Оглядова стаття

УДК 616.831-001-037:612.015

Білошицький В.В.[1], Кобилецький О.Я.[2]

[1] Відділення нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

[2] Кафедра невропатології і нейрохірургії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Можливості біохімічних біомаркерів як засобів прогнозування перебігу черепно-мозкової травми

Обмеження існуючих діагностичних та прогностичних засобів спонукає до пошуку потенційних біохімічних біомаркерів черепно-мозкової травми (ЧМТ). «Ідеальний» біомаркер ЧМТ має: 1) бути високо чутливим і специфічним при ЧМТ; 2) стратифікувати потерпілих за тяжкістю ЧМТ; 3) легко виявлятися за допомогою мінімально інвазивних і недорогих методів; 4) надавати інформацію про об'єм і механізми пошкодження головного мозку (ГМ); 5) відображати прогресування хвороби та ефективність лікування; 6) забезпечувати можливість прогнозування функціональних наслідків травми. Основними сполуками, які можливо використовувати як біомаркери ЧМТ, можуть бути кальцій-зв'язувальний білок S100B, убіквітинова карбокситермінальна гідролаза L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1, UCH-L1), гліальний фібрилярний кислий білок (GFAP), нейронспецифічна енолаза (NSE), продукти розпаду αII-спектрину (SBDP). Сьогодні не існує ідеальних біомаркерів, які відповідали б усім чи більшості з зазначених вимог. Деякі з них мають низьку чутливість і низьку специфічність (NSE) або високу чутливість і низьку специфічність (S100B); GFAP є високоспецифічним маркером ЧМТ з потенційною можливістю прогнозувати наслідки тяжкої травми, хоча його можливості за легкої або помірної ЧМТ не з'ясовані. Крім того, рівень GFAP відображає в основному наявність та об'єм вогнищевого ураження, у той час як інші молекули краще відображають вираженість дифузного пошкодження ГМ (UCH-L1, SBDP). Поєднане використання біомаркерів може мати діагностичне і прогностичне значення при ЧМТ в клінічних умовах. Такі поєднання біомаркерів можуть включати S100B, UCH-L1, GFAP, NSE, SBDP.

Ключові слова: *черепно-мозкова травма, біомаркери.*

Укр. нейрохірург. журн. — 2015. — №1. — С. 4-15.

Надійшла до редакції 11.09.14. Прийнята до публікації 23.10.14.

Адреса для листування: *Білошицький Вадим Васильович, Відділення нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: headinjury@ukr.net*

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є актуальною проблемою суспільства та системи охорони здоров'я. За даними статистики за 1999–2008 рр., щороку в Україні ЧМТ виникає майже у 100 тис. потерпілих. Частота реєстрації ЧМТ у 2008 р. становила 19,6 на 10 тис. населення [1]. У Китаї до приймальних відділень госпіталізують до 1 млн. потерпілих з ЧМТ щороку, вмирають 100 тис. з них [2]. За даними загальнонаціонального дослідження, проведеного в США Центром контролю й попередження захворювань, у 2006 р. ЧМТ відзначена щонайменше в 1,4 млн. потерпілих, з яких майже 50 тис. померли, 235 тис. — госпіталізовані, 1,1 млн. — надана допомога у приймальних відділеннях лікарень [3]. Не менш серйозною проблемою є наслідки ЧМТ. Лише в США від 2,5 до 6,5 млн. пацієнтів відзначають соціально-економічні труднощі, пов'язані з неврологічними, когнітивними та психосоціальними наслідками ЧМТ [4].

Варіабельність наслідків тяжкої ЧМТ свідчить про необхідність розробки критеріїв прогнозу, що дозволять з найбільшою вірогідністю передбачити тяжкість перебігу травми у конкретного пацієнта для забезпечення оптимальної лікувальної тактики. За даними літератури, в основу прогнозування перебігу ЧМТ покладені такі положення.

По-перше, інформація, яку повідомляють родичам пацієнта, має ґрунтуватися на чіткій клінічній та науковій доказовій базі. Це дозволить їм не тільки приготуватися до майбутнього, а й усвідомлено ухвалювати рішення щодо виконання ризикованих чи потенційно болісних процедур [5, 6].

По-друге, точний ранній прогноз дозволить ідентифікувати пацієнтів з особливо високим ризиком несприятливих наслідків, щоб запропонувати більш інтенсивну й персоналізовану програму нейрореабілітації, спрямовану на краще відновлення [7].

По-третє, прогностичні показники можуть бути корисними в оцінці якості надання медичної допомоги, якщо будуть застосовані при порівнянні очікуваних результатів лікування в різних лікувальних закладах [5].

По-четверте, надійні критерії прогнозу наслідків ЧМТ можуть відіграти суттєву роль у розробці дизайну клінічних досліджень, спрямованих на розробку новітніх, більш ефективних методів лікування потерпілих. У дослідженнях останніх років встановлено недостатність надійних і патофізіологічно обґрунтованих методів оцінки нових лікувальних засобів [8, 9]. Зокрема, Шкала коми Глазго (ШКГ), яку використовують як критерій включення пацієнтів у клінічне дослідження, характеризується варіабельністю при оцінці різними дослідниками [10], її показники можуть істотно різнитися в ранньому періоді травми [11]. ШКГ не надає інформації про морфологічні чи патофізіологічні особливості пошкодження у конкретного

© Білошицький В.В., Кобилецький О.Я., 2015

пацієнта, оскільки за різних форм ЧМТ можливі подібні чи однакові показники ШКГ [12]. Надійність ШКГ як критерію тяжкості й прогнозу перебігу ЧМТ ставить під сумнів виділення групи хворих з ознаками легкої ЧМТ (13–15 балів), стан яких згодом погіршується, що спричиняє несприятливі наслідки. Крім того, менша кількість балів за ШКГ може пояснюватись поєднаним пошкодженням або інтоксикацією [6]. Також сучасні протоколи надання допомоги на догоспітальному етапі передбачають застосування седативних засобів і міорелаксантів, що значно утруднює оцінку за ШКГ у приймальному відділенні [5].

Отже, актуальним є подальший пошук надійних прогностичних критеріїв оцінки тяжкості ЧМТ.

Сьогодні існують три основні підходи до прогнозування наслідків тяжкої ЧМТ. Перший ґрунтується на оцінці таких показників: вік, реакція зіниць, кількість балів за ШКГ, температура тіла, деякі біохімічні показники, зокрема, вміст глюкози у крові, наявність супутніх пошкоджень тощо, їх оцінюють при госпіталізації хворого [13]. Другий підхід базується на аналізі патологічних змін, виявлених під час першого комп'ютерно-томографічного (КТ) сканування. Прикладами є КТ-класифікація Маршала [14] та Ротердамська шкала [15]. Третій підхід передбачає визначення рівня біомаркерів ЧМТ у крові та спинномозковій рідині (СМР).

Перші два підходи успішно об'єднані й реалізовані під час створення калькуляторів прогнозу ЧМТ IMPACT (The International Mission for Prognosis and Clinical Trial) та CRASH, доступних в мережі Інтернет. База даних IMPACT створена A. Maas та співавторами у 2003 р. Проаналізовані дані 9205 пацієнтів у 8 рандомізованих контрольованих і 3 епідеміологічних дослідженнях. Вивчений вплив 26 показників на дані шкали наслідків Глазго (ШНГ) через 6 міс після ЧМТ за таким розподілом: смерть (ШНГ 1) або виживання (ШНГ 2–5), сприятливий (ШНГ 4–5) чи несприятливий (ШНГ 1–2) наслідок. Встановлені 10 найбільш інформативних критеріїв прогнозу, об'єднаних в 3 прогностичні моделі, які накладають одну на одну. Компонентами центральної моделі є вік, показники ШКГ і реакція зіниць. Розширена модель включає додатково наявність гіпоксії, артеріальної гіпотензії, характеристики КТ за шкалою Маршала та наявність епідуральної гематоми або травматичного субдурального крововиливу. Третя — лабораторна модель, крім показників розширеної моделі, доповнена даними про вміст глюкози й гемоглобіну в крові [9]. Через високу надійність зазначених показників у прогнозуванні наслідків ЧМТ вони визнані *референтними*, з якими можна порівнювати ефективність інших засобів прогнозування [16].

Проте, наведені критерії прогнозування мають обмеження, насамперед, низьку чутливість і специфічність при прогнозуванні наслідків дифузних аксональних пошкоджень, легкої ЧМТ, а також використання таких методів дослідження (КТ, МРТ), які є високовартісними і потребують часу для одержання й оцінки результатів. Тому виникає потреба у розробці чутливих і специфічних біохімічних маркерів, які б дозволили визначати характер інтракраніального пошкодження з метою вдосконалення лікувальних заходів і оцінки їх ефективності [17].

Молекулярні біомаркери — це біомолекули, що визначають в біологічних рідинах або уражених тканинах і надають діагностичну, прогностичну або терапевтичну інформацію [18]. За загальноприйнятим визначенням Biomarkers Definitions Working Group (2001), характеристикою біомаркера є можливість його об'єктивного визначення та оцінки як показника нормального біологічного чи патологічного процесу або відповіді на лікувальне втручання [19]. Біомаркери є об'єктивними критеріями тяжкості стану хвороби або травми [20]. На відміну від них, так звані «сурогатні маркери» відображають клінічні ефекти опосередковано, на підставі патофізіологічних, терапевтичних чи інших наукових кореляцій [19]. Біомаркери визначають за допомогою методів візуалізації (КТ, дифузно-тензорна МРТ, МР-спектроскопія) або лабораторних методів, наприклад, визначення вмісту рибонуклеїнової кислоти (РНК), метаболітів, ліпідів, пептидів, білків чи титру антитіл, що вивільняються з пошкоджених тканин [20].

