

Использование белков-маркеров *NSE*, *S100-B*, *GFAP* в диагностике и лечении ишемии головного мозга у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием

В.А. Лукьянчиков^{1,2}, М.А. Годков³, И.Ю. Гордеев^{1,4} ✉, Е.С. Вайман^{1,3}

Кафедра нейрохирургии и нейрореанимации

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ
Российская Федерация, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² ООО «ГК ЮНИ Клиник»

Российская Федерация, 127349, Москва, ул. Мурановская, д. 5

³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова ДЗМ»

Российская Федерация, 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26

✉ Контактная информация: Гордеев Игорь Юрьевич, аспирант ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ.
Email: batkkr@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Частота возникновения нетравматического субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга и последующая инвалидизация мотивируют к поиску предикторов тяжелого течения и неблагоприятного исхода заболевания для раннего интенсивного лечения. В нейрордиогностике зарекомендовали себя маркеры *NSE*, *S100-B*, *GFAP* для оценки динамики лечения заболеваний нервной системы и обнаружения неврологических нозологий. Применение вышеуказанных белков при аневризматическом кровоизлиянии открывает новые перспективы в оценке клинического статуса пациента на ранних этапах, дальнейшей тактике лечения, помогает делать выводы об исходе заболевания и возможной инвалидизации пациента. Исследования, собранные в обзоре, мотивируют к продолжению изучения нейромаркеров при аневризматическом кровоизлиянии.

Ключевые слова:

субарахноидальное кровоизлияние, нейромаркеры при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии, *S100-B*, *NSE*, *GFAP*, прогностические факторы нетравматического субарахноидального кровоизлияния

Ссылка для цитирования

Лукьянчиков В.А., Годков М.А., Гордеев И.Ю., Вайман Е.С. Использование белков-маркеров *NSE*, *S100-B*, *GFAP* в диагностике и лечении ишемии головного мозга у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2023;12(4):625–636. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-625-636>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АА — артериальные аневризмы
БАС — боковой амиотрофический склероз
ГЭБ — гематозенцефалический барьер
КТ — компьютерная томография
нСАК — нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ЧМТ — черепно-мозговая травма
ШИГ — шкала исходов Глазго
ШКГ — шкала комы Глазго
ЦНС — центральная нервная система

ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
EBI — (*Early Brain Injury*) раннее повреждение мозга
GFAP — (*Glial Fibrillar Acid Protein*) глиальный фибриллярный кислый белок
H-H — Hunt-Hess
m-GCS — моторный компонент шкалы комы Глазго
mRs — модифицированная шкала Рэнкина
NSE — *Neuron Specific Enolase*
S100-B — белок, онкомаркер
WFNS — *World Federation of Neurosurgical Societies*

ВВЕДЕНИЕ

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России составляет 517 на 1000 человек в год [1]. Число пациентов с установленным диагнозом «Инсульт — острое нарушение мозгового кровообращения» (ОНМК)

в нашей стране составляет около 500 000 человек в год, при этом нетравматические субарахноидальные кровоизлияния (нСАК) — 3–7% от числа всех ОНМК [2]. Инвалидизация пациентов остается достаточно

высокой, а 50% случаев заканчиваются смертельным исходом [3]. Отмечено, что до 85% нСАК возникают в результате разрыва артериальных аневризм (АА) сосудов головного мозга [4].

Средний возраст пациентов с разрывом АА сосудов головного мозга — 40–60 лет. Это возраст наиболее трудоспособной группы населения, что указывает на высокую социально-экономическую значимость проблемы [5]. Такое положение вещей мотивирует к поиску новых методов своевременной диагностики и повышению эффективности лечения аневризматического САК.

Следует подчеркнуть особую значимость поиска высокоселективных инструментально-лабораторных предикторов тяжелого течения и неблагоприятного исхода заболевания для раннего интенсивного терапевтического и хирургического лечения. Данная группа диагностических методов характеризуется неинвазивностью (тестируется кровь *in vitro*), высокой достоверностью и низкой себестоимостью. Важным аспектом является возможность их выполнения в режиме экспресс-исследований (вся процедура может быть проведена в период до 40 минут от момента взятия биологического материала).

Последние десятилетия в литературе появляется большое количество статей об использовании нейроспецифических белков-маркёров повреждения головного мозга.

НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ. S100-B И NSE, GFAP. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Нейромаркеры выполняют функцию синаптической передачи, клеточного узнавания и рецепции. В настоящее время известно более 60 таких белков, к которым в том числе относятся S100-B, NSE и GFAP [6].

Группа белков S100 открыта B. Moore (1965) при изучении белков мозга и печени. Название S100 белок получил в связи с его способностью растворяться в насыщенном (~100%) растворе серной кислоты [7]. На момент открытия белка считалось, что S100 — нейроспецифический белок, содержащийся исключительно в нервной ткани.

Дальнейшие исследования показали, что S100 может встречаться в тканях нейроэктодермального происхождения [8]. До 80% содержащегося в центральной нервной системе (ЦНС) белка S100-B находится в глиальных клетках ЦНС, остальные 20% — непосредственно в нейронах ЦНС, но они также могут встречаться при неопластических процессах. Внутриклеточно S100 обнаруживается в цитоплазме и составе ядра нейронов [9].

Период полураспада молекулы составляет в среднем 2,5 часа. Одной из самых изученных функций S100-B является присоединение ионизированного кальция, необходимого для проведения нервных импульсов и регуляции клеточной экспрессии белка в нейронах [10]. Однако роль данного протеина в функциональных системах нейронов и глиальных клеток до конца не установлена. Литературные источники сообщают об участии S100-B в кальциевом гомеостазе, пролиферации, дифференциации клеток и влиянии на процесс формирования цитоскелета клетки [11–15].

В клинической практике S100-B впервые использован Michetti F. (1979) при тестировании ликвора у пациента с обострением рассеянного склероза [16]. Это дало почву для исследования других биологических

жидкостей: крови, мочи, амниотической жидкости и слюны. Элевация протеина различна от вида патологии и степени поражения ЦНС [17–19]. Высокие концентрации белка обнаружены при болезни Альцгеймера, черепно-мозговой травме (ЧМТ), опухолях ЦНС, боковом амиотрофическом склерозе (БАС), шизофрении и ОНМК [17–20]. При подозрении на наличие неопластического процесса определение уровня S100-B проводят для оценки характера течения заболевания в динамике [21]. Появление S100-B в плазме является признаком нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что подтверждено серией исследований с использованием компьютерной томографии головного мозга [22]. Вместе с тем элевация S100-B в ликворе при интактном ГЭБ не сопровождается автоматическим повышением его концентрации в плазме [23].

Один из алгоритмов эффективного использования S100-B в клинической практике представлен в диссертации Е.А. Сосновского (2014) [24]. Автор раскрывает диагностические возможности данного нейромаркера при ЧМТ. Оценка концентрации S100-B в сыворотке крови при ЧМТ легкой степени тяжести может быть дополнительным диагностическим критерием в дифференциальной диагностике между диагнозом «Сотрясение» и «Ушиб головного мозга». Оценка концентрации протеина S100-B в сыворотке крови, исходя из выводов Е.А. Сосновского, является более чувствительным методом диагностики ушиба мозга легкой степени, чем компьютерная томография (КТ) головного мозга. У пациентов с ЧМТ легкой степени тяжести при увеличении концентрации протеина S100-B в сыворотке крови повреждения головного мозга на КТ выявляют в 72,7%, а на МРТ — в 100% случаев.

Заслуживает внимания еще один нейромаркер: нейроспецифическая енолаза. В организме человека встречаются три изоформы енолазы: альфа, гамма и бета. Ткани головного мозга содержат гамма-енолазу, отличающуюся от двух других изоформ [25]. В специализированной литературе прочно установилось название гамма-енолазы — *neuron specific enolase* (NSE). Это название отражает содержание NSE в зрелых дифференцированных нейронах и нейроэндокринных клетках [26]. Протеину найдено применение в оценке эффективности лечения новообразований, в тканях которых присутствуют нейроэндокринные клетки. К таким опухолям относятся нейробластома, рак легких, феохромоцитома и другие. Период полураспада — время, за которое 50% белка распадается в плазме — составляет 48 часов [27]. Определение уровня NSE в онкологии важно для постановки диагноза, оценки стадии заболевания и эффективности ответа на проводимую терапию [28]. Нейромаркер является специфичным для многих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [29]. Уровень в крови NSE повышается при таких заболеваниях, как клещевой энцефалит [30], кластерная головная боль [31], мигрень [32], неонатальная гипоксия [33], бактериальный менингит [34], ЧМТ [35], ишемический инсульт [36] и ряде других заболеваний ЦНС.

Нейромаркер NSE также может быть обнаружен и в других тканях, таких как кожа, соединительная ткань. При дебюте острых заболеваний ЦНС концентрация NSE возрастает постепенно, в первые 24–48 часов, а ее пиковые значения выявляются в среднем через 96 часов. При ишемическом инсульте повторный пик подъема NSE на 5–7-е сутки может говорить о гемор-

рагической трансформации очага по причине дополнительного нарушения целостности ГЭБ [37]. Выявлена корреляция между объемом ишемического очага и ростом уровня *NSE* в плазме крови — чем больше объем поражения, тем выше концентрация нейромаркера [38].

Глиальный фибриллярный кислый белок (*glial fibrillar acid protein* — *GFAP*) является белком астроцитов ЦНС, но может встречаться в Шванновских клетках периферической нервной системы [39–41]. *GFAP* участвует в формировании цитоскелета, регулирует клеточную пролиферацию и обеспечивает работу ГЭБ [42–44]. *GFAP* относится к группе белков промежуточного филамента III [45]. К настоящему моменту описано более 10 изоформ *GFAP*, но в клинической практике используется изоформа *GFAP-α* [46]. *GFAP* представляет из себя белок размером 50 кДа [47]. Астроцитарные клетки в физиологических условиях не синтезируют и не допускают проникновения *GFAP* за пределы ГЭБ [48].

При развитии повреждения нервной системы астроглиальные клетки отвечают реактивным астроглиозом — процессом, посредством которого астроглия увеличивается в размере и экспрессирует *GFAP* [49]. Повреждение нейронов и нейровоспаление активируют пролиферацию астроглии в очаге воспаления и вследствие этого синтез *GFAP* увеличивается [50]. Умеренный уровень астроглиоза способствует восстановлению головного мозга. Чрезмерный глиоз и связанные с ним реакции имеют отрицательное влияние на восстановление нейронов и глии [51]. При повреждении нейронов *GFAP* высвобождается из клеток, а после нарушения проницаемости ГЭБ высвобождается в плазму крови и спинномозговую жидкость [52]. При ЧМТ максимальная концентрация *GFAP* наступает через 8 часов после травмы и является предиктором клинического исхода заболевания [53].

