

БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ ДЛЯ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТРАВМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н.А. Ковтун^{1*}, М.И. Савельева², А.В. Трофименко³, В.В. Бояринцев³

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва,

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

NEURAL TISSUE BIOMARKERS FOR TOPICAL DIAGNOSTICS OF BRAIN DAMAGE

N.A. Kovtun^{1*}, M.I. Savelieva², A.V. Trophimenko³, V.V. Boyarinцев³

¹Clinical Hospital №1 of Department of President Affairs, Moscow, Russia,

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia,

³Central State Medical Academy of President Affairs, Moscow, Russia

E-mail: Kovtun.na@mail.ru

Аннотация

В современном мире одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения являются повреждения головного мозга. В настоящее время есть возможность с использованием КТ, МРТ установить повреждения центральной нервной системы, сопровождающиеся нарушениями структур головного мозга, однако данные методы не позволяют дифференцировать характер повреждения нервной системы, оценить тяжесть повреждения и последствия травмы. За последние 30 лет получена новая информация о биомаркерах, появление которых в крови коррелирует с повреждением различных структур головного мозга и которые в перспективе могут использоваться в прогностических моделях. Альтернативные методы, такие как измерение уровня биомаркера в сыворотке крови с использованием иммуноферментного анализа и его модификаций, были тщательно изучены, чтобы определить, можно ли с их помощью получить информацию о степени повреждения мозговой ткани и/или прогнозировать клинический исход. Сложности в поиске подходящих биохимических маркеров повреждения центральной нервной системы связаны с малой выборкой обследованных пациентов, а также с их неоднородностью.

Данный обзор биомаркеров повреждения ЦНС должен помочь врачам определять степень и топик повреждений нервной ткани.

Ключевые слова: протеин S100β, нейронспецифическая енолаза, биомаркеры, травматическое повреждение мозга, диагностика.

Abstract

In the modern world, brain damage is one of the leading causes of mortality and disability. Currently, CT and MRI diagnostics reveals impairments in the central nervous system, but it does not differentiate the damage nature, its severity and consequences. For the last 30 years, new information about biomarkers appeared. Their presence in blood correlates with impairments of various brain structures and, in future, they may be used for predictive options. The alternative techniques, such as the assessment of biomarker level in serum with the immunoenzyme analysis and its modifications, have been carefully studied to determine whether biomarkers can inform about the volume of brain tissue damage and/or predict clinical outcomes. A small sample of studied patients as well as their heterogeneity make it not easy to find suitable biochemical markers for defining impairments in the central nervous system.

The given review is to help clinicians to define volume and topography of lesions in nervous tissue using biomarker tests.

Key words: s100β protein, neuron-specific enolase, biomarkers, traumatic brain injury, diagnostics.

Ссылка для цитирования: Ковтун Н.А., Савельева М.И., Трофименко А.В., Бояринцев В.В. Биомаркеры повреждения нервной ткани для топической диагностики травмы головного мозга. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 94-101.

По данным ВОЗ, в мире от травм погибает до 2 млн человек в год. Травматическое повреждение головного мозга, часто называемое «тихой эпидемией» [1], определяется как нейротравма,

вызванная механическим воздействием на голову. В Соединенных Штатах ежегодно регистрируется около 2 млн. случаев черепно-мозговых травм (ЧМТ) [2]. По данным Centers for Disease

Control and Prevention (Центр контроля заболеваний), приблизительно 5 млн американцев живут с последствиями ЧМТ, у половины из них имеется определенная степень инвалидности [3]. Одной из главных причин летальных исходов в России у мужчин в возрасте до 45 лет и у женщин в возрасте до 35 лет являются травматические повреждения, из которых 70% составляет тяжелая сочетанная травма [4].

Тяжесть состояния отражает функциональный компонент в итоговой оценке тяжести травмы. Количественная оценка тяжести состояния осуществляется уже в сортировочно-эвакуационных отделениях лечебных учреждений для определения показаний к оказанию пострадавшим квалифицированной медицинской помощи [5].