«Ідеальний біомаркер» має бути молекулою, що легко й надійно визначається, рівень якої у сироватці тісно корелює з вираженістю біологічного чи патологічного процесу та/або ефективністю лікувального засобу [21]. При ЧМТ «ідеальний біомаркер» має бути біологічним субстратом, притаманним лише тканині ГМ, і надавати інформацію про механізми ушкодження. Цей критерій відрізняє біохімічні маркери від «сурогатних маркерів», які не характеризують механізм травми [19]. Інші автори вважають, що «ідеальний біомаркер ЧМТ» завжди виявляють при ушкодженні ГМ (чутливість), його немає за відсутності ЧМТ (специфічність), він надає прогностичну інформацію щодо чинників вторинного пошкодження ГМ, які впливають на наслідки травми. До них належать тяжкість ЧМТ, ішемічний чи травматичний характер пошкодження, рівень внутрішньочерепного тиску та стан гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) [22]. Таким чином, діагностичну точність біомаркера або поєднання біомаркерів кількісно описують за показниками чутливості й специфічності. Чутливість відображає частоту дійсно позитивних результатів або вірогідність позитивного тесту ідентифікувати стан, коли він є насправді наявним, тобто, не пропустити справжній діагноз. Специфічність визначає частоту дійсно негативних результатів або вірогідність негативного тесту точно ідентифікувати неуражених осіб і не встановлювати хибний діагноз [23].

Сьогодні є кілька успішних прикладів відкриття молекулярних біомаркерів, дослідження яких стало клінічним стандартом у діагностичному скринінгу при деяких хворобах, зокрема, інфаркті міокарда та окремих видах раку [24, 25]. Це стало поштовхом для інтенсивного пошуку біомаркерів при різних патологічних станах. Підставою для дослідження біомаркерів ЧМТ є те, що черепно-мозкові ушкодження спричиняють комплекс змін, що включають взаємодію багатьох молекулярних компонентів. За даними літератури, патогенез структурних змін і функціонального дефіциту після ЧМТ пов'язаний з кількома механізмами. Механічне пошкодження тканини у вигляді розривів, розтягнення та зсувної деформації (shearing) нейронів у момент виникнення травми вважають *первинним*. У подальшому

формується каскад нейрохімічних і нейрофізіологічних зрушень, що спричиняє ушкодження нервових клітин, за своїм масштабом він значно перевищує об'єм первинного пошкодження. Цей процес, який спричиняє *вторинне пошкодження* ГМ, відбувається за кількома напрямками, що включають запалення, оксидантний стрес, іонний дисбаланс, підвищення проникності судин, дисфункцію мітохондрій. Це зумовлює набряк ГМ, дифузне пошкодження аксонів, підвищення внутрішньочерепного тиску, порушення перфузії ГМ. Таке поєднання змін клітинних структур і фізіологічних процесів зумовлює посилену загибель нервових клітин шляхом ексайтотоксичності (некрозу) та апоптозу, збільшення об'єму пошкодження та виникнення функціонального дефіциту — неврологічних і функціональних наслідків травми [26–28]. За даними численних досліджень, такі патологічні процеси ідентифікують за наявності певних ключових білків, що синтезуються внаслідок каскадів внутрішньоклітинних змін або є продуктами деструкції інших макромолекул чи клітинних органел [21, 29, 30]. Такий підхід P. Vaagenes ще у 1986 р., на зорі становлення науки про біомаркери, назвав «хімічною біопсією» ГМ і зазначив, що він може стати в нагоді при прогнозуванні наслідків ЧМТ та визначенні обсягу допомоги потерпілому [31].

Іншим поштовхом до пошуків біомаркерів ЧМТ є обмеженість можливостей інтенсивної терапії, нейрохірургічної техніки та реабілітації потерпілих на сучасному етапі. P.M. Kochanek та співавтори [32] наводять дані літератури про те, що методи корекції внутрішньочерепної гіпертензії, зокрема, декомпресивна краніектомія, незважаючи на ефективне зниження внутрішньочерепного тиску, попередження вторинної ішемії ГМ та його вклинення, іноді не забезпечують кращі результати лікування й наслідки травми. Автори роблять висновок про доцільність визначення ключових молекулярних шляхів формування вторинного ушкодження ГМ, розробки новітніх методів лікування та необхідність дослідження біомаркерів ЧМТ з цією метою.

Проте, станом на 2013 р. US Food and Drug Administration (FDA) не ухвалила жодного дозволу на визначення біомаркерів для діагностики та прогнозування перебігу ЧМТ. Причиною може бути складність і недостатнє вивчення молекулярних механізмів відповіді нервової тканини на травматичне пошкодження. Це відображає надзвичайно складну, багатофакторну природу вторинного ураження ГМ при ЧМТ, що характеризується численними молекулярними шляхами та каскадами [22].

Підсумовуючи результати 49 статей з дослідження діагностичного значення біохімічних біомаркерів при ЧМТ у дітей, L. Papa та співавтори [33] сформулювали вимоги до біомаркерів ЧМТ. Біомаркер ЧМТ має:

– бути високо чутливим і специфічним при травмі ГМ;

– стратифікувати потерпілих за тяжкістю ушкодження;

– швидко з'являтися в доступних біологічних рідинах;

– надавати інформацію про механізм травми;

– мати добре визначені біокінетичні властивості;

– відображати перебіг захворювання й відповідь на лікування;

– забезпечувати можливість прогнозування функціональних наслідків травми.

В огляді літератури C.B. Jeter та співавтори [23] на підставі аналізу даних літератури і власного досвіду дійшли висновку, що клінічне застосування білкових біомаркерів може мати переваги. По-перше, визначення біомаркерів у периферійних тканинах, зокрема, крові, слині, сечі, є мінімально інвазивним і відносно недорогим методом. По-друге, певне значення рівня біомаркера може відображати наявність або відсутність ушкодження ГМ, і, таким чином, допомагати у прийнятті рішення про доцільність застосування методів нейровізуалізації. Це може бути важливим у віддалених районах або сільській місцевості, де немає необхідного для нейровізуалізації обладнання. Подібний підхід виправдний у дітей, у яких складно визначити показник за ШКГ, а проведення КТ, особливо повторне, небажане через променеве навантаження на ГМ, що розвивається. По-третє, якщо рівень біомаркера відображає тяжкість ушкодження ГМ, він може також об'єктивно свідчити про ефективність лікування, зокрема, застосування нових методів терапії ЧМТ, що вивчаються [23]. У педіатричній практиці визначення біомаркерів черепно-мозкових ушкоджень може забезпечити унікальні можливості в діагностиці насильницької ЧМТ, що не супроводжується вираженими клінічними ознаками [34], або клінічні прояви якої, особливо у немовлят, можуть бути сплутані з такими інших захворювань, зокрема. абдомінальної кольки чи гастроентериту [35].

Можливим недоліком визначення біохімічних біомаркерів може бути недооцінка ступеня пошкодження або змін їх вмісту, непропорційним вираженості неврологічної чи когнітивної дисфункції. Оскільки різні функціональні ділянки локалізовані в певних відділах ГМ, невеликі локальні пошкодження можуть спричиняти глибокі функціональні порушення без суттєвих змін рівня біомаркера. Наприклад, за локалізованого пошкодження ГМ у зоні Верніке при проникаючому пораненні можливі значні зміни сприйняття мови без збільшення чи зменшення концентрації біомаркера [23].

На думку P.M. Kochanek та співавторів [32], дослідження біомаркерів ЧМТ, проведені в останні 15 років, були в основному сфокусовані на двох напрямках: 1) вивчення «біомедіаторів» СМР з метою визначення компонентів каскаду вторинних ушкоджень ГМ і мішеней для потенційних методів лікування; 2) дослідження вивільнення структурних білків у СМР, сироватці крові, сечі з метою діагностики, моніторингу та прогнозування тяжкості ЧМТ. Методологічно F. Noorbakhsh та співавтори [36] відносять сучасні методи відкриття нових біомаркерів ЧМТ до двох основних підходів: «згори донизу» ("top-down") та «знизу догори» ("bottom-up"). У підході «згори донизу», який використовують частіше, в основу гіпотези покладені існуючі патогенетичні моделі захворювання та уявлення про молекулярні взаємодії. Обрані біомолекули згодом тестують як гіпотетичні біомаркери в експериментальних моделях та досліджуваних зразках біоматеріалів, отриманих у пацієнтів. І хоча цей метод вважають малопродуктивним, оскільки досліджують тільки відомі біологічні системи і можна

не виявити невідомі на сучасному етапі патогенетичні механізми, саме за його допомогою відкрита більшість існуючих сьогодні біомаркерів ЧМТ. У підході «знизу догори» застосовують високопродуктивні технології молекулярної біології та протеоміки, які визначають всі біомолекули (РНК чи білків) у даному типі клітин чи тканин. Далі досліджують, експресія яких генів є більша, ніж можна очікувати (у порівнянні з такою в неураженій тканині). Як наслідок, формують перелік генів чи білків, що можуть бути використані як біомаркери і потребують експериментальної перевірки. Проте, великі переліки, інколи в тисячі сполук, значно утруднюють інтерпретацію даних і визначення гіпотез. Єдиними біомаркерами ЧМТ, виявленими в такий спосіб, є AIMP1 (Aminoacyl tRNA synthetase complex interacting multifunctional protein 1), EMAPII, які спочатку визначені в тканині ГМ щурів з ЧМТ, а потім ідентифіковані в СМР і плазмі крові [37, 38].

Аналізуючи результати численних досліджень, J.D. Feala та співавтори [22] визначили 8 білків, які можливо використовувати як біомаркери ЧМТ (GFAP, S100B, UCH-L1, NSE, SPTAN1, MBP, MAPT, FABP). Ці протеїни відіграють різну роль у метаболізмі клітин, формуванні цитоскелету тощо. Хоча всі вони є специфічними білками ЦНС, мають мало спільного один з одним і часто не мають прямого відношення до відомих механізмів патогенезу ЧМТ [22].

S100B. Одним з найбільш досліджених білків, що є потенційними біомаркерами ЧМТ, є S100B. S100B — це кальцій-зв'язувальний білок з низькою молекулярною масою (9–13 kDa). Він широко представлений у цитоплазмі та ядрі гліальних клітин центральної (астроцити) і периферійної (нейролемоцити) нервової системи [39, 40], бере участь у регуляції кальцієвих токів [41]. B. Ondruschka та співавтори [42] наводять дані літератури, що, впливаючи на гомеостаз кальцію, S100B бере участь у таких внутрішньоклітинних функціях, як сигнальна трансдукція, регуляція активності ферментів, підтримка архітектоніки клітин [42]. S100B має нейропротекторні властивості. Зокрема, за умови депривації глюкози, він попереджає пошкодження мітохондрій і смерть клітин шляхом збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} [43]. Також виявлені нейротрофічні властивості білка S100B, зокрема, можливість стимулювати ріст нейритів і проліферацію астроцитів [44, 45]. S100B становить 1–1,5‰ у структурі усіх розчинних білків тканини ГМ, в нормі концентрація в СМР і сироватці крові становить 0,05 нг/л. Збільшення його рівня свідчить про ушкодження астроцитів середньої тяжкості та тяжке [40, 46].

