействие NT4/5 осуществляется в основном через TrkB тирозинкиназный рецептор.

## Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)

Зрелая молекула BDNF млекопитающих имеет м.м. 13 кДа и состоит из 119 аминокислотных остатков. BDNF по аминокислотному составу на 52% идентичен NGF. В растворе существует в виде гомодимера. BDNF экспрессируется в фибробластах, астроцитах, нейронах различного фенотипа и локализации, мегакариоцитах/тромбоцитах, шванновских клетках (в районах повреждения) и, возможно, в клетках гладкой мускулатуры. BDNF в плазме обнаруживается в количествах порядка пг/мл, в то время как в сыворотке он присутствует в количествах порядка нг/мл. Разница обуславливается высвобождением BDNF при дегрануляции тромбоцитов и свертывании крови. Идентичность структуры BDNF у разных млекопитающих потенциально позволяет использовать данную тест-систему для разных видов животных.

Известно, по меньшей мере, 2 типа рецепторов к BDNF, первые – низкоафинные рецепторы NGF с м.м. 75 кДа (LNGFR), вторые – высокоафинные рецепторы к тропомиозинкиназе-B с м.м. 145 кДа (TrkB). Известно, что LNGFR может усиливать передачу сигналов по определенным путям. Биологическое значение активации данных путей изучено плохо. LNGFR могут участвовать в миграции шванновских клеток в область повреждения и/или модулировать активность TrkB на клетках, экспрессирующих одновременно оба рецептора. TrkB обладает способностью связывать NT3 и 4. Считается, что для работы рецепторов TrkB требуется их гомодимеризация, в то время как имеются данные об образовании функциональных гетеродимеров молекул рецепторов TrkB и TrkC на клетках, экспрессирующих оба эти рецептора одновременно. К таким клеткам относятся гранулярные нейроны мозжечка и клетки дентального ядра гиппокампа. Имеются данные об экспрессии TrkB на мотонейронах спинного мозга, пирамидальных клетках гиппокампа, почти всех клетках развивающегося мозга, а также на тимоцитах, что указывает на роль BDNF в лимфопоэзе.

• См. раздел «Онкомаркеры», стр. 208

Функциональная активность BDNF довольно велика. В период развития он участвует в дифференцировке нейронов, созревании, выживании и формировании синапсов. Во взрослом организме основная функция BDNF – нейропротекция, защита нейронов головного мозга от ишемических атак и мотонейронов от гибели, индуцируемой удалением аксонов.

## Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF)

Человеческий CNTF представляет собой одноцепочечный полипептид из 200 аминокислотных остатков с м.м. 22,7 кДа. Молекула высококонсервативна у различных видов. При сравнении аминокислотных последовательностей CNTF человека, крысы и кролика обнаружена гомологичность 83 и 87%, соответственно. CNTF локализован в шванновских клетках и астроцитах 1 типа.

CNTF относится к ограниченному семейству нейротрофических цитокинов, включающему ингибирующий фактор лейкемии (LIF) и онкостатин М (OSM). CNTF рассматривается как ключевой фактор дифференцировки для развивающихся нейронов и глиальных клеток. CNTF обеспечивает трофику и участвует в защите поврежденных или аксонотомированных нейронов. В частности, гибель мотонейронов после аксотомии лицевого нерва крысы предотвращалась нанесением CNTF на проксимальный аксональный сегмент. CNTF продемонстрировал *in vitro* индукцию холинэргических свойств в адренэргических симпатических мотонейронах. Данное влияние включало экспрессию ацетилхолина в качестве нейромедиатора и синтез вещества Р (SP) и вазоактивного интестинального пептида (VIP) в качестве ацетилхолин-ассоциированных нейропептидов. Влияние CNTF на неавтономные сенсорные нейроны менее изучено. Обнаружено, что клетки дорзального корешкового ганглия *in vivo* увеличивают экспрессию SP, в то время как экспрессия SP и VIP не увеличивается в ответ на CNTF *in vitro*. Кроме того, CNTF предположительно участвует в дифференцировке глии. Другие эффекты CNTF включают: обеспечение полипотентности эмбриональных стволовых клеток, индукцию выживания и дифференцировки хромаффинных клеток надпочечника и, подобно ИЛ-6, индукцию лихорадки после внутривенных инъекций. Интерес к изучению CNTF вызван его свойством способствовать выживанию нейронов.

## Фосфорилированный нейрофиламент Н (pNF-H)

**NEW** pNF-H – чувствительный маркер поврежденных аксонов. Нейрофиламенты составляют основную часть цитоскелета нейронов. Тремя основными белками нейрофиломентов являются

NF-L, -М и -Н. Особенно высока их концентрация в аксонах. Белок NF-H обладает некоторыми уникальными свойствами. В аксональных нейрофиламентах сериновые остатки этого белка, содержащиеся в повторах лизин-серин-пролин, сильно фосфорилированы. Фосфорилированные формы NF-H (pNF-H) устойчивы к действию протеаз после выхода из поврежденных аксонов. Следовательно, определение этого белка в СМЖ или крови может предоставлять информацию о степени аксонального повреждения.

pNF-H определяется в образцах сыворотки только при наличии повреждений спинного или головного мозга. Концентрации pNF-H могут достигать высоких уровней (>250 нг/мл) и возвращаться к нулевому уровню через недели после повреждения. Так как pNF-H экспрессируется только в аксонах, определение его содержания является удобным и чувствительным биомаркером оценки аксональных повреждений. Показано, что pNF-H может быть выявлен в плазме у людей, страдающих невритом зрительного нерва или в СМЖ у пациентов при злокачественных опухолях мозга или инсульте.