В настоящее время установлена высокая диагностическая значимость *GFAP* при следующих видах патологии: на ранних стадиях рассеянного склероза [54], болезни Александра [55], ишемическом [56] и геморрагическом инсульте [57], эпилепсии и психогенных заболеваниях [58], болезни Паркинсона [59] и оптическом миелите [60].

Тестирование *GFAP* применяют для дифференциальной диагностики на ранних стадиях ишемического и геморрагического инсульта [61]. При геморрагическом инсульте концентрация *GFAP* в плазме крови повышается в течение первых 2–6 часов заболевания. При ишемическом инсульте протеин остается в пределах референсных значений [62]. Элевация *GFAP* при геморрагическом инсульте развивается вследствие повреждения нейронов гематомой и продуктами ее распада, а также как результат разрушительного действия повышенного интракраниального давления [63].

При ишемическом инсульте окклюзия сосуда, некроз и лизис клеток мозговой ткани начинаются через 6–12 часов, и с этого времени содержание *GFAP* в плазме крови увеличивается и достигает пика к 48 часам от начала развития сосудистой катастрофы [64].

Превышение референсных значений *GFAP* выявляют также при астроглиальных опухолях *Grade* II–IV [65].

S100-B, *NSE*, *GFAP* ПРИ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОМ СУБАРАХНОИДАЛЬНОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ

Потенциал использования нейромаркеров при нетравматическом кровоизлиянии высок, что раскрывается в нескольких исследованиях [66–68]. В исследованиях использованы следующие референсные значения: не более 0,12 мкг/л — для *S100-B*; не более 0,49 мкг/л — для *GFAP* и не более 21,5 мкг/л — для *NSE* [69–70].

В статье Vos P.E. et al. (2006) [68] использованы шкалы ШИГ [71] (шкала исходов Глазго), *WFNS* [72] и *Fisher* [73]. Забор крови проводили ежедневно, начиная со дня поступления в стационар и до 9-х суток включительно. В группу исследования включены 67 пациентов. По данным, представленным Vos P.E., у пациентов с кровоизлиянием, выявленным на КТ, и большей оценкой по шкале *Fisher*, уровень в крови *S100-B* и *GFAP* выше. В течение первых 56 часов после аневризматического кровоизлияния *NSE* остается в пределах нормы и не зависит от объема гематомы [74]. Однако показано, что тестирование уровня *NSE* эффективно в качестве маркера вторичных ишемических осложнений [75], вызванных вазоспазмом.

Усредненные значения нейромаркеров в плазме крови при поступлении пациента с САК были увеличены (*S100-B* — в 2,8 раза; *GFAP* — в 1,8 раза). Более высокая концентрация *S100-B*, *GFAP* и *NSE* коррелировала с оценками *WFNS* (*World Federation of Neurosurgical Societies*). Среднее значение *S100-B*, *GFAP*, но не *NSE* в сыворотке крови было выше у пациентов с повышенным внутричерепным давлением. Нетравматическое САК приводит к потере структурной целостности глиальных и нейрональных клеток и высвобождению специфических белков в кровоток. Степень высвобождения глиального белка, по-видимому, отражает клиническое состояние пациента.

Эти данные согласуются с исследованием Wiesmann M. (1997), в котором установлена корреляция между уровнем *S100-B* в сыворотке и шкалой *Hunt & Hess* на момент госпитализации [76].

В статье Kaneda K. в 2010 г. [66] заявлены *S100-B*, *NSE*, *GFAP* как наиболее доступные для клинического использования протеины [77]. В исследование включены 32 пациента, состояние которых оценивали по следующим шкалам: ШИГ, *WFNS*, *Fisher*. Забор нейромаркеров осуществляли на 3-и, 7-е и 14-е сутки. Через 6 месяцев от начала заболевания произведена оценка состояния пациента по ШИГ. Белки тестировали в цереброспинальной жидкости, так как, по мнению авторов, изменения в плазме могут отставать от изменений в спинномозговой жидкости [78, 79]. Авторы приходят к выводу о том, что концентрация *S100-B* и *GFAP* выше в группах с оценкой по ШИГ 1–4, чем в группах с оценкой по ШИГ, равной 5. Указывается, что отсроченный вазоспазм сопровождается повышением содержания *S100-B* через 4 дня от его начала [80]. *S100-B* и *GFAP* входят в состав астроглиальных клеток, которые наиболее подвержены ишемическим повреждениям [81, 82]. В работе указано, что уровень *S100-B* и *GFAP* коррелирует с исходом заболевания и неврологическим дефицитом [66, 83].

В исследовании Kedziora J. (2021) [67] оценку уровня *S100-B*, *NSE* и *GFAP* проводили параллельно с оценкой состояния 55 пациентов по следующим шкалам: ШИГ, *WFNS*, *Fisher* и *APACHE II*. Забор биоматериала производили чаще, чем в других работах: на 1-е, 2-е,

3-и, 4-е, 5-е и 6-е сутки после нСАК. Как и в статье Kaneda K. (2010) [66], пациентов разделили на две группы: с благоприятным (оценка по ШИГ 4–5 — 24 пациента) и неблагоприятным исходом (оценка по ШИГ 1–3 — 31 пациент). Выявлена отрицательная корреляция между оценкой по ШИГ (на момент выписки и спустя 6 месяцев), уровнем S100-B на 1–6-е сутки и NSE на 1–5-е сутки. По мнению исследователей, большей диагностической ценностью обладает S100-B. Отмечается корреляция S100-B и NSE с оценкой по ШИГ на момент перевода из реанимации в остром периоде нСАК, что позволяет, по мнению авторов, отнести эти показатели к предикторам раннего клинического исхода.

Корреляции между оценкой по ШИГ и GFAP не выявлено. При концентрации S100-B более 0,7 мкг/л в 100% исход был смертельным. Авторы заключают, что вопрос определения сроков наивысшей прогностической ценности взятия биоматериалов для тестирования нейромаркеров остается предметом споров.

В статьях различных авторов тестирование нейромаркеров проводилось в разные временные отрезки начиная с первого дня развития ангиоспазма и далее в течение 1–2 недель ежедневно [84, 85]. Следует отметить, что работы по применению нейромаркеров при САК проводились на базе одного клинического центра, нами не обнаружено исследований, включающих наблюдения сразу нескольких исследовательских центров [67].

Помимо статей, включающих изучение маркеров в комбинации NSE, S100-B и GFAP, выявлены работы по определениям концентрации только одного биомаркера при САК и в различных комбинациях [86–91].

Так, в публикации Nylen K. (2007) [88] 116 пациентов с аневризматическим САК обследованы с интерпретацией тех же шкал, что и в вышеуказанных исследованиях [66, 67, 68], но в сопоставлении лишь с уровнем одного нейромаркера — GFAP. Исход по ШИГ оценивали спустя 1 год. Оценку концентрации протеинов проводили в течение первых 15 дней. Провести follow-up-исследование через 1 год удалось у 94 из 116 больных. Отмечается, что у пациентов с Fisher IV получены наивысшие значения GFAP. Максимальные концентрации протеина отмечались в течение первых 5 дней с последующим постепенным снижением. На 3-й день от начала заболевания корреляция уровня в крови нейромаркера (выше 0,15 мкг/л) с неблагоприятным исходом составила 86%.

В работу Weiss N. (2006) [90] включены 74 пациента с нетравматическим САК. Критериями включения в исследование были: возраст от 18 лет, не более 48 часов от начала кровоизлияния. Неврологический статус и клиническое состояние пациентов оценивали по шкалам WFNS и ШКГ. Изменения по данным КТ головного мозга интерпретировали по шкале Fisher. Клинический исход рассматривался авторами по ШИГ на момент перевода из реанимации и спустя 6 месяцев. В работе определяли значения S100-B. Получены результаты с 1-х суток поступления по 8-е включительно. Концентрация S100-B у умерших поднималась с 1-х суток и далее каждый день. У тех, кто был переведен из отделения интенсивной терапии до 8-х суток (значения S100-B ниже 0,4 мкг/л), таких результатов не отмечено. Авторы приходят к выводу, что изменения S100-B, полученные в течение 8-дневного периода, коррелируют с оценками по WFNS и Fisher и исходом по ШИГ через 6 месяцев. У пациентов с разрывом анев-

ризмы средней мозговой артерии выявлены наиболее высокие концентрации S100-B. Более низкие концентрации получены у больных с разрывом аневризмы в бассейне передней мозговой артерии/передней соединительной артерии.

Приведенные данные сопоставимы с публикациями о влиянии локализации аневризмы на клинический исход по ШИГ [92]. В ретроспективной работе Kopera M. (1999) [91] установил: у 32% обследованных с аневризмой средней мозговой артерии в результате ее разрыва выявлена внутримозговая гематома, что является неблагоприятным фактором.

Значения S100-B в исследовании Weiss N. (2006) [90] коррелировали со значениями тропонина I: у обследованных пациентов с высоким исходным уровнем тропонина I (0,10 г/л) зарегистрированы соответственно высокие уровни S100-B, возрастающие с течением времени.

В работах других авторов высокий уровень тропонина также связан с возникновением неврологического дефицита [93–94]. Это подтверждает, что САК является мультиорганной дисфункцией, последствия которой могут затрагивать не только нервную систему [95].

Концентрация S100-B в плазме крови снижалась значительно быстрее у пациентов с эндоваскулярным лечением по сравнению с теми, кому проводилось клипирование. Эти данные согласуются с результатами Международного исследования лечения аневризм [96]. Некоторые авторы предполагают, что при открытой нейрохирургической операции содержание S100-B увеличивается за счет неспецифической секреции из астроцитов [97]. По данным авторов, значения S100-B за 8 суток наблюдения равнозначны у пациентов с вазоспазмом ($n=27$; 36%) и без него ($n=47$; 64%). У 17 обследуемых с вазоспазмом зарегистрированы среднесуточные концентрации S100-B ниже 0,4 мкг/л. В указанной подгруппе из 17 человек ни один случай заболевания не закончился смертельно. В другой подгруппе из 10 человек с ангиоспазмом (S100-B выше 0,4 мкг/л) было 5 смертельных исходов. Авторы приходят к выводу, что концентрация S100-B более 0,4 мкг/л является предиктором неблагоприятного клинического исхода через 6 месяцев. Weiss N. et al. [90] обращают внимание на то, что вследствие короткого периода полураспада белка S100-B (около 2 часов) нельзя исключить, что пиковые значения S100-B могли быть пропущены исследователями.