Единой классификации повреждений нервной ткани не существует. Есть группа заболеваний, имеющих общие клинические проявления и классифицирующихся как органические поражения головного мозга. Данная группа включает достаточно обширное количество болезней, которые проявляются дистрофическими изменениями нервной ткани и нарушением работы нейронов в результате гибели нервных клеток. Выделяют три степени тяжести нарушений [6]:

- легкая степень, когда дистрофическим изменениям подверглись 5-20% ткани мозга;
- средняя степень — выявлено поражение 20-50% нервной ткани, объем повреждений проявляется различными нарушениями деятельности нервной системы;
- тяжелая степень — повреждено 50-70% мозговой ткани, наблюдаются тяжелые невропсихические расстройства.

Важным аспектом в диагностике поражений нервной ткани является оценка исходов и влияние на работоспособность. Согласно российскому законодательству объем повреждения головного мозга относится к медицинским критериям определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека [7]. Ушиб головного мозга является тяжким вредом для здоровья со стойкой утратой трудоспособности, а сотрясение головного мозга является легким вредом для здоровья пациента без утраты трудоспособности.

По возможности восстановления утраченных функций поражения нервной ткани делят на органические и функциональные [8].

Несмотря на наличие интегральных систем оценки поражения нервной системы, их систематизация остается несовершенной.

В реанимационной практике используются стандартные шкалы оценки тяжести состоя-

ния, которые включают также оценку состояния нервной системы в критической ситуации:

- 1) APACHE IV - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - система оценки смертности (Система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья). Для оценки используется 12 параметров. Общее число баллов складывается из суммы физиологических параметров (от 0 до 4 баллов для каждого), за исключением шкалы комы Глазго (GCS — Glasgow Coma Score), для которой количество баллов в системе APACHE равно 15 минус GCS. Для оценки используются наихудшие значения в первые 24 ч от момента поступления [9, 10];
- 2) SAPS (Simplified Acute Physiology Score) - упрощенная шкала острых физиологических изменений. А также специально разработанные для травматологии шкалы, такие как:
- 3) TRISS (Trauma Injury Severity Score) - шкала оценки тяжести травмы;
- 4) ISS — (Injury Severity Score) - оценка тяжести повреждения;
- 5) RTS — (Revised Trauma Score) - сокращенная шкала оценки повреждений.

Шкалы TRISS, ISS, RTS используют для оценки тяжести травмы, прогноза и вероятности летального исхода при тяжелой сочетанной травме.

Российские ученые используют шкалы ВПХ-П (МТ), ВПХ-П (ОР), ВПХ-П (Р) для оценки состояния головного мозга после травмы. Шкалы ориентированы на окончательный исход травмы, учитывающий не только вероятность летальности, но и вероятность постоянной инвалидности и длительность утраты трудоспособности. Тяжесть повреждения оценивают путем присвоения каждому конкретному повреждению соответствующего балла тяжести [11].

Факторы оценки повреждения головного мозга

Вследствие гибели клеток головного мозга в сыворотку крови поступают нейротрофические факторы - вещества, основная функция которых — регулировать жизнедеятельность нейронов и глиальных клеток [12]. На основании современных данных выделяемые тканями поврежденного мозга белки могут быть использованы как маркеры. Но есть несколько проблем [13]:

1. Проблема прогноза исходов и осложнений при тяжелой и/или сочетанной травме остается нерешенной вследствие малой изученности факторов и сложностей оценки параметров в длительном периоде.

Краткая характеристика основных биомаркеров

Белок	Норма в сыворотке	Период полураспада	Локализация биомаркеров
S100β	< 0.2 мкг/л	25 мин	Цитоплазма нейронов
NSE	< 15 нг/мл	24 ч	Цитоплазма нейронов
Tau	< 0.02 пг/мл	12 ч	Цитоскелет (микротрубочки)
GFAP	< 0.012-0,07 нг/мл	8 ч	Астроциты
ОБМ	< 1.4 нг/мл	14 дней	Олигодендроциты (миелиновая оболочка)
pNF-H	< 23.5 пг/мл	12 ч	Нейрофиламенты

2. Большинство работ, анализирующих эти вопросы, не используют интегральные шкалы-системы оценки тяжести состояния, что не дает возможности привести исследования к общим выводам.

3. Многие из нейротрофических факторов обладают достаточно низкими параметрами специфичности и чувствительности.

Характеристика основных маркеров представлена в таблице.

Характеристика основных биомаркеров

1. Белок S100 β (норма в сыворотке составляет менее 0.2 мкг/л).

