



Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

СЕЧЕНОВСКИЙ *SECHENOV MEDICAL JOURNAL* ВЕСТНИК

Том/Volume 15
№ 1, 2024

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ОБЗОР:

Модуляция микробиома
при аутоиммунных заболеваниях

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:

Маркеры воспаления
и окислительного стресса
при моделировании
спинальной травмы

ORIGINAL RESEARCH:

Patellar motion and dysfunction
of its stabilizers in a biomechanical
model of the knee joint

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Sechenovskii vestnik



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Цели и задачи

К основным целям журнала относятся представление актуальных научных достижений российских и зарубежных ученых в области медико-биологических наук, фундаментальной и клинической медицины, увеличение значимости и авторитета российской медицинской науки за счет повышения качества научных публикаций.

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицины. Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

Главный редактор

П.В. Глыбочко – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Заместитель главного редактора

М.Ю. Бровко – д-р мед. наук, проф., начальник управления по научному развитию и клиническим исследованиям Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0023-2701>, Scopus Author ID: 56525278100

Научные редакторы

М.Ю. Надинская – канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Н.В. Эберле – научный редактор Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0009-0006-6165-8983>

Ответственный секретарь

С.С. Кардашева – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Редакционный совет

• **Е. Айкава** – канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Г.Б. Белякович** – д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Э. Грандоне** – д-р мед. наук, проф. госпиталя Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <https://orcid.org/0000-0001-6055-8980>, Scopus Author ID: 7006391091 • **М.Ю. Капитанова** – д-р мед. наук, проф. кафедры фундаментальных медицинских наук факультета Медицины и Здравоохранения Университета Малайзии Sarawak (Unimas) (Кота Самарахан, Малайзия); <https://orcid.org/0000-0001-6055-3123>, Scopus Author ID: 8854275100 • **О.Д. Мяделец** – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Витебск, Беларусь); <https://orcid.org/0000-0001-8796-052X>, Scopus Author ID: 55790984400 • **С. Петанидис** – канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Д. Риццо** – проф., Университет Рома Тор Вергата, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Центральная поликлиника Тор Вергата (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Х.Э. Санер** – д-р мед. наук, проф. Бернского университета (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **А.А. Свиустов** – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 • **А. Спаллоне** – д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейробиологического центра Latium NCL (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **В. Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Крагуевац, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Редакционная коллегия

• **В.Б. Аникин** – канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 • **О.Б. Блюсс** – канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **С.Б. Болевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **Д.В. Бутнaru** – д-р мед. наук, гл. врач Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100 • **А.А. Заикин** – канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **А.В. Зорькина** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. амбулаторно-поликлинической терапии Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева (Саранск, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **В.Т. Ивашкин** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **А.М. Казарян** – д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **С.Л. Кузнецов** – д-р мед. наук, член-корр. РАН, проф. кафедры анатомии и гистологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>, Scopus Author ID: 27267733100 • **А.Д. Макацария** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **Д. Макфарланд** – доц., Автономный Мадридский университет (Мадрид, Испания); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **Л. Матронарди** – руководитель отделения нейрохирургии, больница Сан-Филиппо Нери (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Д.Б. Мунблит** – канд. мед. наук, проф. Imperial College London (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Д.А. Напалков** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Ч.С. Павлов** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **С.В. Пирожков** – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **И.В. Решетов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **М.И. Секачова** – д-р мед. наук, проф., директор Института персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **А.Н. Стрижаков** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **А.А. Суфианов** – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Г.Т. Сухих** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **А.С. Шершевер** – д-р мед. наук, проф. Свердловского областного онкологического диспансера (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

История издания журнала: издается с 2010 г.

Периодичность: выходит 4 раза в год.

Префикс DOI: 10.47093

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-78884 от 28 августа 2020 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Учредитель, издатель, редакция: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

Сайт: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: sechenovmedj@staff.sechenov.ru

Выход в свет: 29.03.2024

Копирайт: © Сеченовский вестник, 2024

Индексирование: журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке:

<http://www.femb.ru>

Подписной индекс: в каталоге агентства «Пресса России» – 29124

Цена: свободная

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редакторы-корректоры: И.С. Пигулевская, Л.А. Зелесков

Верстка: О.А. Юнина

Отпечатано: ООО «БЕАН»

Адрес: 603003, г. Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1

Формат 60х90 1/8.

Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

SECHENOV MEDICAL
JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

SECHENOV
UNIVERSITY
LIFE SCIENCES

Focus and Scope

The Sechenov Medical Journal is committed to presenting important scientific achievements in the field of biomedical sciences, fundamental and clinical medicine, increasing the authority of the Russian medical science by improving the quality of scientific publications.

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine. The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only.

Editor-in-Chief

Peter V. Glybochko – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Deputy Editor-in-Chief

Michail Yu. Brovko – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Department for Scientific Development and Clinical Research, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0023-2701>, Scopus Author ID: 56525278100

Scientific Editors

Maria Yu. Nadinskaia – MD, PhD, Associate Professor, Head of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Nataliya V. Eberle – MD, PhD, Scientific Editor of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0009-0006-6165-8983>

Executive Secretary

Svetlana S. Kardasheva – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Editorial Council

• **Elena Aikawa** – MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Goran B. Bjelaković** – MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Elvira Grandone** – MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **Marina Yu. Kapitonova** – MD, PhD, DMSc, Professor, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak (Kota Samarahan, Malaysia); <https://orcid.org/0000-0001-6055-3123>, Scopus Author ID: 8854275100 • **Oleg D. Myadelets** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University (Vitebsk, Belarus); <https://orcid.org/0000-0000-8796-052X>, Scopus Author ID: 55790984400 • **Savvas Petanidis** – PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Giuseppe Rizzo** – MD, Professor and Chairman, University of Rome Tor Vergata, Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione Policlinico Tor Vergata (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Hugo E. Saner** – MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **Andrey A. Svistunov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 • **Aldo Spallone** – MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **Vladimir Jakovljevic** – MD, PhD, DMSc, Professor, Dean of the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac (Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Editorial Board

• **Vladimir B. Anikin** – MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 • **Oleg B. Blyuss** – PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Sergey B. Bolevich** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **Denis V. Butnaru** – MD, PhD, DMSc, Head of University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100 • **Alexey A. Zaikin** – PhD, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **Angelina V. Zorkina** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Department of Outpatient Polyclinic Therapy, National Research Mordovia State University (Saransk, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **Vladimir T. Ivashkin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **Airazat M. Kazaryan** – MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Sergey L. Kuznetsov** – MD, PhD, DMSc, Corresponding member of the RAS, Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>, Scopus Author ID: 27267733100 • **Alexander D. Makatsariya** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **J. McFarland** – Associate Professor, Autonomous University of Madrid (Madrid, Spain); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **L. Mastronardi** – Head of the Division of Neurosurgery, San Filippo Neri Hospital (Roma, Italy); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Daniel B. Munblit** – MD, MSc, PhD, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Dmitrii A. Napalkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 78013848884 • **Chaydar S. Pavlov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **Sergey V. Pirozhkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **Igor V. Reshetov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **Marina I. Sekacheva** – MD, PhD, DMSc, Professor, Director of the Institute of Personalized Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **Alexander N. Strizhakov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **Albert A. Sufanov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Gennadiy T. Sukhikh** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **Alexander S. Shershever** – MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

Founded: the journal has been published since 2010.

Frequency: quarterly

DOI Prefix: 10.47093

Mass Media Registration Certificate: PI No FS77-78884 as of 28 August 2020 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Founder, Publisher, Editorial Office: Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991

Editorial office phone number: +7 (905) 517-27-99

Website: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: sechenovmedj@staff.sechenov.ru

Published: 29.03.2024

Copyright: © Sechenov Medical Journal, 2024

Indexation: the Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database

The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Subscription index in the Russian Press Agency catalog – 29124.

Price: flexible

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editors-proofreaders: Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon

Page layout: Olga A. Yunina

Printed by LLC AN

Address: 1, Barrikad str., Nizhny Novgorod, 603003

Format 60x90 1/8. Off set print. Print run 1000 copies.

СОДЕРЖАНИЕ

КЛЕТочНАЯ БИОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ, ГИСТОЛОГИЯ

ПЕРСПЕКТИВЫ МОДУЛЯЦИИ МИКРОБИОМА ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.А. Пешкова, А.А. Корнеев, П.И. Котенева, Н.В. Кошелева, П.С. Тимашев

БИОМАРКЕРЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.А. Кузьмин, З.В. Шамитко, Г.А. Пьявченко, А.А. Венедиктов, М.Ю. Иванова, С.Л. Кузнецов

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Д.И. Поздняков, В.В. Козлова, В.Ф. Репс

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЖИВЫХ СИСТЕМ

ДВИЖЕНИЕ НАДКОЛЕННИКА И ДИСФУНКЦИЯ ЕГО СТАБИЛИЗАТОРОВ В БИОМЕХАНИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

А.С. Юрова, А.И. Тягунова, Ф.Б. Логинов, Ю.В. Василевский, А.В. Лычагин, Е.Б. Калинин, Е.В. Ларина, Н.В. Горохова, К.А. Девятъяров, О.Н. Богданов, И.Б. Коваленко, К.В. Чеснокова, М.А. Дергачев, Е.Ю. Мычка, О.Н. Косухин

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

ГЛУБОКОЕ ОБУЧЕНИЕ В ВЫЯВЛЕНИИ РАННЕГО ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НА ОГРАНИЧЕННОМ НАБОРЕ ЦИСТОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ

В.С. Розова, К. Руссо, В.Ю. Лекарев, В.В. Казанцева, А.М. Дымов, А.С. Ржевский, А.В. Звягин

CONTENT

CELL BIOLOGY, CITOTOLOGY, HISTOLOGY

- 4 PROSPECTS FOR MICROBIOME MODULATION IN AUTOIMMUNE DISEASES: A LITERATURE REVIEW

Maria A. Peshkova, Alexander A. Korneev, Polina I. Koteneva, Nastasia V. Kosheleva, Peter S. Timashev

- 20 BIOMARKERS OF NEUROINFLAMMATION IN THE DIAGNOSIS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY AND NEURODEGENERATIVE DISEASES: A LITERATURE REVIEW

Egor A. Kuzmin, Zoia V. Shamitko, Gennadii A. Piavchenko, Artem A. Venediktov, Marina Yu. Ivanova, Sergey L. Kuznetsov

PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

- 36 SERUM MARKERS OF NEUROINFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS IN MODELING SPINAL INJURY OF VARIOUS GENESIS

