
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Ю. В. Храпов, С. В. Поройский

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны РФ,
Волгоградский государственный медицинский университет

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА В ДИАГНОСТИКЕ, ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

УДК

В статье представлены современные данные о биомаркерах повреждения вещества головного мозга. Определение и анализ «панели биомаркеров» представляет врачам и исследователям возможность при помощи анализа крови за относительно короткий промежуток времени, определить тяжесть и механизм повреждения, уточнить показания к дополнительным методам обследования, выявить прогрессирование патологического процесса и возможные осложнения, оценить эффективность лечения, прогнозировать исходы ЧМТ.

Ключевые слова: биомаркер, черепно-мозговая травма, диагностика, эффективность лечения..

Y. V. Khrapov, S. V. Poroytsky

ROLE OF BRAIN DAMAGE BIOMARKERS IN DIAGNOSTICS, TREATMENT ASSESSMENT AND OUTCOME PREDICTION IN SEVERE CRANIOCEREBRAL INJURY

The paper presents up-to-date data about brain damage biomarkers. Taking a blood test, detecting the biomarker panel and analyzing it enables doctors and researchers to assess the severity and mechanism of injury, to ascertain the indications to accessory studies, to reveal disease progress and possible complications, to assess the effectiveness of treatment, to predict the outcome of craniocerebral injury – all within a short time.

Key words: biomarker, craniocerebral injury, diagnostics, effectiveness of treatment..

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из основных причин смерти среди трудоспособного населения и основной причиной инвалидизации людей моложе 35 лет. Распространенность ЧМТ в США составляет от 180 до 250 на 100 тыс. населения в год [13]. В Европе распространенность ЧМТ составляет 235 на 100 тыс. населения в год, при этом около 1600 тыс. пациентов с ЧМТ ежегодно госпитализируются в стационар, из них не менее 66 тыс. погибают [101]. Ведущими причинами ЧМТ остаются дорожно-транспортные происшествия, падения с высоты, криминальные и спортивные травмы. Наиболее подвержены ЧМТ мужчины трудоспособного возраста в регионах с низким уровнем социально-экономического развития [13].

Многими специалистами в области неотложной медицины и организаторами здравоохранения лечение каждого пациента с тяжелой ЧМТ в нейрохирургическом или неврологическом стационаре рассматривается как «закон-

ченный случай», независимо от его исхода. Таким образом, по справедливому замечанию Masel1 и DeWit, травматическое повреждение мозга с этой точки зрения приравнивается, например, к перелому кости и рассматривается в качестве изолированного повреждения одной области тела. Напротив, по определению ВОЗ, тяжелая черепно-мозговая травма – это хроническое заболевание с наличием стойких, необратимых последствий, требующее длительного периода реабилитации, наблюдения и лечения. Практически каждый пациент после перенесенной тяжелой ЧМТ страдает от одного или нескольких тяжелых последствий, среди которых посттравматическая эпилепсия, расстройства сна, хроническая посттравматическая энцефалопатия, нарушение способности к передвижению и самообслуживанию, сексуальная дисфункция и другие [58].

В странах с большим количеством автомобилей, таких как США, общие затраты на лечение пациентов с ЧМТ в 2000 году составили

60 млрд долларов, в то время как затраты на лечение и реабилитацию новых случаев ЧМТ составили 10 млрд долларов [30]. Средняя стоимость лечения одного пациента с тяжелой ЧМТ в развитых странах Европы составляет около 6 тыс. евро, однако стоимость первичного стационарного лечения составляют лишь малую часть общей стоимости лечения и реабилитации [7]. Средние затраты на пожизненное лечение одного пациента с тяжелой ЧМТ в США составляют в среднем 200 тыс. долларов. По прогнозам специалистов, социально-экономические последствия тяжелых ЧМТ, будут нарастать ежегодно, а к 2020 году ЧМТ выйдет на третье место среди всех причин смертности в мире [62].

Пути улучшения исходов и профилактики тяжелых последствий ЧМТ в настоящее время многие исследователи видят не только в совершенствовании технических средств диагностики и лечения ЧМТ, но, прежде всего, в углубленном изучении биохимических и патофизиологических процессов, возникающих при черепно-мозговой травме. Все большее и большее количество научных центров вовлекаются в исследования молекулярных механизмов тяжелой ЧМТ с целью определения новых средств диагностики, лечения и прогнозирования течения черепно-мозговых травм.

В последние 20 лет значительно изменились подходы к диагностике и прогнозированию исходов ЧМТ. Это обусловлено тем, что при тяжелой ЧМТ, особенно в случаях диффузного повреждения мозга, информация, получаемая традиционными методами обследования, не позволяет полноценно оценить тяжесть и распространенность повреждения головного мозга.

С введением новых протоколов лечения пациентов с тяжелой ЧМТ значительную роль играет адекватная, а временами и глубокая фармакологическая седатация пациента, что в значительной степени снизило роль шкалы Ком Глазго в оценке тяжести, динамики и прогнозировании исходов ЧМТ [4]. Кроме того, шкала Ком Глазго не имеет прогностической ценности в случае менее тяжелой черепно-мозговой травмы (более 13 баллов) при наличии выраженных очаговых расстройств (например, глубокого гемипареза).

Широкое внедрение компьютерной томографии головного мозга значительно расширило возможности в оценке тяжести и прогнозировании исходов ЧМТ на основании определения ряда показателей (объем очагов повреждения, сдавление желудочковой системы, смещение срединных структур, сдавление базальных цистерн). Однако при диффузном повреждении мозга значимость КТ исследования невелика, вследствие низкой чувствительности и недостаточной специфичности.

Магнитно-резонансная терапия, особенно диффузно-взвешенные и диффузно-тензорные изображения, позволяют оценить степень и про-

тяженность аксонального повреждения, но высокая стоимость оборудования, длительное время исследования и необходимость оснащения кабинета специальным оборудованием (МРТ-совместимый аппарат ИВЛ и др.) значительно ограничивают применение этого метода в клинической практике лечения пациентов в остром периоде ЧМТ [73, 102].

Среди показателей нейромониторинга, ежедневно регистрируемых в палате интенсивной терапии, стойкое повышение внутричерепного давления (ВЧД) наиболее тесно коррелирует с тяжестью первичного повреждения головного мозга. Однако показатели ВЧД имеют прогностическое значение в определении исходов ЧМТ лишь при значительном и стойком отклонении от нормы [37].

В связи с ограниченными возможностями традиционных методов обследования, в течение последних 10 лет все большее количество клинических и экспериментальных исследований направляется на изучение роли биомаркеров в диагностике и прогнозировании течения ЧМТ [104].

Однако среди большого количества биомаркеров нейронального повреждения ни один из них не может быть рекомендован в качестве стандартного метода диагностики ЧМТ, в силу недостаточной изученности их чувствительности и специфичности.

Но даже на этом этапе очевидна перспективность определения биомаркеров в следующих клинических случаях: при легкой ЧМТ без грубого неврологического дефицита для подтверждения диагноза (наличия повреждения мозгового вещества), определения необходимости дополнительного обследования (КТ, МРТ), прогнозирования сроков нетрудоспособности; в случае бессознательного состояния (особенно при алкогольной интоксикации, отравлениях, политравме) для экспресс-диагностики ЧМТ до проведения нейровизуализации или при ее недоступности.

Другими возможными областями применения биомаркеров повреждения вещества головного мозга являются: оценка эффективности проведенного хирургического вмешательства и лекарственной терапии (при определении в динамике), для быстрой сортировки пострадавших от взрывной травмы в непосредственной близости от поля боя, где недоступны методы нейровизуализации.

В исследовательских целях определение биомаркеров повреждения мозгового вещества позволит выявить типовые патофизиологические процессы в веществе головного мозга при тяжелой ЧМТ, разработать новые методы их фармакологической коррекции [12].