## Пигментный фактор эпителиального происхождения (PEDF)

**NEW** PEDF – это гликопротеин с м.м. ~50 кДа, обладающий множеством биологических функций. Это нейропротективный и нейротрофический фактор, который воздействует на различные типы нейронов. Показано, что PEDF является сильным активатором нейрональной дифференцировки клеток ретинобластомы человека. На птицах и мышах показано, что он обеспечивает выживание и дифференцировку развивающихся двигательных нейронов спинного мозга, поддерживает нормальное развитие фоторецепторного нейрона земноводных и экспрессию опсина в отсутствие клеток пигментного эпителия сетчатки (RPE).

У крыс PEDF является фактором выживаемости зернистых нейронов мозжечка, защищая их от апоптоза и нейротоксичности глутамата. Он также защищает двигательные нейроны и развивающиеся нейроны гиппокампа от дегенерации, индуцированной глутаматом. На культурах клеток было показано, что он предохраняет нейроны сетчатки глаза от гибели, индуцированной перекисью.

## Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP)

**NEW** GFAP является членом семейства белков цитоскелета и представляет собой основной 8-9 нм промежуточный филамент в зрелых астроцитах ЦНС. GFAP – мономерная моле-

кула с м.м. 40-53 кДа и изоэлектрической точкой 5,7-5,8. Это высоко специфичный белок мозга, который не обнаружен за пределами ЦНС. Было показано, что GFAP очень быстро высвобождается в кровь после травматического повреждения мозга (может служить маркером тяжести повреждения и прогностическим фактором в отношении исхода), но при множественной травме без повреждения мозга высвобождения GFAP не происходит. В ЦНС после повреждения (будь то результат травмы, заболевания, генетического нарушения или химического инсульта) астроциты в результате типичного поведения отвечают астроглиозом. Астроглиоз характеризуется быстрым синтезом GFAP. Известно, что уровень GFAP обычно растет с возрастом. Благодаря высокой специфичности и раннему высвобождению из ЦНС после травматического повреждения мозга, GFAP может оказаться очень полезным маркером для ранней диагностики.

### Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) – это прогрессирующее старческое слабоумие, которому подвержена примерно половина популяции людей старше 85 лет. Признаками этого заболевания являются потеря памяти и другие аномалии в поведении, которые коррелируют с потерей нейронов первоначально в коре головного мозга и гиппокампе. БА характеризуется присутствием внеклеточных бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков в тканях мозга.

### Рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE)

**NEW** RAGE – это мультилигандный трансмембранный гликопротеин I типа, принадлежащий суперсемейству иммуноглобулинов (Ig). RAGE предположительно вовлечен в различные патологические процессы, включая сахарный диабет, болезнь Альцгеймера (БА), системный амилоидоз и опухолевый рост. RAGE может участвовать в физиологических функциях, таких, как рост, выживаемость и регенерация нейронов, провоспалительные реакции. Высокая экспрессия RAGE наблюдается в процессе развития, особенно в ЦНС. К лигандам RAGE относятся конечные продукты гликозилирования (AGEs), амилоид- $\beta$  (A $\beta$ ), HMG-1 (также известный как амфотерицин) и некоторые белки семейства S-100. A $\beta$  – это главный компонент сенильных, или амилоидных бляшек, одного из ключевых нейроморфологических признаков БА. RAGE является рецептором для  $\beta$ -складчатых структур, характерных для амилоида, обнаружено

локализованное повышение его уровня вблизи A $\beta$  в мозге при БА. Взаимодействие A $\beta$  с RAGE, экспрессируемым на эндотелиальных клетках, нейронах и микроглии приводит к образованию активных форм кислорода и продукции провоспалительных факторов, что является предполагаемым механизмом, лежащим в основе нейродегенеративного процесса при БА. Недавние исследования показали возможность участия RAGE в транспорте A $\beta$  через гематоэнцефалитический барьер и его накоплении в ЦНС.

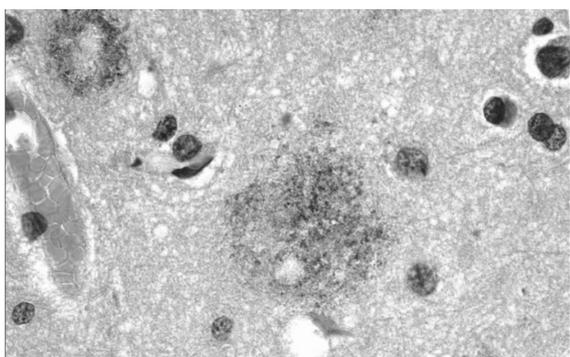
Показано, что взаимодействие RAGE со своим лигандом HMG-1 регулирует подвижность клеток. Например, HMG-1/RAGE способен стимулировать рост аксонов у клеток нейробластомы. Блокировка связывания HMG-1/RAGE подавляет рост и метастазирование опухоли в экспериментах у животных. Кроме того, показано, что концентрации RAGE и S-100 повышаются при рассеянном склерозе и при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (EAE).

### Никастрин

**NEW** Никастрин представляет собой состоящий из 709 аминокислот трансмембранный гликопротеин типа I, который недавно был описан как ключевой компонент связанного с БА мультипротеинового комплекса, образованного с протеазами (презенилин-1 и -2). Формирование этого комплекса является заключительным этапом в образовании нейротоксичного  $\beta$ -амилоидного пептида (также известного как амилоид), который можно обнаружить в мозговых бляшках у пациентов, страдающих семейной БА. Амилоидный белок образуется из связанного с мембраной белка-предшественника  $\beta$ -амилоида ( $\beta$ -APP) в два этапа. Вначале  $\beta$ -APP расщепляется протеазой  $\beta$ -секретазой (BACE-2) и, затем амилоидный белок высвобождается при последующем  $\gamma$ -секретазном процессинге. Было показано, что презенилины-1 и -2 обладают протеазной каталитической активностью, которая необходима для образования нейротоксичного  $\beta$ -амилоидного пептида. Известно, что никастрин связывается с  $\beta$ -APP и способен модулировать образование  $\beta$ -амилоидного пептида. Это указывает на прямую роль никастрина в патогенезе БА и позволяет рассматривать его в качестве потенциальной мишени для терапевтического вмешательства.