Balança B. (2020) [89] оценивал содержание S100-B при поступлении и по истечении первых 24 часов. Обследован и пролечен 81 пациент. Критериями включения в исследование являлись наличие аневризматического кровоизлияния, подтвержденного данными КТ, и возраст старше 18 лет. Использованы шкалы WFNS, ШКГ, Hijdra и Fisher. В статье вводится понятие EBI (Early Brain Injury — раннее повреждение мозга), описанное впервые в 2004 году Kusaka G. [98]. Пациенты разделены на три подгруппы: mild EBI (с незначительным неврологическим дефицитом, без нарушения сознания), moderate EBI (с умеренным неврологическим дефицитом и потерей сознания, которое в скором времени восстановилось), high EBI (с длительной потерей сознания). С целью применения вышеуказанного подхода на 3-й день исследования проводили раннюю оценку клинического исхода, для чего использовали ШКГ, а именно — моторный ком-

пункт шкалы — *motor GCS (Glasgo coma scale)* — мШКГ (*m-GCS*). На основании значений по *m-GCS* при поступлении в отделение интенсивной терапии и на 3-й день авторы выделили три группы. Группу легкой *EBI (mild EBI)*, для которой оценка по *m-GCS* составляла 6 баллов на момент поступления и на 3-й день; группу умеренной *EBI (moderate-EBI)* для пациентов с оценкой *m-GCS* менее 6 на 1-й день и равной 6 на 3-й день; а также группу с тяжелой формой *EBI (high EBI)*, у которой оценка по *m-GCS* была менее 6 на 3-й день, независимо от значения *m-GCS* при поступлении. На момент поступления у 56 из 81 обследуемого значение по шкале *m-GCS* составляло 6 баллов. При оценке по *m-GCS*, равной 6 на 1-й и 3-й день, 53 пациента отнесены к подгруппе *mild-EBI*, а 16 — к подгруппе *moderate-EBI* и *high/severe-EBI*. У обследуемых пациентов при поступлении брали материал для тестирования *S100-B* для оценки диагностической возможности предсказания раннего клинического исхода на 3-й день, используя оценку по *m-GCS*. Средние значения *S100-B* получены выше в группе *EBI-high/severe* (0,467 мкг/л), чем в группе *EBI-moderate* (0,134 мкг/л) и в группе *EBI-mild* (0,098 мкг/л). Также оценивали значение *S100-B*, определенные на 1-й день с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (*mRs*) на момент перевода из отделения интенсивной терапии. Среднее значение протеина *S100-B* было выше в группе с тяжелой инвалидизацией (оценка по *mRs* равна 5, 0,340 мкг/л) или смертью (оценка по *mRs* равна 6, 1,5 мкг/л) по сравнению с теми, у кого инвалидизация отсутствовала или была незначительной (оценка по *mRs* менее 2, 0,093 мкг/л). Исследователи приходят к выводу о том, что максимальная концентрация *S100-B* в сыворотке крови при поступлении и после первого дня позволяет проводить прогноз тяжелых последствий раннего повреждения головного мозга [99].

В исследовании [85] *Tawk R.G. et al.* (2016) изучили первую элевацию *NSE* у 71 пациента с корреляцией исхода по *mRS (modified Rankin score)* спустя 6 месяцев. Выявлена граница *NSE* в 15 мкг/л, при которой вероятность неблагоприятного исхода коррелировала с оценкой по *WFNS*, *H-H* и начальной оценкой по ШКГ и *mRs*. Обследуемые разделены на три группы: *NSE* до 15 мкг/л (в пределах нормы), от 15 мкг/л до 30 мкг/л и более 30 мкг/л. Авторы обнаружили, что в 2 группах с уровнем *NSE* более 15 мкг/л на момент включения в работу исход оказался хуже при оценке по *mRs*, *WFNS*, *H-H* и ШКГ. Эти данные являются многообещающими, однако необходимо провести дополнительные исследования, так как по данным ряда авторов [100–101] элевация *NSE* в сыворотке обнаружена при тяжелом повреждении внутренних органов.

Quintard H. (2016) [86] считает, что превышение уровня *S100-B* на 5-й день заболевания выше 0,13 мкг/л является независимым фактором неблагоприятного исхода через 6 месяцев после нСАК. Указано, что на 7-й день в группе неблагоприятного исхода отмечен повторный подъем нейромаркера, что можно расценивать как результат возникновения вторичных осложнений. Автор предполагает, что более высокие цифры *S100-B* обусловлены ишемическими поражениями. Однако более детально данный вопрос в этой статье не рассматривается.

Abboud T. (2017) [87] представил данные о возможности раннего прогнозирования исхода с помощью *NSE* и *S100-B* у пациентов с оценкой по ШИГ 1–3. В

работу включены 43 пациента. Автор показал, что определение белков в течение первых 3 дней является достаточным для последующего прогноза неблагоприятного исхода. Ссылаясь на работу *Sanchez-Pena P.* (2008) [102], в которой оценивалось среднее значение *S100-B* за 15 дней от начала аневризматического САК, сделан вывод, что превышение порога средней концентрации, равного 0,23 мкг/л, *S100-B* в течение первых двух недель после САК. *Abboud T.* [87] предлагает диагностическое окно в первые 3 суток после начала нСАК. Автор заключает, что средние значения *S100-B* более 1,888 мкг/л или *NSE* более 19,95 мкг/л являются определенным сигналом неблагоприятного клинического исхода.

В статье *Ramont L.* (2005) описывается влияние гемолиза на обсуждаемый диагностический процесс [103]. В эритроцитах содержится одна из изоформ *NSE*. В случае гемолиза лабораторные показатели могут не отражать реальной клинической картины. Измеряя *NSE* в биологических средах, *Ramont L. et al.* рекомендуют учитывать возможный гемолиз.

Oertel M. (2006) демонстрирует взаимосвязь уровней *S100-B* и *NSE* с вазоспазмом [104]. Но в статье нет данных о реальной корреляции между маркерами и возникающим вазоспазмом. В исследование включен 51 пациент. Содержание протеинов в плазме крови измеряли в первые 3 дня от начала заболевания. Клинический исход регистрировали через 6 месяцев после начала заболевания. Вид оперативного вмешательства не влиял на результаты измерения содержания нейромаркеров: эндоваскулярное вмешательство/клипирование: *S100-B* $0,75 \pm 1,8$ мкг/л и $0,7 \pm 0,9$ мкг/л, *NSE* $13,9 \pm 15,1$, $8,7 \pm 9,3$ мкг/мл соответственно. Вазоспазм развился у 26 пациентов, включенных в исследование. Делается акцент на развивающиеся вторичные осложнения у таких пациентов [105]. Клинически значимый вазоспазм вызывает вторичные ишемические осложнения у 20–30% выживших пациентов с аневризматическим кровоизлиянием [106]. Группа таких больных представляется наиболее интересной для применения нейромаркеров, учитывая, что поиски препаратов для предотвращения развития ангиоспазма ведутся весьма активно. В результатах исследования авторы подчеркивают, что ангиоспазм развился в основном в группе пациентов с низкими (менее 0,12 мкг/л) и средними (0,12–0,99 мкг/л) значениями *S100-B*.

Ни один из авторов не использует компьютерную томографическую (КТ)-перфузию в рамках рассмотрения нейромаркеров как предикторов вазоспазма и клинического исхода. В исследовании *Lefournier V.* [107] (2016) указана способность КТ-перфузии точно определить клинически значимые гемодинамические изменения и ангиоспазм. В более подробном исследовании *Sun H.* [108] сделан вывод о том, что все шесть параметров КТ-перфузии могут быть использованы для диагностики вторичных ишемических осложнений на 4–6-й день.

Нейромаркер *S100-B* является крайне перспективным в качестве раннего прогностического фактора неблагоприятного клинического исхода при аневризматическом кровоизлиянии. Вопрос применения белков-маркеров в качестве предикторов развития ранних осложнений течения нСАК у пациентов с разрывом аневризм изучен недостаточно.

Возможность применения *GFAP* в качестве раннего предиктора клинического исхода изучена недостаточ-

но. Имеющиеся данные говорят о вероятном использовании GFAP в качестве раннего прогностического фактора неблагоприятного исхода. Однако авторы проведенных исследований подчеркивают необходимость выполнения новых работ с большей выборкой, более подробным изучением поведения нейромаркера при нСАК. Сложности использования в клинической практике данного нейропротеина связаны также с высокой стоимостью его тестирования.

Обнаруженные нами литературные источники существенно разнятся в оценке значимости NSE для ранней диагностики течения заболевания. Многие исследователи указывают на невозможность применения NSE в качестве предиктора раннего клинического исхода, в отличие от S100-B и GFAP. Другие исследователи считают возможным использовать и NSE. Сведения о применении данного нейромаркера в качестве раннего предиктора вторичных осложнений нСАК при аневризматическом кровоизлиянии нами не обнаружены. Это является мотивацией к новым исследованиям в указанном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работы, рассмотренные в данном обзоре литературы, не дают ответа на вопрос: стоит ли определять все три протеина одновременно или следует применять только один из них. Необходимы дальнейшие

исследования с использованием большей выборки и критериев. В работах, отражающих взаимодействие упомянутых трех протеинов, открываются возможности для более детального изучения каждого из них, корреляции каждого из маркеров с исходом. Полученные значения в работах не интерпретируются относительно возникающих вторичных осложнений. Это открывает перспективу изучения значимости изменения концентраций нейромаркеров для диагностики и прогнозирования вторичных осложнений в клинической практике.