В последнее время установлено, что при помощи биомаркеров, определяемых в ликворе и в периферической крови, можно не только

количественно, но и качественно определить характер повреждения вещества головного мозга. Так, выявление нейрон-специфической энтолазы указывает на повреждение нейронов, в то время как наличие глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) указывает на повреждение глиальной ткани. Наличие тау-белков и продуктов деградации спектрина в крови и ликворе указывает на аксональное повреждение [16, 27].

Хотя поиск и исследование биомаркеров ведется более 20 лет, «идеальные» биомаркеры повреждения мозгового вещества, в отличие, например, от биомаркеров повреждения миокарда при ишемии, не найдены [51]. В своей работе Pava, et al. указывают, что идеальный биомаркер повреждения вещества мозга должен отвечать следующим критериям:

- 1) иметь четкие биокинетические свойства;
- 2) должен быстро определяться в доступных биологических средах в первые часы после травмы;
- 3) иметь высокую чувствительность и специфичность в отношении повреждения вещества головного мозга;
- 4) содержание биомаркера в биологических жидкостях должно коррелировать с тяжестью повреждения;
- 5) обеспечивать информацию о характере повреждения мозгового вещества (ишемическое/травматическое);
- 6) отражать динамику заболевания и эффективность лечения;
- 7) прогнозировать функциональный исход;
- 8) легко идентифицироваться и измеряться при помощи широко доступных, несложных методик [71].

Основные биомаркеры повреждения вещества головного мозга, имеющие клиническое значение

На сегодняшний день при ЧМТ наиболее исследован прогностический потенциал двух биомаркеров: S-100B и нейрон-специфической энтолазы [83].

Ранее широко исследовавшиеся биомаркеры повреждения головного мозга (креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, основной белок миеллина) в настоящее время в клинической практике не используются.

В связи с внедрением новых методов исследования в молекулярной биологии в последние несколько лет существует тенденция исследовать не только структурные белки (S-100β и GFAP) и ферменты (НСЭ, КФК, ЛДГ), но и различные продукты деградации клеточных структур, возникающие в результате протеолиза (тау-белки, альфа-II-спектрин и продукты его деградации, амилоид-β₁₋₄₂, аполипопротеин E).

S-100B

S-100 протеины являются кальций-связывающими белками с низкой молекулярной массой (до 20 кДа) и тремя известными подтипами, состоящими из димерной комбинации α- и β-цепей [6].

S-100B (ββ; 10–12 кДа) является специфичным для ткани мозга. Этот белок обнаруживается в цитоплазме астроцитов и Шванновских клеток, хотя может быть обнаружен в цитоплазме адипоцитов, хондроцитов и меланоцитов [122]. Он играет важную роль в регуляции фосфорилирования протеинкиназой-C рост-ассоциированного протеина 43, который, в свою очередь, принимает активное участие в аксональном росте, синаптогенезе, синаптическом ремоделировании и долгосрочной потенциации. S-100B активно взаимодействует и стабилизирует тубуло-ассоциированные белки, такие как тау и микротубуло-ассоциированный протеин-2 (MAP-2) [108]. Низкая концентрация S-100B во внеклеточном пространстве действует как фактор роста и дифференцировки нейронов и глии, высокая же его концентрация приводит к апоптозу [29]. Средняя концентрация S-100B в плазме у 200 здоровых доноров в возрасте от 18 до 65 лет составила 0,05 мкг/л. Уровень белка у мужчин и женщин существенно не отличался. Концентрация S-100B в плазме незначительно снижается с возрастом, однако эта разница статистически не достоверна [110]. Измерение уровня S-100B в ликворе является более точным, чем в сыворотке крови [117].

Уровень S-100B в сыворотке крови выше чем 0,5 мкг/л подтверждает наличие повреждения вещества головного мозга [44]. Нормализация показателей S-100B при легкой ЧМТ происходит в течение нескольких часов после травмы, в то время как при тяжелой ЧМТ уровень S-100B нормализуется в сыворотке крови в среднем через 10 дней после травмы [97], а в ликворе – через 5 дней [42].

После тяжелой экспериментальной травмы мозга у подопытных крыс значительно повышенный уровень S-100B (до 0,84–0,93 мкг/л) в крови отмечался в течение 24 часов после травмы. В ликворе пиковая концентрация отмечалась через 7,5 часов после травмы [38]. Статистически достоверной разницы уровня S-100B в крови при легкой и тяжелой ЧМТ в эксперименте не выявлялось [92]. В одном исследовании отмечалось двукратное повышение уровня S-100B в крови у крыс, которые подвергались голоданию, при этом уровень его в ликворе оставался нормальным [65].

В одном исследовании отмечено, что уровень S-100B в плазме 0,25 мкг/л у пациентов с легкой ЧМТ может рассматриваться как патологический [24]. Уровень S-100B при легкой ЧМТ быстро возвращается к норме (в среднем через 97 минут с момента травмы) [106].

Naeimi, et al. провели сравнительное исследование уровня S-100B у пациентов с легкой и тяжелой ЧМТ и установили, что средний уровень биомаркера при легкой ЧМТ составил 0,77 мкг/л, в то время как при тяжелой ЧМТ он составил 3,14 мкг/л [63]. В другом исследовании было установлено, что степень повышения уровня

S-100B коррелирует с тяжестью и распространенностью диффузного повреждения вещества головного мозга [87]. Пиковый подъем уровня S-100B в ликворе в первые 6 часов после травмы отражает тяжесть первичного повреждения вещества головного мозга [40].

В работе Ingebrigtsen, et al. было обследовано 182 пациента с легкой ЧМТ (13–15 баллов по ШКГ). Выполнялись КТ головного мозга, определение уровня S-100B в сыворотке крови, а через три месяца после травмы выраженность остаточных неврологических проявлений оценивалась по шкале RPSQ. При оценке результатов исследования было выявлено, что сывороточный уровень S-100B был повышен у 38 % пациентов с легкой ЧМТ. 66 % пациентов с повышенным уровнем биомаркера имели травматические изменения на КТ. Отрицательная прогностическая ценность определения S-100B составила 0,99, то есть нормальный уровень S-100B в сыворотке крови тесно коррелировал с нормальными данными КТ [45]. С другой стороны, Herrmann, et al., обследовав 69 пациентов с легкой и тяжелой ЧМТ, не обнаружили корреляции между интракраниальной патологией на КТ и МРТ и уровнем S-100B [41]. В большом многоцентровом проспективном исследовании (1309 пациентов с легкой ЧМТ), было отмечено, что чувствительность методики (при уровне S-100B более 0,1 мг/л) составляет 99 %, в то время как специфичность составила всего лишь 30 % [8]. Близкие к этим данные (чувствительность – 95 %, специфичность – 30 %) были получены в ходе другого многоцентрового исследования [61]. Дополнительное определение в крови КФК и расчет поправки на экстракраниальные источники S-100B повышает специфичность методики до 90 % и может повысить прогностическую ценность метода с 75 до 96 % [5]. При тяжелой ЧМТ изменения на КТ были обнаружены у 90 % пациентов с повышенным уровнем S-100B [90].