### $\beta$ -амилоид (A $\beta$ 40, A $\beta$ 42)

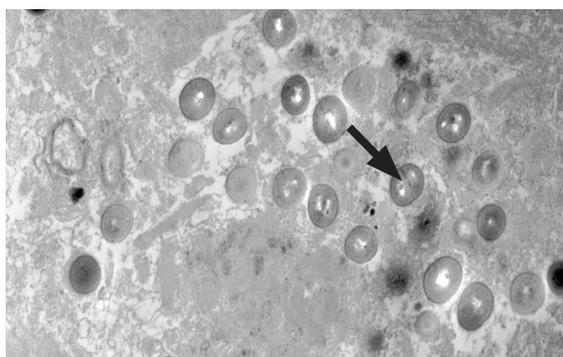
Основным белковым компонентом бляшек при БА является  $\beta$ -амилоид – пептид, состоящий из 40-43 аминокислотных остатков, отщепляемый от белка-предшественника (APP) ферментами  $\beta$ -секретазой и, возможно,  $\gamma$ -секретазой. Увеличение



**Аβ 1-42 Иммунореактивные бляшки в мозге пациентов с БА**

секреции пептидов с большей м.м. (Аβ42 или Аβ43) происходит при определенных генетических мутациях, при экспрессии некоторых ApoE аллелей, или при участии других, пока неизвестных, факторов. Не только протеолитическое расщепление APP и последующее появление Аβ могут быть важными факторами прогрессии БА, но и агрегация Аβ также может иметь критическое значение в развитии этого заболевания, вести к развитию плотных бляшек, которые обнаруживаются в мозге пациентов с AD. Показано, что Аβ42 или Аβ43 имеют тенденцию к агрегации в гораздо большей степени, чем пептиды с меньшей м.м. Показано, что возрастание концентрации Аβ42/ Аβ43 ведет к абnormallyму накоплению Аβ и ассоциировано с нейротоксичностью в тканях мозга при БА. Для пациентов с БА снижение уровня Аβ42 в СМЖ является прогностическим фактором. Определение Аβ пептида может также быть использовано для идентификации человеческого Аβ у мышей при моделировании БА. Определение различных фрагментов пептидов для изучения клеточного ответа на воздействие Аβ пептидов может помочь разобраться в ранних событиях, которые приводят к гибели нервных клеток. Аβ пептиды могут активировать различные пути сигнальной трансдукции. Например, недавно было показано, что фибриллярный Аβ активирует тирозинкиназы Lyn и Src, инициируя таким образом сигнальный каскад, в результате которого активируются пролин-богатая/кальций-зависимая тирозинкиназа Puck2.

Учитывая, что Аβ пептиды имеют тенденцию к агрегации, качество диагностических наборов может варьировать от производителя к производителю, от лота к лоту. Компания «BioSource International» разработала высокочувствительные и высокоспецифичные ИФА-наборы для количественного определения Аβ 1-40 или 42.



**Идентификация и локализация *Ch.pneumoniae* в мозге пациентов с БА**

### ***Chlamydia pneumoniae***

С помощью ПЦР метода в независимых исследованиях было показано, что 89-92% пациента с БА имели положительную реакцию на антиген *Ch. pneumoniae* (мозг). Антиген *Ch. pneumoniae* был идентифицирован во внеклеточных бляшках в мозге пациентов с БА, в отличие от мозга пациентов с другими повреждениями мозга, приводящими к слабоумию.

*Ch. pneumoniae* инфицирует моноциты, что приводит к увеличению их миграции через гемэнцефалотический барьер. *Ch. pneumoniae* приводит к нарушению регуляции β-катепсина, N-кадгерина, VE-кадгерина и других молекул межклеточной адгезии. При определении антител в сыворотках пациентов с БА и болезнью Паркинсона с помощью ИФА были получены следующие результаты:

- Болезнь Альцгеймера: IgA – 45%, IgG – 36% положительных результатов,
- Болезнь Паркинсона: IgA – 35%, IgG – 83% положительных результатов.

### **Болезнь Альцгеймера: роль оксидативного стресса**

**NEW**

Показано, что важную роль в патогенезе БА играет оксидативный стресс (ОС). БА развивается в пресенильном или старческом возрасте параллельно с усилением ОС. Основными признаками БА у пациентов на поздних стадиях являются нейрофибриллярные клубки (NFTs) и β-амилоидные (сенильные) бляшки в коре головного мозга. Многие исследования показали, что на ранних стадиях у пациентов с БА можно наблюдать различные признаки ОС – окислительные повреждения нуклеиновых кислот, белков и липидов, показано также присутствие различных биомаркеров ОС (рис). В настоящий момент ведутся многочисленные исследования новых терапевтических подходов предотвращения или замедления развития этого заболевания, основанные на защите от оксидативного стресса.



- A** – нормальное состояние нервной системы;
- B** – накопление  $\beta$ -амилоида и избыточное фосфорилирование белка Тау;
- C** – образование нейрофибриллярных клубков и  $\beta$ -амилоидных бляшек.

## Маркеры функционального состояния эпифиза

Эпифиз является частью центральной системы нейрогуморальной регуляции организма. Эпифизу принадлежит ведущая роль в передаче информации на все жизнеобеспечивающие системы организма о смене дня и ночи, а также в организации сезонных и циркадных ритмов и регуляции репродуктивных функций. Для оценки функционального состояния эпифиза в настоящее время необходимо определение мелатонина и серотонина в крови и продуктов метаболизма мелатонина (мелатонина сульфата) в моче.