В організмі 80–90% усієї кількості S100B локалізується у тканині ГМ. Також цей білок експресується в жировій тканині (в адипоцитах), хрящовій тканині (у хондроцитах) та шкірі (в меланоцитах) [47, 48].

За фізіологічних умов лише близько 1% цього білка секретується позаклітинно [49]. При порушенні ГЕБ S100B швидко виділяється в кров відростками астроцитів [41, 50], його рівень підвищується у сироватці крові, СМР (чи в обох середовищах одночасно) за різних пошкоджень і захворювань ГМ, в тому числі ЧМТ, інсульту, нейродегенеративних захворювань, астроцитоми, шванноми та метастатичних пухлин ГМ, зокрема, меланоми [40, 42, 50].

Тривалість напівжиття S100B відносно невелика, in vivo 30–90 хв [51], білок швидко метаболізується й виділяється нирками [21]. Рівень, що зберігається довше, відображає пошкодження, що триває, та загибель клітин [52], отже, може бути засобом моніторингу перебігу пошкодження [53]. Більшість дослідників вважають, що при ЧМТ за сприятливих наслідків (ШНГ 4–5 балів) рівень S100B у сироватці становить 0,3–1,6 мкг/л, за несприятливих (ШНГ 1–3 бали) — 1,1–4,9 мкг/л [54, 55].

У численних дослідженнях, у тому числі з великою кількістю хворих, встановлений зв'язок концентрації S100B у крові та СМР з об'ємом і тяжкістю ЧМТ, а також її наслідками [19, 21, 23, 41, 42, 46, 52–54, 56]. Таким чином, рівень цього білка має важливе діагностичне й прогностичне значення. Він може бути також корисним в оцінці результату лікування тяжкої ЧМТ [54].

За результатами обстеження 265 потерпілих з черепно-мозковими ушкодженнями різної тяжкості, від легких до тяжких, E.C. Thelin та співавтори [56] довели, що зв'язок наслідків травми та рівня S100B, і, відповідно, прогностичне значення показника більш надійний, ніж значення таких показників, як вік, реакція зіниць, ШКГ і дані КТ. Найбільшу прогностичну цінність має визначення рівня S100B у строки від 6 до 48 год від моменту пошкодження, оскільки більш ранні показники можуть відображати наявність екстракраніальної травми. A. Goyal та співавтори [52] показали, що збільшення концентрації S100B у сироватці крові, а також СМР у потерпілих при ЧМТ є достовірним маркером травматичного ушкодження ГМ і предиктором наслідків, що виникнуть через 6 міс після травми, визначених за ШКГ і Disability Rating Score.

J.J. Bazarian та співавтори [57] показали, що підвищення рівня S100B у сироватці крові потерпілих за легкої ЧМТ (13–15 балів за ШКГ) дозволяє передбачити патологічні зміни за даними КТ, такі як забій, внутрішньошлуночковий крововилив, субдуральний чи субарахноїдальний крововилив, набряк ГМ. Оскільки чутливість методу становила 86%, автори дійшли висновку, що скринінгове визначення рівня S100B дозволяє уникнути проведення невиправданої КТ у більшості потерпілих за легкої ЧМТ [57]. Ці результати підтверджені даними інших дослідників, які показали, що рівень S100B відображає наявність таких змін за даними КТ, як зміщення серединних структур, субарахноїдальний крововилив, утворення гіподенсивного вогнища, і корелює з об'ємом забою ГМ і збільшенням об'єму внутрішньочерепних гематом [58, 59]. У дослідженні за участю 1309 потерпілих з легкою ЧМТ доведено, що рівень S100B у сироватці понад 0,1 нг/л дозволяє передбачити зміни за даними КТ. Чутливість методу 99% [60]. В іншому дослідженні підтверджено діагностичне значення цієї концентрації S100B як предиктора інтракраніальних змін з чутливістю 95% [61]. За відсутності ознак інтракраніального пошкодження за даними КТ у потерпілих за легкої ЧМТ (ШКГ 13–15 балів) все одно спостерігали негайне підвищення рівня S100B у сироватці після травми з подальшим його зниженням [17]. Узагальнюючи результати 6 проспективних клінічних досліджень за

участю понад 2000 потерпілих з легкою ЧМТ, J. Unden, B. Rommer [62] встановили, що чутливість методу щодо ідентифікації черепно-мозкових ушкоджень становила 98,2%.

Предметом дискусії є можливі обмеження визначення вмісту S100B як біомаркера ЧМТ. По-перше, через значну величину молекули S100B її перехід через інтактний ГЕБ неможливий, тому кореляція між концентрацією білка у сироватці крові та СМР слабка. Звідси припущення, що концентрація S100B у сироватці відображає більшою мірою не об'єм і тяжкість травми, а ступінь порушення ГЕБ [23, 52]. По-друге, експресія S100B в периферійних тканинах може зумовлювати підвищення його рівня при екстракраніальних ушкодженнях, зокрема, переломі кісток, опіках, пошкодженні м'язів [63, 64]. Це зумовлює низьку специфічність визначення рівня S100B за високої чутливості методу [17, 65]. Отже, неможливо діагностувати легку ЧМТ за наявності скелетної травми [66]. Концентрація S100B у сироватці може збільшуватися після фізичного навантаження, наприклад, плавання або бігу, за відсутності будь-якого нейронального пошкодження [67].

Незважаючи на зазначені обмеження, S100B зберігає потенціал біомаркера ЧМТ, його широко застосовують у багатьох доклінічних і клінічних дослідженнях [19]. Сьогодні визначення рівня S100B у сироватці застосовують у 17 європейських та азійських країнах як скринінговий метод перед виконанням КТ [57].

GFAP. Гліальний фібрилярний кислий білок (glial fibrillary acidic protein — GFAP), що експресується в кількох типах клітин ЦНС, переважно в астроцитах, є проміжним білком філаментів цитоскелету, функцією якого є підтримка форми й механічної міцності клітин [68]. Його важливою характеристикою є те, що цей протеїн не виявляють поза межами ЦНС [69]. Лише відносно нещодавно він привернув до себе увагу як потенційний біомаркер ЧМТ, коли стало зрозуміло, що GFAP є не менш, а інколи й більш багатонадійним маркером черепно-мозкових ушкоджень, ніж S100B [19]. Механізм підвищення рівня GFAP у периферійній крові не розкритий. Можливо, в його основі лежить активація астроцитів або їх пошкодження, зокрема, внаслідок травми. Тим не менше, поява GFAP у периферійній крові та кореляція його рівня у сироватці з тяжкістю ушкодження зумовлюють діагностичний потенціал цього білка [68]. Зокрема, концентрація GFAP у крові понад 1,5 нг/мл є предиктором смерті хворого (чутливість 85%, специфічність 52%) або несприятливого наслідку ЧМТ через 6 міс після травми (чутливість 80%, специфічність 59%) [70]. Дуже важливо, що рівень GFAP у сироватці не змінюється у потерпілих при політравмі без ЧМТ, що свідчить про високі диференційнодіагностичні можливості цього показника [71].

У дослідженні за участю 114 хворих [71] доведено, що різниця рівня GFAP дозволяє, крім прогнозування летального кінця, виділяти пацієнтів за наслідками ЧМТ, ознаками тяжкості внутрішньочерепного ушкодження за шкалою Marshall, а також групи хворих, у яких: внутрішньочерепний тиск вище або нижче 25 мм рт.ст.; церебральний перфузійний тиск вище або нижче 60 мм рт.ст.; середній артеріальний тиск вище або нижче 60 мм рт.ст.

Діагностичне й прогностичне значення GFAP за легкої ЧМТ недостатньо досліджене. При вивченні можливостей застосування GFAP як біомаркера ЧМТ встановлено, що за рівнем цього білка у сироватці крові, визначеним через 24 год після травми, можливо відрізнити легку ЧМТ від ЧМТ середньої тяжкості та тяжкої. Цей рівень значно вищий за наявності структурних змін за даними КТ, зокрема, при субдуральній гематомі, субарахноїдальному крововиливі та забою ГМ. Множинні ураження характеризуються подальшим збільшенням концентрації GFAP. Також підвищення рівня цього білка відповідає несприятливим наслідкам ЧМТ через 6 міс після травми [68]. У дослідженні за участю 108 потерпілих з ЧМТ відзначене, що концентрація GFAP та продуктів його розпаду у сироватці крові підвищується за ЧМТ легкої та середньої тяжкості на відміну від такої у здорових осіб [72].

NSE. Нейронспецифічна енолаза (neuron-specific enolase — NSE) — розчинний цитоплазматичний білок, що є специфічною формою гліколітичного ферменту енолази, локалізується в інтра- та екстракраніальних нейронах, а також периферійних нейроендокринних клітинах з невстановленою функцією [73]. Сімейство білків-енолаз включає три ізоформи — α, β і γ, які експресуються в різних тканинах і можуть утворювати 5 димерів — ізозимів гліколітичного ферменту енолази, що бере участь у регуляції внутрішньоклітинного рівня хлоридів [23, 74]. При цьому, гомодимер γ-γ (NSE) характерний для нервової тканини, локалізується в тілах і аксонах нейронів, становить майже 1/50 об'єму ГМ [75]. Таким чином, NSE є одним з основних білків нейронів, не міститься, як вважали раніше, у клітинах глії [76].

Як свідчить назва білка, первинно його вважали виключно нейронспецифічним, проте, у нещодавно проведених дослідженнях відзначено його експресію в нейроендокринних клітинах, олігодендроцитах, тромбоцитах та еритроцитах. Підвищення рівня NSE у сироватці спостерігають не тільки при травматичному ушкодженні нейронів, а й за дрібноклітинного раку легень, нейроендокринних пухлин сечового міхура, нейробластомі, геморагічному шоку, ішемії органів і реперфузії у тварин, а також при ішемічному інсульті [23, 77]. Присутність NSE у клітинах крові змусила висловити сумнів щодо доцільності застосування його як біомаркера через можливість крос-контамінації під час дослідження зразків крові [78].