Концентрация маркера, указывающая на повреждение нервной системы, более 0.5 мкг/л.

В последнее десятилетие было проведено множество исследований, доказывающих, что биомаркер сыворотки S100β, связанный с транспортными белками, может помочь в диагностике и мониторинге пациентов с повреждением головного мозга. После черепно-мозговой травмы нарушается целостность мембран клеток мозга и глиальный маркер S100β высвобождается в кровь. S100β является маркером повреждения гематоэнцефалического барьера и коррелирует с клиническим состоянием пациента [8]. Этот биомаркер наиболее изучен и входит в стандарт лабораторной диагностики повреждений головного мозга благодаря своей нейроспецифичности.

Помимо диагностической значимости, белок играет значимую роль в нейротрофической регуляции. При легких травмах головного мозга малые концентрации S100β проявляют нейротрофические свойства, блокируют NMDA-рецепторы и работают как фактор роста и дифференцировки нейронов и глии [14].

Белок S100β часто используется в качестве маркера повреждения головного мозга в различных исследованиях. Однако также подтверждено его повышение при следующих факторах: инсульте, сахарном диабете 2-го типа [15], опухолях

головного мозга [16], перинатальных повреждениях нервной системы (внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза и др.).

В клинической практике маркер необходим для анализа повреждений головного мозга во время различных операций. Также отмечается, что в сыворотке крови самая минимальная концентрация S100β наблюдается непосредственно перед индукцией в анестезию. Маркер S100β является удобным биохимическим показателем, так как имеет короткий (25 минут) периода полураспада и его концентрация в сыворотке не зависит от возраста и пола. Концентрация S100β не изменяется при принятии алкоголя, повреждении выделительной системы или нарушении свертываемости крови. Однако S100β может высвобождаться после травм, не связанных с ЧМТ, что ограничивает его использование как маркера повреждений головного мозга во время операций на головном мозге. Также обнаружено повышение концентрации маркера в сыворотке крови при меланоме и сепсис-ассоциированной энцефалопатии [16].

2. Нейронспецифическая енолаза (NSE) (норма в сыворотке крови составляет до 15 нг/мл).

NSE является внутриклеточным гликолитическим ферментом 2-фосфо-D-глицерат гидролазы, молекулярная масса которого составляет 78 кДа, период полураспада пептида – 24 ч. NSE локализуются преимущественно в цитозоле клеток. Биомаркер может существовать в различных вариантах, состоящих из трех субъединиц – α, β, γ [17,18]:

- α-субъединица определяется в различных тканях организма;
- β-субъединица определяется при повреждении сердца и поперечнополосатой мускулатуры;
- γ-субъединица определяется при повреждении головного мозга или нарушении гематоэнцефалического барьера.

Точная локализация обеспечивается вариабельными участками, которые выполняют роль контактов с элементами цитоскелета, что позволяет дифференцировать повреждения тканей в зависимости от детекции субъединиц [19]. Гликолитическая роль NSE сохраняется при онкологических заболеваниях. Экспрессия ферментов гликолиза, в том числе и гамма-енолазы, активирует эффект Варбурга. Эффект Варбурга заключается в тенденции раковых клеток производить энергию с помощью активного гликолиза с образованием молочной кислоты [20]. В небольших количествах NSE обнаруживается в цитоплазме клеток, не связанных с нервной системой. Так, было отмечено наличие фермента в эритроцитах, клетках предстательной железы и матки (до 15 нг/мл) [19]. Для головного мозга, в частности нейронов, специфичными изоформами фактора NSE являются α - γ , γ - γ , именно эти изоформы носят название γ -енолаза (гамма-енолаза). Они выявляются в высоких концентрациях в нейронах и эндокринных клетках, а также в опухолях, происходящих из этих клеток.

Энзимная активность NSE может увеличиться при распространении патологического процесса на оболочки мозга. При ушибе головного мозга в раннем периоде в крови больных повышается уровень NSE (до 3 сут) [21]. При ушибе средней степени тяжести концентрация фермента достигает максимальных значений на 7-е сутки с последующим снижением до 14-х суток после травмы. При тяжелом ушибе головного мозга содержание NSE максимально нарастает к 5-7-м суткам и сохраняет высокие значения даже на 21-е сутки после ЧМТ. Повышение сывороточного уровня фермента может быть связано как с повреждениями нервной ткани (внутричерепное кровоизлияние, ишемическое поражение, кома и др.), так и с опухолевым ростом и повышением уровня сывороточной NSE после повреждения нейронов или остановки сердца при тяжелом течении сепсиса и септическом шоке.