## Мелатонин и мелатонин сульфат

Мелатонин, или N-ацетил-5-метокси-триптамин – главный гормон эпифиза. Он синтезируется в эпифизе из промежуточного метаболита серотонина – N-ацетилсеротонина. Уровень мелатонина в крови имеет значительные индивидуальные колебания, максимальные значения мелатонина в крови наблюдаются между полночью и 4 часами утра. Регуляция секреции мелатонина находится под контролем симпатической нервной системы, которая оказывает свое регулирующее влияние посредством норадреналина. Период полураспада мелатонина составляет 45 мин. Это означает, что для исследовательских целей образцы крови должны быть собраны через короткие промежутки времени с целью определения периода в продукции мелатонина. Кроме того, нарушение сна пациента в течение ночи с целью сбора образцов может повлиять на уровень мелатонина в крови. Этих проблем можно избежать, если определять уровни метаболитов мелатонина: мелатонин сульфата (6-сульфатокимелатонина) и 6-гидроксиглюкуроида в моче. 80-90% мелатонина секретируется в мочу в виде сульфата. Концентрация мелатонин сульфата в моче хорошо коррелирует с общим уровнем мелатонина в крови в течение периода сбора образцов.

В настоящее время физиологическая и патофизиологическая роль мелатонина активно изучается. Нарушение уровня мелатонина в крови соответствует расстройствам сна, депрессии, шизофрении, гипоталамической аменорее и некоторым видам злокачественных новообразований. Преждевременное половое созревание может быть обусловлено наличием опухоли в эпифизе. Если опухоль развивается из энзимоактивных элементов паренхимы, то преобладают явления гиперпинеализма или диспинеализма. Недостаточность секреции мелатонина эпифизом приводит к повышенной выработке ФСГ и, следовательно, к персистенции фолликула, поликистозу яичников, общей гиперэстрогении. На этом фоне могут развиваться фиброматоз матки, дисфункциональные маточные кровотечения. Гиперфункция эпифиза, наоборот, индуцирует гипозэстрогению, половую фригидность. Повышение уровня мелатонина в крови и его экскреции с мочой наблюдается у больных с маниакальными состояниями.

Нарушение продукции мелатонина, как количественно, так и ее ритма является пусковым моментом, приводящим на начальных этапах к десинхронозу, за которым следует возникновение органической патологии. Следовательно, сам факт нарушения продукции мелатонина может являться причиной возникновения различных заболеваний. Получены данные, позволяющие считать мелатонин одним из наиболее мощных эндогенных антиоксидантов. Более того, в отличие от большинства других внутриклеточных антиоксидантов, локализующихся преимущественно в определенных клеточных структурах, присутствие мелатонина и, следовательно, его антиоксидантная активность, определены во всех клеточных структурах, включая ядро.

## Серотонин

Серотонин является промежуточным продуктом метаболизма триптофана, образующегося в основном в энтерохромаффинных клетках тонкого кишечника, в серотонинэргических нейронах мозга, в тромбоцитах крови. Почти весь серотонин в циркулирующей крови сконцентрирован в тромбоцитах. Изменение концентрации циркулирующего серотонина наблюдается при хронической головной боли, шизофрении, гипертензии, болезни Хантингтона, мышечной дистрофии Дюшена и ранней стадии острого аппендицита. Определение уровней сыровоточного серотонина имеет большое клиническое значение для диагностической оценки карциноидного синдрома.

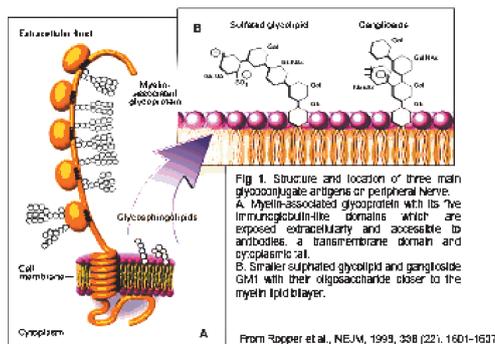
## Аутоиммунные заболевания нервной системы

Полиневропатии (нейропатии, НП) могут быть классифицированы по этиологии (сосудистые, аллергические, токсические, метаболические и т.д.) или по клиническим проявлениям (сенсорные, двигательные, сенсомоторные, мононейропатии и т.д.). Частыми признаками периферических нейропатий являются слабость и потеря чувствительности или боли в конечностях. Точная диагностика периферических нейропатий требует совместного анализа клинических признаков, истории болезни и лабораторных исследований, которые могут позволить установить, подтвердить, классифицировать и осуществить мониторинг заболевания.

В последние годы многие гликоконъюгаты рассматривались как предполагаемые мишени при различных НП. Все чаще и чаще НП характеризуют не только по клиническим и электрофизиологическим критериям, но и иммунохимически, в зависимости от типа антигена, распознаваемого антигликолипидными антителами. К гликоконъюгатам относятся как гликопротеины (например, MAG), так и гликолипиды (например, ганглиозиды, SGPG, сульфатиды или сульфолипиды). Они содержатся во всех тканях и являются компонентами миелиновой оболочки нервных волокон. Среди большого разнообразия гликолипидов к настоящему времени для трех показана важная клиническая значимость при диагностике НП и выборе лечения (рис.). Выявлена значительная корреляция между отдельными клиническими особенностями и типами антител к различным гликоконъюгатам, присутствующими в сыворотке.