Измеренный в первые часы после травмы уровень S-100B в сыворотке крови коррелирует с такими прогностическими показателями течения ЧМТ, как ВЧД, ЦПП и возраст пациентов [87]. В ряде исследований было установлено, что уровень S-100B в сыворотке крови у пациентов с тяжелой ЧМТ от 0,3 до 1,6 мг/л свидетельствовал о хорошем исходе травмы (4–5 баллов по GOSE), в то время как уровень 1,1–4,9 мг/л свидетельствовал о плохом исходе (2–3 балла по ШИГ) [41, 52, 55, 111, 112]. Среди пациентов со средней тяжестью ЧМТ, у которых уровень S-100B нормализовался в течение первых 36 часов, наблюдалось значительно меньше летальных исходов, чем в группе пациентов, у которых повышенный уровень биомаркера сохранялся более двух суток [78]. В остром периоде тяжелой ЧМТ высокое значение среднего уровня S-100B является независимым параметром, который позволяет прогнозировать развитие вторичных осложнений [118]. Вторичный подъем уровня

S-100B (через 10 дней в сыворотке крови, через пять дней в ликворе) при тяжелой ЧМТ в 50 % случаев свидетельствует о неблагоприятном исходе течения травмы [87]. В случаях легкой ЧМТ корреляция уровня S-100B и неблагоприятных исходов течения травмы (развитие посткоммоционного синдрома, длительная нетрудоспособность) не столь четкая, как при тяжелой ЧМТ. Ряд исследователей не выявили связи между уровнем биомаркера и нейропсихологическими нарушениями после травмы [23, 25, 99]. В противоположность этому, в исследованиях Stalnacke, et al. и Stranjalis, et al. была выявлена достоверная корреляция между уровнем S-100B и нейропсихологическими нарушениями в течение года после травмы и длительной нетрудоспособностью [98, 100].

При тяжелой сочетанной травме в течение первых шести часов уровень S-100B в сыворотке крови был повышенным даже у пациентов без ЧМТ [2]. В этих случаях, наиболее вероятно, источником биомаркера являются поврежденные адипоциты, хондроциты и миоциты [74, 75]. В исследовании, сравнивающим показателями S-100B у пациентов с тяжелой сочетанной травмой в течение первых суток, достоверной разницы в уровне биомаркера у пациентов, имеющих ЧМТ и без нее, выявлено не было [22]. Таким образом, определение уровня S-100B у пациентов с политравмой для диагностики ЧМТ клинического значения не имеет.

Нейрон-специфическая энлаза (NSE)

Данный биомаркер представляет собой гликолитический фермент с молекулярной массой 78 кДа. В функциональном активном состоянии NSE состоит из трех субъединиц (α , β и γ). Специфической для нейронов изоформой является γ - γ , в то время как α - α изоформа характерна для нейроэндокринных клеток [53]. Данный белок попадает во внеклеточное пространство лишь при патологических состояниях, сопровождающихся деструкцией нервных клеток. Уровень NSE в ликворе при ЧМТ значительно выше, чем в сыворотке крови, что обусловлено трудностями проникновения ее относительно крупной молекулы через ГЭБ. Уровень NSE в сыворотке крови более 7–10 мкг/л считается патологическим [67, 86]. Пиковая концентрация биомаркера отмечалась в сыворотке крови через 12 часов после травмы и затем быстро снижалась в течение последующих нескольких часов [59].

В исследовании на крысах было установлено, что пиковая концентрация биомаркера отмечалась через шесть часов после травмы, и ее величина достоверно отражала тяжесть наносимой травмы [113].

В обзорной публикации, опирающейся на ряд предыдущих исследований, указывается, что определение уровня NSE в сыворотке крови у пациентов с легкой ЧМТ является высокоспецифичным, но недостаточно чувствительным

методом и не позволяет рутинно использовать данную методику в клинической практике [46]. В одном исследовании из трех групп пациентов значительно более высокий уровень NSE был отмечен в группе пациентов с выраженными признаками сотрясения головного мозга (со сроками госпитализации более одного дня) по сравнению с группами пациентов с невыраженными признаками сотрясения головного мозга (госпитализация менее одного дня) и с диффузным аксональным повреждением головного мозга [115].

Средняя разница в содержании NSE при легкой и тяжелой ЧМТ составила в крови 12,8 мкг/л, а в спинномозговой жидкости – 7,8 мкг/л, при этом степень увеличения содержания биомаркера в ликворе достоверно коррелировала с тяжестью травмы, определяемой по ШКГ [91].

В исследовании Vos, et al. была установлена достоверная корреляция между уровнем NSE в сыворотке крови и выраженностью патологических находок на КТ головного мозга (классифицированных по критериям Trauma Coma Databank) [116].

Было установлено, что уровень NSE в сыворотке крови был достоверно выше (более 21,7 мкг/л) в группе пациентов с плохими исходами ЧМТ (глубокая инвалидизация и смерть) в течение шести месяцев с момента травмы) [116]. В другом исследовании была установлена достоверная связь между высоким уровнем биомаркера в сыворотке крови и плохим 3-месячным исходом, измеренным по ШКГ. При этом вторичный подъем уровня биомаркера отмечался при развитии вторичных повреждающих факторов, таких как гипоксия, артериальная гипотензия [94]. Неблагоприятные исходы при вторичном подъеме NSE в сыворотке крови были отмечены и в исследовании Woertgen, et al. [111].

Несмотря на то, что NSE является высокоспецифичным белком нейронов, при экспериментальных и клинических исследованиях при сочетанной травме, гемолизе, геморрагическом шоке, переломах бедренной кости, печеночной и почечной недостаточности уровень биомаркера повышался как в случаях с ЧМТ, так и без нее [76, 77]. У пациентов с тяжелой сочетанной травмой без повреждения головного мозга отмечалось повышение уровня NSE в течение первых 48 часов после травмы, затем содержание биомаркера снижалось до нормы [80].

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)

Этот биомаркер представляет собой мономерную молекулу (40–53 кДа), составляющую значительную часть цитоскелета астроцитов. GFAP является высокоспецифическим белком ЦНС и высвобождается во внеклеточное пространство в случае клеточной гибели. Определение содержания данного биомаркера в сыворотке крови является полезной методикой для диагностики различных типов повреждения мозгового вещества. Нормальное содержание GFAP

в сыворотке крови составляет менее 0,033 мкг/л [60]. При ЧМТ уровень GFAP в сыворотке крови повышается в течение первых часов после травмы, с третьих суток с момента травмы содержание биомаркера начинает постепенно уменьшаться.

В экспериментах на крысах установлена четкая зависимость концентрации GFAP от времени, прошедшего с момента травмы. После нанесения экспериментальной травмы, наивысшее содержание биомаркера (0,079 мкг/л) отмечалось через один час после травмы и достаточно быстро возвращалось к норме, что характеризует его как биомаркер «острой фазы» ЧМТ [114]. Корреляции между уровнем GFAP и тяжестью ЧМТ в экспериментах выявлено не было.

Pelinka, et al. исследовали связь между уровнем GFAP при диффузном повреждении мозга и выраженностью изменений на КТ, определяемых по шкале Marshall. В результате исследования было установлено, что уровень биомаркера был достоверно ниже при диффузном повреждении II степени (цистерны визуализируются, смещение срединных структур 0–5 мм, объем контузионных очагов менее 25 мл), чем при диффузном повреждении IV степени (диффузный отек, смещение срединных структур более 5 мм). Дополнительно было отмечено, что уровень биомаркера был выше при наличии больших удаленных очагов, вызывавших масс-эффект, чем при диффузном повреждении II степени [78].

Высокий пиковый уровень GFAP в первые часы после травмы, а также длительное повышенное содержание биомаркера в сыворотке крови (до 11–14 суток со дня травмы) достоверно коррелирует с неблагоприятным исходом ЧМТ. Среди пациентов, уровень GFAP в сыворотке крови которых был выше 15 мкг/л, все случаи закончились летальным исходом [68]. В другом исследовании установлено, что уровень GFAP коррелирует не только с летальным/нелетальным исходом ЧМТ, но и с такими показателями, как ВЧД, ЦПП, инвалидизация, продолжительность вегетативного состояния [78].

Сравнительное исследование уровня GFAP у пациентов с изолированным повреждением головного мозга и пациентов, у которых ЧМТ сочеталась с повреждениями других областей, не выявило статистически значимого различия [68]. В одном исследовании было показано, что уровень GFAP у пациентов с политравмой при отсутствии ЧМТ оставался нормальным [79].