В рассмотренных исследованиях не учтены гемодинамические изменения в остром периоде субарахноидального кровоизлияния. Нет данных о корреляции вазоспазма с уровнем нейромаркеров и клиническим исходом. Такие инструментальные исследования, как КТ-перфузия выявляют отклонения в гемодинамике головного мозга, а совместное исследование с определением лабораторных изменений уровней нейропротеинов при нСАК открывает новые возможности в понимании механизмов возникновения вазоспазма, возможностей его предотвращения, а также снижения летальности и предотвращения инвалидизации. Это является мотивирующим фактором к дальнейшему изучению информативности нейромаркеров при аневризматическом кровоизлиянии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. *Системные гипертензии*. 2005;(1):10–12.
- van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306–318. PMID: 17258671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60153-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60153-6).
- Bowles E. Cerebral aneurysm and aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Nurs Stand*. 2014;28(34):52–59. PMID: 24749614. <https://doi.org/10.7748/ns2014.04.28.34.52.e8694>.
- Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;355(9):928–939. PMID: 16943405. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052760>.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355–369. PMID: 19233729. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0).
- Давыдов В.В., Комаров О.С.; Шестопалов А.В. (ред.). *Биохимия нервной ткани: учебно-методическое пособие*. Москва: Белый ветер; 2018.
- Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull*. 1995;37(4):417–429. PMID: 7620916. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(95\)00040-2](https://doi.org/10.1016/0361-9230(95)00040-2).
- Hayashi K, Hoshida Y, Horie Y, Takahashi K, Taguchi K, Sonobe H, et al. Immunohistochemical study on the distribution of alpha and beta subunits of S-100 protein in brain tumors. *Acta Neuropathol*. 1991;81(6):657–663. PMID: 1882640. <https://doi.org/10.1007/BF00296376>.
- Michetti F, Miani N, De Renzi G, Caniglia A, Correr S. Nuclear localization of S-100 protein. *J Neurochem*. 1974;22(2):239–244. PMID: 4208418. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1974.tb11585.x>.
- Moss S. E. (ed.). *The annexins*. London&Chapel Hill: Portland Press; 1992.
- Zimmer DB, Van Eldik LJ. Identification of a molecular target for the calcium-modulated protein S100. Fructose-1,6-bisphosphate aldolase. *J Biol Chem*. 1986;261(24):11424–11428. PMID: 3733759.
- Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(6):1008–1022. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2008.11.009>. Epub 2008 Dec 7. PMID: 19110011.
- Skrupnikova EV, Gusev NB. Interaction of smooth muscle caldesmon with S-100 protein. *FEBS Lett*. 1989;257(2):380–382. PMID: 2531095. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(89\)81577-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(89)81577-7).
- Wilder PT, Rustandi RR, Drohat AC, Weber DJ. S100B(beta) inhibits the protein kinase C-dependent phosphorylation of a peptide derived from p53 in a Ca2+-dependent manner. *Protein Sci*. 1998;7(3):794–798. PMID: 9541413. <https://doi.org/10.1002/pro.5560070330>.
- Gentil BJ, Delphin C, Mbele GO, Deloulme JC, Ferro M, Garin J, et al. The giant protein AHNK is a specific target for the calcium- and zinc-binding S100B protein: potential implications for Ca2+ homeostasis regulation by S100B. *J Biol Chem*. 2001;276(26):23253–23261. PMID: 11312263. <https://doi.org/10.1074/jbc.M010655200>.
- Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, Puglisi MA, Serrano A, Marchese E, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem*. 2019;148(2):168–187. PMID: 30144068. <https://doi.org/10.1111/jnc.14574>.
- Gazzolo D, Florio P, Ciotti S, Marinoni E, di Iorio R, Bruschetti M, et al. S100B protein in urine of preterm newborns with ominous outcome. *Pediatr Res*. 2005;58(6):1170–1174. PMID: 16306188. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000185131.22985.30>.
- Florio P, Michetti F, Bruschetti M, Lituania M, Bruschetti P, Severi FM, et al. Amniotic fluid S100B protein in mid-gestation and intrauterine fetal death. *Lancet*. 2004;364(9430):270–272. PMID: 15262105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16677-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16677-4).
- Gazzolo D, Lituania M, Bruschetti M, Ciotti S, Sacchi R, Serra G, et al. S100B protein levels in saliva: correlation with gestational age in normal term and preterm newborns. *Clin Biochem*. 2005;38(3):229–233. PMID: 15708543. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.12.006>.
- Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. Role of S100 proteins in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2020;1867(6):118677. PMID: 32057918. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2020.118677>.
- Astrand R, Undén J, Romner B. Clinical use of the calcium-binding S100B protein. *Methods Mol Biol*. 2013;963:373–384. PMID: 23296623. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-230-8_23.
- Marchi N, Angelov L, Masaryk T, Fazio V, Granata T, Hernandez N, et al. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. *Epilepsia*. 2007;48(4):732–742. PMID: 17319915. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00988.x>.
- Marchi N, Fazio V, Cucullo L, Kight K, Masaryk T, Barnett G, et al. Serum transthyretin monomer as a possible marker of blood-to-CSF barrier disruption. *J Neurosci*. 2003;23(5):1949–1955. PMID: 12629200. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-05-01949.2003>.
- Сосновский А.Ю. *Применение маркера протеина S100 В в диагностике и прогнозировании исходов лечения черепно-мозговой травмы: автореферат дис. ... канд. мед. наук*. Москва, 2014. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005557615> [Дата обращения 15.12.2023]
- Marangos PJ, Schmechel D, Parma AM, Clark RL, Goodwin FK. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem*. 1979;33(1):319–329. PMID: 110910. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1979.tb11735.x>.
- Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature*. 1978;276(5690):834–836. PMID: 31568. <https://doi.org/10.1038/276834a0>.

27. Ishiguro Y, Kato K, Ito T, Nagaya M, Yamada N, Sugito T. Nervous system-specific enolase in serum as a marker for neuroblastoma. *Pediatrics*. PMID: 6356007. 1983;72(5):696–700.
28. Carney DN, Teeling M. Neuron-specific enolase: how useful as a cancer marker? *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988;24(5):825–828. PMID: 3049114. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(88\)90190-3](https://doi.org/10.1016/0277-5379(88)90190-3).
29. Hans P, Bonhomme V, Collette J, Moonen G. Neuron-specific enolase as a marker of in vitro neuronal damage. Part I: Assessment of neuron-specific enolase as a quantitative and specific marker of neuronal damage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1993;5(2):111–116. PMID: 8490308. <https://doi.org/10.1097/00008506-199304000-00007>.
30. Czupryna P, Grygorczuk S, Pancewicz S, Świerzbńska R, Zajkowska J, Krawczuk K, et al. Evaluation of NSE and S100B in patients with tick-borne encephalitis. *Brain Behav*. 2018;8(12):e01160. PMID: 30468006. <https://doi.org/10.1002/brb3.1160>.
31. Snoer AH, Vollesen ALH, Beske RP, Guo S, Hoffmann J, Jørgensen NR, et al. S100B and NSE in Cluster Headache – Evidence for Glial Cell Activation? *Headache*. 2020;60(8):1569–1580. PMID: 32548854. <https://doi.org/10.1111/head.13864>.
32. Yilmaz S. Serum NO, S100B, NSE concentrations in migraine and their relationship. *J Clin Neurosci*. 2020;82(Pt A):32–35. PMID: 33317735. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.10.046>.
33. Sun J, Li J, Cheng G, Sha B, Zhou W. Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage. *Acta Paediatr*. 2012;101(8):e316–e320. PMID: 22452413. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2012.02679.x>.
34. Inoue S, Takahashi H, Kaneko K. The fluctuations of neuron-specific enolase (NSE) levels of cerebrospinal fluid during bacterial meningitis: the relationship between the fluctuations of NSE levels and neurological complications or outcome. *Acta Paediatr Jpn*. 1994;36(5):485–488. PMID: 7825447. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.1994.tb03230.x>.
35. Krohn M, Drefler J, Bauer M, Schober K, Franke H, Ondruschka B. Immunohistochemical investigation of S100 and NSE in cases of traumatic brain injury and its application for survival time determination. *J Neurotrauma*. 2015;32(7):430–440. PMID: 25211554. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3524>.
36. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Панина Е.Б., Вавилова Т.В., Ковзелев П.Д., Портник О.А. и др. Возможность использования нейрон-специфической енолазы как биомаркера в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8-2):53–62. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908253>.
37. Kim BJ, Kim YJ, Ahn SH, Kim NY, Kang DW, Kim JS, et al. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(9):2437–2443. PMID: 25183561. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020>.
38. Cunningham RT, Watt M, Winder J, McKinsty S, Lawson JT, Johnston CF, et al. Serum neuron-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(4):298–303. PMID: 8732487. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1996.129282.x>.
39. Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969–2000). *Neurochem Res*. 2000;25(9–10):1439–1451. PMID: 11059815. <https://doi.org/10.1023/a:1007677003387>.
40. Mokuno K, Kamholz J, Behrman T, Black C, Sessa M, Feinstein D, et al. Neuronal modulation of Schwann cell glial fibrillary acidic protein (GFAP). *J Neurosci Res*. 1989;23(4):396–405. PMID: 2769798. <https://doi.org/10.1002/jnr.490230405>.
41. Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci*. 2015;38(6):364–374. PMID: 25975510. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.04.003>.
42. Roelofs RF, Fischer DF, Houtman SH, Sluijs JA, Van Haren W, Van Leeuwen FW, et al. Adult human subventricular, subgranular, and subpial zones contain astrocytes with a specialized intermediate filament cytoskeleton. *Glia*. 2005;52(4):289–300. PMID: 16001427. <https://doi.org/10.1002/glia.20243>.
43. Li D, Liu X, Liu T, Liu H, Tong L, Jia S, et al. Neurochemical regulation of the expression and function of glial fibrillary acidic protein in astrocytes. *Glia*. 2020;68(5):878–897. PMID: 31626364. <https://doi.org/10.1002/glia.23734>.
44. Petzold A. Glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker for glial pathology in human disease. *Brain Res*. 2015;1600:17–31. PMID: 25543069. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.027>.
45. Aebi U, Häner M, Troncoso J, Eichner R, Engel A. Unifying principles in intermediate filament (IF) structure and assembly. *Protoplasma*. 1988;145(2–3):73–81. <https://doi.org/10.1007/BF01349341>.
46. Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease. *Prog Neurobiol*. 2011;93(3):421–443. PMID: 21219963. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.005>.
47. Nakamura Y, Takeda M, Angelides KJ, Tada K, Hariguchi S, Nishimura T. Assembly, disassembly, and exchange of glial fibrillary acidic protein. *Glia*. 1991;4(1):101–110. PMID: 1828780. <https://doi.org/10.1002/glia.440040112>.
48. Missler U, Wiesmann M, Wittmann G, Magerkurth O, Hagenström H. Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood: analytical method and preliminary clinical results. *Clin Chem*. 1999;45(1):138–141. PMID: 9895354.
49. Eng LF, Ghirnikar RS. GFAP and astrogliosis. *Brain Pathol*. 1994;4(3):229–237. PMID: 7952264. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1994.tb00838.x>.
50. Tzeng SF, Hsiao HY, Mak OT. Prostaglandins and cyclooxygenases in glial cells during brain inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(3):335–340. PMID: 16101543. <https://doi.org/10.2174/1568010054022051>.
51. Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci*. 2009;32(12):638–647. PMID: 19782411. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.08.002>.
52. Papa L, Brophy GM, Welch RD, Lewis LM, Braga CF, Tan CN, et al. Time Course and Diagnostic Accuracy of Glial and Neuronal Blood Biomarkers GFAP and UCH-L1 in a Large Cohort of Trauma Patients With and Without Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):551–560. PMID: 27018834. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0039>.
53. Vos PE, Jacobs B, Andriessen TM, Lamers KJ, Borm GF, Beems T, et al. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study. *Neurology*. 2010;75(20):1786–1793. PMID: 21079180. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fd62d2>.
54. Kassubek R, Gorges M, Schocke M, Hagenston VAM, Huss A, Ludolph AC, et al. GFAP in early multiple sclerosis: A biomarker for inflammation. *Neurosci Lett*. 2017;657:166–170. PMID: 28802830. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.07.050>.
55. Yoshida T, Nakagawa M. Clinical aspects and pathology of Alexander disease, and morphological and functional alteration of astrocytes induced by GFAP mutation. *Neuropathology*. 2012;32(4):440–446. PMID: 22118268. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2011.01268.x>.
56. Sellner J, Patel A, Dassan P, Brown MM, Petzold A. Hyperacute detection of neurofilament heavy chain in serum following stroke: a transient sign. *Neurochem Res*. 2011;36(12):2287–2291. PMID: 21792676. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0553-8>.
57. Marginean IC, Stanca DM, Vacaras V, Soritau O, Margiean M, Muresanu DF. Plasmatic markers in hemorrhagic stroke. *J Med Life*. 2011;4(2):148–150. PMID: 21776296.
58. Simani L, Elmi M, Asadollahi M. Serum GFAP level: A novel adjunctive diagnostic test in differentiate epileptic seizures from psychogenic attacks. *Seizure*. 2018;61:41–44. PMID: 30077862. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.07.010>.
59. Clairembault T, Kamphuis W, Leclair-Visonneau L, Rolli-Derkinderen M, Coron E, Neunlist M, et al. Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2014;130(6):805–815. PMID: 24749759. <https://doi.org/10.1111/jnc.12742>.
60. Misu T, Takano R, Fujihara K, Takahashi T, Sato S, Itoyama Y. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(5):575–577. PMID: 19372295. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.150698>.
61. Foerch C, Curdt I, Yan B, Dvorak F, Hermans M, Berkefeld J, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):181–184. PMID: 16174653. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074823>.
62. Dvorak F, Haberer I, Sitzler M, Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(1):37–41. PMID: 19018136. <https://doi.org/10.1159/000172632>.
63. Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudias S, Hallene K, Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clin Chim Acta*. 2004;342(1–2):1–12. PMID: 15026262. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.12.008>.
64. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of glial fibrillary acidic protein is related to the neurovascular status in acute ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2006;13(10):1118–1123. PMID: 16987165. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01435.x>.
65. van Bodegraven EJ, van Asperen JV, Robe PAJ, Hol EM. Importance of GFAP isoform-specific analyses in astrocytoma. *Glia*. 2019;67(8):1417–1433. PMID: 30667110. <https://doi.org/10.1002/glia.23594>.
66. Kaneda K, Fujita M, Yamashita S, Kaneko T, Kawamura Y, Izumi T, et al. Prognostic value of biochemical markers of brain damage and oxidative stress in post-surgical aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Brain Res Bull*. 2010;81(1):173–177. PMID: 19887101. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.10.020>.
67. Kedziora J, Burzynska M, Gozdzik W, Kübler A, Kobylinska K, Adamik B. Biomarkers of Neurological Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as Early Predictors at Discharge from an Intensive Care Unit. *Neurocrit Care*. 2021;34(3):856–866. PMID: 32978732. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01110-2>.
68. Vos PE, van Gils M, Beems T, Zimmerman C, Verbeek MM. Increased GFAP and S100beta but not NSE serum levels after subarachnoid haemorrhage are associated with clinical severity. *Eur J Neurol*. 2006;13(6):632–638. PMID: 16796588. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01332.x>.
69. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after