Главными мишенями для аутоантител при аутоиммунных периферических НП являются сульфатированный глюкуронат параглобозид (SGPG) и ганглиозид GM1. Первый является мишенью в основном при демиелинизирующих НП, ассоциированных с моноклональными IgM гаммапатиями. Второй является преимущественной мишенью при двигательных НП, главным образом при мультифокальной моторной нейропатии. Анти-GQ1b IgG антитела характерны для подгруппы пациентов с синдромом Миллера-Фишера, (вариант синдрома Гийена-Барре). Выяснение структуры эпитопа может также быть важно для определения патологической роли антител.

Во многих случаях высокую значимость имеют отдельные определения IgG и IgM классов аутоантител, т.к. антитела класса IgG более характерны для острых невропатий, а IgM антитела чаще присутствуют при хронических состояниях.



### Структура и локализация трех основных гликоконъюгатных антигенов на периферических нервах

- A.** Миелин-ассоциированный гликопротеин, содержащий пять внеклеточных Ig-подобных доменов, доступных для аутоантител, трансмембранный домен и цитоплазматический хвост.
- B.** Сульфатированные гликолипиды и ганглиозид GM1, чьи олигосахаридные цепи расположены близко к липидному бислою миелиновой мембраны.

### Диагностическая значимость определения аутоантител к гликолипидам при периферических НП:

- Являются важным дополнением к методам электродиагностики для выявления различных подгрупп аутоиммунных НП: различные неврологические симптомы определяются по профилю антигликолипидных антител.
- Возможность точной дифференциальной диагностики НП, в основе которых лежат иммунологические нарушения (например, НП при моноклональных гаммапатиях, мультифокальная моторная НП или синдром Гийена-Барре).
- Контроль терапии НП, связанных с моноклональными гаммапатиями.
- Проведение научных исследований в области нейроиммунологии.

### Антитела к миелинассоциированному гликопротеину (анти-MAG)

MAG принадлежит к молекулам клеточной адгезии и экспрессируется на олигодендроглиоцитах и шванновских клетках. Он является медиатором взаимодействий олигодендроглиоцитов между собой и с нейронами. При миелинизации аксонов он также обнаруживается на их внешних поверхностях и прилежащих поверхностях клеток, формирующих миелин. Более 50% пациентов с периферической НП и IgM-моноклональной гаммапатией имеют моноклональные IgM-антитела, которые связываются с

**Таблица. Периферические neuropathies, ассоциированные со специфическими аутоантителами**

Клинические синдромы/специфические антитела	MAG SGPG	GM1	асиало-GM1	GM2	GD1a	GD1b	GQ1b
Синдром Гийена-Барре (GBS)		+++ IgG IgG>IgM 20-30%	(+)	+ IgM 6%	+ IgG 5%	+ IgG 2%	
Варианты GBS: AMSAN и AMSAN		+++	+		+++	+	
GBS с офтальмоплегией							++ IgG
GBS с атаксическим синдромом						++	
GBS как осложнение CMV инфекции				+ IgM			+++ IgG >90%
Синдром Миллера-Фишера							
Мультифокальная моторная neuropathия (MMN)		++ IgM 20-80%	(+)			+	
Синдром поражения нижнего мотонейрона		(+) IgM 5%	+				
Neuropathия, ассоциированная с анти-MAG/SGPG IgM моноклональной гаммапатией	+++ m-IgM 50%						
Двигательная neuropathия, ассоциированная с IgM моноклональной гаммапатией		+++ m-IgM 10%				+++	
Сенсорная атаксическая neuropathия и синдром CANOMAD						+++ m-IgM	+++ m-IgM
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинеuropathия (CIDP)	++ m-IgM	+					

**Символы:**

- Определение уровня титра антител к гликолипидам: (+) – слабоположительный, + – умеренно положительный, ++ – положительный, +++ – высоко положительный;
- [%] – процент пациентов, у которых выявляются аутоантитела к гликолипидам.
- Голубой цвет ячейки указывает на IgG класс или преобладание IgG антигликолипидных антител; оранжевый цвет относится к IgM классу.

**Пример использования 1:** антитела к GM1 при GBS выявляются часто, в высоких титрах, при этом преобладает IgG изотип. GM1 IgG выявляются у 20-30% пациентов.

**Пример использования 2:** моноклональные антитела IgM к GD1b обычно присутствуют в высоких титрах при сенсорной атаксической neuropathии и CANOMAD синдроме.

MAG. Определение анти-MAG антител принципиально для дифференциации IgM-ассоциированной НП с другими обычно встречающимися приобретенными полинеuropathиями типа CIDP (хроническая воспалительная демиелинизирующая НП). Оба нарушения могут медленно прогрессировать и проявляться при морфологическом и электрофизиологическом исследовании преимущественно как демиелинизирующая НП (ДНП). Кроме того, при этих заболеваниях повышена концентрация белка в СМЖ, и по этому показателю можно судить об эффективности проведенной иммуносупрессивной терапии.

### Антитела к сульфатированному глюкоуронат параглобозиду (SGPG)

**NEW**

Олигосахаридная последовательность SGPG с глюконилсульфатом (т.е. эпитоп HNK-1) общая для сульфатированного глюкоуроната параглобозиды и его производных и белков, главным образом миелин-ассоциированных белков, миелин-олигодендроцитного гликопротеина (MOG) в ЦНС и периферического белка миелина (PMP22) в ПНС, изоформы ацетилхолинэстеразы и подгруппы нескольких молекул адгезии, таких как молекула адгезии нервных клеток (NCAM). Сущест-

вует мнение, что вне зависимости от специфичности белка, IgM анти-SGPG практически всегда выявляются в биологических образцах при ДНП и при некоторых заболеваниях двигательных нейронов. Показано, что при типичных сенсорных ДНП выявляются и анти-MAG и анти-SGPG антитела, тогда как при аксональных НП представлены только моноклональные IgM-анти-SGPG антитела. У пациентов наблюдается зависимость между титром антител к эпителию HNK-1 и степенью демиелинизации.