Dmitry I. Pozdnyakov, Viktoriya V. Kozlova, Valentina F. Reps

MATHEMATICAL MODELING OF LIVING SYSTEMS

- 47 PATELLAR MOTION AND DYSFUNCTION OF ITS STABILIZERS IN A BIOMECHANICAL MODEL OF THE KNEE JOINT

Alexandra S. Yurova, Alexandra I. Tyagunova, Fedor B. Loginov, Yuri V. Vassilevski, Alexey V. Lychagin, Eugene B. Kalinsky, Elena V. Larina, Natalia V. Gorohova, Kirill A. Devyatyarov, Oleg N. Bogdanov, Ilya B. Kovalenko, Ksenia V. Chesnokova, Maxim A. Dergachev, Eugene Yu. Mychka, Oleg N. Kosukhin

INTERDISCIPLINARY PROBLEMS

- 61 DEEP LEARNING FOR EARLY DETECTION OF PAPILLARY BLADDER CANCER ON A LIMITED SET OF CYSTOSCOPIC IMAGES

Vlada S. Rozova, Carlo Russo, Vladimir Y. Lekarev, Vlada V. Kazantseva, Alim M. Dymov, Alexey S. Rzhhevskiy, Andrey V. Zvyagin



Перспективы модуляции микробиома при аутоиммунных заболеваниях: обзор литературы

М.А. Пешкова^{1,✉}, А.А. Корнеев¹, П.И. Котенева¹, Н.В. Кошелева¹, П.С. Тимашев^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Ленинские горы, д. 1, стр. 3, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) характеризуются дисрегуляцией иммунных реакций и поражением здоровых тканей организма. Их полное излечение остается труднодостижимым, а существующие методы терапии часто сопровождаются побочными эффектами. Последние исследования показали значимую роль нарушений состава микробиома в развитии аутоиммунных реакций; более того, модуляция микробиома посредством различных терапевтических вмешательств представляет собой перспективное направление в рамках комплексной терапии основного заболевания. Внеклеточные везикулы, в частности экзосомы, переносят биологически активные вещества между клетками, и в ряде работ был показан их лечебный эффект при АИЗ. Однако роль внеклеточных везикул в модуляции микробиома остается недостаточно изученной, поэтому для более глубокого понимания их влияния на патогенез АИЗ и связанных с ним изменений микробиома, а также для разработки новых стратегий лечения необходимы дальнейшие исследования. В представленном обзоре литературы на основании изучения англоязычных источников рассматривается значение микробиоты разных локусов организма человека (кишечника, кожи, ротовой полости) в развитии таких АИЗ, как рассеянный склероз, псориаз, болезнь Шёгрена. Обсуждается роль внеклеточных везикул в модуляции микробиома при терапии АИЗ.

Ключевые слова: экзосомы; микробиота кишечника; микробиота кожи; микробиота ротовой полости; рассеянный склероз; псориаз; болезнь Шёгрена

Рубрики MeSH:

АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ – МИКРОБИОЛОГИЯ

АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ – ИММУНОЛОГИЯ

МИКРОБИОТА – ИММУНОЛОГИЯ

ОБЗОР

Для цитирования: Пешкова М.А., Корнеев А.А., Котенева П.И., Кошелева Н.В., Тимашев П.С. Перспективы модуляции микробиома при аутоиммунных заболеваниях: обзор литературы. Сеченовский вестник. 2024; 15(1): 4–19. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.1.4-19>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Пешкова Мария Алексеевна, младший научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Цифровой дизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Адрес: улица Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия

E-mail: peshkova_m_a@staff.sechenov.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации на обеспечение проведения научных исследований российскими научными организациями и (или) образовательными организациями высшего образования совместно с иностранными организациями научных исследований в рамках обеспечения реализации программы двух- и многостороннего научно-технологического взаимодействия № 075–15-2021–951 от 28 сентября 2021 г.

Поступила: 01.12.2023
 Принята: 26.12.2023
 Дата печати: 29.03.2024

Prospects for microbiome modulation in autoimmune diseases: a literature review

Maria A. Peshkova^{1,✉}, Alexander A. Korneev¹, Polina I. Koteneva¹, Nastasia V. Kosheleva¹,
 Peter S. Timashev^{1,2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

² Lomonosov Moscow State University

1/3, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Autoimmune diseases are characterized by dysregulation of immune responses and damage to healthy body tissues. Their complete cure remains elusive, and existing therapies are often accompanied by side effects. Recent studies have shown a significant role of disturbances in the composition of the microbiome in the development of autoimmune reactions. Moreover, modulation of the microbiome through various therapeutic interventions represents a promising direction in the framework of complex therapy of the underlying disease. Extracellular vesicles, in particular exosomes, transport biologically active substances between cells, and a number of studies have shown their therapeutic effect in autoimmune diseases. However, the role of extracellular vesicles in modulating the microbiome remains poorly understood, and further research is needed to better understand their impact on the pathogenesis of autoimmune diseases and associated microbiome changes, as well as to develop new treatment strategies. The presented literature review, based on a study of English-language sources, examines the importance of the microbiota of different loci of the human body (intestines, skin, oral cavity) in the development of autoimmune diseases such as multiple sclerosis, psoriasis and Sjögren's disease. The role of extracellular vesicles in modulating the microbiome during autoimmune diseases therapy is discussed.

Keywords: exosomes; intestinal microbiota; skin microbiota; oral microbiota; multiple sclerosis; psoriasis; Sjögren's disease

MeSH terms:

AUTOIMMUNE DISEASES – MICROBIOLOGY

AUTOIMMUNE DISEASES – PHYSIOPATHOLOGY

EXTRACELLULAR VESICLES – IMMUNOLOGY

MICROBIOTA – IMMUNOLOGY

REVIEW

For citation: Peshkova M.A., Korneev A.A., Koteneva P.I., Kosheleva N.V., Timashev P.S. Prospects for microbiome modulation in autoimmune diseases: a literature review. Sechenov Medical Journal. 2024; 15(1): 4–19. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.1.4-19>

CONTACT INFORMATION:

Maria A. Peshkova, Researcher, World-Class Research Center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare”, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

E-mail. peshkova_m_a@staff.sechenov.ru

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financing. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, under the Agreement on granting from the federal budget in the form of subsidies in accordance with paragraph 4 of Article 78.1 of the Budget Code of the Russian Federation to ensure the conduct of scientific research by Russian research organizations and (or) Educational organizations of higher education together with foreign research organizations in the framework of ensuring the implementation of the program of bilateral and multilateral scientific and technological cooperation No. 075–15–2021–951 dated September 28, 2021.

Received: 01.12.2023
Approved: 26.12.2023
Date of publication: 29.03.2024

Список сокращений:

CD – cluster of differentiation, кластер дифференцировки
АИЗ – аутоиммунные заболевания
БШ – болезнь Шёгрена
ВВ – внеклеточные везикулы

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ИЛ – интерлейкин
МСК – мультипотентные мезенхимные стромальные клетки
РС – рассеянный склероз
ЦНС – центральная нервная система

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Метаболиты микробиоты кишечника – короткоцепочечные жирные кислоты, уролитин А и индолы – способны восстанавливать проницаемость кишечного барьера при рассеянном склерозе, препятствуя проникновению в кровь соединений, активирующих иммунные клетки.	Metabolites of the gut microbiota – short-chain fatty acids, urolithin A and indoles – are able to restore the permeability of the intestinal barrier in multiple sclerosis by preventing the entry of immune cell-activating compounds into the blood.
Изменения в микробиоме кожи могут служить индикатором эффективности фототерапии и биологической терапии при псориазе.	Changes in the skin microbiome can serve as an indicator of the phototherapy and biologic therapy effectiveness for psoriasis.
Антибиотикотерапия, направленная на модуляцию микробиоты полости рта, нормализует уровень дисбиоз-ассоциированных метаболитов и может облегчать симптомы болезни Шёгрена.	Antibiotic therapy aimed at modulating the oral microbiota normalizes the level of dysbiosis-associated metabolites and can alleviate the symptoms of Sjögren's disease.
Одним из многообещающих терапевтических средств для лечения аутоиммунных заболеваний являются внеклеточные везикулы – синтезируемые клетками мембранные наночастицы, вовлеченные во множество физиологических и патологических процессов.	One of the promising therapeutic agents for the treatment of autoimmune diseases are extracellular vesicles – synthesized by cells membrane nanoparticles that are involved in many physiological and pathological processes.
В контексте терапевтического эффекта и прямого влияния на иммунную систему в большей мере обсуждаются внеклеточные везикулы клеток человека, в то время как влияние на микробиом показано главным образом для бактериальных везикул.	In the context of therapeutic effects and direct influence on the immune system, there has been a notable emphasis on human cell-derived extracellular vesicles, contrasting with the predominant focus on bacterial vesicles regarding their impact on the microbiome.

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) представляют собой гетерогенную группу патологических состояний, обусловленных дисрегуляцией иммунных реакций, вследствие чего ткани организма повреждаются цитотоксическими клетками или аутоантителами. АИЗ существенно снижают качество жизни пациентов, могут приводить к инвалидизации и летальному исходу. Несмотря на определенные успехи, терапия аутоиммунных заболеваний по-прежнему является вызовом, и интерес к разработке новых методов лечения только растет [1, 2].

В последние годы все больше внимания уделяется обсуждению микробиома человека в контексте поддержания гомеостаза организма – многие исследователи отмечают роль этой сложной и динамичной экосистемы в формировании иммунного ответа, возникновении и прогрессировании аутоиммунных реакций [3]. В частности, была показана связь микробиоты кишечника с системной красной волчанкой [4, 5], диабетом I типа [6], рассеянным склерозом [7],

ревматоидным артритом [8, 9]. Появляется все больше данных о роли микробиоты кожи и ротовой полости в развитии АИЗ [10–12]. Более того, терапевтические вмешательства, направленные на модуляцию микробиоты разных локусов (антибактериальная терапия, применение пробиотиков, трансплантация микробиоты от здорового донора), продемонстрировали клиническую эффективность в лечении АИЗ [13–25] (рис.).

Одним из многообещающих терапевтических агентов являются внеклеточные везикулы (ВВ) – синтезируемые клетками мембранные наночастицы, способные регулировать патофизиологические процессы в организме. По биогенезу ВВ подразделяют на апоптотические тельца, экзосомы и микровезикулы, отличающиеся способом образования, размером и специфичными маркерами [26].

