

НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НЕОПУХОЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина (Россия, Москва, Каширское ш., д. 23);
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова
(Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1)

Представлены данные сравнительного иммуноферментного исследования уровней нейроспецифических белков: S-100 и глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в сыворотке крови у 52 практически здоровых людей, 175 нейроонкологических больных, а также у 38 пациентов с патологией головного мозга неопухолевого этиологии – нейродегенеративными и цереброваскулярными заболеваниями. Обнаружено, что частота выявления и концентрация GFAP в крови пациентов с первичными злокачественными опухолями головного мозга достоверно выше, чем у практически здоровых людей и пациентов с доброкачественными новообразованиями. Концентрация S-100 в крови у больных с первичными злокачественными и метастатическими церебральными опухолями достоверно превышает соответствующие концентрации в группе больных с нейродегенеративными и цереброваскулярными заболеваниями. У больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга в сыворотке крови выявлено достоверное превышение уровня GFAP по сравнению с больными с церебральными метастатическими и доброкачественными новообразованиями, а также при неопухолевого патологии. Уровни GFAP достигают максимума при глиобластоме, как опухоли с наивысшей степенью злокачественности. Полученные результаты позволяют предполагать взаимосвязь между повышением содержания нейроспецифических белков в сыворотке крови и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера при развитии злокачественных новообразований головного мозга.

Ключевые слова: S-100, GFAP, опухоль головного мозга, неврологическое заболевание головного мозга, сыворотка крови.

Введение

В настоящее время одной из актуальных проблем нейроонкологии является повышение точности дифференциальной диагностики опухолей головного мозга. Информативность и специфичность основных используемых в настоящее время методов нейровизуализации, таких как компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография, оказываются недостаточными для надежной дифференцировки патологии головного мозга разной этиологии. В этом аспекте разработка дополнительных неинвазивных методов на основе биохимического анализа сыворотки крови является важной задачей лабораторной диагностики.

Известно, что проникновению в паренхиму мозга из кровотока различных веществ, в том числе и лекарственных химиопрепаратов, препятствует гематоэнцефалический барьер

(ГЭБ). Для понимания механизмов, формирующих этот барьер, немаловажную роль играет изучение патогенетических процессов, происходящих в головном мозге при новообразованиях. По мнению некоторых авторов, при опухоли головного мозга наблюдается нарушение целостности ГЭБ, что приводит к повышению его проницаемости с последующим проникновением метаболитов в кровотоки [3, 6, 12].

Наиболее специфичными белковыми соединениями, которые могут отражать выраженность данного процесса, являются нейроспецифические белки, которые при увеличении проницаемости ГЭБ легко проникают сначала в спинномозговую жидкость, а затем в кровь. Так, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), являясь цитоплазматическим структурным белком астроцитов, в норме отграниченных от кровотока ГЭБ, может служить диагностическим маркером.

Любимова Нина Васильевна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинич. биохимии Рос. онкологич. науч. центра им. Н. Н. Блохина (Россия, 115478, Москва, Каширское ш., д. 23), e-mail: biochimia@yandex.ru;

Тимофеев Юрий Сергеевич – ассистент каф. клинич. биохимии и лаб. диагностики Моск. гос. мед.-стоматол. ун-та им. А. И. Евдокимова (Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1), e-mail: timofeev_lab@mail.ru;

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук проф., чл.-кор. РАН, зав. каф. клинич. биохимии и лаб. диагностики Моск. гос. мед.-стоматол. ун-та им. А. И. Евдокимова (Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1); зав. лаб. клинич. биохимии Рос. онкологич. науч. центра им. Н. Н. Блохина (Россия, 115478, Москва, Каширское ш., д. 23), e-mail: biochimia@yandex.ru.

ром тех заболеваний нервной системы, которые характеризуются прямым или косвенным вовлечением этих клеток в патологический процесс и в патогенезе которых имеет место нарушение функции ГЭБ [5]. Подтверждением этому служат результаты ряда исследований, демонстрирующих повышение содержания GFAP в тканях различных глиальных опухолей центральной нервной системы [20], а также биологических жидкостях при болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе, энцефалите и менингите, травматических повреждениях мозга [7, 13, 17, 18].