## Антитела к ганглиозидам (GanglioCombi)

Набор GanglioCombi предназначен для скрининга в человеческой сыворотке аутоантител, направленных против ганглиозидов – асиало-GM1, -GM2, -GD1a, -GD1b и -GQ1b. Ганглиозиды образуют семейство кислых сиалированных гликолипидов, состоящих из углеводных и липидных компонентов. Они в основном находятся на наружной поверхности плазматической мембраны. Внешнее расположение углеводных остатков позволяет предположить, что они служат антигенными мишенями при аутоиммунных неврологических расстройствах. Антитела, связывающиеся с углеводными антигенами, обнаружены при различных периферических НП. Наблюдается значительная гетерогенность экспрессии ганглиозидов в тканях ПНС. GM1 и GD1 в основном присутствуют на двигательных нервах, GQ1b выявляются в повышенных количествах в двигательных черепных нервах мышц глазного яблока. Высокая экспрессия GD1b наблюдается в сенсорных нервах. Показана четкая корреляция между содержанием специфических анти-ганглиозидных антител и различными вариантами синдрома Гийена-Барре (GBS). У пациентов с повышенным содержанием антиганглиозидных антител хороший терапевтический прогноз.

## Антитела к ганглиозиду M1 (анти-GM1 аутоантитела)

Мультифокальная моторная нейропатия (MMN) характеризуется блокадой проведения импульсов по аксонам нижних мотонейронов. По клиническим признакам достаточно сложно провести дифференциацию между MMN и боковым амиотрофическим склерозом (ALS). Поскольку MMN, в отличие от ALS, является излечимой болезнью, чрезвычайно важно провести дифференциацию этих болезней на ранней стадии. В то время как высокие титры анти-GM1 антител практически не обнаруживаются у пациентов с ALS, более 80% пациентов с MMN имеют эти антитела. При MMN рекомендуется одновременное определение IgG и IgM изотипов анти-GM1 антител.

Анти-GM1 антитела встречаются приблизительно у 5% здоровых людей, особенно у пожилых людей, и их продукция может быть проявлением нормальной активности иммунной системы. Определение анти-GM1 антител используется для контроля динамики сероконверсии и эффективности терапии MMN для предотвращения возможного рецидива заболевания, а также подтверждения диагноза во всех случаях полинейропатий неизвестного происхождения. Рекомендуется проведение этого теста у всех пациентов с моторными нарушениями, и особенно с моторными НП, при синдроме Гийена-Барре (GBS), при заболеваниях проксимальных нижних мотонейронов.

## Антитела к ганглиозиду GD1b (анти-GD1b аутоантитела)

Анализ анти-GD1b аутоантител может быть полезен для клинической оценки больных синдромом Гийена-Барре (GBS) без офтальмоплегии (см. также анти-Q1b), при сенсорных НП, в частности при хронической сенсорной НП больших волокон (крупных нервных стволов) с атаксией. Анти-GM1 антитела встречаются приблизительно у 5% здоровых людей, особенно у пожилых людей. Определение анти-GD1b аутоантител может быть полезно: для проверки пациентов с признаками воспалительной ДНП, но с отрицательным результатом на анти-GM1 аутоантитела; для контроля эффективности терапии острых и хронических воспалительных ДНП; как дополнение в диагностике НП неизвестного происхождения. Рекомендуется выполнять этот анализ у всех пациентов с моторными нарушениями, и особенно с моторными НП.

## Антитела к ганглиозиду GQ1b (анти-GQ1b аутоантитела)

Синдром Миллера-Фишера (MFS) в большой степени ассоциирован с присутствием поликлональных сывороточных IgG-антител к антигену GQ1b, которые могут быть найдены в сыворотке более чем 90% пациентов с острой стадией MFS. В течение острой стадии болезни титры антител достигают очень высоких уровней и полностью исчезают при выздоровлении. У здоровых доноров крови, пациентов с синдромом Гийена-Барре (GBS) без офтальмоплегии, а также у пациентов с другими иммунологическими или неврологическими заболеваниями анти-GQ1b аутоантитела не обнаруживаются. MFS – вариант GBS, с которым они имеют перекрывающиеся клинические и нейрофизиологические признаки. Сходство MFS и GBS недавно было подтверждено присутствием анти-GQ1b у пациентов с GBS с офтальмоплегией.

В некоторых случаях при MFS могут также обнаруживаться IgA- и IgM-аутоантитела, однако в меньшей степени и только в короткий промежуток времени. Большинство пациентов, страдающих MFS или GBS с офтальмоплегией и имеющих аутоантитела против GQ1b, имело в анамнезе инфекцию *Campylobacter jejuni*. Этот факт поддерживает гипотезу о молекулярном сходстве между поверхностными эпитопами *C. jejuni* и GQ1B, а также то, что MFS инициируется предшествующей *C. jejuni* инфекцией.

## Антитела к интерферону β (анти-IFNβ антитела)

В последние годы для лечения ремиттирующего рассеянного склероза (RRMS) используется терапия рекомбинантным интерфероном бета (rIFNβ). Постоянное продолжительное (от месяца до нескольких лет) введение любого экзогенного вещества может провоцировать иммунный ответ. У многих пациентов с RRMS, получавших терапию IFNβ, образуются анти-IFNβ антитела, уменьшающие лечебный эффект препарата. Показано, что у пациентов с рассеянным склерозом только небольшая часть анти-IFNβ антител способна нейтрализовать иммуномодулирующее влияние IFNβ. Также показано определение этих антител при сенсорных НП, при синдроме Гийена-Барре (GBS).