Наиболее широко изучаемым классом ВВ являются экзосомы, образующиеся путем двойной инвагинации мембраны родительской клетки. Их диаметр

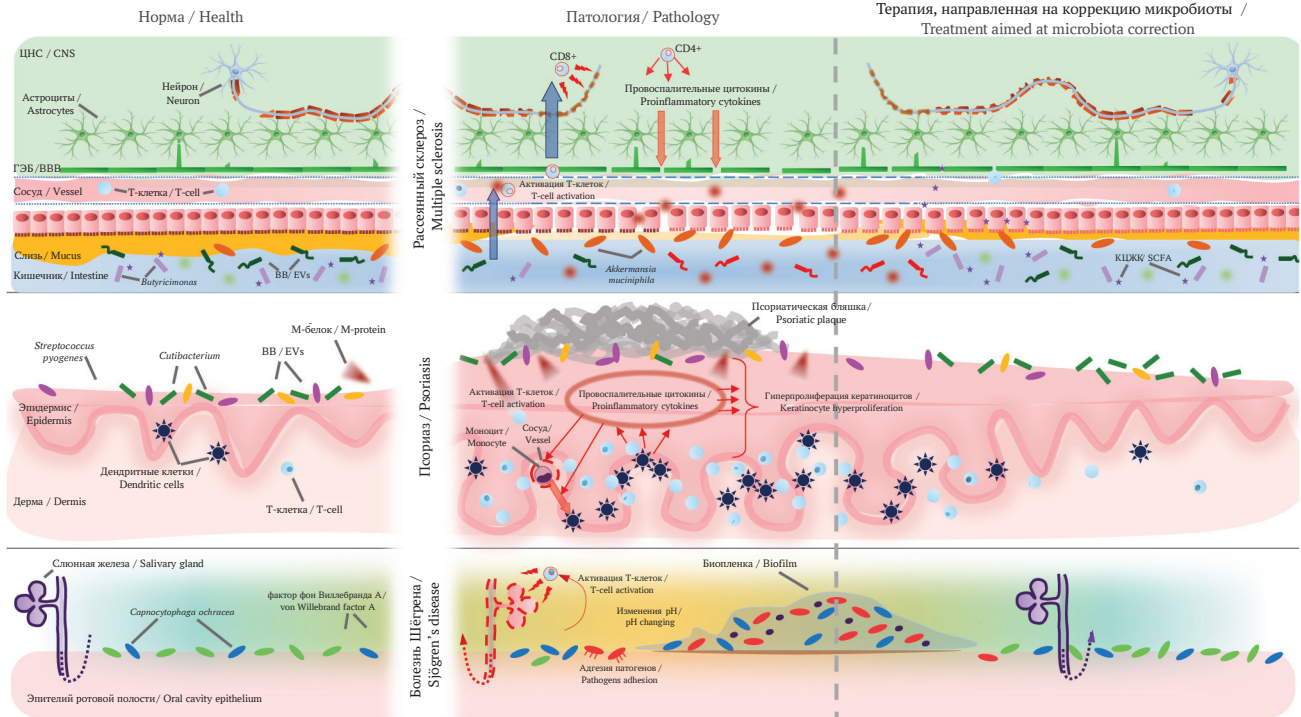


РИС. Роль микробиома в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний.

При рассеянном склерозе увеличение числа бактерий *Akkermansia muciphila* в кишечнике может приводить к повышению деградации слизи и проницаемости кишечного барьера, что способствует поступлению в кровь соединений, активирующих иммунные клетки. С другой стороны, стимулирование роста микробиоты, синтезирующей короткоцепочечные жирные кислоты, например бактерий рода *Butyrivibrio*, может способствовать восстановлению проницаемости как кишечного, так и гематоэнцефалического барьеров и облегчать симптомы заболевания. М-белок, выделяемый бактериями *Streptococcus pyogenes* при псориазе, и фактор фон Виллебранда А, выделяемый бактериями *Capnocytophaga ochracea* при болезни Шёгрена, способствуют активации Т-клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины.

FIG. The role of the microbiome in the pathogenesis of several autoimmune pathologies.

In multiple sclerosis, an increase in the number of *Akkermansia muciphila* bacteria in the intestine may lead to increased mucus and intestinal barrier permeability, which promotes the entry of compounds that activate immune cells into the blood. On the other hand, stimulating the growth of microbiota synthesizing short-chain fatty acids, such as bacteria of the genus *Butyrivibrio*, may contribute to the restoration of both intestinal and blood-brain barrier permeability and alleviate disease symptoms. M-protein secreted by *Streptococcus pyogenes* bacteria in psoriasis and von Willebrand factor A secreted by *Capnocytophaga ochracea* bacteria in Sjögren's disease contribute to the activation of T cells producing proinflammatory cytokines.

Примечание: ЦНС – центральная нервная система; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ВВ – внеклеточные везикулы; CD – cluster of differentiation, кластер дифференцировки; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты.

Note: CNS – central nervous system; BBB – blood-brain barrier; EVs – extracellular vesicles; CD – cluster of differentiation; SCFA – short-chain fatty acid.

составляет около 30–150 нм. Эффективность экзосом была показана, в частности, на экспериментальной модели рассеянного склероза (РС) (аутоиммунного энцефаломиелита): применение экзосом мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК) костного мозга человека позволило значительно увеличить число новообразованных и зрелых олигодендроцитов, а также долю противовоспалительных M2 макрофагов [27]. В другом подобном эксперименте экзосомы МСК костного мозга человека, полученные после стимуляции культуры интерфероном-гамма, также способствовали снижению выраженности воспаления и демиелинизации в центральной нервной системе (ЦНС) и увеличению доли регуляторных Т-клеток в спинном мозге [28]. Регуляторные

Т-клетки представляют собой особую популяцию Т-хелперов и играют важную роль в поддержании адекватного иммунного ответа, в том числе за счет подавления чрезмерного воспаления при АИЗ [29].

В исследованиях было продемонстрировано, что экзосомы эмбриональных МСК человека уменьшали экспрессию интерлейкина 17 (ИЛ-17) и белка системы комплемента C5b-9 в коже [30], а экзосомы МСК пупочного канатика человека подавляли гиперпролиферацию кератиноцитов и способствовали снижению индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) на модели имиквимод-индуцированного псориаза у мышей [31]. Снижение признаков акантоза, а также повышение содержания регуляторных Т-клеток

в коже мышей с имиквимод-индуцированным псориазом также наблюдалось при введении ВВ моноуклеаров пуповинной крови человека [32].

На модели диабета без ожирения (Non-Obese Diabetes, NOD) у мышей с аутоиммунным поражением слюнных желез (экспериментальная модель болезни Шёгрена (БШ)) применение экзосом МСК мелких слюнных желез слизистой оболочки губ человека позволило добиться снижения воспалительной инфильтрации и улучшения слюноотделения [33], а везикулы, полученные из стволовых клеток человека с индуцированной плюрипотентностью, способствовали индукции макрофагов в селезенке в сторону противовоспалительного М2-фенотипа и снижали количество Т-хелперов 17 [34].

Исследователи выделяют разнообразные молекулярные механизмы, лежащие в основе терапевтического эффекта ВВ, в том числе с участием везикулярных белков, липидов или переносимых везикулами микроРНК. Однако их потенциальное воздействие на микробиом при АИЗ ранее практически не обсуждалось. Примечательно, что в контексте терапевтического эффекта и прямого влияния на иммунную систему в большей мере обсуждаются ВВ клеток человека, в то время как влияние на микробиом показано главным образом для бактериальных везикул [27, 28, 30–41].

Цель данного обзора – рассмотреть роль микробиоты разных локусов организма человека в развитии АИЗ и возможности ее модуляции. Нами были рассмотрены роли: микробиоты кишечника на примере РС, микробиоты кожи на примере псориаза, микробиоты ротовой полости на примере БШ. Отдельно обсуждается роль ВВ и возможности их применения для модуляции микробиома при терапии аутоиммунных заболеваний.

В обзоре использованы англоязычные источники из PubMed и Scopus с 1995 по 2023 год, две трети источников – статьи, опубликованные за последние 5 лет. При поиске были использованы следующие ключевые слова и словосочетания: «exosomes», «extracellular vesicles», «autoimmune diseases», «psoriasis», «multiple sclerosis», «autoimmune encephalomyelitis», «sjogren's syndrome», «sjogren's disease», «microbiome», «skin microbiota», «gut microbiota», «oral microbiota»

Представленный обзор обращен к врачам-исследователям, заинтересованным вопросами разработки инновационных методов терапии аутоиммунных заболеваний.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

РС представляет собой хроническое аутоиммунное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся поражением миелиновых оболочек нервных волокон ЦНС и проявляющееся двигательными,

чувствительными и когнитивными нарушениями вплоть до инвалидизации и летального исхода [42, 43]. По последним оценкам, в мире РС страдают 2,3–2,8 миллиона человек [44, 45], причем заболевание манифестирует преимущественно у молодых трудоспособных людей, что имеет не только социальные, но и экономические последствия [46]. Несмотря на разработку препаратов, изменяющих течение РС [47], заболевание по-прежнему считается неизлечимым.

При РС эффекторные Т-клетки активируются и проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ЦНС, где происходит их реактивация [48]. Т-киллеры, несущие гликопротеины кластера дифференцировки 8 (cluster of differentiation 8, CD8⁺), будучи сенсibilизированными к антигенам миелина, оказывают прямое цитотоксическое действие, в то время как CD4⁺ Т-хелперы, в частности популяции Т-хелперов 1 и 17, способствуют дальнейшему прогрессированию воспаления за счет синтеза провоспалительных цитокинов. Так, Т-хелперы 1 продуцируют интерферон-гамма [49], в то время как Т-хелперы 17 синтезируют ИЛ-17, который не только способствует активации клеток микроглии [50, 51], но и вносит вклад в дестабилизацию ГЭБ [52], приводя к усилению притока воспалительных клеток в ЦНС [53]. В-клетки также участвуют в патогенезе РС, как за счет образования аутоантител [54, 55] и цитокинов [48] (преимущественно при первично-прогрессирующем типе), так и за счет презентации антигенов Т-клеткам (при рецидивирующем течении заболевания) [48].

Дисбиоз кишечной микробиоты был неоднократно описан в литературе как у пациентов с РС (табл.), так и при моделировании аутоиммунного энцефаломиелита на животных [7, 56–61].

При этом до сих пор нет однозначного ответа на вопрос, является дисбиоз следствием или одним из триггеров заболевания [56, 58]. Значимость роли микробиоты кишечника в развитии РС признана научным сообществом, широко изучаются возможные механизмы сложных взаимодействий между иммунной, нервной системами и микробами кишечника по оси «кишечник–мозг» (*англ. gut-brain axis*).

Наряду с повышенной проницаемостью ГЭБ, при РС отмечается повышенная проницаемость кишечного барьера, которая может способствовать проникновению в кровь соединений, активирующих иммунные клетки и влияющих на развитие воспаления в ЦНС [62, 63]. При моделировании заболевания на мышах было показано, что признаки повышенной проницаемости кишечника отмечаются уже на 7-й день эксперимента, до проявления неврологических симптомов [62].