Среди показателей, характеризующих степень нарушения проницаемости ГЭБ, а также цитологическую природу повреждения ткани центральной нервной системы, несомненный научный и практический интерес представляет специфический белок астроцитарной глии S-100 [2]. Он является фактором, влияющим на пролиферацию глиальных клеток мозга и созревание нейронов. Динамика определения уровней S-100 в спинномозговой жидкости и сыворотке крови у больных с патологией мозга позволяет подтвердить степень повреждения ГЭБ, возможности его восстановления и, как следствие, косвенно прогнозировать исход заболевания. Исследование белка S-100 в качестве диагностического маркера повреждения головного мозга известно при нервных и психических заболеваниях, нейроинфекциях, травмах [11, 14, 15].

В последнее время появились ряд публикаций, посвященных исследованию GFAP и S-100 в крови у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга [1, 9, 10, 16]. В то же время, до сих пор не решен вопрос об использовании нейроспецифических белков в качестве биохимических маркеров заболеваний центральной нервной системы, в том числе опухолей головного мозга.

Цель статьи – сравнительный анализ уровней нейроспецифических белков S-100 и GFAP в сыворотке крови у больных с первичными и метастатическими опухолями головного мозга, а также у пациентов с неврологическими заболеваниями неопухолевой этиологии и практически здоровых людей.

Материал и методы

Обследовали 175 больных (101 мужчина и 74 женщины) с опухолями головного мозга в возрасте от 18 до 72 лет (медиана 49 лет). У всех пациентов диагноз новообразований был установлен впервые и подтвержден дан-

ными гистологическим исследованием. Для проведения сравнительного анализа все больные были разделены на группы с учетом клинико-морфологических характеристик заболевания:

1-я – 87 больных с злокачественными глиальными опухолями III–IV степени злокачественности;

2-я – 73 пациента с церебральными метастазами различных солидных опухолей (рак молочной железы, почки, легкого, толстой кишки, яичников);

3-я – 15 пациентов с доброкачественными опухолями – шванномой и менингиомой.

В качестве групп сравнения обследовали пациентов с патологией головного мозга неопухолевой этиологии:

4-я – 20 пациентов с нейродегенеративными заболеваниями;

5-я – 18 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Диагноз у всех больных установлен впервые, и до проведения настоящего исследования пациенты специфического лечения не получали.

Контрольная группа (КГ) состояла из 52 практически здоровых людей, которая, в целом, не отличалась по полу и возрасту от исследуемых групп больных.

Концентрации нейроспецифических белков S-100 и GFAP определяли в сыворотке крови иммуноферментным анализом в планшетном формате на основе высокоспецифичных моноклональных антител к соответствующим белкам при использовании реактивов фирмы «Fujirebio» и «BioVendor».

Статистическую обработку результатов проводили методом дисперсионного анализа. Корреляционный анализ выполняли при помощи непараметрического критерия Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их анализ

Анализ результатов определения нейроспецифических белков в сыворотке крови у больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга показал, что исходные уровни S-100 и GFAP в среднем были достоверно выше, чем у практически здоровых мужчин и женщин, вошедших в КГ (таблица).

В соответствии с данными, представленными в таблице, концентрация белка S-100 в сыворотке крови у практически здоровых людей колебалась от 0,02 до 0,104 мкг/л и не зависела от их пола и возраста. При сравнительном изучении результатов исследования