Тим не менше, було доведено, що концентрація NSE є чітким маркером пошкодження аксонів, збільшується у сироватці через 2 год при експериментальній ЧМТ у щурів [79] і через 1,5 год — при ЧМТ у людини [80]. Причиною цього є ушкодження структури клітин, вивільнення NSE у позаклітинний простір, СМР з подальшим рухом через субарахноїдальний простір до вен ГМ і, далі, до кровотоку. Швидкість такого руху значною мірою визначається об'ємом пошкодження нервової тканини [81]. Період напівжиття NSE у сироватці становить 24 год, що дозволяє застосовувати його як маркер ЧМТ протягом 6 год після травми [23]. У нормі концентрація NSE у сироватці не перевищує 12,5 нг/мл, її підвищення більш ніж до 21,7 нг/мл є

чітким показником летальності (чутливість 85%) та несприятливих наслідків травми (чутливість 80%). Проте, при оцінці зв'язку рівня NSE з частково нейропсихологічних наслідків ЧМТ було відзначено низьку чутливість (55%) і специфічність (77,8%) показника. Те ж саме стосується прогнозування внутрішньочерепних ушкоджень (чутливість 77%, специфічність 52%) [82]. За легкої ЧМТ рівень NSE є високоспецифічним показником, проте, нечутливим у визначенні об'єму ушкодження [17]. За поєднаної травми рівень NSE підвищується як за наявності, так і відсутності ЧМТ, що обмежує діагностику внутрішньочерепних пошкоджень [77]. Інші дослідники наголошують на суперечливості результатів дослідження зв'язку рівня NSE з об'ємом та наслідками ЧМТ [17, 77, 83, 84]. Проте, спільна оцінка вмісту NSE та S100B може бути корисною для прогнозування наслідків черепно-мозкових ушкоджень [34, 84].

UCH-L1. Убіквітинова карбокситермінальна гідролаза L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 — UCH-L1) — нейрон-специфічний білок, міститься у цитоплазмі нейронів [85]. Він становить 1–2% об'єму розчинних білків ГМ, експресується, крім нейронів, лише в деяких нейроендокринних клітинах. UCH-L1 — невелика (молекулярна маса близько 25 kDa) цистеїнова протеаза, що гідролізує С-кінцевий зв'язок між убіквітином та дрібними або розгорнутими поліпептидами [86]. Таким чином, UCH-L1 бере участь у додаванні/від'єднанні убіквітину до білків, призначених для метаболізації АТФ-залежним шляхом [87]. Мутації гена UCH-L1 спостерігають при хворобі Паркінсона та інших нейродегенеративних захворюваннях, а сам білок запропонований як можливий біомаркер ЧМТ [86].

Перспективність застосування UCH-L1 як біомаркера тяжкої ЧМТ досліджена в експерименті на щурах, зокрема, на моделі контрольованого ушкодження кори ГМ. Значне збільшення концентрації білка в плазмі крові спостерігали від 2-ї години до кінця 1-ї доби після травми, максимальне — на 12-й годині. Аналогічним було збільшення концентрації UCH-L1 у СМР щурів [88].

При дослідженні в клініці встановлено, що концентрація UCH-L1 значно збільшується в СМР за тяжкої ЧМТ, ступінь цього збільшення корелює з рівнем летальності, частотою посттравматичних ускладнень і наслідками травми через 6 міс після виписування пацієнтів [89]. За легкої ЧМТ за рівнем у сироватці UCH-L1 відрізняють потерпілих від здорових осіб, пацієнтів з ЧМТ та рівнем свідомості у 15 балів (за ШКГ) від здорових осіб, пацієнтів з ознаками внутрішньочерепних ушкоджень за даними КТ від тих, у яких таких ушкоджень немає [90].

Крім тяжкості травматичного ушкодження ЦНС, рівень UCH-L1 у плазмі крові відображає ступінь проникності ГЕБ [88]. При ЧМТ UCH-L1 швидко реагує на порушення проникності ГЕБ, з'являється у плазмі вже через 5 хв після травми, його рівень корелює як з ступенем проникності ГЕБ, так і з тяжкістю пошкодження [91].

Дослідження GFAP та UCH-L1 як біомаркерів ЧМТ обґрунтували можливість диференційної діагностики основних видів пошкодження ГМ, вогнищевих і дифузних. Цьому було присвячено роботу S. Mondello та співавт. (2012) [92]. У пацієнтів з тяжкою ЧМТ вивчали гліально-нейрональне відношення (ГНВ), що є відношенням концентрації GFAP як показника переважно вогнищевого ураження до концентрації UCH-L1, що відображає переважно дифузну травму. Це дослідження основане на спостереженнях, що різні типи клітин ГМ по-різному реагують на пошкодження та беруть неоднакову участь у перебігу різних видів травматичного пошкодження ГМ. Зокрема, нейрони більш чутливі, ніж астроцити, до первинного та вторинного ушкодження [46]. Травма прискорення-уповільнення, що зумовлює в основному дифузне пошкодження, так само, як і ішемія ГМ, спричиняє первинне порушення мембран нейронів, зміни іонного балансу, швидку деградацію цитоскелету нейронів та клітинних органел [27]. З іншого боку, масивне вогнищеве пошкодження зумовлює поширену загибель гліальних клітин. ГНВ достовірно збільшувалося у потерпілих за вогнищевого ураження ГМ (ГНВ>1) у порівнянні з таким за дифузної травми (ГНВ<1), що відображало вид пошкодження, незалежно від віку, статі, показника ШКГ і механізму травми [92].

MBP. Основний білок мієліну (myelin basic protein — MBP) — головний компонент мієліну, що продукується олігодендроцитами. У нормі його концентрація у сироватці надзвичайно низька, як правило, не перевищує 0,3 нг/мл. Вважають, що визначення вмісту MBP у СМР інформативне за патологічних станів, що супроводжуються демієлінізацією [23]. При ЧМТ рівень MBP у сироватці крові та СМР значно підвищується, що свідчить про специфічність такої діагностики, проте, обмежену її чутливість [83]. Причиною вивільнення MBP у СМР і кров є розтягнення й розриви білої речовини ГМ за дифузного ушкодження аксонів, з збереженням підвищеної концентрації білка у цих рідинах протягом 2 тиж після травми [93]. Доведено, що вивільнення MBP провокує відкриття ГЕБ, що сприяє як його подальшому виходу в периферійну кров, так і виходу інших біомаркерів ЧМТ [94]. За даними досліджень прогностичного значення MBP, проведених при ЧМТ у дітей, встановлено кореляцію його підвищеного рівня з гіршими наслідками травми. Це дозволяє прогнозувати наслідки ЧМТ за рівнем MBP у сироватці [34, 84]. Хоча такі дослідження не проводили за легкої ЧМТ, C.B. Jeter та співавтори [23] висловлюють припущення, що здатність MBP відкривати ГЕБ забезпечує можливість діагностики легкої ЧМТ, що супроводжується пошкодженням аксонів.

αII-SBDP. Іншим можливим біомаркером ЧМТ є продукти розпаду αII-спектрину (αII-spectrin break down products — SBDP). Однією з ланок патогенезу ЧМТ є посилене розщеплення клітинних білків шляхом активації певних протеолітичних ферментів. αII-спектрин є основним структурним компонентом цитоскелету аксонів. Під час загибелі клітини шляхом некрозу та апоптозу цей білок є також головним субстратом таких цистеїнових протеаз, що руйнують цитоскелет, як відповідно кальпаїн та каспази [95]. Кальпаїн розщеплює молекули αII-спектрину з утворенням продуктів з молекулярною масою 150 kDa (SBDP 150) та 145 kDa (SBDP 145), а активована каспаза-3 — з утворенням проміжного

продукту з молекулярною масою 150 kDa (SBDP 150i) та основного продукту розщеплення з молекулярною масою 120 kDa (SBDP 120) [96, 97].

На моделі ЧМТ у щурів показано, що SBDP 150 з'являється в корі ГМ та СМР протягом 1 доби після травми, а в плазмі крові — вже через 5 хв. Вивільнення SBDP 150 чітко корелювало з об'ємом пошкодженої тканини ГМ [91]. При ЧМТ у потерпілих спостерігали значне підвищення рівня SBDP у сироватці крові — за тяжкої ЧМТ та середньої тяжкості і незначне — за легкої ЧМТ [98]. Результати інших дослідників у цілому співпадали з даними літератури [99–102].

Tau. Ферменти, що розщеплюють білки цитоскелета під час загибелі клітин, зумовлюють фрагментацію асоційованого з мікротрубочками білка tau (microtubule-associated protein tau) з утворенням продуктів з певною молекулярною масою, що можуть бути використані як маркери ушкодження нейронів. F.H. Kobeissy та співавтори [21], S.I. Svetlov та співавтори [19] наводять дані, що при активації протеази кальпаїну під час переважно некротичної смерті клітин утворюються продукти розпаду tau, зокрема, з молекулярною масою 17 kDa, а при активації каспаз під час апоптозу — продукти з молекулярною масою 45 kDa. Під час експериментального дослідження на щурах встановлено, що за ЧМТ, відтвореної на моделі контрольованого ушкодження кори ГМ, відбувається суттєве підвищення рівня tau-похідних продуктів через 6 год після травми з зниженням у подальшому. Результати дослідження свідчать, що ця молекула може бути надійним біомаркером ЧМТ як щодо характеристики тяжкості пошкодження нейронів, так і оцінки ефективності можливої нейропротективної терапії [103]. Безумовно, необхідне проведення відповідних досліджень у клініці.

H-FABP. Як рідкісний маркер ЧМТ досліджений heart-fatty acid binding protein (H-FABP) — невелика внутрішньоклітинна білкова молекула, задіяна в цитозольному транспорті гідрофобних лігандів, зокрема, жирних кислот [104]. Цей білок локалізований у серці й ГМ, тому його пропонують застосовувати як маркер пошкодження цих органів [105]. Збільшення концентрації у плазмі H-FABP та S100B в перші 48 год після травми є однаково інформативними предикторами смерті й інвалідизації потерпілих через 3 міс після ЧМТ [104].