Предполагается, что при РС именно микробиота кишечника вносит вклад в нарушение его проницаемости как за счет потери одних бактерий, так

Таблица. Изменения в составе микробиоты при рассеянном склерозе, псориазе и болезни Шёгрена
Table. Changes in the composition of microbiota in multiple sclerosis, psoriasis, and Sjögren's disease

Тип / Phylum		Класс / Class	Порядок / Order	Семейство / Family	Род / Genus	Болезнь / Disease
Actinomycetota (Actinobacteria)	↑ [59]	Coriobacteriia	Eggerthellales	Eggerthellaceae	↑ [60] Eggerthella Adlercreutzia	↑ [60] ↓ [61] PC / MS
	↓ [86]	Actinomycetes	Propionibacteriales	Propionibacteriaceae	Cutibacterium	↓ [86–89]
			Micrococcales	Micrococcaceae	Kocuria	↓ [88] П / P
			Mycobacteriales	Corynebacteriaceae	Corynebacterium	↑ [86]
	↑ [109, 110]	Actinomycetes	Actinomycetales	Actinomycetaceae	Actinomyces	↓ [111] БШ / SD
			Micrococcales	Micrococcaceae	Rothia	↓ [111]
Bacillota (Firmicutes)	↓ [59]	Clostridia	Lachnospirales	Lachnospiraceae	Blautia	↑ [60, 61]
					Anaerostipes	↓ [59]
					Dorea	↑ [61] PC / MS
			Eubacteriales	Clostridiaceae	Hungatella	↑ [60]
				Oscillospiraceae	↓ [60] Faecalibacterium	↓ [59]
	↑ [86, 89], ↓ [90]	Bacilli	Lactobacillales	Streptococcaceae	Streptococcus	↑ [86] П / P
			Bacillales	Staphylococcaceae	Staphylococcus	↓ [87, 90], ↑ [86, 88]
	↑ [109, 110, 112–114]	Bacilli	Lactobacillales	Streptococcaceae	Streptococcus	↑ [112], ↓ [109, 110]
			Bacillales	Gemellaceae	Gemella	↑ [109] БШ / SD
		Negativicutes	Veillonellales	Veillonellaceae	Veillonella	↑ [109–112]
		Clostridia	Peptostreptococcales	Peptostreptococcaceae	Peptostreptococcus	↓ [111]
Bacteroidota (Bacteroidetes)	↓ [59]	Bacteroidia	Bacteroidales	Tannerellaceae	Parabacteroides	↓ [61]
				Prevotellaceae	Prevotella	↓ [59–61] PC / MS
				Odoribacteraceae	Odoribacter	↓ [60]
					Butyricimonas	↓ [7]
				Barnesiellaceae	↓ [60] Barnesiella	↓ [60]
	↑ [86]	Chitinophagia	Chitinophagales	Chitinophagaceae	Flavisolibacter	↓ [91] П / P
Pseudomonadota (Proteobacteria)	↑ [113, 114]	Bacteroidia	Bacteroidales	Porphyromonadaceae	Porphyromonas	↓ [111] БШ / SD
		Gammaproteobacteria	Pseudomonadales	Pseudomonadaceae	Pseudomonas	↑ [61]
			Pasteurellales	Pasteurellaceae	Haemophilus	↑ [61] PC / MS
		Alphaproteobacteria	Hyphomicrobiales	Rhizobiaceae	Mycoplana	↑ [61]
	↓ [86], ↑ [87, 89]	Alphaproteobacteria	Hyphomicrobiales	Methylobacteriaceae	Methylobacterium	↓ [91]
		Betaproteobacteria	Burkholderiales	Burkholderiaceae	Lautropia	↑ [89] П / P
					Cupriavidus	↓ [91]
				Sphaerotilaceae	Caldimonas (Schlegelella)	↓ [91]
	↓ [109, 110, 113, 114]	Gammaproteobacteria	Pasteurellales	Pasteurellaceae	Haemophilus	↓ [109–111] БШ / SD
		Betaproteobacteria	Neisseriales	Neisseriaceae	Neisseria	↓ [111]

Продолжение таблицы

Тип / Phylum	Класс / Class	Порядок / Order	Семейство / Family	Род / Genus	Болезнь / Disease
<i>Verruco-microbiota</i>	↑ [7]	<i>Verrucomicrobiae</i>	<i>Verruco-microbiales</i>	<i>Akkermansia</i>	↑ [7, 60]
<i>Euryarchaeota</i>	↑ [7]	<i>Methanobacteria</i>	<i>Methano-bacteriales</i>	<i>Methano-brevibacter</i>	↑ [7]
<i>Fusobacterio-ta (Fuso-bacteria)</i>	↓ [89]				
<i>Cyanobacte-riota (Cyano-bacteria)</i>	↓ [89]				

Примечание: ↑ – повышение численности; ↓ – снижение численности.

При изучении рассеянного склероза (РС) оценивались изменения микробиоты кишечника, болезни Шёгрена (БШ) – ротовой полости, псориаза (П) – кожи.

Note: ↑ – increase in numbers; ↓ – decrease in numbers.

In the study of multiple sclerosis (MS), changes in gut microbiota were evaluated, Sjögren's disease (SD) – oral cavity, psoriasis (P) – skin.

и за счет чрезмерного роста других в результате дисбиоза [64]. Так, бактерии вида *Akkermansia muciniphila* разрушают муцины – гликопротеины слизи, покрывающей кишечник. В норме данный процесс способствует обновлению и укреплению кишечного барьера [65], однако при чрезмерном увеличении числа данных бактерий при РС равновесие между процессами образования и деградации слизи нарушается и проницаемость кишечника может повышаться [66]. С другой стороны, численность бактерий рода *Butyricimonas*, производящих бутират (эфир масляной кислоты, относящейся к короткоцепочечным жирным кислотам, способным восстанавливать проницаемость кишечного барьера), у пациентов с РС, напротив, снижается [67].

Показано, что метаболиты многих бактерий-комменсалов толстой кишки могут оказывать непосредственное влияние на патогенез РС. Так, вышеупомянутые короткоцепочечные жирные кислоты, продукт ферментации пищевых волокон, способны восстанавливать не только проницаемость кишечного барьера, но и проницаемость ГЭБ [68].

Возможность восстанавливать проницаемость кишечного барьера также была показана для уролитина А и индолов [69–71]. Индолы, бактериальные метаболиты триптофана, могут также оказывать влияние на астроциты через арил-гидрокарбоновые рецепторы, снижая воспаление в ЦНС [72]. Для полисахарида А, продукта бактерий вида *Bacteroides fragilis*, была показана индукция CD4⁺ Т-хелперов в ИЛ-10-продуцирующие регуляторные FOXP3⁺ Т-клетки [73]. Более того, по некоторым данным, микробиота кишечника может оказывать влияние на регуляцию миелинизации в ЦНС [74].

В экспериментах на трансгенных мышцах и мышцах с аутоиммунным энцефаломиелитом, индуцированным миелиновым гликопротеином олигодендроцитов, трансплантация микробиоты пациентов с РС

повышала частоту развития заболевания и ухудшала его симптомы по сравнению с трансплантацией кишечной микробиоты здоровых доноров [75, 76]. В свою очередь, микробиота здоровых доноров способствовала облегчению симптомов заболевания, в том числе за счет снижения активации микроглии и восстановления проницаемости ГЭБ [13], а также позволила нормализовать уровень мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови и улучшить показатели походки у пациентов с РС [14].

Аналогично, применение пробиотиков оказывало влияние на течение заболевания: так, например, на животной модели аутоиммунного энцефаломиелита применение штамма *Escherichia coli* Nissle 1917 приводило к снижению миграции аутореактивных CD4⁺ Т-клеток в ЦНС и восстановлению проницаемости кишечника [18]. Штаммы *Lactobacillus paracasei* DSM 13434, *Lactobacillus plantarum* DSM 15312 и *Lactobacillus plantarum* DSM 15313 способствовали индукции регуляторных Т-клеток, причем при их применении по отдельности наблюдали исключительно профилактический эффект, в то время как совместное применение имело выраженное терапевтическое воздействие [19]. Сходный синергический эффект наблюдался при совместном применении *Lactobacillus plantarum* А7 и *Bifidobacterium animalis* [20].

Таким образом, сложные взаимодействия между микроорганизмами в некоторых случаях могут приводить к новым терапевтическим эффектам, как благоприятным, так и неблагоприятным, и это важно учитывать при подборе пробиотической терапии. В двух независимых исследованиях было показано, что терапевтическое применение бактерий *Lactobacillus reuteri* может быть ассоциировано как с облегчением симптомов аутоиммунного энцефаломиелита, так и с его обострением [21, 77], что может объясняться особенностями взаимодействия с другими комменсалами кишечной

микробиоты, а также экспрессией *Lactobacillus reuteri* пептидов, потенциально имитирующих миелоновый гликопротеин олигодендроцитов [78].

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КОЖИ В РАЗВИТИИ ПСОРИАЗА

Псориаз представляет собой хроническое иммуноопосредованное мультифакториальное заболевание, характеризующееся поражением кожи. По эпидемиологическим данным, псориазом страдает 2–3% населения планеты; это социально значимое заболевание, резко снижающее качество жизни пациентов и в некоторых случаях приводящее к их социальной изоляции и стигматизации [79, 80].

Ключевую роль в развитии псориаза играет иммунная система: в здоровой коже Т-клетки и дендритные клетки присутствуют в небольшом количестве и участвуют в защите от патогенов. При псориазе число активированных Т-клеток и дендритных клеток в коже возрастает; они выделяют провоспалительные цитокины, которые, в свою очередь, запускают каскад реакций, обуславливающих характерные признаки псориаза, включая гиперпролиферацию кератиноцитов, их аномальную дифференцировку и ангиогенез [81].

Так, ИЛ-6 блокирует работу Т-регуляторных клеток, что усугубляет воспаление [82, 83]. В то же время популяция Т-хелперов 17 активируется, что стимулирует синтез ИЛ-17, ИЛ-22 и пролиферацию кератиноцитов [84, 85]. Секретируемые интерлейкины также способствуют привлечению из кровяного русла моноцитов, которые под действием провоспалительных цитокинов дифференцируются в макрофаги и дендритные клетки и также начинают синтезировать провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли-альфа [81].

Несмотря на широкий спектр разработанных подходов к терапии псориаза и возможность достижения стойкой ремиссии во многих случаях, данное заболевание продолжает считаться неизлечимым. В настоящее время для псориаза легкой степени предлагается местное лечение (глюкокортикостероиды, витамин D, фототерапия), в то время как при более тяжелом течении может быть рассмотрена системная терапия ретиноидами, метотрексатом, циклоспорином, препаратами моноклональных антител. Однако пациенты не всегда реагируют на подобранное лечение, более того, длительная системная терапия зачастую сопряжена с развитием побочных эффектов, в связи с чем растет интерес к изучению новых стратегий лечения псориаза [30].

В последние годы появляется все больше сведений о вовлеченности микробиома в патогенез псориаза [10, 11]. Системный характер развития заболевания ассоциирован с изменениями в микробиоте разных локусов организма, в том числе кожи [86–91] (табл.).