Концентрация нейроспецифических белков в сыворотке крови

Группа	Показатель (вариативность), мкг/л			
	S-100	p < 0,005	GFAP	p < 0,005
1-я	0,159 ± 0,035 (0,025–1,95)	1-КГ 1-3; 1-4; 1-5	0,921 ± 0,21 (0–11,41)	1-КГ; 1-2; 1-3; 1-4; 1-5
2-я	0,147 ± 0,019 (0,037–0,71)	2-КГ	0,036 ± 0,01 (0–0,227)	–
3-я	0,086 ± 0,012 (0,034–0,165)	3-КГ	0,043 ± 0,016 (0–0,166)	–
4-я	0,090 ± 0,010 (0,035–0,188)	4-КГ	0,034 ± 0,01 (0–0,124)	–
5-я	0,082 ± 0,008 (0,035–0,161)	5-КГ	0,018 ± 0,01 (0–0,132)	–
КГ	0,055 ± 0,003 (0,02–0,104)		0,009 ± 0,004 (0–0,121)	

белка S-100 отмечено достоверное ($p < 0,004$) повышение его содержания во всех группах больных по отношению к соответствующим показателям в КГ. Наиболее выраженные изменения для данного белка отмечены в группе больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга, где средний уровень S-100 в 3 раза превышал значение контроля. При этом наиболее высокие уровни белка были характерны для глиобластом с высокой (III–IV) степенью злокачественности. При доброкачественных опухолях головного мозга степень увеличения концентрации белка в группе нейроонкологических больных была наименьшей (1,6 раза) и не отличалась от таковой у больных с нейродегенеративными и цереброваскулярными заболеваниями (1,5–1,6 раза). При этом следует отметить выраженную вариабельность концентраций S-100 у больных с первичными злокачественными и метастатическими опухолями головного мозга, тогда как у больных с доброкачественными опухолями и неопухолевыми заболеваниями пределы колебаний показателя были меньше. В группе больных с доброкачественными опухолями максимальные концентрации S-100 отмечены только у 2 из них (0,165 и 0,163 мкг/л соответственно), которые значительно превышали остальные показатели в этой группе.

При сравнительном анализе результатов определения GFAP оказалось, что в отличие от S-100 у большинства практически здоровых людей, а также у ряда нейроонкологических и неврологических больных уровни белка были минимальными и не достигали аналитической чувствительности метода.

Частота выявления GFAP в сыворотке крови у практически здоровых людей составила всего 7,7%, тогда как у больных независимо от диагноза она была достоверно выше (рис. 1). Сравнительный анализ по группам

показал, что чаще ($p < 0,001$) GFAP выявляли у больных с первичными злокачественными опухолями мозга (82,6%). Значительно реже белок выявляли в остальных группах больных (15,0–33,3%).

Уровни GFAP в сыворотке крови у практически здоровых людей колебались от 0 до 0,121 мкг/л и не зависели от пола. При этом отмечена тесная связь концентрации GFAP с возрастом: белок обнаружен в сыворотке крови только у людей в возрасте старше 50 лет в 100% случаев и, в среднем, составил (0,118 ± 0,002) мкг/л. Сравнительный анализ результатов исследования GFAP показал наибольшее повышение его содержания по сравнению с контролем в группе больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга ($p < 0,001$). Как следует из данных, приведенных в таблице, средний уровень GFAP в данной группе превышал соответствующий показатель контрольной группы более чем в 100 раз при отсутствии зависимости от пола и возраста. При этом максимальные концентрации белка зафиксированы у больных с диагнозом глиобластома III–IV степени злокачественности. В группах больных с церебральными метастазами и доброкачественными новообразованиями также выявлено повы-

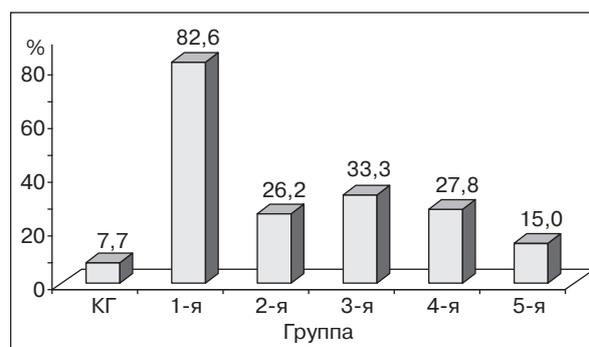


Рис. 1. Частота выявления белка GFAP в сыворотке крови.