Таким образом, в настоящее время маркер NSE используют для диагностики заболеваний, характеризующихся церебральной ишемией и гипоксией мозга. Доказана его значимость и при других патологиях нервной системы: эпилепсии, болезни Паркинсона, сенильной деменции, болезни Альцгеймера, перинатальном повреждении головного мозга, первичном гипотиреозе, опухоли головного мозга, черепно-мозговой травме [22].

3. *Тау-белок* (норма тау-белка в сыворотке составляет не более 0.02 пг/мл).

Одним из биомаркеров травм центральной нервной системы (ЦНС) является белок тау, свя-

занный с микротрубочками, который находится в аксональном компартменте нейронов ЦНС. Способствует передаче импульсов с помощью связывания тубулина, образования и стабилизации сетей микротрубочек, тем самым обеспечивая вязкоупругие свойства нейронов. Вязкоупругость аксональных волокон головного мозга обеспечивает их сопротивление силам растяжения при механическом воздействии за счет гибкости пучков микротрубочек. После травмы головного мозга тау-белок выходит в кровь путем гиперфосфорилирования его различных аминокислотных остатков и расщепления на более мелкие фрагменты - от 10-18 до 30-50 кДа. Эти посттравматические продукты обмена могут проникать в спинномозговую жидкость или кровоток и стать потенциальными биомаркерами повреждения ЦНС, а также использоваться для отслеживания диффузного повреждения аксонов, которое в 15% случаев приводит к вегетативному состоянию или значительно ухудшает когнитивные функции с вероятностью летального исхода более 40%. Тау-белок дает возможность ранней диагностики и разработки ранних стратегий лечения, доказавших свою эффективность [23,24]. Кроме травмы, фосфорилирование белка и агрегация гиперфосфорилированных фрагментов с образованием тау-клубков происходят при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и хроническая травматическая энцефалопатия. Накопление тау-белка возможно и при протекании других нейродегенеративных заболеваний, таких как кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий супрануклеарный паралич, болезнь Ниманна – Пика, некоторые формы болезни Паркинсона [25].

4. *Глиофибрилярный кислый протеин (GFAP)* (гормальный уровень в сыворотке, по разным данным, варьирует от 0.012 до 0.07 нг/мл).

GFAP является одним из самых надежных биомаркеров при черепно-мозговой травме и иных патологиях головного мозга. GFAP - нейроспецифический белок, который относится к структурному компоненту клеток астроцитарной глии и входит в состав гематоэнцефалического барьера. Маркер GFAP является основным структурным белком промежуточных филаментов цитоскелета астроцитов. В головном мозге GFAP отвечает за поддержку цитоскелета астроцитов. В ответ на травму астроциты могут запустить процесс пролиферации, увеличиваясь в размерах, расширяя свои отростки. Эти морфологические изменения называют астроглиозом, который способствует образованию глиальных рубцов, предотвращая дальнейшее разрушение

нейронных комплексов. Данный процесс сопровождается увеличением выработки GFAP и его транслокацией во внеклеточное пространство. Активация астроцитов может происходить в результате любой травмы, затрагивающей целостность коры головного мозга. Повышение уровня GFAP в сыворотке может быть маркером астроглиоза, однако неясно, является ли увеличение этого белка в крови признаком травмы или выброс маркера происходит в результате нарушения целостности гематоэнцефалического барьера.

В настоящее время дифференцированы десять изоформ GFAP. Самые распространенные и хорошо изученные из них:

- GFAP- α - наиболее распространенная изоформа, присущая астроцитам;
- GFAP- β присутствует в шванновских клетках периферической нервной системы;
- GFAP- γ обнаружен в костном мозге и селезенке.