Примечательно, что для некоторых таксонов при псориазе, в частности для рода *Staphylococcus*, в разных исследованиях было показано как увеличение [86, 88], так и снижение [87, 90] численности. Данный феномен можно объяснить разными методологическими подходами при проведении исследований. Известно, что микробиота непораженной кожи пациентов с псориазом отличается от микробиоты пораженных участков, однако она также отличается от микробиоты кожи здоровых добровольцев [92, 93]. Так, в исследованиях Z. Gao и соавт. [86], A. Voix-Amorós и соавт. [88] анализировались особенности микробиоты пораженной и непораженной кожи при псориазе, а также микробиота кожи здоровых добровольцев, в то время как в исследовании A. Fahlen и соавт. [87] не анализировали образцы непораженной кожи пациентов с псориазом, а в исследовании M. Assarsson и соавт. [90] отсутствовала группа здоровых добровольцев. Выбор анатомической области для взятия образца также оказывает влияние на результат исследования, что объясняется особенностями физиологии кожи разных участков тела [94, 95]. Наконец, способ получения образцов – биопсия либо мазки кожи – также может влиять на результат исследования, что необходимо учитывать при интерпретации и обсуждении полученных результатов [86–88, 90, 92].

В ходе экспериментов на модели имиквимод-индуцированного псориаза у мышей, а также в ходе клинических испытаний было неоднократно показано уменьшение псориазоподобного воспаления у животных и симптомов псориаза у пациентов, получавших антибиотики и пробиотики [15, 16, 23–25, 96]. Однако в то время как эффект пробиотиков на микробиоту кишечника при псориазе освещен в литературе достаточно подробно, данных о модуляции микробиоты кожи при псориазе посредством местного применения препаратов практически нет [97, 98].

Микробиота кожи при псориазе изменяется в ответ на биологическую терапию: так, лечение устекинумабом – ингибитором ИЛ-12 и ИЛ-23, приводило к увеличению численности бактерий семейства *Acinetobacter* и уменьшению бактерий класса *Bacilli* и порядка *Gemellales* на коже туловища, а также к увеличению численности бактерий семейства *Bradyrhizobiaceae* и снижению бактерий рода *Staphylococcus* в области волосистой части головы [94]. В результате курса облучения ультрафиолетом как в области псориазической бляшки, так и в непораженной коже пациентов значительно снижалась численность бактерий рода *Pseudomonas*, в то время как численность бактерий рода *Clostridium* возрастала [90]. Кроме того, фототерапия значительно сокращала численность бактерий класса *Bacteroidia*, порядка *Enterobacteriales*, семейств *Bacteroidaceae*, *Odoribacteraceae*, *Prevotellaceae*, *Enterobacteriaceae*,

а также родов *Bacteroides*, *Odoribacter*, *Prevotella* в области пораженной кожи [92].

Механизмы влияния микробиоты кожи на развитие псориаза разнообразны. Например, повышенная численность бактерий вида *Streptococcus pyogenes* при псориазе ведет к повышенной выработке ими М-белка, способного активировать аутореактивные Т-клетки ввиду феномена молекулярной мимикрии с 50-кДа кератином I типа [99, 100]. Кроме того, в результате взаимодействия с некоторыми микроорганизмами-комменсалами кератиноциты способны вырабатывать антимикробные пептиды кателицидины (cathelicidin antimicrobial peptides, LL-37), которые связываются с нуклеиновыми кислотами клеток эпителия, подвергнувшись апоптозу. Комплексы LL-37 с ДНК стимулируют синтез интерферонов I типа плазмодитоидными дендритными клетками, в то время как комплексы с РНК способствуют выработке фактора некроза опухоли-альфа и индуцибельной синтазы оксида азота (Inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS) миелоидными дендритными клетками. Данные цитокины способствуют дифференцировке Т-клеток в Т-хелперы 17, вырабатывающие ИЛ-17 и ИЛ-22, там самым играя ключевую роль в развитии псориаза [11]. Микробиота кожи способна запускать aberrantную иммунную реакцию [101] и оказывать влияние на пролиферацию кератиноцитов [102], участвуя в развитии псориаза.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ ШЁГРЕНА

БШ представляет собой системное аутоиммунное поражение желез внешней секреции, прежде всего слюнных и слезных. При развитии симптомов на фоне других аутоиммунных патологий, например системной красной волчанки или ревматоидного артрита [103], заболевание рассматривается как синдром Шёгрена. БШ – одно из самых частых АИЗ: распространенность данной патологии в мире составляет 0,5–1% [12, 104].

При БШ инфильтрация CD4⁺ Т-клетками, вырабатывающими провоспалительные цитокины, и выработка антинуклеарных аутоантител В-клетками повреждает экзокринные железы, что проявляется ксеростомией, сухим конъюнктивитом, дисфагией; характерны и внежелезистые проявления [105]. Помимо значительного снижения качества жизни, данное заболевание ассоциировано с развитием лимфопролиферативных заболеваний у пациентов, в частности неходжкинских лимфом [103]. Как и для других АИЗ, в лечении БШ применяется главным образом иммуносупрессивная терапия, однако ведется разработка новых таргетных патогенетических подходов [105].

Предполагается, что дисрегуляция иммунного ответа на метаболиты микроорганизмов-комменсалов

может быть предрасполагающим фактором для развития аутоиммунной реакции при БШ [12]. Так, например, было показано, что фактор фон Виллебранда типа А, синтезируемый комменсалом ротовой полости *Capnocytophaga ochracea*, ввиду феномена перекрестной реактивности может вести к активации Т-клеток в отношении антигена А синдрома Шёгрена (Sjogren's syndrome A antigen, SS-A), также называемого Ro60 [106]. С другой стороны, нарушение гомеостаза в полости рта ввиду ксеростомии может вносить вклад в дальнейшее усугубление дисбиоза [107]. Было продемонстрировано, что при БШ микробиота ротовой полости может стать одной из терапевтических мишеней [108]. В частности, лечение низкими дозами доксициклина нормализовало уровень ряда метаболитов, связанных с дисбиозом микробиоты полости рта у пациентов с БШ [17]. Более подробная информация об особенностях изменения микробиоты ротовой полости при БШ [109–114] приведена в таблице.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИНСТРУМЕНТ МОДУЛЯЦИИ МИКРОБИОМА ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ВВ вовлечены во множество физиологических и патологических процессов и участвуют в межклеточной коммуникации. Коммуникационная сеть охватывает не только везикулы, продуцируемые клетками человека, но и везикулы прокариотических клеток микробиома, и именно последние обсуждаются как потенциальный инструмент его модуляции. Было показано, что экзосомы способны оказывать влияние на состав микробиоты кишечника, однако возможные механизмы данных взаимодействий пока не до конца установлены [115]. Несмотря на то что кишечник является наиболее подробно изученным локусом в контексте связи микробиома человека и АИЗ, модуляция его микробиоты посредством ВВ при АИЗ на данный момент практически не представлена в литературе. Более того, большинство исследований, посвященных изучению взаимодействия между ВВ и микробиотой кишечника при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях, преимущественно сосредоточено на моделях колита. В представленном обзоре намеренно рассматривалась менее широко освещенная взаимосвязь между микробиотой кишечника и РС, таким образом мы стремились подчеркнуть, что при АИЗ нарушение гомеостаза микробиома выходит за рамки пораженного органа. Впрочем, некоторые результаты, полученные на моделях колита, могут быть экстраполированы на модуляцию микробиоты кишечника, в частности при РС, и подсказать возможные направления для дальнейших исследований.

Так, многообещающими кандидатами для воздействия на микробиоту кишечника являются ВВ лактобактерий, которые играют первостепенную роль

в поддержании гомеостаза кишечной микробиоты и обладают определенным иммуномодулирующим потенциалом [116–118]. Было показано, что ВВ *Lactobacillus plantarum* Q7 способствуют снижению количества провоспалительных (*Proteobacteria*) и увеличению количества противовоспалительных бактерий (*Bifidobacteria* и *Muribaculaceae*) в кишечнике [39].

В последние годы широко изучают ВВ, выделенные из молока: данный подход позволяет получить смесь везикул ряда полезных бактерий, включая лактобактерии. Сообщается, что ВВ, полученные из молока, способствуют увеличению количества бактерий родов *Dubosiella*, *Bifidobacterium*, *Lachnoclostridium* и *Lachnospiraceae* в кишечнике [40]. Более того, *in vitro* было продемонстрировано избирательное воздействие экзосом молока на бактерии: так, они не оказывают бактерицидного действия на грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* и *Enterococcus faecalis*, однако обладают бактериостатическим действием против грамотрицательных штаммов *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*, а также фунгистатическим действием на *Candida albicans* [41]. Кроме того, было показано, что ВВ молока способствовали восстановлению целостности кишечного барьера на модели индуцированного декстрансульфатом натрия колита у мышей [35]. Этот феномен может быть связан со стимуляцией синтеза короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике и их эфиров, в частности бутирата и ацетата [40]. Экзосомы МСК плаценты человека влияют на синтез короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике. В эксперименте L. Yang и соавт., в отличие от экзосом молока, они не оказали значительного влияния на синтез уксусной кислоты, однако способствовали синтезу масляной, валериановой и изомасляной кислот [36].

Говоря о потенциальной модуляции микробиоты кожи посредством ВВ необходимо отметить, что термины «пребиотики» (неперевариваемые ферментируемые соединения, стимулирующие рост и активность полезных бактерий), «пробиотики» (живые микроорганизмы, оказывающие положительный эффект на здоровье организма-хозяина) и «постбиотики» (продукты метаболизма микроорганизмов, оказывающие положительный эффект на здоровье организма-хозяина) традиционно применялись в контексте микробиоты кишечника, а в последние годы они также активно используются в контексте микробиоты кожи и местного применения [98, 119–121].

ВВ богаты полиненасыщенными жирными кислотами, следовательно, способны выступать в качестве пребиотиков, способствуя росту липофильных бактерий, в частности *Cutibacterium* (ранее *Propionibacterium*), численность которых при псориазе снижается [122–125]. Подобное изменение микробиома имеет большое значение в патогенезе псориаза, поскольку известно, что данные бактерии

способствуют развитию иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 2, а при снижении их количества баланс смещается в сторону ответа, опосредованного Т-хелперами 1, связанного с аутоиммунной активностью [121].

С другой стороны, ВВ самих бактерий, будучи продуктом их метаболизма, могут выступать в роли постбиотиков, причем, по некоторым данным, эффективность экзосом бактерий сравнима с эффективностью самих живых бактерий [37, 38]. Более того, используя для терапии ВВ вместо самих бактерий, возможно избежать ограничений, связанных с тем, что живые бактерии могут быть ослаблены или повреждены на этапах культивирования или хранения. В ряде работ были продемонстрированы благоприятные эффекты ВВ бактерий здоровой микробиоты (*Lactobacillus plantarum*, *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*) на кожу, в том числе на регуляцию секреции кожного сала [126], снижение пигментации и образования морщин [127], уменьшение проявлений атопического дерматита [128, 129].