шение концентраций белка GFAP в сыворотке крови по сравнению с контролем, однако эти различия не были достоверными. Не отмечено достоверных различий содержания GFAP по сравнению с контрольной группой и у больных с неврологическими заболеваниями неопухолевой этиологии – нейродегенеративными и цереброваскулярными.

Для оценки диагностической значимости изучаемых показателей нами были рассчитаны их пороговые значения на основе данных, полученных в контрольной группе с учетом среднего значения и двух стандартных отклонений. Для белка S-100 пороговое значение составило 0,1 мкг/л, для GFAP – 0,121 мкг/л, при этом специфичность соответствовала 90,9 и 95,5%.

Как следует из данных, приведенных на рис. 2, в группах больных с неопухолевой патологией концентрации белка S-100 выше порогового уровня были выявлены у 25% пациентов с нейродегенеративными и у 33,3% – с цереброваскулярными заболеваниями. Для GFAP частота превышения порогового уровня маркера в этих группах составила 42,9 и 40% соответственно. У пациентов с доброкачественными опухолями головного мозга повышение секреции было одинаковым для обоих белков (40%). При метастатическом поражении головного мозга частота увеличения концентрации S-100 и GFAP в сыворотке крови у пациентов была выше и составила 59,5 и 72,7%. В группе больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга частота повышения уровней S-100 и GFAP оказалась максимальной – 73,9 и 89,5% соответственно.

Таким образом, выполненный сравнительный анализ результатов исследования НСБ показал достоверное повышение уровней изученных белков в сыворотке крови у больных с злокачественными новообразованиями головного мозга по сравнению не только с контрольной группой, но и с больными с доброкачественными менигиомами. Особое значение приобретает тот факт, что GFAP при первичных злокачественных опухолях головного мозга достоверно отличался от метастатических церебральных новообразований.

Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов и свидетельствуют о зависимости уровней GFAP в сыворотке крови у больных с глиобластомами от объема опухоли и опухолевого некроза [4, 8, 9, 19]. В то же время, простая компрессия головного мозга не приводит к повышению уровня GFAP в периферической крови, которое наблюдается только при большом объеме и высокой степени зло-

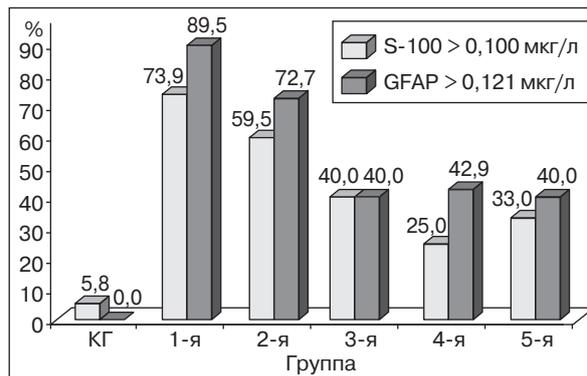


Рис. 2. Частота повышения S-100 и GFAP в сыворотке крови.

качественности опухоли, сопровождающихся некрозом. Это является подтверждением того, что глиобластомы, как наиболее злокачественные опухоли, вызывают более существенное повреждение тканей головного мозга, сопровождающееся гибелью структурных элементов (в частности, астроцитов), чем доброкачественные новообразования и церебральные метастазы эпителиальных опухолей. Полученные результаты позволяют предполагать взаимосвязь между повышением содержания нейроспецифических белков в сыворотке крови и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера при развитии злокачественных новообразований головного мозга.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о возможности использования S-100 в качестве дополнительного биохимического критерия поражения головного мозга при первичных злокачественных, метастатических и доброкачественных опухолях головного мозга. Повышение уровней S-100 в сыворотке крови у нейроонкологических больных, а также при нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях предполагает возможность его использования в качестве критерия для мониторинга заболевания и оценки эффективности лечения.