Окремої уваги заслуговує визначення біомаркерів ЧМТ як доповнення до існуючих методів прогнозування наслідків травматичного пошкодження ГМ. У дослідженні T.-Y.M. Lo та співавторів [7] показано, що визначення показників ШКГ і рівня інтерлейкіну-8 у 1-шу добу після травми значно поліпшує точність прогнозування несприятливого наслідку, ніж кожне дослідження окремо. Чутливість і специфічність такого тесту збільшилася відповідно від 75 до 100 і 96%. Проте, такі повідомлення, зокрема, присвячені збільшенню прогностичних можливостей калькулятора IMPACT шляхом додаткового визначення вмісту GFAP, UCH-L1 і продуктів розпаду αII-спектрину (SBDP 145) поодинокі [5].

Сьогодні не існує засобів прогнозування вторинного пошкодження ГМ при ЧМТ [106]. Перспективними в цьому сенсі є результати дослідження зв'язку між рівнем S100B, NSE і GFAP у сироватці та вираженістю гіпоксії ГМ за даними визначення парціального тиску кисню у тканині ГМ (PbO_2). Збільшення концентрації цих біомаркерів корелювало з частотою епізодів помірної або тяжкої гіпоксії ГМ, передуючи появі клінічних проявів. Ці дані свідчать, що розвиток церебральної гіпоксії після тяжкої ЧМТ відображає тяжкість ураження клітин і може бути визначене (спрогнозоване) за результатами дослідження сироватки крові [106].

G. Hergenroeder та співавтори [107] дослідили рівень у сироватці потенційних біомаркерів ЧМТ амілоїда А, С-реактивного протеїну та ретинол-зв'язувального білка (RBP4). Встановлено, що зміни концентрації RBP4, визначеної через 24–36 год після травми, дозволяють прогнозувати подальше підвищення внутрішньочерепного тиску з чутливістю 86%, специфічністю 88% [107]. Внутрішньочерепна гіпертензія є суттєвим фактором ризику виникнення вторинного ураження ГМ при ЧМТ, що значною мірою визначає рівень летальності й інвалідизації [108].

За даними J.J. Egea-Guerrero та співавторів [41], збільшення концентрації S100B у сироватці через 24 год після травми понад 0,372 мкг/л є надійним предиктором смерті ГМ, незалежно від глибини коми і наявності двобічного фіксованого мідріазу, виявлених під час госпіталізації.

За даними судово-медичного дослідження рівня S100B і NSE у сироватці, а також концентрації NSE у СМР у померлих, ці показники значно більші, якщо причиною летального виходу є ЧМТ, ніж за інших причин смерті, отже, визначення цих біомаркерів є цінним засобом діагностики за наявності припущення про ЧМТ або необхідності диференційної діагностики причини смерті. Крім того, визначення концентрації S100B у сироватці дозволяє встановити тривалість періоду від моменту травми до смерті потерпілого [42].

Зважаючи на різні властивості окремих біомаркерів ЧМТ, відображення ними різних ланок її патогенезу, а також різні строки їх ефективного визначення, тобто, наявність «діагностичного вікна» (так, ефективність визначення вмісту RBP4 як біомаркера ЧМТ значно менша за межами діагностичного вікна 24–36 год), доцільним може бути застосування кількох біомаркерів одночасно [107]. Зокрема, поєднане визначення вмісту S100B і apoA-I дозволяє підвищити ефективність біохімічної діагностики легкої ЧМТ у порівнянні з такою при визначенні вмісту кожного біомаркера окремо. Точність діагностики зумовлена також тим, що рівень apoA-I не залежить від наявності екстракраніальних ушкоджень (травми м'яких тканин, переломів кісток, пошкодження внутрішніх органів), у той час як концентрація S100B, крім ЧМТ, реагує на наявність скелетної травми [57]. При дослідженні трьох біомаркерів — UCH-L1, SBDP і GFAP у військовослужбовців-підривників, які зазнають неодноразового впливу вибухових хвиль, встановлено, що зміни цього комплексу точно відображають виникнення у них когнітивного дефіциту [109]. Ці дані мають серйозне експериментальне підґрунтя. Так, на моделі проникаючого ушкодження ГМ у щурів було показано, що рівень SBDP, UCH-L1 і GFAP у корі, крові та СМР підвищується у порівнянні з таким у контролі пропорційно об'єму пошкодженої речовини ГМ [91].

Таким чином, аналіз даних літератури підтвердив перспективність дослідження біохімічних біомаркерів ЧМТ як засобів прогнозування наслідків пошкодження ГМ. Визначення їх рівня дозволить, не полишаючи існуючі інструменти прогнозу, суттєво їх доповнити для значного підвищення ефективності діагностики. Слід зазначити, що сьогодні не існує сполук, які б відповідали усім чи більшості з вимог до «ідеального» біомаркера ЧМТ. Деякі з них мають низьку чутливість і специфічність (NSE) або високу чутливість та низьку специфічність (S100B); GFAP є високоспецифічним маркером ЧМТ з потенційною здатністю прогнозувати наслідки тяжкої травми, хоча його можливості за легкої ЧМТ або помірної тяжкості не з'ясовані. Крім того, рівень GFAP відображає в основному наявність та об'єм вогнищевого ураження, у той час як інші молекули краще відображають вираженість дифузного пошкодження (UCH-L1, SBDP). На нашу думку, діагностичне і прогностичне значення в клінічних умовах може мати поєднане використання біомаркерів, в яких властивості деяких сполук можуть доповнювати обмеження або недоліки інших. В англомовній літературі такі поєднання названі "biomarker signatures", тобто, "прописи біомаркерів", вони можуть включати S100B, UCH-L1, GFAP, NSE і SBDP.

Список літератури

1. Лехан В.М. Особливості епідеміології черепно-мозкової травми в Україні / В.М. Лехан, А.П. Гук // Україна. Здоров'я нації. — 2010. — №2. — С.7–14.
2. Glucocorticoids aggravate retrograde memory deficiency associated with traumatic brain injury in rats / X. Chen, K.L. Zhang, S.Y. Yang, J.F. Dong, J.N. Zhang // J. Neurotrauma. — 2009. — V.26, N2. — P.253–260.
3. Langlois I. Traumatic brain injury in the United States: Emergency department visits, hospitalizations, and deaths / I. Langlois, W. Rutland-Brown, K. Thomas. — Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention, 2006. — 74 p.
4. Motor and cognitive function evaluation following experimental traumatic brain injury / S.T. Fujimoto, L. Longhi, K.E. Saatman, V. Conte, N. Stocchetti, T.K. McIntosh // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2004. — V.28, N4. — P.365–378.
5. Brain injury biomarkers may improve the predictive power of the IMPACT outcome calculator / E. Czeiter, S. Mondello, N. Kovacs, J. Sandor, A. Gabrielli, K. Schmid, F. Tortella, K.K. Wang, R.L. Hayes, P. Barzo, E. Ezer, T. Doczi, A. Buki // J. Neurotrauma. — 2012. — V.29, N9. — P.1770–1778.
6. Multivariate outcome prediction in traumatic brain injury with focus on laboratory values / D.W. Nelson, A. Rudehill, R.M. MacCallum, A. Holst, M. Wanecek, E. Weitzberg, B.M. Bellander // J. Neurotrauma. — 2012. — V.29, N17. — P.2613–2624.
7. Lo T.M. Combining coma score and serum biomarker levels to predict unfavorable outcome following childhood brain trauma / T.M. Lo, P.A. Jones, R.A. Minns // J. Neurotrauma. — 2012. — V.29. — P.2139–2145.
8. Predicting outcome after traumatic brain injury: Practical prognostic models based on large cohort of international patients / P. Perel, M. Arango, T. Clayton, P. Edwards, E. Komolafe, S. Poccock, I. Roberts, H. Shakur, E. Steyerberg, S. Yutthakasemsunt // Br. Med. J. — 2008. — V.336, N 7641. — P.425–429.
9. Predicting outcome after traumatic brain injury: Development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics / E.W. Steyerberg, N. Mushkudiani, P. Perel, I. Butcher, J. Lu, G.S. McHugh, G.D. Murray, A. Marmarou, I. Roberts, J.D. Habbema, A.I. Maas // PLoS Med. — 2008. — V.5, N8. — e165.
10. Rowley G. Reliability and accuracy of the Glasgow Coma Scale with experienced and inexperienced users / G. Rowley, K. Fielding // Lancet. — 1991. — V.337. — P.535–538.
11. The predictive value of field versus arrival Glasgow Coma Scale score and TRISS calculations in moderate to severe traumatic brain injury / D.P. Davis, J.A. Serrano, G.M. Vilke, M.J. Sise, F. Kennedy, A.B. Eastman, T. Velky, D.B. Hoyt // J. Trauma. — 2006. — V.60, N5. — P.985–990.
12. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies / K.E. Saatman, A.C. Duhaime, R. Bullock, A.I. Maas, A. Valadka, G.T. Manley // J. Neurotrauma. — 2008. — V.25, N7. — P.719–738.
13. A systematic review finds methodological improvements necessary for prognostic models in determining traumatic brain injury outcomes / N.A. Mushkudiani, C.W. Hukkelhoven, A.V. Hernandez, G.D. Murray, S.C. Choi, A.I. Maas, E.W. Steyerberg // J. Clin. Epidemiol. — 2008. — V.61, N4. — P.331–343.
14. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography / L.F. Marshall, S.B. Marshall, M.R. Klauber, M. Van Berkum Clark, H. Eisenberg, J.A. Jane, T.G. Luerssen, A. Marmarou, M.A. Foulkes // J. Neurotrauma. — 1992. — V.9, suppl.1. — P.287–292.
15. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors / A.I. Maas, C.W. Hukkelhoven, L.F. Marshall, E.W. Steyerberg // Neurosurgery. — 2005. — V.57. — P.1173–1182.
16. Statistical approaches to the univariate prognostic analysis of the IMPACT database on traumatic brain injury / G.S. McHugh, I. Butcher, E.W. Steyerberg, J. Lu, N. Mushkudiani, A. Marmarou, A.I. Maas, G.D. Murray // J. Neurotrauma. — 2007. — V.24, N2. — P.251–258.
17. Ingebrigtsen T. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury / T. Ingebrigtsen, B. Romner // Rest. Neurol. Neurosci. — 2003. — V.21. — P.171–176.
18. Biomarkers for the diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury / P.K. Dash, J. Zhao, G. Hergenroeder, A.N. Moore // Neurotherapeutics. — 2010. — V.7. — P.100–114.
19. Biomarkers of blast-induced neurotrauma: Profiling molecular and cellular mechanisms of blast brain injury / S.I. Svetlov, S.F. Larner, D.R. Kirk, J. Atkinson, R.L. Hayes, K.K. Wang // J. Neurotrauma. — 2009. — V.26, N6. — P.913–921.
20. Proceedings of the military mTBI Diagnostics Workshop (St. Pete Beach, Aug. 2010) / D.W. Marion, K.C. Curley, K. Schwab, R.R. Hicks // J. Neurotrauma. — 2011. — V.28. — P.517–526.
21. Neuroproteomics and systems biology-based discovery of protein biomarkers for traumatic brain injury and clinical validation / F.H. Kobeissy, S. Sadasivan, M.W. Oli, G. Robinson, S.F. Larner, Z. Zhang, R.L. Hayes, K.K. Wang KK. // Proteomics Clin. Appl. — 2008. — V.2, N10–11. — P.1467–1483.
22. Systems biology approaches for discovering biomarkers fortraumatic brain injury / J.D. Feala, M.D. Abdul Hameed, C. Yu, B. Dutta, X. Yu, K. Schmid, J. Dave, F. Tortella, J. Reifman // J. Neurotrauma. — 2013. — V.30, N13. — P.1101–1116.
23. 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. — V.30, N8. — P.657–670.
24. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: Results from a randomized trial / D.A. Morrow, C.P. Cannon, N. Rifai, M.J. Frey, R. Vicari, N. Lakkis, D.H. Robertson, D.A. Hille, P.T. DeLucca, P.M. DiBattiste, L.A. Demopoulos, W.S. Weintraub, E. Braunwald // J.A.M.A. — 2001. — V.286, N19. — P.2405–2412.
25. Kulasingam V. Strategies for discovering novel cancer biomarkers through utilization of emerging technologies / V. Kulasingam, E.P. Diamandis // Nat. Clin. Pract. Oncol. — 2008. — V.5. — P.588–599.
26. Neuroprotective effects of resveratrol against traumatic brain injury in immature rats / U. Sonmez, A. Sonmez, G. Erbil, I. Tekmen, B. Baykara // Neurosci. Let. — 2007. — V.420, N2. — P.133–137.
27. Bramlett H.M. Pathophysiology of cerebral ischemia and