Модуляция микробиоты ротовой полости на данный момент остается непростой задачей и часто рассматривается в комбинации с модуляцией кишечной микробиоты. Тем не менее для ряда пробиотиков было показано влияние на адгезию патогенов, формирование биопленок и поддержание оптимального pH в ротовой полости [130]. Штамм *Lactobacillus acidophilus* LA5 способен снижать адгезию патогенных микроорганизмов *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum*, а бактерии *Lactobacillus fermentum* – адгезию *Streptococcus mutans* [131, 132]. В свою очередь, бактерии *Lactobacillus salivarius* способствуют повышению буферной емкости слюны (способности слюны нейтрализовать кислоты и щелочи, поддерживая оптимальный pH) [133]. Таким образом, лактобактерии представляют собой перспективный источник ВВ как для борьбы с дисбиозом кишечника, так и для модуляции микробиоты ротовой полости, в том числе при АИЗ.

Как показывает анализ литературных данных, наблюдается определенный дисбаланс в исследованиях эффектов ВВ эу- и прокариотического происхождения. Несмотря на то что научным сообществом признается основополагающая роль в межклеточной коммуникации и поддержании гомеостаза любых ВВ, продуцируемые микробиомом человека ВВ чаще рассматриваются в контексте влияния на микробиом, а продуцируемые клетками человека – на организм в целом. В то же время взаимодействие и тех и других везикул остается областью малоизученной, при этом перспективной с точки зрения разработки новых лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние исследования подчеркивают важную роль микробиома организма человека в развитии

АИЗ. Несмотря на то что на данный момент не установлено, является ли дисбиоз причиной или следствием дисрегуляции иммунных реакций, в ряде работ было продемонстрировано, что воздействие на микробиом облегчает симптомы основного заболевания, и это может оказаться эффективной терапевтической стратегией. ВВ, как было показано ранее, обладают широким спектром терапевтической активности за счет биологически активных веществ в составе; кроме того, результаты последних

исследований позволяют предположить, что они могут быть также эффективны при воздействии на микробиоту разных локусов организма человека, в том числе при АИЗ. Полученные из разных источников ВВ способны стимулировать рост здоровой микробиоты и подавлять рост патогенных микроорганизмов. Для разработки новых стратегий терапии АИЗ необходимо более глубокое понимание сложных механизмов взаимодействия ВВ, микробиома и иммунной системы человека.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.А. Пешкова, А.А. Корнеев и П.И. Котенева участвовали в сборе и анализе литературных источников, написании текста статьи, оформлении списка литературы, подготовке материала для публикации. Н.В. Кошелева провела научное редактирование статьи, доработала текст. П.С. Тимашев отвечал за отбор ключевой информации по тематике, финальную подготовку текста. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Maria A. Peshkova, Alexander A. Korneev, and Polina I. Koteneva contributed to the compilation and analysis of literary sources, drafting the article, compiling the reference list, and preparing the manuscript for publication. Nastasia V. Kosheleva conducted scientific editing of the manuscript, refining its content. Peter S. Timashev curated essential information pertaining to the subject matter and coordinated the finalization of the manuscript. All the authors approved the final version of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guo H., Li L., Liu B., et al. Inappropriate treatment response to DMARDs: A pathway to difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2023 Sep; 122: 110655. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110655>. Epub 2023 Jul 21. PMID: 37481847
- Laigle L., Chadli L., Moingeon P. Biomarker-driven development of new therapies for autoimmune diseases: current status and future promises. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023 Mar; 19(3): 305–314. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2172404>. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36680799
- Vangoitsenhoven R., Cresci G.A.M. Role of microbiome and antibiotics in autoimmune diseases. *Nutr Clin Pract.* 2020 Jun; 35(3): 406–416. <https://doi.org/10.1002/NCP.10489>. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32319703
- Rosser E.C., Mauri C. A clinical update on the significance of the gut microbiota in systemic autoimmunity. *J Autoimmun.* 2016 Nov; 74: 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.009>. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27481556
- López P., De Paz B., Rodríguez-Carrio J., et al. Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep.* 2016 Apr 5; 6: 24072. <https://doi.org/10.1038/SREP24072>. PMID: 27044888; PMCID: PMC4820712
- Needell J.C., Zipris D. The role of the intestinal microbiome in type 1 diabetes pathogenesis. *Curr Diab Rep.* 2016 Oct; 16(10): 89. <https://doi.org/10.1007/S11892-016-0781-Z>. PMID: 27523648
- Jangi S., Gandhi R., Cox L.M., et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun.* 2016 Jun 28; 7: 12015. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS12015>. PMID: 27352007; PMCID: PMC4931233
- Chen J., Wright K., Davis J.M., et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med.* 2016 Apr 21; 8(1): 43. <https://doi.org/10.1186/S13073-016-0299-7>. PMID: 27102666; PMCID: PMC4840970
- Coit P., Sawalha A.H. The human microbiome in rheumatic autoimmune diseases: A comprehensive review. *Clin Immunol.* 2016 Sep; 170: 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.07.026>. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27493014
- Wang W.M., Jin H.Z. Skin microbiome: an actor in the pathogenesis of psoriasis. *Chin Med J (Engl).* 2018 Jan 5; 131(1): 95–98. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.221269>. PMID: 29271387; PMCID: PMC5754965
- Olejniczak-Staruch I., Ciążyńska M., Sobolewska-Sztychny D., et al. Alterations of the skin and gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 13; 22(8): 3998. <https://doi.org/10.3390/ijms22083998>. PMID: 33924414; PMCID: PMC8069836
- Nikitakis N.G., Papaioannou W., Sakkas L.I., et al. The autoimmunity–oral microbiome connection. *Oral Dis.* 2017 Oct; 23(7): 828–839. <https://doi.org/10.1111/ODI.12589>. Epub 2016 Nov 24. PMID: 27717092
- Li K., Wei S., Hu L., et al. Protection of fecal microbiota transplantation in a mouse model of multiple sclerosis. *Mediators Inflamm.* 2020 Aug 5; 2020: 2058272. <https://doi.org/10.1155/2020/2058272>. PMID: 32831634; PMCID: PMC7426773
- Engen P.A., Zaferiou A., Rasmussen H., et al. Single-arm, non-randomized, time series, single-subject study of fecal microbiota transplantation in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2020 Sep 8; 11: 978. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00978>. PMID: 33013647; PMCID: PMC7506051
- Vijayashankar M., Raghunath N. Pustular psoriasis responding to probiotics – a new insight. *Our Dermatology Online.* 2012; 3: 326–329. <https://doi.org/10.7241/OURD.2012.471>
- Choy C.T., Chan U.K., Siu P.L.K., et al. A novel E3 probiotics formula restored gut dysbiosis and remodelled gut microbial network and microbiome dysbiosis index (MDI) in Southern Chinese adult psoriasis patients. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 31; 24(7): 6571. <https://doi.org/10.3390/ijms24076571>. PMID: 37047542; PMCID: PMC10094986
- Herrala M., Turunen S., Hanhineva K., et al. Low-dose doxycycline treatment normalizes levels of some salivary metabolites associated with oral microbiota in patients with primary sjögren's syndrome. *Metabolites.* 2021 Sep 3; 11(9): 595. <https://doi.org/10.3390/metabo11090595>. PMID: 34564411; PMCID: PMC8470364
- Secher T., Kassem S., Benamar M., et al. Oral administration of the probiotic strain *Escherichia coli* Nissle 1917 reduces susceptibility to neuroinflammation and repairs experimental autoimmune encephalomyelitis-induced intestinal barrier dysfunction. *Front Immunol.* 2017 Sep 14; 8: 1096. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00109>