- severe traumatic brain injury. *Neurology*. 2004;62(8):1303–1310. PMID: 15111666. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000120550.00643.dc>.
70. van Geel WJ, de Reus HP, Nijzing H, Verbeek MM, Vos PE, Lamers KJ. Measurement of glial fibrillary acidic protein in blood: an analytical method. *Clin Chim Acta*. 2002;326(1–2):151–154. PMID: 12417106. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00330-3](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00330-3).
 71. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44(4):285–293. PMID: 6453957. <https://doi.org/10.1136/jnnp.44.4.285>.
 72. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1457. PMID: 3236024. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.11.1457>.
 73. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1–9. PMID: 7354892. <https://doi.org/10.1227/00006123-198001000-00001>.
 74. Mabe H, Suzuki S, Mase M, Umemura A, Nagai H. Serum neuron-specific enolase levels after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 1991;36(3):170–174. PMID: 1876966. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(91\)90108-L](https://doi.org/10.1016/0090-3019(91)90108-L).
 75. Hårdemark HG, Persson L, Bolander HG, Hillered L, Olsson Y, Pålman S. Neuron-specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat cerebrospinal fluid. *Stroke*. 1988;19(9):1140–1144. PMID: 3413812. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.9.1140>.
 76. Wiesmann M, Missler U, Hagenström H, Gottmann D. S-100 protein plasma levels after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(12):1155–1160. PMID: 9479422. <https://doi.org/10.1007/BF01410976>.
 77. Mehta T, Fayyaz M, Giler GE, Kaur H, Raikwar SP, Kempuraj D, et al. Current Trends in Biomarkers for Traumatic Brain Injury. *Open Access J Neurol Neurosurg*. 2020;12(4):86–94. PMID: 32775958.
 78. Herrmann M, Jost S, Kutz S, Ebert AD, Kratz T, Wunderlich MT, et al. 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. *J Neurotrauma*. 2000;17(2):113–122. PMID: 10709869. <https://doi.org/10.1089/neu.2000.17.113>.
 79. Rothoerl RD, Woertgen C, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A. Rapid evaluation of S-100 serum levels. Case report and comparison to previous results. *Brain Inj*. 1999;13(5):387–391. PMID: 10367150. <https://doi.org/10.1080/026990599121584>.
 80. Hårdemark HG, Almqvist O, Johansson T, Pålman S, Persson L. S-100 protein in cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: relation to functional outcome, late CT and SPECT changes, and signs of higher cortical dysfunction. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989;99(3–4):135–144. PMID: 2788973. <https://doi.org/10.1007/BF01402322>.
 81. Dugan LL, Kim-Han JS. Astrocyte mitochondria in in vitro models of ischemia. *J Bioenerg Biomembr*. 2004;36(4):317–321. PMID: 15377865. <https://doi.org/10.1023/B:JOBB.0000041761.61554.44>.
 82. Haydon PG, Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol Rev*. 2006;86(3):1009–1031. PMID: 16816144. <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2005>.
 83. Stranjalis G, Korfiatis S, Psachoulia C, Kouyialis A, Sakas DE, Mendelow AD. The prognostic value of serum S-100B protein in spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(3):231–237; dis. 237–238. PMID: 17242846. <https://doi.org/10.1007/s00701-006-1106-9>.
 84. Olivecrona M, Koskinen LD. Comment on: Early CSF and serum S 100B concentrations for outcome prediction in traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;150:197–198. PMID: 27569027. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.07.026>.
 85. Tawk RG, Grewal SS, Heckman MG, Rawal B, Miller DA, Edmonston D, et al. The Relationship Between Serum Neuron-Specific Enolase Levels and Severity of Bleeding and Functional Outcomes in Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2016;78(4):487–491. PMID: 26606669. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001140>.
 86. Quintard H, Leduc S, Ferrari P, Petit I, Ichai C. Early and persistent high level of PS 100β is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: is there a PS 100β threshold for SAH prognosis? *Crit Care*. 2016;20:33. PMID: 26843206. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1200-1>.
 87. Abboud T, Mende KC, Jung R, Czorlich P, Vettorazzi E, Prießner M, et al. Prognostic Value of Early S100 Calcium Binding Protein B and Neuron-Specific Enolase in Patients with Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. *World Neurosurg*. 2017;108:669–675. PMID: 28943424. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.074>.
 88. Nylen K, Csajbok LZ, Ost M, Rashid A, Blennow K, Nellgård B, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(5):1489–1494. PMID: 17395862. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.478362>.
 89. Balançá B, Ritzenthaler T, Gobert F, Richet C, Bodonian C, Carrillon R, et al. Significance and Diagnostic Accuracy of Early S100B Serum Concentration after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Clin Med*. 2020;9(6):1746. PMID: 32516898. <https://doi.org/10.3390/jcm9061746>.
 90. Weiss N, Sanchez-Peña P, Roche S, Beaudeau JL, Colonne C, Coriat P, et al. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology*. 2006;104(4):658–666. PMID: 16571959. <https://doi.org/10.1097/0000542-200604000-00008>.
 91. Kopera M, Majchrzak H, Kaspera W. Prognostic factors in patients with intracerebral hematoma caused by ruptured middle cerebral artery aneurysm. *Neurol Neurochir Pol*. 1999;33(2):389–401. PMID: 10463253. (in Pol.)
 92. Edouard AR, Felten ML, Hebert JL, Cosson C, Martin L, Benhamou D. Incidence and significance of cardiac troponin I release in severe trauma patients. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1262–1268. PMID: 15564931. <https://doi.org/10.1097/0000542-200412000-00004>.
 93. Macrea LM, Tramèr MR, Walder B. Spontaneous subarachnoid hemorrhage and serious cardiopulmonary dysfunction—a systematic review. *Resuscitation*. 2005;65(2):139–148. PMID: 15866393. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2004.11.010>.
 94. Miss JC, Kopelnik A, Fisher LA, Tung PP, Banki NM, Lawton MT, et al. Cardiac injury after subarachnoid hemorrhage is independent of the type of aneurysm therapy. *Neurosurgery*. 2004;55(6):1244–1250; dis. 1250–1251. PMID: 15574206. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000143165.50444.7f>.
 95. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9342):1267–1274. PMID: 12414200. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11314-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11314-6).
 96. Raabe A, Kopetsch O, Wozczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, et al. S-100B protein as a serum marker of secondary neurological complications in neurocritical care patients. *Neurol Res*. 2004;26(4):440–445. PMID: 15198874. <https://doi.org/10.1179/016164104225015958>.
 97. Usui A, Kato K, Abe T, Murase M, Tanaka M, Takeuchi E. S-100a protein in blood and urine during open-heart surgery. *Clin Chem*. 1989;35(9):1942–1944. PMID: 2776321.
 98. Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH. Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(8):916–925. PMID: 15362722. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000125886.48838.7E>.
 99. Heierhorst J, Kobe B, Feil SC, Parker MW, Benian GM, Weiss KR, et al. Ca²⁺/S100 regulation of giant protein kinases. *Nature*. 1996;380(6575):636–639. PMID: 8602266. <https://doi.org/10.1038/380636a0>.
 100. Hullin DA, Brown K, Kynoch PA, Smith C, Thompson RJ. Purification, radioimmunoassay, and distribution of human brain 14-3-3 protein (nervous-system specific enolase) in human tissues. *Biochim Biophys Acta*. 1980;628(1):98–108. PMID: 7357031. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(80\)90355-4](https://doi.org/10.1016/0304-4165(80)90355-4).
 101. Pelinka LE, Hertz H, Mauritz W, Harada N, Jafarmadar M, Albrecht M, et al. Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: clinical and experimental findings. *Shock*. 2005;24(2):119–123. PMID: 16044081. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000168876.68154.43>.
 102. Sanchez-Peña P, Pereira AR, Sourour NA, Biondi A, Lejeune L, Colonne C, et al. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2267–2273. PMID: 18596638. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181809750>.
 103. Ramont L, Thoannes H, Volondat A, Chastang F, Millet MC, Maquart FX. Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(11):1215–1217. PMID: 16232088. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.210>.
 104. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, Kästner S, Böker DK. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J Clin Neurosci*. 2006;13(8):834–840. PMID: 16931022. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.11.030>.
 105. Lefranc F, Goltzarian J, Chevalier C, DeWitte O, Pochet R, Heizman C, et al. Expression of members of the calcium-binding S-100 protein family in a rat model of cerebral basilar artery vasospasm. *J Neurosurg*. 2002;97(2):408–415. PMID: 12186470. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.2.0408>.
 106. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1985;16(4):562–572. PMID: 3895589. <https://doi.org/10.1161/01.str.16.4.562>.
 107. Lefournier V, Krainik A, Gory B, Derderian F, Bessou P, Fauvage B, et al. Perfusion CT to quantify the cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neuroradiol*. 2010;37(5):284–291. PMID: 20416949. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2010.03.003>.
 108. Sun H, Li W, Ma J, Liu Y, You C. CT perfusion diagnoses delayed cerebral ischemia in the early stage of the time-window after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroradiol*. 2017;44(5):313–318. PMID: 28237366. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2016.12.013>.