brain trauma: Similarities and differences / H.M. Bramlett, W.D. Dietrich // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2004. — V.24. — P.133–150.
28. Leker R.R. Cerebral ischemia and trauma — different etiologies yet similar mechanisms: Neuroprotective opportunities / R.R. Leker, E. Shohami // Brain Res. Rev. — 2002. — V.39. — P.55–73.
29. Proteomic biomarkers for blast neurotrauma: Targeting cerebral edema, inflammation, and neuronal death cascades / D.V. Agoston, A. Gyorgy, O. Eidelman, H.B. Pollard // J. Neurotrauma. — 2009. — V.26. — P.901–911.
30. Application of proteomics technology to the field of neurotrauma / N. Denslow, M.E. Michel, M.D. Temple, C.Y. Hsu, K. Saatman, R.L. Hayes // J. Neurotrauma. — 2003. — V.20, N5. — P.401–407.
31. Vaagenes P. Effects of therapeutic hypothermia on activity of some enzymes in cerebrospinal fluid of patients with anoxic-ischemic brain injury / P. Vaagenes // Clin. Chem. — 1986. — V.32. — P.1336–1340.
32. The potential for bio-mediators and biomarkers in pediatric traumatic brain injury and neurocritical care / P.M. Kochanek, R.P. Berger, E.L. Vink, A.K. Au, H. Bayır, M.J. Bell, C.E. Dixon, R.S. Clark // Front. Neurol. — 2013. — V.4. — Article 40.
33. Systematic review of clinical research on biomarkers for pediatric traumatic brain injury / L. Papa, M.M. Ramia, J.M. Kelly, S.S. Burks, A. Pawlowicz, R.P. Berger // J. Neurotrauma. — 2013. — V.30, N5. — P.324–338.
34. Identification of brain injury in well-appearing infants using serum and cerebrospinal markers: a possible screening tool / R.P. Berger, T. Dulani, P.D. Adelson, J.M. Leventhal, R. Richichi, P.M. Kochanek // Pediatrics. — 2006. — V.117, N2. — P.325–332.
35. Analysis of missed cases of abusive head trauma / C. Jenny, K.P. Hymel, A. Ritzen, S.E. Reinert, T.C. Hay // J.A.M.A. — 1999. — V.281, N7. — P.621–626.
36. Noorbakhsh F. Deciphering complex mechanisms in neurodegenerative diseases: the advent of systems biology / F. Noorbakhsh, C.M. Overall, C. Power // Trends Neurosci. — 2009. — V.32. — P.88–100.
37. Detection of protein biomarkers using high-through put immunoblotting following focal ischemic or penetrating ballistic-like brain injuries in rats / C. Yao, A.J. Williams, A.K. Ottens, X.C. May Lu, R. Chen, K.K. Wang, R.L. Hayes, F.C. Tortella, J.R. Dave // Brain Inj. — 2008. — V.22, N10. — P.723–732.
38. P43/pro-EMAPII: a potential biomarker for discriminating traumatic versus ischemic brain injury / C. Yao, A.J. Williams, A.K. Ottens, X.C. Lu, M.C. Liu, R.L. Hayes, K.K. Wang, F.C. Tortella, J.R. Dave // J. Neurotrauma. — 2009. — V.26. — P.1295–1305.
39. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins / R. Donato // Microsc. Res. Tech. — 2003. — V.60. — P.540–551.
40. S100B in brain damage and neurodegeneration / M. Rothermundt, M. Peters, J. H. Prehn, V. Arolt // Microsc. Res. Tech. — 2003. — V.60. — P.614–632.
41. S100B Protein may detect brain death development after severe traumatic brain injury / J.J. Egea-Guerrero, F. Murillo-Cabezas, E. Gordillo-Escobar, A. Rodríguez-Rodríguez, J. Enamorado-Enamorado, J. Revuelto-Rey, M. Pacheco-Sánchez, A. León-Justel, J.M. Domínguez-Roldán, A. Vilches-Arenas // J. Neurotrauma. — 2013. — V.30, N20. — P.1762–1769.
42. S100B and NSE as useful postmortem biochemical markers of traumatic brain injury in autopsy cases / B. Ondruschka, D. Pohlers, G. Sommer, K. Schober, D. Teupser, H. Franke, J. Dressler // J. Neurotrauma. — 2013. — V.30, N22. — P.1862–1871.
43. Barger S.W. S100 beta protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation / S.W. Barger, L.J. Van Eldik, M.P. Mattson // Brain Res. — 1995. — V.677. — P.167–170.
44. Chen Y. Astrocytes and brain injury / Y. Chen, R.A. Swanson // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2003. — V.23. — P.137–139.
45. Donato R. S100B protein in the nervous system and cardiovascular apparatus in normal and pathological conditions / R. Donato, C.W. Heizmann // Cardiovasc. Psychiat. Neurol. — 2010. — V.92. — P.87–92.
46. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children / R.P. Berger, M.C. Pierce, S.R. Wisniewski, P.D. Adelson, R.S.Clark, R.A. Ruppel, P.M. Kochanek // Pediatrics. — 2002. — V.109, N2. — E31.
47. Sen J. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? / J. Sen, A. Belli // J. Neurosci. Res. — 2007. — V.15. — P.1373–1380.
48. Michetti F. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine / F. Michetti, D. Gazzolo // Clin. Chem. — 2002. — V.48. — P.2097–2104.
49. Goncalves C.A. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury / C.A. Goncalves, M.C. Leite, P. Nardi // Clin. Biochem. — 2008. — V.41. — P.755–763.
50. Serum transthyretin monomer as a possible marker of blood-to-CSF barrier disruption / N. Marchi, V. Fazio, L. Cucullo, K. Kight, T. Masaryk, G. Barnett, M. Vogelbaum, M. Kinter, P. Rasmussen, M.R. Mayberg, D. Janigro // J. Neurosci. — 2003. — V.23, N5. — P.1949–1955.
51. On the release and half-life of S100B protein in the peripheral blood of melanoma patients / G.L. Ghanem, B. Loir, R. Morandini, F. Sales, D. Lienard, A. Eggermont, F. Lejeune // Int. J. Cancer. — 2001. — V.94, N4. — P.586–590.
52. S100B as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with severe traumatic brain injury / A. Goyal, M.D. Failla, C. Niyonkuru, K. Amin, A. Fabio, R.P. Berger, A.K. Wagner // J. Neurotrauma. — 2013. — V.30, N11. — P.946–957.
53. Secondary insults following traumatic brain injury enhance complement activation in the human brain and release of the tissue damage marker S100B / B.M. Bellander, I.H. Olafsson, P.H. Ghatan, H.P. Bro Skejo, L.O. Hansson, M. Wanecek, M.A. Svensson // Acta Neurochir. (Wien). — 2011. — V.153, N1. — P.90–100.
54. Serum S-100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury / S. Korfias, G. Stranjalis, E. Boviatsis, C. Psachoulia, G. Jullien, B. Gregson, A.D. Mendelow, D.E. Sakas // Intens. Care Med. — 2007. — V.33, N2. — P.255–260.
55. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics / E. Kovesdi, J. Luckl, P. Bukovics, O. Farkas, J. Pál, E. Czeiter, D. Szellar, T. Doczi, S. Komoly, A. Buki // Acta Neurochir. — 2010. — V.152, N1. — P.1–17.
56. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury / E.P. Thelin, L. Jahannesson, D. Nelson, B. Bellander // J. Neurotrauma. — 2013. — V.30. — P.519–528.
57. Classification accuracy of serum Apo A-I and S100B for the diagnosis of mild traumatic brain injury and prediction of abnormal initial head computed tomography scan / J.J. Bazarian, B.J. Blyth, H. He, S. Mookerjee, C. Jones, K. Kiechle, R. Moynihan, S.M. Wojcik, W.D. Grant, L.M. Secreti, W. Triner, R. Moscati, A. Leinhart, G.L. Ellis, J. Khan // J. Neurotrauma. — 2013. — V.30, N20. — P.1747–1754.
58. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography / M. Herrmann, S. Jost, S. Kutz, A.D. Ebert, T. Kratz, M.T. Wunderlich, H. Synowitz // J. Neurotrauma. — 2000. — V.17, N2. — P.113–122.
59. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury / A. Raabe, C. Grolms, M. Keller, J. Dohnert, O. Sorge, V. Seifert // Acta Neurochir. (Wien). — 1998. — V.140, N8. — P.787–792.
60. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study / P. Biberthaler, U. Linsenmeier, K.J. Pfeifer, M. Kroetz, T. Mussack, K.G. Kanz, E.F. Hoecherl, F. Jonas, I. Marzi, P. Leucht, M. Jochum, W. Mutschler // Shock. — 2006. — V.25, N5. — P.446–453.
61. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury / K. Muller, W. Townend, N. Biasca, J. Undén, K. Waterloo, B. Romner, T. Ingebrigtsen // J. Trauma. — 2007. — V.62, N6. — P.1452–1456.