Спектрин и продукты его деградации (SBDPs)

Альфа II-спектрин экспрессируется неэритроидными тканями, включая ткань головного мозга. Неэритроидный альфа II-спектрин имеет молекулярную массу 280 кДа и является основным компонентом цитоскелета корковых нейронов и субстратом для кальций-активируемых цистеиновых протеиназ, таких как калпаин и капсаза-3 [107]. Этот белок обнаруживается преимуще-

щественно в пресинаптических окончаниях или в субаксономном компартменте аксонов [119]. Калпаин-опосредованное расщепление интактного спектрина приводит к образованию фрагментов молекулярной массой 150 и 145 кДа [39], в то время как воздействие на спектрин каспазы-3 приводит к формированию фрагментов по 150 и 120 кДа [107]. Уровень альфа II-спектрина в крови и ликворе после тяжелой ЧМТ достигает пикового уровня на 2-е–3-и сутки после травмы [27]. Уровень продуктов распада спектрина у пациентов с тяжелой ЧМТ достигает пиковых значений через 6 часов после травмы, при этом уровень SBDPs145 и SBDPs150 остается значительно повышенным до 72 часов с момента травмы, а значительное повышение уровня SBDPs120 сохраняется, по крайней мере, до 5-х суток с момента травмы [84, 93].

В опытах на крысах с определением уровня антител к SBDPs было установлено, что уровень биомаркера в ликворе и мозговой ткани повышался при нанесении экспериментальной травмы мозга [66, 81]. Как прямые, так и непрямые ингибиторы калпаина (циклоспорин А, MDL-28170, PACAP) и гипотермия останавливают расщепление спектрина [14, 15, 17]. После нанесения контролируемой экспериментальной травмы мозга у крыс уровень альфа II-спектрина снижался в мозговой ткани и нарастал в ликворе в период с 24 до 72 часов после травмы. Значительное повышение калпаин-специфических продуктов деградации спектрина в спинномозговой жидкости было отмечено в периоде 24–72 часов с момента травмы. При этом степень повышения уровня биомаркера определяла силу механического повреждения и место приложения травмирующего агента [82]. В похожем исследовании уровень SBDPs в ипсилатеральной (по отношению к месту приложения травмы ткани мозга) коре и в ликворе повышался тем значительнее, чем больше была сила травмирующего воздействия, достигая пиковой концентрации через 2 часа после травмы [89]. Сила травмирующего воздействия, размеры контузионного очага, определяемые на МРТ, достоверно коррелировали с уровнем SBDPs.

В исследовании Cardali, et al. было установлено, что уровень альфа II-спектрина и SBDPs150 в ликворе был достоверно выше у пациентов с тяжелой ЧМТ (ШКГ менее 8 баллов) [19]. В другом исследовании не было выявлено статистически значимой корреляции между уровнем альфа II-спектрина и SBDPs и тяжестью ЧМТ (все пациенты с тяжелой ЧМТ, ШКГ менее 9 баллов) [27].

Достоверная корреляция между пиковым уровнем SBDPs145/150 в ликворе и выраженностью патологических изменений на КТ головного мозга была выявлена в исследовании Pineda, et al., в то время как подобной корреляции с уровнем SBDPs120 выявлено не было [84].

Средние значения уровня SBDPs145/150 в ликворе через 12 часов после травмы явля-

ются достоверным прогностическим фактором исхода ЧМТ [84]. В другом исследовании уровень альфа II-спектрина и SBDPs в течение 6–96 часов после травмы достоверно коррелирует с исходами ЧМТ, определенными по дихотомизированной ШИГ [19].

Расщепленный тау-белок

Микротубуло-ассоциированные тау-белки (MAP-tau) первично локализируются в аксональном компартменте [9]. Функционально MAP-tau участвует в формировании пучков из аксональных микротубул, которые являются важным структурным элементом аксонального цитоскелета и играют важную роль в аксоплазматическом токе белков между терминалями аксонов и телом нейрона [54]. Синтез MAP-tau экспрессируется одним геном, однако в результате альтернативного сплайсинга матричной РНК образуется шесть изоформ тау-белка с молекулярной массой 48–68 кДа [34]. Повреждение ткани мозга приводит к протеолитическому расщеплению этих шести изоформ, которые сокращенно обозначаются как с-tau (*cleaved tau*) [28, 120]. Молекулярная масса фрагментов, расщепленного в результате посттравматического протеолиза, тау-белка составляет 30–50 кДа [32]. При тяжелой черепно-мозговой травме в течение первых 24 часов уровень с-tau повышается приблизительно в 40 тыс. раз, что значительно больше, чем повышение уровня биомаркера при других неврологических заболеваниях и в группе здоровых людей [121]. Уровень биомаркера постепенно снижается в течение трех суток после травмы. Степень повышения уровня с-tau коррелирует с уровнем повышения ВЧД.

Повреждение аксональных микротубул является неотъемлемым компонентом ЧМТ, что приводит к высвобождению и протеолизу микротубуло-ассоциированных тау-белков [85]. Уровень с-tau в коре мозга и гиппокампе значительно повышался при нанесении экспериментальной травмы мозга у крыс, при этом степень повышения уровня биомаркера находилась в прямой зависимости от силы травмирующего воздействия. Уровень биомаркера в ликворе начинал повышаться в течение первых шести часов после травмы, достигая пика через 168 часов. В сыворотке крови уровень с-tau оставался значительно повышенным в течение шести часов после травмы, снижаясь в последующие часы [32].

Bulut, et al., исследовав содержание с-tau в сыворотке крови у 60 пациентов с легкой ЧМТ, установили, что средние значения уровня биомаркера (188 пкг/мл) достоверно не отличались в исследуемой и контрольной группах [18].

В своем исследовании Shaw, et al. показали, что появление даже незначительного количества с-tau в ликворе и в сыворотке крови указывает на высокую вероятность обнаружения интракраниальной патологии на КТ [96]. В другом

исследовании было показано, что у пациентов с легкой ЧМТ (ШКГ больше 13 баллов) и уровнем биомаркера в сыворотке крови выше 18,39 пкг/мл возрастает вероятность патологических находок на КТ головного мозга, однако достоверной разницы по сравнению с контрольной группой в ходе дальнейших исследований выявлено не было [47].

При легкой ЧМТ достоверной корреляции между уровнем биомаркера и развитием посткоммоционного синдрома выявлено не было [18]. Начальный уровень биомаркера и исход тяжелой ЧМТ, определенный по дихотомизированной ШИГ, достоверно коррелируют, при этом чувствительность метода составляет 92 %, а специфичность – 94 %. Условной границей между благоприятным (1–3 балла) и неблагоприятным (4–5 баллов) был определен уровень биомаркера в 1600 пкг/мл [96]. В исследовании Ost, et al. у пациентов с тяжелой ЧМТ определялся уровень с-tau в ликворе, полученном из желудочков мозга через вентрикулярный катетер. После обработки полученных данных было установлено, что уровень биомаркера в вентрикулярном ликворе (2,12 пкг/мл) в период со 2-х по 3-и сутки являлся пограничным значением между выживанием и смертью (чувствительность – 100 %, специфичность – 81 %). Кроме того, отмечалась достоверная корреляция между уровнем с-tau (702 пкг/мл) и исходами ЧМТ, определенными по дихотомизированной шкале GOSE [70].