## Антитела к сфингомиелину (СМ)

**NEW**

СМ (sphingomyelin) – фосфолипид, в состав которого входит сфингозин, жирная кислота, фосфорная кислота и холин. СМ – естественный компонент мембран и липопротеиновых частиц. В больших количествах СМ присутствуют в головном мозге и нервной ткани. Подавление биосинтеза СМ у лабораторных мышей снижает плазменные концентрации холестерина (ХС) на 46%, и триглицеридов – на 44%, по сравнению с группой контроля. Кроме того, снижается содержание ХС в частицах ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и увеличивается концентрация ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Исследования на лабораторных животных показали, что подавление синтеза СМ также приводит к значительному снижению выраженности атеросклеротического поражения и макрофагальной инфильтрации. Вероятно, что подавление синтеза сфинголипидов является перспективным направлением в терапии дислипидемии и атеросклероза. Антитела к сфинголипидам участвуют в патогенезе аутоиммунной демиелинизации и обнаруживаются при рассеянном склерозе и аутоиммунном энцефаломиелите.

## Антитела к ламинину β

**NEW**

Ламинин – основной гликопротеин базальных мембран, внеклеточного матрикса, окружающего эпителиальные ткани, нервы, жировые клетки, гладкие, поперечнополосатые и сердечные мышцы. Это многофункциональный мультидоменный гликопротеин с высоким молекулярным весом состоит из 3 полипептидов – А, В1 и В2, связанных вместе межцепочечными дисульфидными мостиками. Ламинин способствует адгезии, росту, миграции и пролиферации клеток, росту нейритов, метастазированию опухолей и, возможно, клеточной дифференцировке. Известно, что рекомбинантные человеческие антитела к ламинину блокируют развитие эндотелия сосудов.

## Антикохлеарные антитела (анти-68 kDa, hsp-70)

Потеря слуха может быть вызвана многими причинами. Некоторые типы тугоухости могут быть обратимы при условии своевременной диагностики и соответствующем лечении. Нейросенсорная тугоухость (SNHL), обычно относимая к глухоте, связанной с поражением



нерва, может быть обусловлена генетическими или приобретенными факторами, такими как инфекции или может быть вызвана иммунологическими причинами. В большинстве случаев причину SNHL установить не уда-

ется. Такие случаи относят к идиопатической SNHL. Существует подгруппа пациентов с идиопатической SNHL, с очень хорошими результатами иммуносупрессивной терапии. Лабораторные исследования для выявления таких пациентов должны включать определение сывороточных антител к 68 кДа (hsp-70) антигену внутреннего уха. 22% пациентов с двусторонней быстро прогрессирующей SNHL и 30% пациентов с болезнью Меньера имеют антитела к этому антигену. Анти-68 кДа (hsp-70) антитела также встречаются у примерно 60% пациентов с двусторонним и 35% пациентов с односторонним синдромом Меньера. В группе пациентов, у которых наблюдается необъяснимая прогрессирующая глухота, существует приблизительно 30-процентная вероятность того, что потеря слуха имеет иммунную этиологию. Последние исследования на большой группе из 279 пациентов с идиопатической двусторонней SNHL выявили 90 (32%) положительных случаев анти-68 кДа (hsp-70) антител (среди них 63% женщин).

Антитела к 68 кДа антигену были выявлены у пациентов, чей слух улучшился при иммуносупрессивной

терапии. Показано, что 89% пациентов с прогрессирующей двусторонней SNHL в активной фазе имеют антитела к 68 кДа антигену, тогда как у пациентов с неактивным заболеванием результаты всегда были отрицательными. Среди пациентов, для которых были получены положительные результаты, у 75% наблюдался ответ на терапию стероидами, по сравнению с 18% пациентов, у которых результаты тестирования антител к 68 кДа антигену были отрицательными.

**Частота встречаемости анти-68 кДа (hsp-70) антител при идиопатической двусторонней SNHL (IPBSNHL)**

Заболевание	пациенты	% положительных
IPBSNHL	72	58
Отосклероз	11	0
Синдром Когана	8	0
Здоровые люди	53	2

Moscicki RA et al. JAMA 272: 611-616, 1994

**Корреляция анти-68кД (hsp-70) антител с активностью заболевания**

Активность заболевания	анти-68 кДа антитела
Активное	89%
неактивное	0%

В ретроспективных исследованиях было показано, что тестирование на антитела к антигену hsp-70 является лучшим прогностическим фактором ответа на терапию кортикостероидами.

**Анти-нейрональные аутоантитела**

**NEW** Аутоиммунные заболевания ЦНС рассматриваются как паранеопластические неврологические заболевания, возникающие в результате противоопухолевого ответа иммунной системы. К этим заболеваниям относят паранеопластический энцефаломиелит (PE), сенсорную нейропатию (PSN), прогрессирующую дегенерацию мозжечка (PCD), паранеопластическую миоклонию и атаксию (POMA), и синдром Стиффманна.

Клинические проявления включают потерю памяти, чувствительности, дисфункцию мозгового ствола, мозжечковую, моторную или вегетативную дисфункцию (PE или PSN); непроизвольные судорожные движения глаза, миоклонию и атаксию (POMA). Надежная диагностика таких состояний – достаточно трудная задача. В большинстве случаев, к сожалению, опухоль, являющаяся причиной развития паранеопластического синдрома, не выявляется к тому моменту, когда у пациента наблюдаются неврологические симптомы.

Паранеопластические расстройства характеризуются присутствием нейрональных аутоантител в сыворотке пациентов. Выявление таких антител полезно для клинициста, т.к. подтверждает присутствие основной опухоли. Паранеопластические неврологические заболевания могут развиваться при мелкоклеточном раке легкого, нейробластоме, раке молочной железы, яичников и раке яичка. При паранеопластическом синдроме выявляются следующие аутоантитела:

1. анти-Hu – антитела к ядру нейрона I типа (anti-neuronal nuclear antibody, ANNA-1), ассоциированы с мелкоклеточным раком легкого, приводят к развитию PE.
2. анти-Yo – антитела к клеткам Пуркинье (PCA-1), ассоциированы с раком яичников или раком молочной железы, приводят к развитию PCD.
3. анти-Ri – антитела к ядру нейрона II типа (ANNA-2), ассоциированы с нейробластомой (детей) и раком фаллопиевой трубы или молочной железы (взрослые), приводит к развитию POMA.