Выявлена высокая специфичность и чувствительность GFAP как биохимического маркера глиобластомы, исследование которого целесообразно при первичном обследовании пациентов с поражением головного мозга.

Литература

1. Любимова Н.В., Томс М.Г., Попова Е.Е. [и др.]. Нейроспецифические белки в сыворотке крови больных с опухолями головного мозга // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2010. Т. 150, № 12. С. 678–681.

2. Baimbridge K.G., Celio M.R., Rogers J.H. Calcium-binding proteins in the nervous system // *J. Neurosci.* 1992. Vol. 15, N 8. P. 303–308.
3. Blennow K., Wallin A., Chong J.K. Cerebrospinal fluid 'neuronal thread protein' comes from serum by passage over the blood-brain barrier // *Neurodegeneration.* 1995. Vol. 4, N 2. P. 187–193.
4. Brommeland T., Rosengren L., Fridlund S. [et al.]. Serum levels of glial fibrillary acidic protein correlate to tumour volume of high-grade gliomas // *Acta Neurol. Scand.* 2007. Vol. 116, N 6. P. 380–384.
5. Eng L.F. The glial fibrillary acidic protein: the major protein constituent of glial filaments // *Scand. J. Immunology.* 1982. Vol. 15. Suppl. 9. P. 41–51.
6. Farrell C.Z., Risan W. Normal and abnormal development of the blood-brain barrier // *Micrisc. Res. Tech.* 1994. Vol. 27, N 6. P. 495–506.
7. Foerch C., Niessner M., Back T. [et al.]. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke // *Clin Chem.* 2012. Vol. 58, N 1. P. 237–245.
8. Gállego Pérez-Larraya J., Paris S. [et al.]. Diagnostic and prognostic value of preoperative combined GFAP, IGFBP-2, and YKL-40 plasma levels in patients with glioblastoma // *Cancer.* 2014. Vol. 120, N 24. P. 3972–3980.
9. Jung C.S., Foerch C., Schänzer A. [et al.]. Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme // *Brain.* 2007. Vol. 130, Pt 12. P. 3336–3341.
10. Kiviniemi A., Gardberg M., Frantzén J. [et al.]. Serum levels of GFAP and EGFR in primary and recurrent high-grade gliomas: correlation to tumor volume, molecular markers, and progression-free survival // *J. Neurooncol.* 2015. Vol. 124, N 2. P. 237–45.
11. Lamers K.J., van Engelen B.G., Gabreels F.J. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders // *Acta Neurol. Scand.* 1995. Vol. 92, N 3. P. 247–251.
12. Long D.M. Capillary ultrastructure and the blood-brain barrier in human malignant brain tumors // *J. Neurosurg.* 1996. Vol. 32, N 6. P. 127–144.
13. Mayer C.A., Brunkhorst R., Niessner M., Pfeilschifter W., Steinmetz H., Foerch C. Blood levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with neurological diseases // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 4. e62101. doi: 10.1371/journal.pone.0062101.
14. Missler U., Wiesmann M. Measurement of S-100 protein in human blood and cerebrospinal fluid: analytical method and preliminary clinical results // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1995. Vol. 33, N 10. P. 743–748.
15. Missler U., Wiesmann M., Friedrich C., Kaps M. S-100 protein and NSE concentration in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke // *Stroke.* 1997. Vol. 28, N 10. P. 1956–1960.
16. Pang X., Min J., Liu L. [et al.]. S 100 protein as a possible participant in the brain metastasis of NSCLC // *Med. Oncol.* 2012. Vol. 29, N 4. P. 2626–2632.
17. Petzold A. Glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker for glial pathology in human disease // *Brain Res.* 2015. Vol. 1600. P. 17–31. doi: 10.1016/j.brainres.
18. Takala R.S., Posti J.P., Runtti H. [et al.]. Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 as Outcome Predictors in Traumatic Brain Injury // *World Neurosurg.* 2016. Vol. 87. P. 8–20. doi: 10.1016/j.wneu.
19. Tichy J., Spechtmeyer S., Mittelbronn M. [et al.]. Prospective evaluation of serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) as a diagnostic marker for glioblastoma // *J. Neurooncol.* 2016. Vol. 126, N 2. P. 361–369.
20. Wilhelmsson U., Eliasson C., Bjerkvig R., Pekny M. Loss of GFAP expression in high-grade astrocytomas does not contribute to tumor development or progression // *Oncogene.* 2003. Vol. 22, N 22. P. 3407–3411.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