Уровни GFAP в крови повышаются в течение от 3 до 34 ч в случае легких черепно-мозговых травм и могут определяться в сыворотке крови после тяжелых повреждений головного мозга в течение от 2 до 20 ч. GFAP в качестве биомаркера может находиться в форме интактного белка GFAP (50 кДа) или как продукт распада (GFAP-BDP; 44 кДа), который преимущественно высвобождается после повреждения ткани мозга и поступает в спинномозговую жидкость и сыворотку/плазму. Параллельно с исследованиями черепно-мозговой травмы у человека повышение уровня GFAP идентифицировано в нескольких исследованиях тяжелых черепно-мозговых повреждений у крыс [26, 27]. Таким образом, нарушение целостности мембран астроцитарных клеток, регистрируемое по наличию повышенной концентрации GFAP в сыворотке крови, может свидетельствовать о нарушении целостности гематоэнцефалического барьера и стать предиктором гибели нейрональных клеток, что позволяет использовать биомаркер в алгоритме отслеживания тяжести черепно-мозговой травмы в лабораторной диагностике.

5. Фосфорилированный нейрофиламент Н (pNF-H) (нормальный уровень в сыворотке, по разным данным, варьирует от 0 до 23.5 пг/мл).

Фосфорилированный нейрофиламент Н повышается в течение 3 дней с момента травмы головного мозга и возвращается к пороговому уровню через 2 нед после повреждения. Так как pNF-H экспрессируется в аксонах, определение его содержания возможно при аксональных повреждениях. Фосфорилированный нейрофиламент Н является одним из самых чувстви-

тельных маркеров повреждений нервной ткани. Нейрофибриллы - это структурно-функциональные образования нервной ткани, поддерживающие их форму, обеспечивая связь между органеллами. Нейрофибрилла состоит из филаментов - нейрофиламентов, состоящих из белков. Нейрофиламенты выполняют роль цитоскелета. Нейрофиламенты - актомиозинподобные белки, особенно активные в нитевидной, F-форме. Образование актиновых нитей происходит посредством полимеризации молекул глобулярного G-актина за счет гидролиза АТФ до АДФ [28]. Тремя основными белками нейрофиламентов являются NF-L, NF-M, NF-H.

Друг от друга изоформы нейрофиламентов отличаются молекулярной массой. Нейрофиламенты участвуют в процессе фосфорилирования за счет связи с кальциевой протеиназой. Фосфорилированные формы устойчивы к действию протеаз после выхода из поврежденных аксонов. Следовательно, выделение нейрофиламентов в спинномозговую жидкость или кровь предоставляет информацию о степени аксонального повреждения [29]. Нейрофиламенты активируют процессы роста и созревания нервной ткани, участвуя в возбуждении нервного импульса; обеспечивают функционирование двигательных нейронов, а также сохранение рецепторного и генераторного потенциала клетки. Нейрофиламент не может считаться определяющим диагностическим биохимическим маркером травмы головного мозга, потому что увеличение нейрофибриллярных включений дополнительно может встречаться (повышаться) при следующих заболеваниях нервной системы: болезни Альцгеймера, постэнцефалическом паркинсонизме, прогрессирующем надъядерном параличе, неврите зрительного нерва, злокачественных опухолях мозга, инсульте [30].

6. Основной белок миелина (норма в сыворотке составляет менее 1.4 нг/мл).

Повышение основного белка миелина идентифицируется в сыворотке крови при повреждении нервной системы. Миелин является смесью липоидных и белковых веществ, которые входят в состав внутреннего слоя оболочки нервного волокна. Структурно миелиновая мембрана состоит из двух видов белков - внутренних, прочно связанных с мембраной, и внешних, расположенных поверхностно. Основным белком миелина можно обнаружить при следующих заболеваниях: травмах центральной нервной системы, онкологических заболеваниях головного мозга, рассеянном склерозе, подостром склерозирующем панэнцефалите, вирусном энцефалите [31].

Наибольшее количество исследований основного белка миелина зарегистрировано при изучении рассеянного склероза [32]. При данном заболевании деградация общего белка миелина или его фрагментов приводит к тому, что маркер поступает в спинномозговую жидкость и может быть дифференцирован в качестве ведущего лабораторного маркера разрушения миелина для диагностики, оценки прогноза и контроля лечения рассеянного склероза. Нарастание уровня основного белка миелина соотносится с прогрессированием изменений по данным магнитно-резонансной томографии, и концентрация маркера может сохраняться в течение 6 нед с момента обострения течения заболевания [33].