Присутствие таких антител подтверждает клинический диагноз паранеопластического синдрома и ведет к целенаправленному поиску лежащей в его основе опухоли.

Эти маркеры помогают провести дифференциальную диагностику между истинным паранеопластическим синдромом и другими воспалительными заболеваниями нервной системы, схожими с паранеопластическим синдромом.

Вестерн-иммуноблоттинг – это чувствительный метод, который дает возможность проводить одновременно скрининг и подтверждающее тестирование для выявления аутоантител к различным нейрональным антигенам, присутствующим в ядрах или в цитоплазме клеток. Анти-Hu и анти-Ri реакции можно легко наблюдать в областях 35-40 кДа и 55 кДа, соответственно.

**Антитела к рибосомальным белкам P и PNH**

**NEW** Системная красная волчанка (SLE) – это аутоиммунное заболевание, для которого характерно присутствие различных циркулирующих аутоантител. У пациентов, страдающих SLE, часто возникают психические нарушения, их диапазон очень широк. Проявления заболевания, связанные с ЦНС, встречаются у большого количества пациентов с SLE и вызывают отклонения в поведении, напоминающие шизофрению. Приблизительно у 90% пациентов с SLE, страдающих психическими расстройствами, выявляются циркулирующие аутоантитела к рибосомальным белкам P. Это группа аутоантител, направленных к рибосомальным фосфобелкам P0 (38 кДа), P1 (19 кДа) и P2 (17 кДа). Повышение аутоантител к рибосомальным белкам P может предшествовать началу психотического

го эпизода. Кроме того, у таких пациентов с частотой от 17 до 80% (по различным литературным данным) выявляются также аутоантитела к РНК, направленные против 28S рРНК. Анти-рибосомальные Р аутоантитела обычно сосуществуют с анти-РНК аутоантителами. Показана корреляция между анти-РНК антителами и активностью заболевания. Таким образом, и анти-ри-

босомальные Р, и анти-РНК аутоантитела вносят свой вклад в патогенез расстройств ЦНС при SLE.

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
449-5820	DSL	MBP (основной белок миелина), определение в СМЖ, 96
192-0722	BioVendor	Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), 96
708-10	CanAg	Белок S-100 общий ( $\alpha\beta+\beta\beta$ ), 96
706-85	CanAg	Белок S-100 $\alpha\beta$ , 96
420-10	CanAg	Нейрон-специфическая енолаза (NSE), 96
EK-MAG	Buhlmann	Антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину (Anti-MAG), 96
EK-GM1	Buhlmann	Антитела к ганглиозиду M1, 96
EK-GD1	Buhlmann	Антитела к ганглиозиду D1b, 96
EK-GQ1	Buhlmann	Антитела к ганглиозиду Q1b, 96
EK-GCO	Buhlmann	GanglioCombi (антитела к ганглиозидам, профиль), 96
EK-SGPG	Buhlmann	Антитела к сульфатированному глюкуронил параглобозиду (Anti-SGPG), 96
430-1172	Immco	Антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину, метод IFA, 48
430-1185G	Immco	IgG-Антитела к галактоцереброзиду, 96
430-1185M	Immco	IgM-Антитела к галактоцереброзиду, 96
466-7235	BCM Diagnostics	Антитела к ламинину IgG, 96
466-7214	BCM Diagnostics	Антитела к сфингомиелину IgG/IgM, 96
EK-IFNB	Buhlmann	Анти-интерферон $\beta$ BAV, 96
422-3060	BCM Diagnostics	Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), 192
DBD00	R&D	BDNF, 96
DNT00	R&D	Цилиарный (глиальный) нейротрофический фактор (CNTF), 96
422-4200	BCM Diagnostics	Пигментный фактор эпителиального происхождения (PEDF), 96
422-1700	BCM Diagnostics	Фосфорилированный нейрофиламент H (pNF-H), 96
422-3020	BCM Diagnostics	Нейротропин 3, 192
422-3000	BCM Diagnostics	Нейротропин 4/5, 192
DRG00	R&D	sRAGE, 96
KHB3481	Biosource	$\beta$ -амилоидный белок (Ab40), 96
KHB3441	Biosource	$\beta$ -амилоидный белок (Ab42), 96
A-193	Savyon	IgA-антитела к Chlamydia pneumoniae (SeroCP, IgA), 96
A-191	Savyon	IgG-антитела к Chlamydia pneumoniae (SeroCP, IgG), 96
A-192	Savyon	IgM-антитела к Chlamydia pneumoniae (SeroCP, IgM), 96
EK-DSM	Buhlmann	Мелатонин в слюне, 96
RE54021	IBL	Мелатонин (в сыворотке и плазме), 96
KEME761	IBL	Колонки для экстракции к набору RE54021, 10
EK-M6S	Buhlmann	Мелатонин сульфат в моче, 96
RE59121	IBL	Серотонин, 96
430-1111	Immco	Антитела к нейрональным антигенам IFA, 48
430-1174	IMMCO	Антитела к нейрональным антигенам, 20 ImmunoBlot
430-1190	IMMCO	Анти-68kD (hsp-70), 20 ImmunoBlot
430-1133	IMMCO	Антитела к рибосомальным белкам P, 96
430-1166	IMMCO	Антитела к рибонуклеиновой кислоте (РНК), 96
S-1262	Peninsula	Никастрин, 96 (с экстракцией)