Амилоид- β_{1-42}

Белки прекурсоры амилоида (*amyloid precursor protein*, APP) это хорошо изученные белки клеточной адгезии, обнаруживаемые в больших количествах в синаптических мембранах. Амилоид- β_{1-40} ($A\beta_{1-40}$) имеет молекулярную массу 4,3 кДа и состоит из 40 аминокислот. Амилоид- β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$) имеет молекулярную массу 4,5 кДа и состоит из 42 аминокислот. Оба этих биомаркера образуются в результате двух альтернативных путей протеолиза белков прекурсоров амилоида [33]. После ЧМТ продукты расщепления APP и активированная каспаза-3 вместе с другими протеолитическими ферментами обнаруживаются в аксонах и теле нейрона [20]. Имеются противоречивые данные, относительно уровня амилоида- β после тяжелой ЧМТ у взрослых людей. Так, в исследованиях Franz, et al., Kay, et al. в первые сутки при тяжелой ЧМТ наблюдали снижение уровня биомаркера ниже 230 пкг/мл [31, 49]. Аналогичные результаты были получены и в другой серии экспериментов: уровень амилоида- β_{1-40} и амилоида- β_{1-42} в ликворе снижался течение пяти суток после тяжелой ЧМТ (ШКГ < 8 баллов), при этом отмечалась значительная корреляция между степенью снижения уровня биомаркера и тяжестью ЧМТ [48]. В другом исследовании, напротив, отмечалось повышение уровня биомаркеров в ликворе пациентов с тяжелой ЧМТ по сравнению с контрольной

группой, при этом в результате ЧМТ соотношение $A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}$ увеличивалось в пять раз [88]. Повышение уровня биомаркеров было отмечено и в ряде других исследований [26]. В одном исследовании было отмечено тысячекратное увеличение уровня биомаркера в ликворе (до 11–129 пкг/мл) у пациентов с тяжелой травмой мозга, при этом уровень его в плазме крови оставался неизменным. Авторы рассматривают увеличение содержания биомаркера в ликворе как следствие аксонального повреждения и нарушения функции гематоэнцефалического барьера [69]. Изменения концентрации APP в значительной степени варьирует в зависимости от способа забора ликвора (вентрикулярный, спинальный) и от степени нарушения ликвороциркуляции (наличия или отсутствия посттравматической гидроцефалии) [11].

В экспериментах на свиньях, после нанесения подопытным животным инерционной травмы мозга с последующим иммуногистохимическим анализом, продукты расщепления APP, Амилоид- β и β -секретаза обнаруживались, главным образом, в отечных окончаниях аксонов, подвергшихся повреждению [20]. Повышенная экспрессия β -секретазы в гиппокампе и в корковом веществе крыс после нанесения экспериментальной травмы была отмечена, также в исследованиях Blasko, et al. [10]. Уровень амилоида- β_{1-42} в мозговой ткани мышей после экспериментальной травмы мозга достигал пика через три часа после травмы, оставался на этом уровне в период от 6 до 12 часов, после чего отмечался вторичный подъем уровня биомаркера на период с 12 до 72 часов [1].

АpoE

Аполипопротеин E является белком, первично синтезируемым в ЦНС [95]. Данный белок является нейропротективным агентом и действует как антиоксидант, противовоспалительный фактор с нейротрофными свойствами и представлен тремя изоформами (apoE2, E3, E4) [3]. Эти изоформы кодируются тремя аллелями (e2, e3, e4) из одного гена в хромосоме 19q13.2. Различные комбинации этих аллелей дают шесть возможных генотипов биомаркера [64].

Функциональное значение apoE при ЧМТ в настоящее время изучено недостаточно, однако в экспериментальных исследованиях было установлено, что он принимает участие в клиренсе липидов и продуктов распада холестерина после инсульта и повторном синтезе липидов в регенерирующих клетках [109]. Значимость этих находок подтверждается также, выявленным в ряде исследований, повышением иммунореактивности apoE после фатальных исходов ЧМТ [43]. Выявление определенных изоформ apoE (E4) в эксперименте ассоциировалось с нарастанием количества депозитов Ap в коре головного мозга и неблагоприятными исходами ЧМТ [103].

Значительное снижение уровня биомаркера в ликворе при тяжелой ЧМТ (ШКГ менее 8 баллов) отмечалось в исследовании Kay, et al. По сравнению с контрольной группой значительное снижение уровня ароЕ сохранялось в период со 2-х по 5-е сутки. Авторами не было выявлено какой-либо корреляции между выявлением конкретной изоформы биомаркера в ликворе, тяжестью травмы и клиническим исходом [49]. В похожем исследовании было установлено, что средний уровень биомаркера в ликворе у пациентов с тяжелой ЧМТ составлял 3,7 мг/л, что было в пять раз меньше по сравнению с контрольной группой, где средний уровень биомаркера составлял 12,4 мг/л [48]. Также не было отмечено корреляции между содержанием определенных изоформ биомаркера, тяжестью травмы и клиническими исходами.

Убиквитин С-терминальная гидролаза L1 (ubiquitin C-terminal hydrolase, UCH-1)

Убиквитин С-терминальные гидролазы это хорошо изученные нейронально-специфические белки, которые кодируются геном 9.5 (PGP9.5) и являются высокоспецифичным маркером для повреждения и гибели нейронов [36]. Все эти ферменты участвуют в присоединении или отщеплении убиквитина от метабилизируемых посредством АТФ-зависимого протеосомного пути белков. Среди трех энзимов данного класса (UCH-L1, UCH-L2 and UCH-L3) именно UCH-L1 наиболее специфичен для тканей головного мозга [105]. UCH-L1 представляет собой небольшую молекулу массой около 24 кДа и присутствует во всех пулах нейронов, и составляет 1–5 % всех растворимых белков ЦНС [36]. Сводные данные указывают на важную роль UCH-L1 в элиминации окисленных и аномальных белков в ЦНС, как в нормальном состоянии, так и при патологии [35]. В экспериментальных исследованиях UCH-L1 было обнаружено двукратное повышение уровня биомаркера в ликворе после нанесения кортикальной травмы у крыс [50]. В другом экспериментальном исследовании было установлено, что распределение уровня биомаркера в ликворе во времени аналогично распределению продуктов деградации альфа II-спектрина [56]. В клиническом исследовании Pava, et al. обнаружили, что у пациентов с тяжелой ЧМТ (ШКГ менее 8 баллов), требующих постоянного мониторинга ВЧД, уровень UCH-L1 в ликворе в первые сутки после травмы значительно повышался (до 44,2 нг/мл, по сравнению с 2,7 нг/мл в контрольной группе) и оставался повышенным в течение 3–5 суток. При этом степень повышения уровня биомаркера достоверно коррелировала с тяжестью травмы, измеренной по ШКГ. При сравнении уровня биомаркера с находками на КТ, классифицированными по критериям Marshall, достоверной корреляции выявлено не было. Вторичный подъем уровня биомаркера и сохраняющийся его высокий уровень после 72 часов коррелировал с высоким

риском развития осложнений (вторичного ишемического повреждения мозга), которые требовали дополнительного обследования и лечения. Также высокий уровень биомаркера, определенный в первые 24 часа после травмы, коррелировал с неблагоприятными исходами ЧМТ, определенными по дихотомизированной GOSE в течение 6 месяцев [72]. Аналогичные данные, относительно прогнозирования исходов ЧМТ, были получены в исследовании Majetschak, et al. [57].