- org/10.3389/fimmu.2017.01096. PMID: 28959254; PMCID: PMC5603654
19. Lavasani S., Dzhambazov B., Nouri M., et al. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS One*. 2010 Feb 2; 5(2): e9009. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0009009>. PMID: 20126401; PMCID: PMC2814855
20. Salehipour Z., Haghmorad D., Sankian M., et al. Bifidobacterium animalis in combination with human origin of Lactobacillus plantarum ameliorate neuroinflammation in experimental model of multiple sclerosis by altering CD4+ T cell subset balance. *Biomed Pharmacother*. 2017 Nov; 95: 1535–1548. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2017.08.117>. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28946394
21. He B., Hoang T.K., Tian X., et al. Lactobacillus reuteri reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by modulating gut microbiota. *Front Immunol*. 2019 Mar 7; 10: 385. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.00385>. PMID: 30899262; PMCID: PMC6416370
22. Zhao Q., Yu J., Zhou H., et al. Intestinal dysbiosis exacerbates the pathogenesis of psoriasis-like phenotype through changes in fatty acid metabolism. *Sig Transduct Target Ther*. 2023 Jan 30; 8(1): 40. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01219-0>. PMID: 36710269; PMCID: PMC9884668
23. Lu W., Deng Y., Fang Z., et al. Potential role of probiotics in ameliorating psoriasis by modulating gut microbiota in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *Nutrients*. 2021 Jun 11; 13(6): 2010. <https://doi.org/10.3390/NU13062010>. PMID: 34207960; PMCID: PMC8230682
24. Chen Y.H., Wu C.S., Chao Y.H., et al. Lactobacillus pentosus GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *J food drug Anal*. 2017 Jul; 25(3): 559–566. <https://doi.org/10.1016/J.JFDA.2016.06.003>. Epub 2016 Aug 5. PMID: 28911642; PMCID: PMC9328808
25. Rather I.A., Bajpai V.K., Huh Y.S., et al. Probiotic lactobacillus sakei proBio-65 extract ameliorates the severity of imiquimod induced psoriasis-like skin inflammation in a mouse model. *Front Microbiol*. 2018 May 17; 9: 1021. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01021>. PMID: 29867905; PMCID: PMC5968580
26. Akers J.C., Gonda D., Kim R., et al. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies. *J Neurooncol*. 2013 May; 113(1): 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1084-8>. Epub 2013 Mar 2. PMID: 23456661; PMCID: PMC5533094
27. Zhang J., Buller B.A., Zhang Z.G., et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stromal cells promote remyelination and reduce neuroinflammation in the demyelinating central nervous system. *Exp Neurol*. 2022 Jan; 347: 113895. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2021.113895>. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34653510
28. Riazifar M., Mohammadi M.R., Pone E.J., et al. Stem cell-derived exosomes as nanotherapeutics for autoimmune and neurodegenerative disorders. *ACS Nano*. 2019 Jun 25; 13(6): 6670–6688. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b01004>. Epub 2019 May 29. PMID: 31117376; PMCID: PMC6880946
29. Kimura K. Regulatory T cells in multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2020 Aug; 11: 148–155. <https://doi.org/10.1111/CEN3.12591>
30. Zhang B., Lai R.C., Sim W.K., et al. Topical application of mesenchymal stem cell exosomes alleviates the imiquimod induced psoriasis-like inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 13; 22(2): 720. <https://doi.org/10.3390/IJMS22020720>. PMID: 33450859; PMCID: PMC7828312
31. Zhang Y., Yan J., Li Z., et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate psoriasis-like skin inflammation. *J Interferon Cytokine Res*. 2022 Jan; 42(1): 8–18. <https://doi.org/10.1089/JIR.2021.0146>. PMID: 35041513
32. Rodrigues S.C., Cardoso R.M.S., Freire P.C., et al. Immunomodulatory properties of umbilical cord blood-derived small extracellular vesicles and their therapeutic potential for inflammatory skin disorders. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 10; 22(18): 9797. <https://doi.org/10.3390/IJMS22189797>. PMID: 34575956; PMCID: PMC8468428
33. Xing Y., Li B., He J., et al. Labial gland mesenchymal stem cell derived exosomes-mediated miRNA-125b attenuates experimental Sjogren's syndrome by targeting PRDM1 and suppressing plasma cells. *Front Immunol*. 2022 Apr 4; 13: 871096. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.871096>. PMID: 35444638; PMCID: PMC9014006
34. Zhao Q., Bae E.H., Zhang Y., et al. Inhibitory effects of extracellular vesicles from iPS-cell-derived mesenchymal stem cells on the onset of sialadenitis in Sjögren's syndrome are mediated by immunomodulatory splenocytes and improved by inhibiting miR-125b. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 9; 24(6): 5258. <https://doi.org/10.3390/ijms24065258> PMID: 36982329; PMCID: PMC10049013
35. Tong L., Zhang S., Liu Q., et al. Milk-derived extracellular vesicles protect intestinal barrier integrity in the gut-liver axis. *Sci Adv*. 2023 Apr 14; 9(15): eade5041. <https://doi.org/10.1126/SCIADV.ADE5041>. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37043568; PMCID: PMC10096581
36. Yang L., Wang T., Zhang X., et al. Exosomes derived from human placental mesenchymal stem cells ameliorate myocardial infarction via anti-inflammation and restoring gut dysbiosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 Feb 17; 22(1): 61. <https://doi.org/10.1186/S12872-022-02508-W>. PMID: 35172728; PMCID: PMC8851843
37. Barros C.P., Guimarães J.T., Esmerino E.A., et al. Paraprobiotics and postbiotics: concepts and potential applications in dairy products. *Curr Opin Food Sci*. 2020; 32: 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.COFS.2019.12.003>
38. González-Lozano E., García-García J., Gálvez J., et al. Novel horizons in postbiotics: Lactobacillaceae extracellular vesicles and their applications in health and disease. *Nutrients*. 2022 Dec 13; 14(24): 5296. <https://doi.org/10.3390/NU14245296>. PMID: 36558455; PMCID: PMC9782203
39. Hao H., Zhang X., Tong L., et al. Effect of extracellular vesicles derived from lactobacillus plantarum Q7 on gut microbiota and ulcerative colitis in mice. *Front Immunol*. 2021 Dec 2; 12: 777147. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.777147>. PMID: 34925349; PMCID: PMC8674835
40. Du C., Wang K., Zhao Y., et al. Supplementation with milk-derived extracellular vesicles shapes the gut microbiota and regulates the transcriptomic landscape in experimental colitis. *Nutrients*. 2022 Apr 26; 14(9): 1808. <https://doi.org/10.3390/NU14091808>. PMID: 35565775; PMCID: PMC9104790
41. Shaban A.M., Raslan M., Sharawi Z.W., et al. Antibacterial, antifungal, and anticancer effects of camel milk exosomes: an in vitro study. *Vet Sci*. 2023 Feb 6; 10(2): 124. <https://doi.org/10.3390/VETSCI10020124>. PMID: 36851428; PMCID: PMC9963947
42. Wajda D.A., Sosnoff J.J. Cognitive-motor interference in multiple sclerosis: a systematic review of evidence, correlates, and consequences. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 720856. <https://doi.org/10.1155/2015/720856>. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25839039; PMCID: PMC4369906
43. Rutsch A., Kantsjö J.B., Ronchi F. The gut-brain axis: how microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Front Immunol*. 2020 Dec 10; 11: 604179. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.604179>. PMID: 33362788; PMCID: PMC7758428

44. Dyńska D., Kowalcze K., Paziewska A. The role of ketogenic diet in the treatment of neurological diseases. *Nutrients*. 2022 Nov 24; 14(23): 5003. <https://doi.org/10.3390/NU14235003>. PMID: 36501033; PMCID: PMC9739023
45. Mora P., Chapouly C. Astrogliosis in multiple sclerosis and neuro-inflammation: what role for the notch pathway? *Front Immunol*. 2023 Oct 23; 14: 1254586. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2023.1254586>. PMID: 37936690; PMCID: PMC10627009
46. Schauf M., Chinthapatta H., Dimri S., et al. Economic burden of multiple sclerosis in the United States: A systematic literature review. *J Manag care Spec Pharm*. 2023 Dec; 29(12): 1354-1368. <https://doi.org/10.18553/JMCP.2023.23039>. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37976077; PMCID: PMC10776266
47. Hauser S.L., Cree B.A.C. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med*. 2020 Dec; 133(12): 1380-1390.e2. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2020.05.049>. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32682869; PMCID: PMC7704606
48. Baecher-Allan C., Kaskow B.J., Weiner H.L. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron*. 2018 Feb 21; 97(4): 742-768. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2018.01.021>. PMID: 29470968
49. Prajeeth C.K., Dittrich-Breiholz O., Talbot S.R., et al. IFN- γ producing Th1 cells induce different transcriptional profiles in microglia and astrocytes. *Front Cell Neurosci*. 2018 Oct 10; 12: 352. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00352>. PMID: 30364000; PMCID: PMC6191492
50. Chen J., Liu X., Zhong Y. Interleukin-17A: The Key cytokine in neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci*. 2020 Sep 29; 12: 566922. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.566922>. PMID: 33132897; PMCID: PMC7550684
51. Yu A., Duan H., Zhang T., et al. IL-17A promotes microglial activation and neuroinflammation in mouse models of intracerebral haemorrhage. *Mol Immunol*. 2016 May; 73: 151-157. <https://doi.org/10.1016/J.MOLIMM.2016.04.003>. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27107665
52. Huppert J., Closhen D., Croxford A., et al. Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption. *FASEB J*. 2010 Apr; 24(4): 1023-1034. <https://doi.org/10.1096/FJ.09-141978>. Epub 2009 Nov 25. PMID: 19940258
53. Alvarez J.I., Cayrol R., Prat A. Disruption of central nervous system barriers in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2011 Feb; 1812(2): 252-264. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2010.06.017>. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20619340
54. Fraussen J., de Bock L., Somers V. B cells and antibodies in progressive multiple sclerosis: Contribution to neurodegeneration and progression. *Autoimmun Rev*. 2016 Sep; 15(9): 896-899. <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2016.07.008>. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27396817
55. Holloman J.P., Axtell R.C., Monson N.L., et al. The role of B Cells in primary progressive multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2021 Jun 7; 12: 680581. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.680581>. PMID: 34163430; PMCID: PMC8215437
56. Ochoa-Reparaz J., Magori K., Kasper L.H. The chicken or the egg dilemma: intestinal dysbiosis in multiple sclerosis. *Ann Transl Med*. 2017 Mar; 5(6): 145. <https://doi.org/10.21037/ATM.2017.01.18>. PMID: 28462225; PMCID: PMC5395488
57. Gandy K.A.O., Zhang J., Nagarkatti P., et al. The role of gut microbiota in shaping the relapse-remitting and chronic-progressive forms of multiple sclerosis in mouse models. *Sci Rep*. 2019 May 6; 9(1): 6923. <https://doi.org/10.1038/S41598-019-43356-7>. PMID: 31061496; PMCID: PMC6502871
58. Parodi B., Kerlero de Rosbo N. The gut-brain axis in multiple sclerosis. Is its dysfunction a pathological trigger or a consequence of the disease? *Front Immunol*. 2021 Sep 21; 12: 718220. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.718220>. PMID: 34621267; PMCID: PMC8490747
59. Miyake S., Kim S., Suda W., et al. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to Clostridia XIVa and IV clusters. *PLoS One*. 2015 Sep 14; 10(9): e0137429. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0137429>. PMID: 26367776; PMCID: PMC4569432
60. Yadav M., Ali S., Shrode R.L., et al. Multiple sclerosis patients have an altered gut mycobiome and increased fungal to bacterial richness. *PLoS One*. 2022 Apr 26; 17(4): e0264556. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0264556>. PMID: 35472144; PMCID: PMC9041819
61. Chen J., Chia N., Kalari K.R., et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016 Jun 27; 6: 28484. <https://doi.org/10.1038/SREP28484>. PMID: 27346372; PMCID: PMC4921909
62. Nouri M., Bredberg A., Weström B., et al. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. *PLoS One*. 2014 Sep 3; 9(9): e106335. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0106335>. PMID: 25184418; PMCID: PMC4153638
63. Buscarinu M.C., Cerasoli B., Annibali V., et al. Altered intestinal permeability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler*. 2017 Mar; 23(3): 442-446. <https://doi.org/10.1177/1352458516652498>. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27270497
64. Kinashi Y., Hase K. Partners in leaky gut syndrome: intestinal dysbiosis and autoimmunity. *Front Immunol*. 2021 Apr 22; 12: 673708. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.673708>. PMID: 33968085; PMCID: PMC8100306
65. Pellegrino A., Coppola G., Santopaolo F., et al. Role of Akkermansia in human diseases: from causation to therapeutic properties. *Nutrients*. 2023 Apr 8; 15(8): 1815. <https://doi.org/10.3390/NU15081815>. PMID: 37111034; PMCID: PMC10142179
66. Derrien M., Van Baarlen P., Hooiveld G., et al. Modulation of mucosal immune response, tolerance, and proliferation in mice colonized by the mucin-degrader Akkermansia muciniphila. *Front Microbiol*. 2011 Aug 1; 2: 166. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2011.00166>. PMID: 21904534; PMCID: PMC3153965
67. Wu N., Li X., Ma H., et al. The role of the gut microbiota and fecal microbiota transplantation in neuroimmune diseases. *Front Neurol*. 2023 Feb 1; 14: 1108738. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2023.1108738>. PMID: 36816570; PMCID: PMC9929158
68. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014 Nov 19; 6(263): 263ra158. <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.3009759>. PMID: 25411471; PMCID: PMC4396848
69. Venkatesh M., Mukherjee S., Wang H., et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and toll-like receptor 4. *Immunity*. 2014 Aug 21; 41(2): 296-310. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2014.06.014>. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25065623; PMCID: PMC4142105
70. Scott S.A., Fu J., Chang P.V. Microbial tryptophan metabolites regulate gut barrier function via the aryl hydrocarbon receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Aug 11; 117(32): 19376-19387. <https://doi.org/10.1073/pnas.2000047117>. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32719140; PMCID: PMC7431026
71. Singh R., Chandrashekhara S., Bodduluri S.R., et al. Enhancement of the gut barrier integrity by a microbial metabolite through the Nrf2 pathway. *Nat Commun*. 2019 Jan 9; 10(1): 89. <https://doi.org/10.1038/S41467-018-07859-7>. PMID: 30626868; PMCID: PMC6327034