Также часть исследований посвящена количественному динамическому анализу основного белка миелина в сыворотке крови больных с травмами головного мозга [34]. У пациентов после черепно-мозговой травмы уровень основного белка миелина в сыворотке крови возрастает. У пациентов с последующей положительной динамикой концентрация биомаркера в сыворотке крови достоверно ниже, чем у лиц с неблагоприятным исходом (смерть пациента). Авторы исследования пришли к выводу, что концентрация основного белка миелина в сыворотке крови коррелирует со степенью повреждения ткани, что может служить доказательством того, что основной белок миелина является достоверным лабораторным маркером объема и степени повреждения ткани мозга при острых черепно-мозговых травмах [35]. Предполагается, что выделяемый в спинномозговую жидкость биомаркер является одной из форм белков миелина [36]. Требуются дополнительные исследования для подтверждения чувствительности и специфичности этого белка в качестве маркера повреждения нервной ткани.

Заключение

Исследование маркеров повреждений нервной ткани может позволить быстро и точно дифференцировать характер повреждения головного мозга при травмах, нарушениях мозгового кровообращения, заболеваниях нервной системы и послеоперационных осложнениях. При определении нескольких биомаркеров в сочетании с инструментальными методами диагностики может быть установлена локализация поражения нервной системы. Эти биомаркеры имеют тропность к структурам центральной нервной системы (ЦНС), поэтому могут подтверждать их повреждение. S100 β отражает повреждение глиальных клеток, NSE — нейронов, ОМБ — олиго-

дендроцитов, фосфорилированный нейрофиламент — аксонов, тау — белок — аксональных связей, GFAP — астроглии.

К сожалению, на данный момент выделить маркер, отвечающий требованиям чувствительности и специфичности, сложно. Для получения достоверной информации необходимы дополнительные исследования и систематизация полученных данных. Наиболее перспективными биомаркерами черепно-мозговой травмы являются тау-белок, GFAP, нейрофиламент (pNF-H).

Параллельное динамическое изучение лабораторных показателей и данных инструментальных методов исследований позволит разделить черепно-мозговые травмы по степени тяжести и по давности повреждения. Есть исследования, посвященные тяжелой и сочетанной травме. Биохимическая диагностика повышает объективность постановки заключительного диагноза. Исследование биохимических маркеров повреждений головного мозга малоинвазивное, нетрудоемкое и занимает малое количество времени, поэтому может использоваться в практике и дополнять классические методы диагностики повреждения головного мозга. Исследование биохимических маркеров повреждения нервной ткани позволит подтвердить наличие клеточного повреждения, дифференцировать характер и топик повреждения, корректировать лечебную тактику, определять прогноз и лечебно-реабилитационные мероприятия, помогать в принятии экспертного решения.

Литература

1. Hoffman S. W., Harrison C. The interaction between psychological health and traumatic brain injury: a neuroscience perspective // *The Clinical Neuropsychologist*. — 2009. — V. 23. — №. 8. — P. 1400-1415. doi: 10.1080/13854040903369433.
2. Wright D. W. et al. CDC grand rounds: reducing severe traumatic brain injury in the United States // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. — 2013. — V. 62. — №. 27. — P. 549.
3. Wang K. K. W. et al. Examining the neural and astroglial protective effects of cellular prion protein expression and cell death protease inhibition in mouse cerebrocortical mixed cultures // *Molecular neurobiology*. — 2016. — V. 53. — №. 7. — P. 4821-4832. doi: 10.1007/s12035-015-9407-8.
4. Гришанова В. Г. и др. Патогенез, маркеры повреждения головного мозга и интегральные оценки состояния больных при тяжелых сочетанных травмах // *Медицина в Кузбассе*. — 2010. — №. 3 [Grishanova V. G. et al. Pathogenesis, markers of brain damage and integral assessments of the condition of patients with severe combined injuries // *Medicine in Kuzbass*. — 2010. In Russian].
5. Гуманенко Е. К. и др. Методология объективной оценки тяжести травм (Часть I. Оценка тяжести механических повреждений) // *Вестник хирургии им. ИИ Грекова*. — 1997. — Т. 156. — №. 2. — С. 11-16. [Humanenko E. K. et al. Methodology for an objective assessment of the severity of injuries (Part I. Assessment of the severity of mechanical damage) // *Herald of Surgery. AI Grekov*. — 1997. — V. 156. — №. 2. — P. 11-16. In Russian].