Воспалительные цитокины

В своем исследовании Hayakata, et al. сравнивали изменение содержания S-100/J и различных медиаторов воспаления в ликворе пациентов с тяжелой ЧМТ и оценивали их соотношение с уровнем ВЧД и прогнозом исходов ЧМТ. Содержание S-100/J и 5 цитокинов (IL-1/J, TNF-α, IL-6, IL-8, and IL-10) нарастало в течение 24 часов после травмы, а затем прогрессивно снижались, при этом степень повышения уровня IL-1/J коррелировала с исходами ЧМТ [40]. В ходе последующих исследований сравнивалось содержание медиаторов воспаления в ликворе и сыворотке крови у 35 пациентов с тяжелой ЧМТ (часть пациентов имела сопутствующие внечерепные повреждения). Определяли содержание двух провоспалительных (IL-1/J и TNF-α) и трех противовоспалительных медиаторов (антагонист IL-1 [IL-1ra], растворимый TNF рецептор-I [sTNFr-I] и IL-10) в ликворе и в сыворотке крови через шесть часов после травмы. При оценке результатов было установлено что, концентрация провоспалительных медиаторов в сыворотке крови была значительно выше, чем в ликворе. Концентрация противовоспалительных медиаторов в сыворотке была значительно выше чем в ликворе у пациентов с наличием сопутствующих (внечерепных) повреждений. При отсутствии внечерепных повреждений концентрация противовоспалительных медиаторов в сыворотке и в ликворе была примерно одинаковой. Также была отмечена корреляция между концентрацией IL-1/J, IL-1ra, sTNFr-I и IL-10 в ликворе со степенью повышения ВЧД и с неблагоприятными исходами ЧМТ. Таким образом, авторы пришли к выводу, что повышение уровня провоспалительных медиаторов в сыворотке крови отражает, прежде всего, наличие дополнительных внечерепных повреждений. Напротив, степень повышения содержания противовоспалительных медиаторов в ликворе может служить индикатором тяжести повреждения головного мозга и прогностическим фактором исходов ЧМТ [97].

Другие потенциальные биомаркеры при ЧМТ

Еще одним потенциальным биомаркером повреждения головного мозга является фрагментированная форма глутамат-N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептора (NR2A/2B подтип). В своем исследовании Dambinova, et al. установили, что определение антител к NR2A/2B подтипу NMDA рецепторов весьма специфично для ишемического

повреждения мозга, в отличие от внутрочерепных кровоизлияний, что в каждом случае подтверждалось магнитно-резонансной томографией [21]. С 2008 года ведется исследование роли антител к NR2A/2B подтипу NMDA рецепторов при черепно-мозговой травме, однако результаты их до настоящего момента не опубликованы.

Основной проблемой, затрудняющей обобщение результатов клинических исследований биомаркеров при ЧМТ, является гетерогенность состава групп пациентов, без учета их возраста, выраженности очагового и диффузного повреждения мозга, различных условий лечения, которые могли влиять на исход ЧМТ.

При изучении роли биомаркеров в экспериментальных исследованиях на животных значительно различались условия нанесения повреждения, размеры травмирующего агента, интенсивность воздействия и различные экспериментальные модели нейротравмы.

Неясным остается значимость определения биомаркеров в случаях легкой ЧМТ. Несмотря на достаточно большое количество исследований, направленных на изучение биомаркеров при легкой ЧМТ, результаты их противоречивы. В настоящий момент недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать применение биомаркеров как для подтверждения диагноза легкой ЧМТ, так и для прогнозирования сроков нетрудоспособности и риска развития нейропсихологических последствий травмы. Предлагаемое некоторыми исследователями определение концентрации SBDPs, Ap_{1-12} и $apoE$ в ликворе в клинической практике практически не используется, в связи с отсутствием необходимости выполнять люмбальную пункцию у большинства пациентов с легкой ЧМТ. Сопутствующие злоупотребление алкоголем, перенесенный инсульт, внечерепные повреждения также снижают значимость определения биомаркеров при легкой ЧМТ из-за высокой вероятности получения ложноположительных результатов. Трудно определить значимость биомаркеров в определении вероятности развития посткоммоционного синдрома и нейропсихологических расстройств в отдаленном периоде ЧМТ вследствие неуниверсальности применяемых критериев оценки и влияния посторонних факторов, таких как хронический стресс и неблагоприятное социальное окружение. Кроме того, имеются объективные трудности в сравнении результатов нейротестирования и других методов диагностики (радиологических, функциональных), которые при легкой ЧМТ чаще всего оказываются не информативными.

Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют рекомендовать использование определения биомаркеров в качестве метода экспресс-диагностики ЧМТ у пациентов с поли-травмой.

Противоречивые данные имеются в отношении корреляции уровня биомаркера и вероятности патологических находок на КТ головного мозга. В целом, клиническая значимость этой методики не более эффективная в отборе пациентов, нуждающихся в КТ головного мозга, чем их оценка по ШКГ.

Сопоставление результатов определения уровня биомаркеров в биологических средах с исходами тяжелой ЧМТ имеет более обнадеживающие результаты. В достаточно большом количестве исследований обнаружена корреляция между степенью повышения уровня биомаркера с тяжестью первичной травмы головного мозга и ее исходами. Особенно четко эта зависимость прослеживается в исследованиях с определением уровня S-100B. Однако в этих исследованиях пациентов объединяет лишь один критерий (ШКГ менее 8 баллов) в то время как разделения пациентов по возрасту, полу, расовой принадлежности не проводилось, а исходы определялись лишь по дихотомизированным шкалам («благоприятный или неблагоприятный») без оценки «качества жизни» пациентов. Менее четко эта зависимость между содержанием биомаркера и тяжестью, и исходами ЧМТ прослеживается в исследованиях с определением уровня GFAP, NSE и $c-tau$ вследствие меньшего количества обследованных пациентов. Большинство исследователей приходит к выводу, что обнадеживающие первичные результаты диктуют необходимость проведения большого многоцентрового исследования, посвященного изучению клинического значения S-100B в прогнозировании исходов тяжелой ЧМТ.

Также необходимым является проведение критического мета-анализа имеющихся данных с разделением пациентов на гомогенные популяции, более тщательной оценкой исходов ЧМТ, определением возможной комбинации биомаркеров («панели биомаркеров»), которые в совокупности имели бы максимальную прогностическую ценность у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Дальнейшее изучение биомаркеров при ЧМТ, несомненно, имеет большие перспективы. Определение и анализ «панели биомаркеров» представляет врачам и исследователям уникальную возможность при помощи анализа крови за относительно короткий промежуток времени, определить тяжесть и механизм повреждения, уточнить показания к дополнительным методам обследования, выявить прогрессирование патологического процесса и возможные осложнения, оценить эффективность лечения, прогнозировать исходы ЧМТ. При этом не требуется транспортировка пациентов в кабинеты лучевой диагностики, снижается лучевая нагрузка на пациента и персонал. Кроме того, на этапе первичной диагностики определение биомаркеров позволит выявить пациентов с более тяжелой ЧМТ, чем это представляется клинически, что позволит избежать последующих осложнений. В клиниче-