62. Unden J. A new objective method for CT triage after minor head injury — serum S100B / J. Unden, B. Romner // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2009. — V.69. — P.13–17.
63. Circulating S100B is increased after bilateral femur fracture without brain injury in the rat / L.E. Pelinka, L. Szalay, M. Jafarmadar, R. Schmidhammer, H. Redl, S. Bahram // Br. J. Anaesth. — 2003. — V.91, N4. — P.595–597.
64. High serum S100B levels for patients without head injuries / A.E. Anderson, L.O. Hansson, O. Nilsson, R. Dijlai-Merzoug, G. Settergren // Neurosurgery. — 2001. — V.48, N6. — P.1255–1260.
65. Serum S-100B and cleaved-tau are poor predictors of longterm outcome after mild traumatic brain injury / J. J.Bazarian, F.P. Zemlan, S. Mookerjee, T. Stigbrand // Brain Injury. — 2006. — V.20. — P.759–765.
66. S100 in mild traumatic brain injury / C. Nygren De Boussard, P. Fredman, A. Lundin [et al.] // Brain Injury. — 2004. — V.18. — P.671–683.
67. Serum S100beta increases in marathon runners reflect extracranial release rather than glial damage / M. Hasselblatt, F.C. Mooren, N. von Ahsen Keyvani K, A. Fromme, K. Schwarze-Eicker, V. Senner, W. Paulus // Neurology. — 2004. — V.62, N9. — P.1634–1636.
68. GFAP-BDP as an acute diagnostic marker in traumatic brain injury: Results from the prospective transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury study / D.O. Okonkwo, J.K. Yue, A.M. Puccio, D.M. Panczykowski, T. Inoue, P.J. McMahon, M.D. Sorani, E.L. Yuh, H.F. Lingsma, A.I. Maas, A.B. Valadka, G.T. Manley // J. Neurotrauma. — 2013. — V.30, N17. — P.1490–1497.
69. Galea E. Glial fibrillary acidic protein mRNA isotypes: Expression in vitro and in vivo / E. Galea, P. Dupouey, D.L. Feinstein // J. Neurosci. Res. — 1995. — V.41. — P.452–461.
70. Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in humans compared with S-100B and neuron-specific enolase / M. Honda, R. Tsuruta, T. Kaneko, S. Kasaoka, T. Yagi, M. Todani, M. Fujita, T. Izumi, T. Maekawa // J. Trauma. — 2010. — V.69, N1. — P.104–109.
71. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma / L.E. Pelinka, A. Kroepfl, R. Schmidhammer, M. Krenn, W. Buchinger, H. Redl, A. Raabe // J. Trauma. — 2004. — V.57, N5. — P.1006–1012.
72. Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention / L. Papa, L.M. Lewis, J.L. Falk, Z. Zhang, S. Silvestri, P. Giordano, G.M. Brophy, J.A. Demery, N.K. Dixit, I. Ferguson, M.C. Liu, J. Mo, L. Akinyi, K. Schmid, S. Mondello, C.S. Robertson, F.C. Tortella, R.L. Hayes, K.K. Wang // Ann. Emerg. Med. — 2012. — V.59, N6. — P.471–483.
73. Marangos P.J. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells / P.J. Marangos, D.E. Schmechel // Ann. Rev. Neurosci. — 1987. — V.10. — P.269–295.
74. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation / P. Johnsson, S. Blomquist, C. Luhrs, G. Malmkvist, C. Alling, J.O. Solem, E. Stahl // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — V.69, N3. — P.750–754.
75. Immunohistochemical localization of c-enolase in normal human tissues other than nervous and neuroendocrine tissues / H. Haimoto, Y. Takahashi, T. Koshikawa, H. Nagura, K. Kato // Lab. Invest. — 1985. — V.52, N3. — P.257–263.
76. Immunhistochemistry of neurone specific enolase with gamma subunit specific anti-peptide monoclonal antibodies / G.I. Murray, M.E. Duncan, W.T. Melvin, J.E. Fothergill // J. Clin. Pathol. — 1993. — V.46. — P.993–996.
77. Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: Clinical and experimental findings / L.E. Pelinka, H. Hertz, W. Mauritz, N. Harada, M. Jafarmadar, M. Albrecht, H. Redl, S. Bahrami // Shock. — 2005. — V.24, N2. — P.119–123.
78. Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery / P. Johnsson // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. — 1996. — V.10. — P.120–126.
79. Release of neuron specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid following experimental lesions of the rat brain / R. Steinberg, H. Scarna, A. Keller, J.F. Pujol // Neurochem. Int. — 1983. — V.5. — P.145–151.
80. 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. — V.113. — P.19–25.
81. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome in children with closed traumatic brain injury / S. Bandyopadhyay, H. Hennes, M.H. Gorelick, R.G. Wells, C.M. Walsh-Kelly // Acad. Emerg. Med. — 2005. — V.12, N8. — P.732–738.
82. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury / P.E. Vos, K.J. Lamers, J.C. Hendriks, M. van Haaren, T. Beems, C. Zimmerman, W. van Geel, H. de Reus, J. Biert, M.M. Verbeek // Neurology. — 2004. — V.62, N8. — P.1303–1310.
83. Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children / R.P. Berger, P.D. Adelson, M.C. Pierce, T. Dulani, L.D. Cassidy, P.M. Kochanek // J. Neurosurg. — 2005. — V.103, suppl.1. — P.61–68.
84. Serum biomarker concentrations and outcome after pediatric traumatic brain injury / R.P. Berger, S.R. Beers, R. Richichi, D. Wiesman, P.D. Adelson // J. Neurotrauma. — 2007. — V.24, N12. — P.1793–1801.
85. Jackson P. The demonstration of new human brain-specific proteins by high-resolution two dimensional polyacrylamide gel electrophoresis / P. Jackson, R. J. Thompson // J. Neurol. Sci. — 1981. — V.49. — P.429–438.
86. Setsuie R. The functions of UCH-L1 and its relation to neurodegenerative diseases / R. Setsuie, K. Wada // Neurochem. Int. — 2007. — V.51. — P.105–111.
87. Evidence for an interaction between ubiquitin conjugating enzymes and the 26S proteasome / P. Tongaonkar, L. Chen, D. Lambertson, B. Ko, K. Madura // Mol. Cell Biol. — 2000. — V.20, N13. — P.4691–4698.
88. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as a biomarker for ischemic and traumatic brain injury in rats / M.C. Liu, L. Akinyi, D. Scharf, J. Mo, S.F. Larner, U. Muller, M.W. Oli, W. Zheng, F. Kobeissy, L. Papa, X.C. Lu, J.R. Dave, F.C. Tortella, R.L. Hayes, K.K. Wang // Eur. J. Neurosci. — 2010. — V.31, N4. — P.722–732.
89. Ubiquitin C terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury / L. Papa, L. Akinyi, M.C. Liu, J.A. Pineda, J.J. Tepas 3rd, M.W. Oli, W. Zheng, G. Robinson, S.A. Robicsek, A. Gabrielli, S.C. Heaton, H.J. Hannay, J.A. Demery, G.M. Brophy, J. Layon, C.S. Robertson, R.L. Hayes, K.K. Wang // Crit. Care Med. — 2010. — V.38, N1. — P.138–144.
90. Serum levels of ubiquitin C terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention / L. Papa, L.M. Lewis, S. Silvestri, J.L. Falk, P. Giordano, G.M. Brophy, J.A. Demery, M.C. Liu, J. Mo, L. Akinyi, S. Mondello, K. Schmid, C.S. Robertson, F.C. Tortella, R.L. Hayes, K.K. Wang // J. Trauma Acute Care Surg. — 2012. — V.72, N5. — P.1335–1344.
91. Biomarkers track damage after graded injury severity in a rat model of penetrating brain injury / J.S. Zoltewicz, S. Mondello, B. Yang, K.J. Newsom, F. Kobeissy, C. Yao, X.C. Lu, J.R. Dave, D.A. Shear, K. SchmidK, V. Rivera, T. Cram, J. Seaney, Z. Zhang, K.K. Wang, R.L. Hayes, F.C. Tortella // J. Neurotrauma. — 2013. — V.30, N13. — P.1161–1169.
92. Glial neuronal ratio: a novel index for differentiating injury type in patients with severe traumatic brain injury / S. Mondello, A. Jeromin, A. Buki, R. Bullock, E. Czeiter, N. Kovacs, P. Barzo, K. Schmid, F. Tortella, K.K. Wang, R.L. Hayes // J. Neurotrauma. — 2012. — V.29, N6. — P.1096–1104.
93. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: Diagnosis, prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making / P.M. Kochanek, R.P. Berger, H. Bayir, A.K. Wagner, L.W. Jenkins, R.S. Clark // Curr. Opin. Crit. Care. — 2012. — V.14, N2. — P.135–141.
94. Myelin basic protein induces inflammatory mediators from primary human endothelial cells and blood-brain-barrier disruption: Implications for the pathogenesis of multiple sclerosis / T.G. D'Aversa, E.A. Eugenin, L. Lopez, J.W. Berman // Neuropathol. Appl. Neurobiol. — 2013. — V.39.