6. Witcher K. G. et al. Traumatic brain injury induced neuronal damage in the somatosensory cortex causes formation of rod shaped microglia that promote astrogliosis and persistent neuroinflammation // *Glia*. — 2018. — Т. 66. — №. 12. — С. 2719–2736. doi:10.1002/glia.23523
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ. «Об утверждении медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека» от 24.04. 2008 № 194н (Зарегистрировано в Минюсте РФ 13.08. 2008 № 12118). Москва; 2008. [Order of Ministry of health of Russian Federation. «On the approval of the Medical criteria for determining the severity of harm caused to human health» from 24.04. 2008 No. 194n (Registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on 13.08. 2008 № 12118). Moscow; 2008. In Russian]. URL: <https://base.garant.ru/12162210/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/>.
8. Braine M. E., Cook N. The Glasgow Coma Scale and evidence informed practice: a critical review of where we are and where we need to be // *Journal of clinical nursing*. — 2017. — V. 26. — №. 1–2. — P. 280–293. doi: 10.1111/jocn.13390.
9. Park S. H., Hwang S. K. Prognostic value of serum levels of S100 calcium-binding protein B, neuron-specific enolase, and Interleukin-6 in pediatric patients with traumatic brain injury // *World neurosurgery*. — 2018. — V. 118. — P. e534–e542. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.234
10. Zimmerman J. E. et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients // *Critical care medicine*. — 2006. — V. 34. — №. 5. — P. 1297–1310. doi: 10.1097/01.CCM.0000215112.84523.F0
11. Гуманенко Е. К., Бояринцев В. В., Супрун В. Ю. Объективная оценка тяжести травм // *Клиническая медицина и патофизиология*. — 1996. — №. 1. — С. 24–37 [Humanenko E.K., Boyartsev V.V., Suprun V. Yu. Objective assessment of the severity of injuries // *Clinical Medicine and Pathophysiology*. — 1996. — № 1. — P. 24–37. In Russian].
12. Гуманенко Е. К. и др. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов. — 2011 [Humanenko E. K. et al. Field surgery of local wars and armed conflicts. — 2011. In Russian].
13. Соколова М. Г. и др. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. ИИ Мечникова*. — 2014. — Т. 6. — №. 3 [Sokolova M. G. et al. Neurotrophic factors. Prospects for use in clinical neurology // *Bulletin of the North-West State Medical University. AI Mechnikov*. — 2014. — V. 6. — № 3. In Russian].
14. Селиверстов П. А., Шапкин Ю. Г. Оценка тяжести и прогнозирование исхода политравмы: современное состояние проблемы (обзор) // *Современные технологии в медицине*. — 2017. — Т. 9. — №. 2 [Seliverstov P. A., Shapkin Yu. G. Assessment of severity and prediction of the outcome of polytrauma: current state of the problem (review) // *Modern technologies in medicine*. — 2017. — V. 9. — №2. In Russian].
15. Маркелова Е. В., Зенина А. А., Кадыров Р. В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга // *Современные проблемы науки и образования*. — 2018. — №. 5. — С. 206–206. [Markelova E.V., Zenina A.A., Kadyrov R.V. Neuropeptides as markers of brain damage // *Modern problems of science and education*. — 2018. — № 5. — P. 206–206. In Russian].
16. Katsanou P. et al. S100B levels in patients with type 2 diabetes mellitus and co-occurring depressive symptoms // *Depression research and treatment*. — 2018. — V. 2018. doi: 10.1155/2018/5304759.
17. Chen L. et al. Over-expression of S100B protein as a serum marker of brain metastasis in non-small cell lung cancer and its prognostic value // *Pathology-Research and Practice*. — 2019. — V. 215. — №. 3. — P. 427–432. doi: 10.1002/cncr.11409.
18. Gillick K., Rooney K. Serial NSE measurement identifies non-survivors following out of hospital cardiac arrest // *Resuscitation*. — 2018. — V. 128. — P. 24–30. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.04.010.