REFERENCES

1. Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Ayriyan NYu. Epidemiologiya insul'ta v Rossiyskoy Federatsii. *Systemic Hypertension*. 2005;(1):10–12. (In Russ.)
2. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306–318. PMID: 17258671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60153-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60153-6).
3. Bowles E. Cerebral aneurysm and aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Nurs Stand*. 2014;28(34):52–59. PMID: 24749614. <https://doi.org/10.7748/ns2014.04.28.34.52.e8694>.
4. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;355(9):928–939. PMID: 16943405. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052760>.
5. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355–369. PMID: 19233729. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0).
6. Davydov VV, Komarov OS, Shestopalov AV (ed.). *Biokhimiya nervnoy tkani*. Moscow: Belyy veter Publ.; 2018. (In Russ.)
7. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull*. 1995;37(4):417–429. PMID: 7620916. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(95\)00040-2](https://doi.org/10.1016/0361-9230(95)00040-2).
8. Hayashi K, Hoshida Y, Horie Y, Takahashi K, Taguchi K, Sonobe H, et al. Immunohistochemical study on the distribution of alpha and beta subunits of S-100 protein in brain tumors. *Acta Neuropathol*. 1991;81(6):657–663. PMID: 1882640. <https://doi.org/10.1007/BF00296376>.
9. Michetti F, Miani N, De Renzi G, Caniglia A, Correr S. Nuclear localization of S-100 protein. *J Neurochem*. 1974;22(2):239–244. PMID: 4208418. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1974.tb11585.x>.
10. Moss S. E. (ed.). *The annexins*. London&Chapel Hill: Portland Press; 1992.
11. Zimmer DB, Van Eldik LJ. Identification of a molecular target for the calcium-modulated protein S100. Fructose-1,6-bisphosphate aldolase. *J Biol Chem*. 1986;261(24):11424–11428. PMID: 3733759
12. Donato R, Sorci G, Riuizi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(6):1008–1022. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2008.11.009>. Epub 2008 Dec 7. PMID: 19110011.
13. Skripnikova EV, Gusev NB. Interaction of smooth muscle caldesmon with S-100 protein. *FEBS Lett*. 1989;257(2):380–382. PMID: 2531095. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(89\)81577-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(89)81577-7).
14. Wilder PT, Rustandi RR, Drohat AC, Weber DJ. S100B(beta) inhibits the protein kinase C-dependent phosphorylation of a peptide derived from p53 in a Ca²⁺-dependent manner. *Protein Sci*. 1998;7(3):794–798. PMID: 9541413. <https://doi.org/10.1002/pro.5560070330>.
15. Gentil BJ, Delphin C, Mbele GO, Deloulme JC, Ferro M, Garin J, et al. The giant protein AHNK is a specific target for the calcium- and zinc-binding S100B protein: potential implications for Ca²⁺ homeostasis regulation by S100B. *J Biol Chem*. 2001;276(26):23253–23261. PMID: 11312263. <https://doi.org/10.1074/jbc.M010655200>.
16. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, Puglisi MA, Serrano A, Marchese E, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem*. 2019;148(2):168–187. PMID: 30144068. <https://doi.org/10.1111/jnc.14574>.
17. Gazzolo D, Florio P, Ciotti S, Marinoni E, di Iorio R, Bruschettini M, et al. S100B protein in urine of preterm newborns with ominous outcome. *Pediatr Res*. 2005;58(6):1170–1174. PMID: 16306188. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000185131.22985.30>.
18. Florio P, Michetti F, Bruschettini M, Lituania M, Bruschettini P, Severi FM, et al. Amniotic fluid S100B protein in mid-gestation and intrauterine fetal death. *Lancet*. 2004;364(9430):270–272. PMID: 15262105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16677-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16677-4).
19. Gazzolo D, Lituania M, Bruschettini M, Ciotti S, Sacchi R, Serra G, et al. S100B protein levels in saliva: correlation with gestational age in normal term and preterm newborns. *Clin Biochem*. 2005;38(3):229–233. PMID: 15708543. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.12.006>.
20. Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. Role of S100 proteins in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2020;1867(6):118677. PMID: 32057918. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2020.118677>.
21. Astrand R, Undén J, Romner B. Clinical use of the calcium-binding S100B protein. *Methods Mol Biol*. 2013;963:373–384. PMID: 23296623. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-230-8_23.
22. Marchi N, Angelov L, Masaryk T, Fazio V, Granata T, Hernandez N, et al. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. *Epilepsia*. 2007;48(4):732–742. PMID: 17319915. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00988.x>.
23. Marchi N, Fazio V, Cucullo L, Kight K, Masaryk T, Barnett G, et al. Serum transthyretin monomer as a possible marker of blood-to-CSF barrier disruption. *J Neurosci*. 2003;23(5):1949–1955. PMID: 12629200. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-05-01949.2003>.
24. Sosnovskiy AYu. *Primenenie markera proteina S100 B v diagnostike i prognozirovaniy iskhodov lecheniya cherepno-mozgovoy travmy*: cand. med. sci. diss. synopsis. Moscow, 2014. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005557615> [Accessed Dec 15, 2023]
25. Marangos PJ, Schmechel D, Parma AM, Clark RL, Goodwin FK. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem*. 1979;33(1):319–329. PMID: 110910. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1979.tb11735.x>.
26. Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature*. 1978;276(5690):834–836. PMID: 31568. <https://doi.org/10.1038/276834a0>.
27. Ishiguro Y, Kato K, Ito T, Nagaya M, Yamada N, Sugito T. Nervous system-specific enolase in serum as a marker for neuroblastoma. *Pediatrics*. PMID: 6356007. 1983;72(5):696–700.
28. Carney DN, Teeling M. Neuron-specific enolase: how useful as a cancer marker? *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988;24(5):825–828. PMID: 3049114. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(88\)90190-3](https://doi.org/10.1016/0277-5379(88)90190-3).
29. Hans P, Bonhomme V, Collette J, Moonen G. Neuron-specific enolase as a marker of in vitro neuronal damage. Part I: Assessment of neuron-specific enolase as a quantitative and specific marker of neuronal damage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1993;5(2):111–116. PMID: 8490308. <https://doi.org/10.1097/00008506-199304000-00007>.
30. Czupryna P, Grygorczuk S, Pancewicz S, Świerzbńska R, Zajkowska J, Krawczuk K, et al. Evaluation of NSE and S100B in patients with tick-borne encephalitis. *Brain Behav*. 2018;8(12):e01160. PMID: 30468006. <https://doi.org/10.1002/brb3.1160>.
31. Snoer AH, Vollesen ALH, Beske RP, Guo S, Hoffmann J, Jørgensen NR, et al. S100B and NSE in Cluster Headache – Evidence for Glial Cell Activation? *Headache*. 2020;60(8):1569–1580. PMID: 32548854. <https://doi.org/10.1111/head.13864>.
32. Yilmaz S. Serum NO, S100B, NSE concentrations in migraine and their relationship. *J Clin Neurosci*. 2020;82(Pt A):32–35. PMID: 33317735. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.10.046>.
33. Sun J, Li J, Cheng G, Sha B, Zhou W. Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage. *Acta Paediatr*. 2012;101(8):e316–e320. PMID: 22452413. <https://doi.org/10.1111/j.1461-2227.2012.02679.x>.
34. Inoue S, Takahashi H, Kaneko K. The fluctuations of neuron-specific enolase (NSE) levels of cerebrospinal fluid during bacterial meningitis: the relationship between the fluctuations of NSE levels and neurological complications or outcome. *Acta Paediatr Jpn*. 1994;36(5):485–488. PMID: 7825447. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.1994.tb03230.x>.
35. Krohn M, Dreßler J, Bauer M, Schober K, Franke H, Ondruschka B. Immunohistochemical investigation of S100 and NSE in cases of traumatic brain injury and its application for survival time determination. *J Neurotrauma*. 2015;32(7):430–440. PMID: 25211554. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3524>.
36. Topuzova MP, Alekseeva TM, Panina EB, Vavilova TV, Kovzelev PD, Portik OA, et al. The possibility of using neuron-specific enolase as a biomarker in the acute period of stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(8–2):53–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908253>
37. Kim BJ, Kim YJ, Ahn SH, Kim NY, Kang DW, Kim JS, et al. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(9):2437–2443. PMID: 25183561. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020>.
38. Cunningham RT, Watt M, Winder J, McKinsty S, Lawson JT, Johnston CF, et al. Serum neuron-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(4):298–303. PMID: 8732487. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1996.129282.x>.
39. Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969–2000). *Neurochem Res*. 2000;25(9–10):1439–1451. PMID: 11059815. <https://doi.org/10.1023/a:1007677003387>.
40. Mokuno K, Kamholz J, Behrman T, Black C, Sessa M, Feinstein D, et al. Neuronal modulation of Schwann cell glial fibrillary acidic protein (GFAP). *J Neurosci Res*. 1989;23(4):396–405. PMID: 2769798. <https://doi.org/10.1002/jnr.490230405>.
41. Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci*. 2015;38(6):364–374. PMID: 25975510. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.04.003>.
42. Roelofs RF, Fischer DF, Houtman SH, Sluijs JA, Van Haren W, Van Leeuwen FW, et al. Adult human subventricular, subgranular, and subpial zones contain astrocytes with a specialized intermediate filament cytoskeleton. *Glia*. 2005;52(4):289–300. PMID: 16001427. <https://doi.org/10.1002/glia.20243>.
43. Li D, Liu X, Liu T, Liu H, Tong L, Jia S, et al. Neurochemical regulation of the expression and function of glial fibrillary acidic protein in astrocytes. *Glia*. 2020;68(5):878–897. PMID: 31626364. <https://doi.org/10.1002/glia.23734>.
44. Petzold A. Glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker for glial pathology in human disease. *Brain Res*. 2015;1600:17–31. PMID: 25543069. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.027>.
45. Aebi U, Häner M, Troncoso J, Eichner R, Engel A. Unifying principles in intermediate filament (IF) structure and assembly. *Protoplasma*. 1988;145(2–3):73–81. <https://doi.org/10.1007/BF01349341>

46. Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease. *Prog Neurobiol*. 2011;93(3):421–443. PMID: 21219963. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.005>.
47. Nakamura Y, Takeda M, Angelides KJ, Tada K, Hariguchi S, Nishimura T. Assembly, disassembly, and exchange of glial fibrillary acidic protein. *Glia*. 1991;4(1):101–110. PMID: 1828780. <https://doi.org/10.1002/glia.440040112>.
48. Missler U, Wiesmann M, Wittmann G, Magerkurth O, Hagenström H. Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood: analytical method and preliminary clinical results. *Clin Chem*. 1999;45(1):138–141. PMID: 9895354.
49. Eng LF, Ghirnikar RS. GFAP and astrogliosis. *Brain Pathol*. 1994;4(3):229–237. PMID: 7952264. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1994.tb00838.x>.
50. Tzeng SF, Hsiao HY, Mak OT. Prostaglandins and cyclooxygenases in glial cells during brain inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(3):335–340. PMID: 16101543. <https://doi.org/10.2174/1568010054022051>.
51. Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci*. 2009;32(12):638–647. PMID: 19782411. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.08.002>.
52. Papa L, Brophy GM, Welch RD, Lewis LM, Braga CF, Tan CN, et al. Time Course and Diagnostic Accuracy of Glial and Neuronal Blood Biomarkers GFAP and UCH-L1 in a Large Cohort of Trauma Patients With and Without Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):551–560. PMID: 27018834. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0039>.
53. Vos PE, Jacobs B, Andriessen TM, Lamers KJ, Borm GF, Beems T, et al. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study. *Neurology*. 2010;75(20):1786–1793. PMID: 21079180. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fd62d2>.
54. Kassubek R, Gorges M, Schocke M, Hagenström VAM, Huss A, Ludolph AC, et al. GFAP in early multiple sclerosis: A biomarker for inflammation. *Neurosci Lett*. 2017;657:166–170. PMID: 28802830. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.07.050>.
55. Yoshida T, Nakagawa M. Clinical aspects and pathology of Alexander disease, and morphological and functional alteration of astrocytes induced by GFAP mutation. *Neuropathology*. 2012;32(4):440–446. PMID: 22118268. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2011.01268.x>.
56. Sellner J, Patel A, Dassen P, Brown MM, Petzold A. Hyperacute detection of neurofilament heavy chain in serum following stroke: a transient sign. *Neurochem Res*. 2011;36(12):2287–2291. PMID: 21792676. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0553-8>.
57. Marginean IC, Stanca DM, Vacaras V, Soritau O, Margiean M, Muresanu DF. Plasmatic markers in hemorrhagic stroke. *J Med Life*. 2011;4(2):148–150. PMID: 21776296.
58. Simani L, Elmi M, Asadollahi M. Serum GFAP level: A novel adjunctive diagnostic test in differentiate epileptic seizures from psychogenic attacks. *Seizure*. 2018;61:41–44. PMID: 30077862. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.07.010>.
59. Clairembault T, Kamphuis W, Leclair-Visonneau L, Rolli-Derkinderen M, Coron E, Neunlist M, et al. Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2014;130(6):805–815. PMID: 24749759. <https://doi.org/10.1111/jnc.12742>.
60. Misu T, Takano R, Fujihara K, Takahashi T, Sato S, Itoyama Y. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(5):575–577. PMID: 19372295. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.150698>.
61. Foerch C, Curdt I, Yan B, Dvorak F, Hermans M, Berkefeld J, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):181–184. PMID: 16174653. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074823>.
62. Dvorak F, Haberer I, Sitzer M, Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(1):37–41. PMID: 19018136. <https://doi.org/10.1159/000172632>.
63. Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clin Chim Acta*. 2004;342(1–2):1–12. PMID: 15026262. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.12.008>.
64. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of glial fibrillary acidic protein is related to the neurovascular status in acute ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2006;13(10):1118–1123. PMID: 16987165. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01435.x>.
65. van Bodegraven EJ, van Asperen JV, Robe PAJ, Hol EM. Importance of GFAP isoform-specific analyses in astrocytoma. *Glia*. 2019;97(8):1417–1433. PMID: 30667110. <https://doi.org/10.1002/glia.23594>.
66. Kaneda K, Fujita M, Yamashita S, Kaneko T, Kawamura Y, Izumi T, et al. Prognostic value of biochemical markers of brain damage and oxidative stress in post-surgical aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Brain Res Bull*. 2010;81(1):173–177. PMID: 19887101. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.10.020>.
67. Kedziora J, Burzynska M, Gozdziak W, Kübler A, Kobylinska K, Adamik B. Biomarkers of Neurological Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as Early Predictors at Discharge from an Intensive Care Unit. *Neurocrit Care*. 2021;34(3):856–866. PMID: 32978732. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01110-2>.
68. Vos PE, van Gils M, Beems T, Zimmerman C, Verbeek MM. Increased GFAP and S100beta but not NSE serum levels after subarachnoid haemorrhage are associated with clinical severity. *Eur J Neurol*. 2006;13(6):632–638. PMID: 16796588. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01332.x>.
69. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology*. 2004;62(8):1303–1310. PMID: 15111666. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000120550.00643.dc>.
70. van Geel WJ, de Reus HP, Nijzing H, Verbeek MM, Vos PE, Lamers KJ. Measurement of glial fibrillary acidic protein in blood: an analytical method. *Clin Chim Acta*. 2002;326(1–2):151–154. PMID: 12417106. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(02\)00330-3](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(02)00330-3).
71. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44(4):285–293. PMID: 6453957. <https://doi.org/10.1136/jnnp.44.4.285>.
72. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1457. PMID: 3236024. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.11.1457>.
73. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1–9. PMID: 7354892. <https://doi.org/10.1227/00006123-198001000-00001>.
74. Mabe H, Suzuki S, Mase M, Umemura A, Nagai H. Serum neuron-specific enolase levels after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 1991;36(3):170–174. PMID: 1876966. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(91\)90108-l](https://doi.org/10.1016/0090-3019(91)90108-l).
75. Hårdemark HG, Persson L, Bolander HG, Hillered L, Olsson Y, Pålman S. Neuron-specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat cerebrospinal fluid. *Stroke*. 1988;19(9):1140–1144. PMID: 3415812. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.9.1140>.
76. Wiesmann M, Missler U, Hagenström H, Gottmann D. S-100 protein plasma levels after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(12):1155–1160. PMID: 9479422. <https://doi.org/10.1007/BF01410976>.
77. Mehta T, Fayyaz M, Giler GE, Kaur H, Raikwar SP, Kempuraj D, et al. Current Trends in Biomarkers for Traumatic Brain Injury. *Open Access J Neurol Neurosurg*. 2020;12(4):86–94. PMID: 32775958.
78. Herrmann M, Jost S, Kutz S, Ebert AD, Kratz T, Wunderlich MT, et al. 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. *J Neurotrauma*. 2000;17(2):113–122. PMID: 10709869. <https://doi.org/10.1089/neu.2000.17.113>.
79. Rothoerl RD, Woertgen C, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A. Rapid evaluation of S-100 serum levels. Case report and comparison to previous results. *Brain Inj*. 1999;13(5):387–391. PMID: 10367150. <https://doi.org/10.1080/026990599121584>.
80. Hårdemark HG, Almqvist O, Johansson T, Pålman S, Persson L. S-100 protein in cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: relation to functional outcome, late CT and SPECT changes, and signs of higher cortical dysfunction. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989;99(3–4):135–144. PMID: 2788973. <https://doi.org/10.1007/BF01402322>.
81. Dugan LL, Kim-Han JS. Astrocyte mitochondria in in vitro models of ischemia. *J Bioenerg Biomembr*. 2004;36(4):317–321. PMID: 15377865. <https://doi.org/10.1023/B:JOBB.0000041761.61554.44>.
82. Haydon PG, Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol Rev*. 2006;86(3):1009–1031. PMID: 16816144. <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2005>.
83. Stranjalis G, Korfias S, Psachoulia C, Kouyialis A, Sakas DE, Mendelow AD. The prognostic value of serum S-100B protein in spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(3):231–237; disc. 237–238. PMID: 17242846. <https://doi.org/10.1007/s00701-006-1106-9>.
84. Olivecrona M, Koskinen LD. Comment on: Early CSF and serum S 100B concentrations for outcome prediction in traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;150:197–198. PMID: 27569027. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.07.026>.
85. Tawk RG, Grewal SS, Heckman MG, Rawal B, Miller DA, Edmonston D, et al. The Relationship Between Serum Neuron-Specific Enolase Levels and Severity of Bleeding and Functional Outcomes in Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2016;78(4):487–491. PMID: 26606669. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001140>.
86. Quintard H, Leduc S, Ferrari P, Petit I, Ichai C. Early and persistent high level of PS 100β is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: is there a PS 100β threshold for SAH prognosis? *Crit Care*. 2016;20:33. PMID: 26843206. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1200-1>.