ских исследованиях биомаркеры могут найти широкое применение для оценки проводимости лечебных мероприятий, в том числе новых нейропротекторов. Внедрение определения биомаркеров в клиническую практику предоставит врачам эффективный диагностический инструмент, что в конечном итоге позволит улучшить результаты лечения такой трудной категории пациентов, как пострадавшие с ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrahamson E. E., Ikonovic M. D., Ciallella J. R., et al. // *Exp. Neurol.* – 2006. – № 197. – P. 437–450.
2. Anderson R. E., Hansson L. O., Nilsson O., et al. // *Neurosurgery.* – 2001. – № 48. – P. 1255–1258.
3. Aono M., Bennett E. R., Kim K. S., et al. // *Neuroscience.* – 2003. – № 116. – P. 437–445.
4. Balestreri M., Czosnyka M., Chatfield D. A., et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2004. – № 75. – P. 161–162.
5. Bazarian J. J., Beck C., Blyth B., et al. // *Restor. Neurol. Neurosci.* – 2006. – № 24. – P. 163–172.
6. Beaudoux J., Dequen L., Foglietti M. // *An. Biol. Clin.* – 1999. – № 57. – P. 261–272.
7. Berg J., Tagliaferri F., Servadei F. // *Eur. J. Neurol.* – 2005. – № 12 (Suppl 1). – P. 85–90.
8. Biberthaler P., Linsenmeier U., Pfeifer K. J., et al. // *Shock.* – 2006. – № 25. – P. 446–453.
9. Binder L. I., Frankfurter A., Rebhun L. I. // *J. Cell. Biol.* 1985. – № 101. – P. 1371–1378.
10. Blasko I., Beer R., Bigl M., et al. // *J. Neural. Transm.* – 2004. – № 111. – P. 523–536.
11. Blennow K., Nellgard B. // *Neurology.* – 2004. – № 62. – P. 159–160.
12. Boguslavsky J. // *Cover Story.* – 2004.
13. Bruns J. Jr., Hauser W. A. // *Epilepsia.* – 2003. – № 44 (Suppl 10). – P. 2–10.
14. Buki A., Koizumi H., Povlishock J. T. // *Exp. Neurol.* – 1999. – № 159. – P. 319–328.
15. Buki A., Okonkwo D. O., Povlishock J. T. // *J. Neurotrauma.* 1999. – № 16. – P. 511–521.
16. Buki A., Siman R., Trojanowski J. Q., et al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 1999. – № 58. – P. 365–375.
17. Buki A., Farkas O., Doczi T., et al. // *J. Neurotrauma.* – 2003. – № 20. – P. 261–268.
18. Bulut M., Koksall O., Dogan S., et al. // *Adv. Ther.* – 2006. – № 23. – P. 12–22.
19. Cardali S., Maugeri R. // *J. Neurosurg. Sci.* – 2006. – № 50. – P. 25–31.
20. Chen X. H., Siman R., Iwata A., et al. // *Am. J. Pathol.* – 2004. – № 165. – P. 357–371.
21. Dambinova, S. A., Khounteev, G. A., Izykenova, G. A., et al. // *Clin. Chem.* – 2003. – № 49. – P. 1752–1762.
22. Da Rocha A. B., Schneider R. F., de Freitas G. R., et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – № 44. – P. 1234–1242.
23. De Bousard C. N., Lundin A., Karlstedt D., et al. // *J. Rehabil. Med.* – 2005. – № 37. – P. 53–57.
24. De Kruijk Jr., Leffers P., Menheere P. P., et al. // *Acta. Neurol. Scand.* – 2001. – № 103. – P. 175–179.
25. De Nygren B. C., Fredman P., Lundin A, et al. // *Brain. Inj.* – 2004. – № 18. – P. 671–683.
26. Emmerling M. R., Morganti-Kossmann M. C., Kossmann T., et al. // *An. N. Y. Acad. Sci.* – 2000. – № 903. – P. 118–122.
27. Farkas O., Polgar B., Szekeres-Bartho J., et al. // *Acta. Neurochir.* – 2005. – № 147. – P. 855–861.
28. Fasulo L., Ugolini G., Visintin M., et al. // *J. Neurochem.* – 2000. – № 75. – P. 624–633.
29. Fano G., Biocca S., Fulle S., et al. // *Prog. Neurobiol.* – 1995. – № 46. – P. 71–82.
30. Finkelstein E., Corso P., Miller T. // *Oxford University Press, New York.* – 2006.
31. Franz G., Beer R., Kampf A., et al. // *Neurology.* – 2003. – № 60. – P. 1457–1461.
32. Gabbita S. P., Scheff S. W., Menard R. M., et al. // *J. Neurotrauma.* – 2005. – № 22. – P. 83–94.
33. Glenner G. G., Wong C. W. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1984. – № 120. – P. 885–890.
34. Goedert M., Spillantini M. G., Jakes R., et al. // *Neuron.* – 1989. – № 3. – P. 519–526.
35. Gong B., Leznik E. // *Drug. News Perspect.* – 2007. – № 20. – P. 365–370.
36. Jackson P., Thompson R. J. // *J. Neurol. Sci.* – 1981. – № 49. – P. 429–438.
37. Hackbarth R. M., Rzeszutko K. M., Sturm G., et al. // *Crit. Care. Med.* – 2002. – № 30. – P. 1630–1635.
38. Hardemark H. G., Ericsson N., Kotwica Z., et al. // *J. Neurosurg.* – 1989. – № 71. – P. 727–731.
39. Harris A. S., Croall D. E., Morrow J. S., et al. // *J. Biol. Chem.* – 1988. – № 263. – P. 15754–15761.
40. Hayakata T., Shiozaki T., Tasaki O., et al. // *Shock.* – 2004. – № 22. – P. 102–107.
41. Herrmann M., Curio N., Jost S., et al. // *Restor. Neurol. Neurosci.* – 1999. – № 14. – P. 109–114.
42. Herrmann M., Vos P., Wunderlich M. T., et al. // *Stroke.* – 2000. – № 31. – P. 2670–2677.
43. Horsburgh K., McCarron M.O., White F., et al. // *Neurobiol. Aging.* – 2000. – № 21. – P. 245–255.
44. Ingebrigtsen T., Romner B., Kongstad P. B., et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1995. – № 59. – P. 103–104.
45. Ingebrigtsen T., Romner B., Marup-Jensen S., et al. // *Brain. Inj.* – 2000. – № 14. – P. 1047–1055.
46. Ingebrigtsen T., Romner B. // *Restor. Neurol. Neurosci.* – 2003. – № 21. – P. 171–176.
47. Kavalci C., Pekdemir M., Durukan P., et al. // *Am. J. Emerg. Med.* – 2007. – № 25. – P. 391–395.
48. Kay A. D., Petzold A., Kerr M., et al. // *J. Neurotrauma.* – 2003. – № 20. – P. 243–250.
49. Kay A. D., Petzold A., Kerr M., et al. // *J. Neurotrauma.* – 2003. – № 20. – P. 943–952.
50. Kobeissy F. H., Ottens A. K., Zhang Z., et al. // *Mol. Cell. Proteomics.* – 2006. – № 5. – P. 1887–1898.
51. Kochanek P. M., Berger R. P., Bayr H., et al. // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2008. – № 14 (2). – P. 135–141.
52. Korfiatis S., Stranjalis G., Boviatsis E., et al. // *Care. Med.* – 2007. – № 33. – P. 255–260.
53. Leviton A., Dammann O. // *Acta. Paediatr.* – 2002. – № 91. – P. 9–13.
54. LRJ HPN // *J. Cell. Biol.* – 1975. – № 66. – P. 351–366.
55. Li N., Shen J. K., Zhao W. G., et al. // *Chin. J. Traumatol.* – 2004. – № 7. – P. 156–158.
56. Liu M.C., Akinyi L., Scharf D., et al. // *Eur. J. Neurosci.* – 2010. – № 31 (4). – P. 722–732.
57. Majetschak M., King D. R., Krehmeier U., et al. // *Crit. Care. Med.* – 2005. – № 33. – P. 1589–1594.
58. Masek B. E., DeWitt D. S. // *J. Neurotrauma.* – 2010. – № 27 (8). – P. 1529–1540.
59. McKeating E. G., Andrews P. J., Mascia L. // *Acta. Neurochir.* – 1998. – № 71 (Suppl). – P. 117–119.
60. Missler U., Wiesmann M., Wittmann G., et al. // *Clin. Chem.* – 1999. – № 45. – P. 138–141.
61. Muller K., Townsend W., Biasca N., et al. // *J. Trauma.* – 2007. – № 62. – P. 1452–1456.