19. Shahim P. et al. Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players // *JAMA neurology*. — 2014. — V. 71. — №. 6. — P. 684–692. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.04.010.
20. Undén L. et al. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults // *BMC medicine*. — 2015. — V. 13. — №. 1. — P. 292.
21. Alfarouk K. O., Muddathir A. K., Shayoub M. E. A. Tumor acidity as evolutionary spite // *Cancers*. — 2011. — V. 3. — №. 1. — P. 408–414. doi: 10.3390/cancers3010408.
22. Undén L. et al. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults // *BMC medicine*. — 2015. — V. 13. — №. 1. — P. 292. doi: 10.1186/s12916-015-0533-y.
23. Isgrò M. A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects // *Advances in Cancer Biomarkers*. — Springer, Dordrecht, 2015. — С. 125–143. doi:10.1007/978-94-017-7215-0_9
24. Caprelli M. T., Mothe A. J., Tator C. H. CNS injury: posttranslational modification of the tau protein as a biomarker // *The Neuroscientist*. — 2019. — V. 25. — №. 1. — P. 8–21. doi: 10.1177/1073858417742125.
25. Smith D. H., Hicks R., Povlishock J. T. Therapy development for diffuse axonal injury // *Journal of neurotrauma*. — 2013. — V. 30. — №. 5. — P. 307–323. doi: 10.1089/neu.2012.2825.
26. Irwin D. J., Lee V. M. Y., Trojanowski J. Q. Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2013. — V. 14. — №. 9. — P. 626–636. doi: 10.1038/nrn3549.
27. Zoltewicz J. S. et al. Biomarkers track damage after graded injury severity in a rat model of penetrating brain injury // *Journal of neurotrauma*. — 2013. — V. 30. — №. 13. — P. 1161–1169. doi: 10.1089/neu.2012.2762.
28. Yang Z., Wang K. K. W. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker // *Trends in neurosciences*. — 2015. — V. 38. — №. 6. — P. 364–374. doi: 10.1016/j.tins.2015.04.003.
29. Kim S., Rhim H. Effects of amyloid- β peptides on voltage-gated L-type Ca^{2+} and Ca^{2+} $\text{v}1.3$ Ca^{2+} channels // *Molecules and cells*. — 2011. — V. 32. — №. 3. — P. 289. doi: 10.1007/s10059-011-0075-x.
30. James M. L. et al. Brain natriuretic peptide improves long-term functional recovery after acute CNS injury in mice // *Journal of neurotrauma*. — 2010. — V. 27. — №. 1. — P. 217–228. doi: 10.1089/neu.2009.1022.
31. Ilievski V. et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice // *PLoS One*. — 2018. — V. 13. — №. 10. doi: 10.1371/journal.pone.0204941
32. Гусев Е. И. и др. Неврология: национальное руководство — ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Gusev E.I. et al. Neurology: national guideline. — GEOTAR-Media, 2010. In Russian].
33. Wąsik N. et al. Serum myelin basic protein as a marker of brain injury in aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *Acta Neurochirurgica*. — 2020. — P. 1–8. doi: 10.1007/s00701-019-04185-9.
34. Hjalmarsson C. et al. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke // *Journal of Central nervous system Disease*. — 2014. — V. 6. — P. JCNSD. S13821. doi: 10.4137/JCNSD.S13821.
35. Астахин А. В., Евлашева О. О., Левитан Б. Н. Кли-

ническое и диагностическое значение основного белка миелина и нейронспецифической енолазы в медицинской практике // Астраханский медицинский журнал. — 2016. — Т. 11. — №. 4 [Astakhin A. V., Evlasheva O. O., Levitan B. N. *Clinical and diagnostic significance of the main myelin protein and neuron-specific enolase in medical practice* // *Astrakhan Medical Journal*. — 2016. — V. 11. — №. 4. In Russian].

36. Thelin E. P. et al. *Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity* // *Critical Care*. — 2016. — V. 20. — №. 1. — P. 285. doi: 10.1186/s13054-016-1450-y.

37. Glushakova O. Y. et al. *Cerebrospinal fluid protein biomarker panel for assessment of neurotoxicity induced by kainic acid in rats* // *Toxicological Sciences*. — 2012. — V. 130. — №. 1. — P. 158-167. doi: 10.1093/toxsci/kfs224.