87. Abboud T, Mende KC, Jung R, Czorlich P, Vettorazzi E, Prieffer M, et al. Prognostic Value of Early S100 Calcium Binding Protein B and Neuron-Specific Enolase in Patients with Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. *World Neurosurg.* 2017;108:669–675. PMID: 28943424. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.074>.
88. Nylén K, Csajbok LZ, Ost M, Rashid A, Blennow K, Nellgård B, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007;38(5):1489–1494. PMID: 17395862. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.478362>.
89. Balança B, Ritzenthaler T, Gobert F, Richet C, Bodonian C, Carrillon R, et al. Significance and Diagnostic Accuracy of Early S100B Serum Concentration after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Clin Med.* 2020;9(6):1746. PMID: 32516898. <https://doi.org/10.3390/jcm9061746>.
90. Weiss N, Sanchez-Peña P, Roche S, Beaudoux JL, Colonne C, Coriat P, et al. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology.* 2006;104(4):658–666. PMID: 16571959. <https://doi.org/10.1097/0000542-200604000-00008>.
91. Kopera M, Majchrzak H, Kaspera W. Prognostic factors in patients with intracerebral hematoma caused by ruptured middle cerebral artery aneurysm. *Neurol Neurochir Pol.* 1999;33(2):389–401. PMID: 10463253. (in Pol.)
92. Edouard AR, Felten ML, Hebert JL, Cosson C, Martin L, Benhamou D. Incidence and significance of cardiac troponin I release in severe trauma patients. *Anesthesiology.* 2004;101(6):1262–1268. PMID: 15564931. <https://doi.org/10.1097/0000542-200412000-00004>.
93. Macrea LM, Tramèr MR, Walder B. Spontaneous subarachnoid hemorrhage and serious cardiopulmonary dysfunction--a systematic review. *Resuscitation.* 2005;65(2):139–148. PMID: 15866393. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2004.11.010>.
94. Miss JC, Kopelnik A, Fisher LA, Tung PP, Banki NM, Lawton MT, et al. Cardiac injury after subarachnoid hemorrhage is independent of the type of aneurysm therapy. *Neurosurgery.* 2004;55(6):1244–1250; discussion: 1250–1251. PMID: 15574206. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000143165.50444.7f>.
95. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9342):1267–1274. PMID: 12414200. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11314-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11314-6).
96. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, et al. S-100B protein as a serum marker of secondary neurological complications in neurocritical care patients. *Neurol Res.* 2004;26(4):440–445. PMID: 15198874. <https://doi.org/10.1179/016164104225015958>.
97. Usui A, Kato K, Abe T, Murase M, Tanaka M, Takeuchi E. S-100a protein in blood and urine during open-heart surgery. *Clin Chem.* 1989;35(9):1942–1944. PMID: 2776321.
98. Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH. Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(8):916–925. PMID: 15362722. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000125886.48838.7E>.
99. Heierhorst J, Kobe B, Feil SC, Parker MW, Benian GM, Weiss KR, et al. Ca²⁺/S100 regulation of giant protein kinases. *Nature.* 1996;380(6575):636–639. PMID: 8602266. <https://doi.org/10.1038/380636a0>.
100. Hullin DA, Brown K, Kynoch PA, Smith C, Thompson RJ. Purification, radioimmunoassay, and distribution of human brain 14-3-2 protein (nervous-system specific enolase) in human tissues. *Biochim Biophys Acta.* 1980;628(1):98–108. PMID: 7357031. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(80\)90355-4](https://doi.org/10.1016/0304-4165(80)90355-4).
101. Pelinka LE, Hertz H, Mauritz W, Harada N, Jafarmadar M, Albrecht M, et al. Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: clinical and experimental findings. *Shock.* 2005;24(2):119–123. PMID: 16044081. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000168876.68154.43>.
102. Sanchez-Peña P, Pereira AR, Sourour NA, Biondi A, Lejeune L, Colonne C, et al. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2267–2273. PMID: 18596638. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181809750>.
103. Ramont L, Thoannes H, Volondat A, Chastang F, Millet MC, Maquart FX. Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(11):1215–1217. PMID: 16232088. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.210>.
104. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, Kästner S, Böker DK. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J Clin Neurosci.* 2006;13(8):834–840. PMID: 16931022. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.11.030>.
105. Lefranc F, Golzarian J, Chevalier C, DeWitte O, Pochet R, Heizman C, et al. Expression of members of the calcium-binding S-100 protein family in a rat model of cerebral basilar artery vasospasm. *J Neurosurg.* 2002;97(2):408–415. PMID: 12186470. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.2.0408>.
106. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1985;16(4):562–572. PMID: 3895589. <https://doi.org/10.1161/01.str.16.4.562>.
107. Lefournier V, Krainik A, Gory B, Derderian F, Bessou P, Fauvage B, et al. Perfusion CT to quantify the cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neuroradiol.* 2010;37(5):284–291. PMID: 20416949. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2010.03.003>.
108. Sun H, Li W, Ma J, Liu Y, You C. CT perfusion diagnoses delayed cerebral ischemia in the early stage of the time-window after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroradiol.* 2017;44(5):313–318. PMID: 28237366. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2016.12.013>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лукьянчиков Виктор Александрович

доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, врач-нейрохирург, главный врач клинического центра ООО «ГК ЮНИ Клиник»;

<https://orcid.org/0000-0003-4518-9874>, vik-luk@yandex.ru;

35%: подготовка плана и редактирование статьи, внесение правок, окончательное утверждение текста

Годков Михаил Андреевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделом лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», заведующий клинико-диагностической лабораторией №1 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>, mgodkov@yandex.ru;

30%: подготовка плана статьи, редактирование статьи, окончательное утверждение текста

Гордеев Игорь Юрьевич

аспирант ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, врач-нейрохирург ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-4273-9378>, batkavr@yandex.ru;

25%: подготовка плана статьи, написание текста статьи и его подготовка к печати

Вайман Екатерина Сергеевна

аспирант ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, младший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-1895-9714>, safovitch@yandex.ru;

10%: написание текста статьи и его подготовка к печати

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The Use of Neuromarker NSE, S100-B, GFAP Proteins in the Diagnosis and Treatment of Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

V.A. Lukyanchikov^{1,2}, M.A. Godkov³, I.Yu. Gordeev^{1,4} ✉, E.S. Vayman^{1,3}

Department of Neurosurgery and Neuroresuscitation

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

20, bldg. 1, Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation

² Clinical Center UNICLINIC

5, Muranovskaya Str., Moscow, 127349, Russian Federation

³ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

⁴ V.M. Buyanov City Clinical Hospital

26, Bakinskaya Str., Moscow, 115516, Russian Federation

✉ **Contacts:** Igor Yu. Gordeev, Resident, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Email: batkavr@yandex.ru

ABSTRACT The incidence of non-traumatic subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms and subsequent disability motivates the search for predictors of severe course and unfavorable outcome of the disease for early intensive treatment. NSE, S100-B, GFAP markers have proven themselves well for assessing the dynamics of treatment for diseases of the nervous system and detecting neurological nosologies. The use of the above proteins in aneurysmal hemorrhage opens up new perspectives in assessing the clinical status of the patient in the early stages, developing further treatment strategies, as well as helps draw conclusions about the outcome of the disease and possible disability of the patient. The studies collected in the review motivate continued research of the neuromarkers in aneurysmal hemorrhage.

Keywords: subarachnoid hemorrhage, neuromarkers of nontraumatic subarachnoid hemorrhage, S100-B, NSE, GFAP, prognostic factors of nontraumatic subarachnoid hemorrhage

For citation Lukyanchikov VA, Godkov MA, Gordeev IYu, Vayman ES. The Use of Neuromarker NSE, S100-B, GFAP Proteins in the Diagnosis and Treatment of Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;12(4):625–636. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-625-636> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Victor A. Lukyanchikov	Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Neurosurgery and Neuroresuscitation, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Head Physician, Clinical Center UNICLINIC; https://orcid.org/0000-0003-4518-9874 , vik-luk@yandex.ru; 35%, preparation of the article's plan, editing the article, making corrections, final approval of the text
Mikhail A. Godkov	Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Scientific Department of Laboratory Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head, Clinical Diagnostic Laboratory No. 1, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-9612-6705 , mgodkov@yandex.ru; 30%, preparation of the article's plan, editing the article, final approval of the text
Igor Yu. Gordeev	Resident, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Neurosurgeon, V.M. Buyanov City Clinical Hospital; https://orcid.org/0000-0002-4273-9378 , batkavr@yandex.ru; 25%, preparation of the article's plan, writing the main part of the article, preparing the article for publication
Ekaterina S. Vayman	Resident, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Junior Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-1895-9714 , safovitch@yandex.ru; 10%, writing the text of the article, preparing the article for publication

Received on 15.12.2022

Review completed on 29.08.2023

Accepted on 26.09.2023

Поступила в редакцию 15.12.2022

Рецензирование завершено 29.08.2023

Принята к печати 26.09.2023