Поступила 22.04.2016

Для цитирования. Любимова Н. В., Тимофеев Ю. С., Кушлинский Н. Е. Неспецифические белки в сыворотке крови у больных с опухолями головного мозга и неврологическими заболеваниями неопухолевой этиологии // *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях.* 2016. № 3. С. 90–95.

Neurospecific proteins in the serum of patients with brain tumors and neurological diseases of non-tumor etiology

Lyubimova N. V.¹, Timofeev Yu. S.², Kushlinskii N. E.^{1,2}

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Russia, 115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23);

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov (Russia, 127473, Moscow, Delegatskaya Str., 20/1)

Nina Vasilievna Lyubimova – Dr. Biol. Sci., leading researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye Sh., 23), e-mail: biochimia@yandex.ru;

Yuri Sergeevich Timofeev – assistant lecturer of the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Russia, 127473, Moscow, Delegatskaya Str., 20/1), e-mail: timofeev_lab@mail.ru;

Nikolay Evgenievich Kushlinskii – Dr. Med. Sci Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Russia, 127473, Moscow, Delegatskaya Str., 20/1); head of the Laboratory of Clinical Biochemistry of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye Sh., 23), e-mail: kne3108@gmail.com.

Abstract. Results of comparative immunoenzymatic evaluation of neurospecific proteins S-100 and GFAP in blood serum of 52 apparently healthy persons, 175 neurooncologic patients, and 38 patients with brain pathology of non-oncologic origin (neurodegenerative and cerebrovascular diseases) are presented. It was found that the frequency of detection and serum concentration of GFAP was statistically significantly higher in patients with primary malignant brain tumors than in apparently healthy persons or patients with benign tumors. Serum S-100 concentration was statistically significantly higher in patients with primary malignant and metastatic cerebral tumors than in those with neurodegenerative and cerebrovascular diseases. Significant increase of serum GFAP concentration was revealed in patients with primary malignant brain tumors as compared to patients with cerebral metastatic or benign neoplasms and those with non-tumor pathology. GFAP levels were maximal in patients with glioblastoma – a tumor with the highest grade of malignancy. These results suggest a relationship between high serum neurospecific proteins and disrupted blood-brain barrier in case of malignant brain neoplasms.

Keywords: S-100, GFAP, brain tumors, brain neurological diseases, blood serum.