62. Murray C. J., Lopez A. D. // *Lancet*. – 1997. – № 349. – P. 1436–1442.
63. Naeimi Z. S., Weinhofer A., Sarahrudi K., et al. // *Brain. Inj.* – 2006. – № 20. – P. 463–468.
64. Nathan B. P., Bellosta S., Sanan D. A., et al. // *Science*. – 1994. – № 264. – P. 850–852.
65. Netto C. B., Conte S., Leite M. C., et al. // *Arch. Med. Res.* – 2006. – № 37. – P. 683–686.
66. Newcomb J. K., Kampf A., Posmantur R. M., et al. // *J. Neurotrauma*. – 1997. – № 14. – P. 369–383.
67. Nygaard O., Langbakk B., Romner B., et al. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1998. – № 58. – P. 183–186.
68. Nylen K., Ost M., Csajbok L. Z., et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2006. – № 240. – P. 85–91.
69. Olsson A., Csajbok L., Ost M., et al. // *J. Neurol.* – 2004. – № 251. – P. 870–876.
70. Ost M., Nylen K., Csajbok L., et al. // *Neurology*. – 2006. – № 67. – P. 1600–1604.
71. Papa L., Robinson G., Oli M., et al. // *Expert Opin. Med. Diagn.* – 2008. – № 2 (8). – P. 937–945.
72. Papa L., Akinyi L., Liu M.C., et al. // *Crit. Care. Med.* – 2010. – № 38 (1). – P. 318–319.
73. Paterakis K., Karantanas A. H., Komnos A., et al. // *J. Trauma*. – 2000. – № 49. – P. 1071–1075.
74. Pelinka L. E., Bahrami S., Szalay L., et al. // *Shock*. – 2003. – № 19. – P. 422–426.
75. Pelinka L. E., Harada N., Szalay L., et al. // *Shock*. – 2004. – № 21. – P. 72–76.
76. Pelinka L. E., Hertz H., Mauritz W., et al. // *Shock*. – 2005. – № 24. – P. 119–123.
77. Pelinka L. E., Jafarmadar M., Redl H., et al. // *Shock*. – 2004. – № 22. – P. 88–91.
78. Pelinka L. E., Kroepfl A., Leixnering M., et al. // *J. Neurotrauma*. – 2004. – № 21. – P. 1553–1561.
79. Pelinka L. E., Kroepfl A., Schmidhammer R., et al. // *J. Trauma*. – 2004. – № 57. – P. 1006–1012.
80. Pelinka L. E., Hertz H., Mauritz W., et al. // *Shock*. – 2005. – № 24. – P. 119–123.
81. Pike B. R., Zhao X., Newcomb J. K., et al. // *Neuroreport*. – 1998. – № 9. – P. 2437–2442.
82. Pike B. R., Flint J., Dutta S., et al. // *J. Neurochem.* – 2001. – № 78. – P. 1297–1306.
83. Pineda J. A., Wang K. K., Hayes R. L. // *Brain. Pathol.* – 2004. – № 14 (2). – P. 202–209.
84. Pineda J. A., Lewis S. B., Valadka A. B., et al. // *J. Neurotrauma*. – 2007. – № 24. – P. 354–366.
85. Povlishock J. T., Christman C. W. // *J. Neurotrauma*. – 1995. – № 12. – P. 555–564.
86. Raabe A., Menon D. K., Gupta S., et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1998. – № 65. – P. 930–932.
87. Raabe A., Grolms C., Sorge O., et al. // *Neurosurgery*. – 1999. – № 45. – P. 477–483.
88. Raby C. A., Morganti-Kossmann M. C., Kossmann T., et al. // *J. Neurochem.* – 1998. – № 71. – P. 2505–2509.
89. Ringger N. C., O'Steen B. E., Brabham J. G., et al. // *J. Neurotrauma*. – 2004. – № 21. – P. 1443–1456.
90. Romner B., Ingebrigtsen T., Kongstad P., et al. // *J. Neurotrauma*. – 2000. – № 17. – P. 641–647.
91. Ross S. A., Cunningham R. T., Johnston C. F., et al. // *Br. J. Neurosurg.* – 1996. – № 10. – P. 471–476.
92. Rothoerl R. D., Brawanski A., Woertgen C. et al. // *Acta. Neurochir.* – 2000. – № 142. – P. 199–203.
93. Saatman K. E., Bozyczko-Coyne D., Marcy V., et al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 1996. – № 55. – P. 850–860.
94. Sawauchi S., Taya K., Murakami S., et al. // *No Shinkei. Geka*. – 2005. – № 33. – P. 1073–1080.
95. Schauwecker P. E., Cogen J. P., Jiang T., et al. // *Exp. Neurol.* – 1998. – № 149. – P. 87–96.
96. Shaw G. J., Jauch E. C., Zemlan F. P. // *An. Emerg. Med.* – 2002. – № 39. – P. 254–257.
97. Shiozaki T., Hayakata T., Tasaki, O., et al. // *Shock*. – 2005. – № 23. – P. 406–410.
98. Stalnacke B. M., Elgh E., Sojka P. // *J. Rehabil. Med.* – 2005. – № 39. – P. 405–411.
99. Stapert S., de Kruijk J., Houx P., et al. // *Eur. Neurol.* – 2005. – № 53. – P. 22–26.
100. Stranjalis G., Korfiatis S., Papapetrou C., et al. // *J. Neurotrauma*. – 2004. – № 21. – P. 1070–1075.
101. Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M., et al. // *Acta. Neurochir.* – 2006. – № 148. – P. 255–268.
102. Takahashi Y., Shinonaga M. // *J. Clin. Neurosci.* – 2001. – № 8. – P. 240–244.
103. Teasdale G. M., Nicoll J. A., Murray G., et al. // *Lancet*. – 1997. – № 350. – P. 1069–1071.
104. Toliatis C. M., Bullock M. R. // *Neuro. Rx*. – 2004. – № 1. – P. 71–79.
105. Tongaonkar P., Chen L., Lambertson D., et al. // *Mol. Cell. Biol.* – 2000. – № 20. – P. 4691–4698.
106. Townend W., Ingebrigtsen T. // *Injury*. – 2006. – № 37. – P. 1098–1108.
107. Wang K. K., Posmantur R., Nath R., et al. // *Biol. Chem.* – 1998. – № 273. – P. 22490–22497.
108. Whitaker-Azmitia P. M., Wingate M., Borella A., et al. // *Brain Res.* – 1997. – № 776. – P. 51–60.
109. White F., Nicoll J. A., Horsburgh K. // *Exp. Neurol.* – 2001. – № 169. – P. 307–318.
110. Wiesmann M., Missler U., Gottmann D., et al. // *Clin. Chem.* – 1998. – № 44. – P. 1056–1058.
111. Woertgen C., Rothoerl R. D., Holzschuh M., et al. // *Acta. Neurochir.* – 1997. – № 139. – P. 1161–1164.
112. Woertgen C., Rothoerl R. D., Metz C., et al. // *J. Trauma*. – 1999. – № 47. – P. 1126–1130.
113. Woertgen C., Rothoerl R. D., Brawanski A. // *J. Neurotrauma*. – 2001. – № 18. – P. 569–573.
114. Woertgen C., Rothoerl R. D., Wiesmann M., et al. // *Acta. Neurochir.* – 2002. – № 81 (Suppl). – P. 205–207.
115. Vajtr D., Prusa R., Kukacka J., et al. // *Soud. Lek.* – 2007. – № 52. – P. 43–46.
116. Vos P. E., Lamers K. J., Hendriks J. C., et al. // *Neurology*. – 2004. – № 62. – P. 1303–1310.
117. Ucar T., Baykal A., Akyuz M., et al. // *J. Trauma*. – 2004. – № 57. – P. 95–98.
118. Uden J., Astrand R., Waterloo K., et al. // *Neurocrit. Care*. – 2007. – № 6. – P. 94–99.
119. Yakovlev A. G., Faden A. I. // *Neuro. Rx*. – 2004. – № 1. – P. 5–16.
120. Zemlan F. P., Rosenberg W. S., Luebbe P. A., et al. // *J. Neurochem.* – 1999. – P. 72. – P. 741–750.
121. Zemlan F. P., Jauch E. C., Mulchahey J. J., et al. // *Brain Res.* – 2002. – № 947. – P. 131–139.
122. Zimmer D. B., Cornwall E. H., Landar A., et al. // *Brain Res. Bull.* – 1995. – № 37. – P. 417–429.