— P.270–283.
95. Simultaneous degradation of alphaII- and betaII-spectrin by caspase 3 (CPP32) in apoptotic cells / K.K. Wang, R. Posmantur, R. Nath, K. McGinnis, M. Whitton, R.V. Talanian, S.B. Glantz, J.S. Morrow // J. Biol. Chem. — 1998. — V.273, N35. — P.22490–22497.
96. Concurrent assessment of calpain and caspase-3 activation after oxygen-glucose deprivation in primary septo-hippocampal cultures / J.K. Newcomb-Fernandez, X. Zhao, B.R. Pike, K.K. Wang, A. Kampfl, R. Beer, S.M. DeFord, R.L. Hayes // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2001. — V.21, N11. — P.1281–1294.
97. Temporal relationships between de novo protein synthesis, calpain and caspase 3-like protease activation, and DNA fragmentation during apoptosis in septo-hippocampal cultures / B.R. Pike, X. Zhao, J.K. Newcomb, K.K. Wang, R.M. Posmantur, R.L. Hayes // J. Neurosci. Res. — 1998. — V.52, N5. — P.505–520.
98. Serum concentrations of ubiquitin C terminal hydrolase-L1 and alphaII-spectrin breakdown product 145 kDa correlate with outcome after pediatric TBI / R.P. Berger, R.L. Hayes, R. Richichi, S.R. Beers, K.K. Wang // J. Neurotrauma. — 2012. — V.29, N1. — P.162–167.
99. Temporal profile and cell subtype distribution of activated caspase-3 following experimental traumatic brain injury / R. Beer, G. Franz, A. Srinivasan, R.L. Hayes, B.R. Pike, J.K. Newcomb, Z. Zhao, E. Schmutzhard, W. Poewe, A. Kampfl // J. Neurochem. — 2000. — V.75, N3. — P.1264–1273.
100. Accumulation of non-erythroid alpha II spectrin and calpain-cleaved alpha II-spectrin breakdown products in cerebrospinal fluid after traumatic brain injury in rats / B.R. Pike, J. Flint, S. Dutta, E. Johnson, K.K. Wang, R.L. Hayes // J. Neurochem. — 2001. — V.78, N6. — P.1297–1306.
101. Clinical significance of alphaII-spectrin breakdown products in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury / J.A. Pineda, S.B. Lewis, A.B. Valadka, L. Papa, H.J. Hannay, S.C. Heaton, J.A. Demery, M.C. Liu, J.M. Aikman, V. Akle, G.M. Brophy, J.J. Tepas, K.K. Wang, C.S. Robertson, R.L. Hayes // J. Neurotrauma. — 2007. — V.24, N2. — P.354–366.
102. A novel marker for traumatic brain injury: CSF alphaII-spectrin breakdown product levels / N.C. Ringger, B.E. O'Steen, J.G. Brabham, X. Silver, J. Pineda, K.K. Wang, R.L. Hayes, L. Papa // J. Neurotrauma. —2004. — V.21, N10. — P.1443–1456.
103. Cleaved-tau: a biomarker of neuronal damage after traumatic brain injury / S.P. Gabbita, S.W. Scheff, R.M. Menard [et al.] // J. Neurotrauma. — 2005. — V.22. — P.83–94.
104. The prognostic significance of the serum biomarker heart-fatty acidic binding protein in comparison with S100B in severe traumatic brain injury / B. Walder, X. Robin, M.M.L. Rebetez, J.C. Copin, Y. Gasche, J.C. Sanchez, N. Turck // J. Neurotrauma. — 2013. — V.30, N19. — P.1631–1637.
105. Heart-type fatty acid binding protein is an independent predictor of death and ventricular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery / J.D. Muehlschlegel, T.E. Perry, K.Y. Liu, A.A. Fox, C.D. Collard, S.K. Shernan, S.C. Body // Anesth. Analg. — 2010. — V.111, N5. — P.1101–1109.
106. Use of serum biomarkers to predict cerebral hypoxia after severe traumatic brain injury / D.M. Stein, A.L. Lindell, K.R. Murdock, J.A. Kufera, J. Menaker, G.V. Bochicchio, B. Aarabi, T.M. Scalea // J. Neurotrauma. — 2012. — V.29, N6. — P.1140–1149.
107. Identification of serum biomarkers in brain-injured adults: Potential for predicting elevated intracranial pressure / G. Hergenroeder, J.B. Redell, A.N. Moore, W.P. Dubinsky, R.T. Funk, J. Crommett, G.L. Clifton, R. Levine, A. Valadka, P.K. Dash // J. Neurotrauma. — 2008. — V.25, N2. — P.79–93.
108. Time course of intracranial hypertension after traumatic brain injury / N. Stocchetti, A. Colombo, F. Ortolano, W. Videtta, R. Marchesi, L. Longhi, E.R. Zanier // J. Neurotrauma. — 2007. — V.24, N8. — P.1339–1346.
109. Serum brain biomarker level, neurocognitive performance, and self-reported symptom changes in soldiers repeatedly exposed to low-level blast: a breacher pilot study / C. M. Tate, K.K.W. Wang, S. Eonta, Y. Zhang, W. Carr, F.C. Tortella, R.L. Hayes, G.H. Kamimori // J. Neurotrauma. — 2013. — V.30, N19. — P.1620–1630.

Белошицкий В.В.[1], Кобылецкий О.Я.[2]

[1] Отдел нейротравмы, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

[2] Кафедра невропатологии и нейрохирургии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

Возможности биохимических биомаркеров как средство прогнозирования течения черепно-мозговой травмы

Ограничения существующих диагностических и прогностических средств побудили к поиску потенциальных биохимических биомаркеров черепно-мозговой травмы (ЧМТ). «Идеальный» биомаркер ЧМТ должен: 1) быть высоко чувствительным и специфичным при ЧМТ; 2) стратифицировать пострадавших в зависимости от тяжести травмы; 3) легко выявляться с помощью минимально инвазивных и недорогих методов; 4) обеспечивать информацию об объеме и механизмах повреждения головного мозга; 5) отражать прогрессирование заболевания и эффективность лечения; 6) обеспечивать возможность прогнозирования функциональных последствий травмы. Основными соединениями, которые можно использовать в качестве биомаркеров ЧМТ, могут быть кальций-связывающий белок S100B, убиквитиновая карбокситерминальная гидролаза L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 — UCH-L1), глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), нейронспецифическая энолаза (NSE), продукты распада αII-спектрина (SBDP). Сегодня не существует идеальных биомаркеров, которые соответствовали бы большинству перечисленных требований. Некоторые из них имеют низкую чувствительность и низкую специфичность (NSE), либо высокую чувствительность и низкую специфичность (S100B); GFAP является высокоспецифичным маркером ЧМТ с потенциальной возможностью прогнозировать последствия тяжелой травмы, хотя его возможности при легкой или умеренной ЧМТ не выяснены. Кроме того, уровень GFAP отражает в основном наличие и объем очагового поражения, в то время как другие молекулы лучше отражают выраженность диффузного повреждения головного мозга (UCH-L1, SBDP). Сочетанное использование биомаркеров может иметь диагностическое и прогностическое значение при ЧМТ в клинических условиях. Свойства некоторых биомаркеров могут дополнять ограничения или недостатки других. Такие сочетания биомаркеров могут включать S100B, UCH-L1, GFAP, NSE, SBDP.

Ключевые слова: *черепно-мозговая травма, биомаркеры.*

Укр. нейрохірург. журн. — 2015. — №1. — С. 4-15.

Поступила в редакцию 11.09.14. Принята к публикации 23.10.14.

Адрес для переписки: *Белошицкий Вадим Васильевич, Отдел нейротравмы, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: headinjury@ukr.net*

Biloshytsky V.V.[1], Kobyletsky O.Ya.[2]

[1] Neurotrauma Department, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

[2] Department of Neurology and Neurosurgery, *Lviv National Medical University* named after Danylo Halytsky*, Lviv, Ukraine*

Possibilities of biochemical biomarkers in prognosis of traumatic brain injury course

Limitations of available diagnostic and prognostic tools caused evaluation of potential biochemical biomarkers of traumatic brain injury (TBI). The "ideal" TBI biomarker should: 1) have highly sensitive and specific in TBI; 2) stratify the injured persons depending on TBI severity; 3) easily detected by a minimally invasive and inexpensive methods; 4) provide information about extent and mechanisms of brain damage; 5) reflect disease progression and treatment efficacy; 6) provide the ability to predict injury's functional consequences. The main compounds that can be used as TBI biomarkers are calcium-binding protein S100B, ubiquitin carboxy hydrolase L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 — UCH-L1), glial fibrillary acidic protein (GFAP), neuron-specific enolase (NSE), αII-spectrin decomposition products (SBDP). Today there are no ideal biomarkers that meet most of these requirements. Some of them are lowly sensitive and low specific (NSE), or highly sensitive and lowly specific (S100B); GFAP is a highly specific marker of TBI with potential to predict consequences of severe injury, although it's capabilities at mild or moderate TBI are not clear. Further more, GFAP level reflects mainly the presence and amount of focal lesions, where as other molecules better reflect the severity of diffuse brain injury (UCH-L1, SBDP). Combined use of biomarkers may have diagnostic and prognostic value at TBI in clinic. Properties of certain biomarkers can complement limitations or shortcomings of other biomarkers. Such combinations of biomarkers may include S100B, UCH-L1, GFAP, NSE, and SBDP.

Key words: *traumatic brain injury, biomarkers.*

Ukr Neyrokhir Zh. 2015; 1: 4-15.

Received, September 11, 2014. Accepted, October 23, 2014.

Address for correspondence: *Vadym V. Biloshytsky, Neurotrauma Department, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, 32 Platona Mayborody St., Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: headinjury@ukr.net*