References

1. Lyubimova N. V., Toms M. G., Popova E. E. [et al.]. Neirospetsificheskie belki v syvorotke krovi bol'nyh s opukholjami golovnogo mozga [Neurospecific proteins in the serum of patients with brain tumors]. *Bulletin Experimentalnoy Biologii i Medicini* [The Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2010. Vol. 150, N 12. Pp. 678–681. (In Russ.)
2. Baimhridge K. G., Celio M. R., Rogers J. H. Calcium-binding proteins in the nervous system. *J. Neurosci.* 1992. Vol. 15, N 8. Pp. 303–308.
3. Blennow K., Wallin A., Chong J. K. Cerebrospinal fluid 'neuronal thread protein' comes from serum by passage over the blood-brain barrier. *Neurodegeneration.* 1995. Vol. 4, N 2. Pp. 187–193.
4. Brommeland T., Rosengren L., Fridlund S. [et al.]. Serum levels of glial fibrillary acidic protein correlate to tumour volume of high-grade gliomas. *Acta Neurol. Scand.* 2007. Vol. 116, N 6. Pp. 380–384.
5. Eng L. F. The glial fibrillary acidic protein: the major protein constituent of glial filaments. *Scand. J. Immunology.* 1982. Vol. 15, Suppl. 9. Pp. 41–51.
6. Farrell C. Z., Risan W. Normal and abnormal development of the blood-brain barrier. *Micrisc. Res. Tech.* 1994. Vol. 27, N 6. Pp. 495–506.
7. Foerch C., Niessner M., Back T. [et al.]. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke. *Clin Chem.* 2012. Vol. 58, N 1. Pp. 237–245.
8. Gállego Pérez-Larraya J., Paris S. [et al.]. Diagnostic and prognostic value of preoperative combined GFAP, IGFBP-2, and YKL-40 plasma levels in patients with glioblastoma. *Cancer.* 2014. Vol. 120, N 24. Pp. 3972–3980.
9. Jung C. S., Foerch C., Schänzer A. [et al.]. Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme. *Brain.* 2007. Vol. 130, Pt 12. Pp. 3336–3341.
10. Kiviniemi A., Gardberg M., Frantzén J. [et al.]. Serum levels of GFAP and EGFR in primary and recurrent high-grade gliomas: correlation to tumor volume, molecular markers, and progression-free survival. *J. Neurooncol.* 2015. Vol. 124, N 2. Pp. 237–45.
11. Lamers K. J., van Engelen B. G., Gabreels F. J. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol. Scand.* 1995. Vol. 92, N 3. Pp. 247–251.
12. Long D. M. Capillary ultrastructure and the blood-brain barrier in human malignant brain tumors. *J. Neurosurg.* 1996. Vol. 32, N 6. Pp. 127–144.
13. Mayer C. A., Brunkhorst R., Niessner M., Pfeilschifter W., Steinmetz H., Foerch C. Blood levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with neurological diseases. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 4. e62101. doi: 10.1371/journal.pone.0062101.
14. Missler U., Wiesmann M. Measurement of S-100 protein in human blood and cerebrospinal fluid: analytical method and preliminary clinical results. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1995. Vol. 33, N 10. Pp. 743–748.
15. Missler U., Wiesmann M., Friedrich C., Kaps M. S-100 protein and NSE concentration in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 1997. Vol. 28, N 10. Pp. 1956–1960.
16. Pang X., Min J., Liu L. [et al.]. S 100 protein as a possible participant in the brain metastasis of NSCLC. *Med. Oncol.* 2012. Vol. 29, N 4. Pp. 2626–2632.
17. Petzold A. Glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker for glial pathology in human disease. *Brain Res.* 2015. N 1600. Pp. 17–31. doi: 10.1016/j.brainres.
18. Takala R. S., Posti J. P., Runtti H. [et al.]. Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 as Outcome Predictors in Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg.* 2016. Vol. 87. Pp. 8–20. doi: 10.1016/j.wneu.
19. Tichy J., Spechtmeyer S., Mittelbronn M. [et al.]. Prospective evaluation of serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) as a diagnostic marker for glioblastoma. *J. Neurooncol.* 2016. Vol. 126, N 2. Pp. 361–369.
20. Wilhelmsson U., Eliasson C., Bjerkvig R., Pekny M. Loss of GFAP expression in high-grade astrocytomas does not contribute to tumor development or progression. *Oncogene.* 2003. Vol. 22, N 22. Pp. 3407–3411.

Received 22.04.2016

For citing: Lyubimova N. V., Timofeev Yu. S., Kushlinskii N. E. Neurospetsificheskie belki v sivorotke krovi pacientov s opukholiami golovnogo mozga i nevrologicheskimi zabolovaniyami neopukholevoi etiologii. *Med.-biol. i sots.-psikhol. probl. bezopasnosti v chrezv. situatsiyakh.* 2016. N 3. Pp. 90–95. (In Russ.)

Lyubimova N. V., Timofeev Yu. S., Kushlinskii N. E. Neurospecific proteins in the serum of patients with brain tumors and neurological diseases of non-tumor etiology. *Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2016. N 3. Pp. 90–95.