72. Rothhammer V., Mascanfroni I.D., Bunse L., et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and CNS inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med.* 2016 Jun; 22(6): 586–597. <https://doi.org/10.1038/NM.4106>. Epub 2016 May 9. PMID: 27158906; PMCID: PMC4899206
73. Ochoa-Repáraz J., Mielcarz D.W., Wang Y., et al. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol.* 2010 Sep; 3(5): 487–495. <https://doi.org/10.1038/MI.2010.29>. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20531465
74. Hoban A.E., Stilling R.M., Ryan F.J., et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry.* 2016 Apr 5; 6(4): e774. <https://doi.org/10.1038/TP.2016.42>. PMID: 27045844; PMCID: PMC4872400
75. Berer K., Gerdes L.A., Cekanaviciute E., et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Oct 3; 114(40): 10719–10724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28893994; PMCID: PMC5635914
76. Cekanaviciute E., Yoo B.B., Runia T.F., et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017 Oct 3; 114(40): 10713–10718. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711235114>. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28893978; PMCID: PMC5635915
77. Montgomery T.L., Kunstner A., Kennedy J.J., et al. Interactions between host genetics and gut microbiota determine susceptibility to CNS autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Nov 3; 117(44): 27516–27527. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002817117>. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33077601; PMCID: PMC7959502
78. Miyauchi E., Kim S.W., Suda W., et al. Gut microorganisms act together to exacerbate inflammation in spinal cords. *Nature.* 2020 Sep; 585(7823): 102–106. <https://doi.org/10.1038/S41586-020-2634-9>. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32848245
79. Zhang H., Yang Z., Tang K., et al. Stigmatization in patients with psoriasis: a mini review. *Front Immunol.* 2021 Nov 15; 12: 715839. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.715839>. PMID: 34867945; PMCID: PMC8634029
80. Jankowiak B., Krajewska-Kulak E., Jakoniuk M., et al. Stigmatization among patients with plaque psoriasis. *J Clin Med.* 2023 Oct 9; 12(19): 6425. <https://doi.org/10.3390/JCM12196425>. PMID: 37835068; PMCID: PMC10573936
81. Zhou X., Chen Y., Cui L., et al. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis.* 2022 Jan 24; 13(1): 81. <https://doi.org/10.1038/S41419-022-04523-3>. PMID: 35075118; PMCID: PMC8786887
82. Goodman W.A., Levine A.D., Massari J.V., et al. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. *J Immunol.* 2009 Sep 1; 183(5): 3170–3176. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.0803721>. Epub 2009 Jul 31. PMID: 19648274; PMCID: PMC2903207
83. Yang L., Li B., Dang E., et al. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. *J Dermatol Sci.* 2016 Feb; 81(2): 85–92. <https://doi.org/10.1016/J.JDERMSCI.2015.11.007>. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26627723
84. Harris T.J., Grosso J.F., Yen H.-R., et al. Cutting edge: An in vivo requirement for STAT3 signaling in TH17 development and TH17-dependent autoimmunity. *J Immunol.* 2007 Oct 1; 179(7): 4313–4317. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.179.7.4313>. PMID: 17878325
85. Chen Z., Laurence A., Kanno Y., et al. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006 May 23; 103(21): 8137–8142. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0600666103>. Epub 2006 May 12. PMID: 16698929; PMCID: PMC1459629
86. Gao Z., Tseng C.H., Strober B.E., et al. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One.* 2008 Jul 23; 3(7): e2719. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0002719>. PMID: 18648509; PMCID: PMC2447873
87. Fahlén A., Engstrand L., Baker B.S., et al. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res.* 2012 Jan; 304(1): 15–22. <https://doi.org/10.1007/S00403-011-1189-X>. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22065152
88. Boix-Amorós A., Badri M.H., Manasson J., et al. Alterations in the cutaneous microbiome of patients with psoriasis and psoriatic arthritis reveal similarities between non-lesional and lesional skin. *Ann Rheum Dis.* 2023 Apr; 82(4): 507–514. <https://doi.org/10.1136/ARD-2022-223389>. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36600182
89. Assarsson M., Söderman J., Dienus O., et al. Significant differences in the bacterial microbiome of the pharynx and skin in patients with psoriasis compared with healthy controls. *Acta Derm Venereol.* 2020 Sep 30; 100(16): adv00273. <https://doi.org/10.2340/00015555-3619>. PMID: 32852562; PMCID: PMC9234991
90. Assarsson M., Duvetorp A., Dienus O., et al. Significant changes in the skin microbiome in patients with chronic plaque psoriasis after treatment with narrowband ultraviolet B. *Acta Derm Venereol.* 2018 Apr 16; 98(4): 428–436. <https://doi.org/10.2340/00015555-2859>. PMID: 29199351
91. Alekseyenko A.V., Perez-Perez G.J., Souza A. De, et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome.* 2013 Dec 23; 1(1): 31. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-31>. PMID: 24451201; PMCID: PMC4177411
92. Rungjang A., Meephansan J., Payungporn S., et al. Skin microbiota profiles from tape stripping and skin biopsy samples of patients with psoriasis treated with narrowband ultraviolet B. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022 Aug 30; 15: 1767–1778. <https://doi.org/10.2147/CCID.S374871>. PMID: 36065340; PMCID: PMC9440725
93. Aslan Kayıran M., Sahin E., Koçoğlu E., et al. Is cutaneous microbiota a player in disease pathogenesis? Comparison of cutaneous microbiota in psoriasis and seborrheic dermatitis with scalp involvement. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022 Nov-Dec; 88(6): 738–748. https://doi.org/10.25259/IJDVL_323_21. PMID: 35389020
94. Loesche M.A., Farahi K., Capone K., et al. Longitudinal study of the psoriasis-associated skin microbiome during therapy with Ustekinumab in a randomized phase 3b clinical trial. *J Invest Dermatol.* 2018 Sep; 138(9): 1973–1981. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.05.1501>. Epub 2018 Mar 17. PMID: 29559544
95. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009 May 29; 324(5931): 1190–1192. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1171700>. PMID: 19478181; PMCID: PMC2805064
96. Zákostelská Z., Málková J., Klimešová K., et al. Intestinal microbiota promotes psoriasis-like skin inflammation by enhancing Th17 response. *PLoS One.* 2016 Jul 19; 11(7): e0159539. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0159539>. PMID: 27434104; PMCID: PMC4951142
97. França K. Topical probiotics in dermatological therapy and skincare: a concise review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021 Feb; 11(1): 71–77. <https://doi.org/10.1007/S13555-020-00476-7>. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33340341; PMCID: PMC7859136
98. Habeebuddin M., Karnati R.K., Shiroorkar P.N., et al. Topical probiotics: more than a skin deep. *Pharmaceutics.* 2022 Mar 3; 14(3): 557. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS14030557>. PMID: 35335933; PMCID: PMC8955881
99. Leung D.Y.M., Travers J.B., Giorno R., et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate

- psoriasis. *J Clin Invest.* 1995 Nov; 96(5): 2106–2112. <https://doi.org/10.1172/JCI118263>. PMID: 7593594; PMCID: PMC185858
100. Valdimarsson H., Baker B.S., Jónsdóttir I., et al. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol Today.* 1995 Mar; 16(3): 145–149. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(95\)80132-4](https://doi.org/10.1016/0167-5699(95)80132-4). PMID: 7718088
 101. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 23; 20(6): 1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>. PMID: 30909615; PMCID: PMC6471628
 102. Hsu D.K., Fung M.A., Chen H.-L. Role of skin and gut microbiota in the pathogenesis of psoriasis, an inflammatory skin disease. *Med Microecol.* 2020 June; 4: 100016. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2020.100016>
 103. Kim H., Cho S.K., Kim H.W., et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis patients and their clinical features. *J Korean Med Sci.* 2020 Nov 23; 35(45): e369. <https://doi.org/10.3346/JKMS.2020.35.E369>. PMID: 33230982; PMCID: PMC7683240
 104. Xu J., Chen C., Yin J., et al. Lactate-induced mtDNA accumulation activates cGAS-STING signaling and the inflammatory response in Sjögren's syndrome. *Int J Med Sci.* 2023 Aug 15; 20(10): 1256–1271. <https://doi.org/10.7150/IJMS.83801>. PMID: 37786436; PMCID: PMC10542019
 105. Zhan Q., Zhang J., Lin Y., et al. Pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome: Review and update. *Front Immunol.* 2023 Feb 2; 14: 1127417. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1127417>. PMID: 36817420; PMCID: PMC9932901
 106. Szymula A., Rosenthal J., Szczerba B.M., et al. T cell epitope mimicry between Sjögren's syndrome Antigen A (SSA)/Ro60 and oral, gut, skin and vaginal bacteria. *Clin Immunol.* 2014 May-Jun; 152(1–2): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.CLIM.2014.02.004>. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24576620; PMCID: PMC4004658
 107. Bellando-Randone S., Russo E., Venerito V., et al. Exploring the oral microbiome in rheumatic diseases, state of art and future prospective in personalized medicine with an AI approach. *J Pers Med.* 2021 Jun 30; 11(7): 625. <https://doi.org/10.3390/JPM11070625>. PMID: 34209167; PMCID: PMC8306274
 108. Lee J., Alam J., Choi E., et al. Association of a dysbiotic oral microbiota with the development of focal lymphocytic sialadenitis in IkB- ζ -deficient mice. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2020 Oct 30; 6(1): 49. <https://doi.org/10.1038/S41522-020-00158-4>. PMID: 33127905; PMCID: PMC7599236
 109. van der Meulen T.A., Harmsen H.J.M., Bootsma H., et al. Dysbiosis of the buccal mucosa microbiome in primary Sjögren's syndrome patients. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Dec 1; 57(12): 2225–2234. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEY215>. PMID: 30060225
 110. Rusthen S., Kristoffersen A.K., Young A., et al. Dysbiotic salivary microbiota in dry mouth and primary Sjögren's syndrome patients. *PLoS One.* 2019 Jun 18; 14(6): e0218319. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0218319>. PMID: 31211815; PMCID: PMC6581286
 111. Zhou Z., Ling G., Ding N., et al. Molecular analysis of oral microflora in patients with primary Sjögren's syndrome by using high-throughput sequencing. *PeerJ.* 2018 Sep 28; 6: e5649. <https://doi.org/10.7717/PEERJ.5649>. PMID: 30280027; PMCID: PMC6166617
 112. Siddiqui H., Chen T., Aliko A., et al. Microbiological and bioinformatics analysis of primary Sjogren's syndrome patients with normal salivation. *J Oral Microbiol.* 2016 Oct 20; 8: 31119. <https://doi.org/10.3402/JOM.V8.31119>. PMID: 27770517; PMCID: PMC5075221
 113. Wang X., Pang K., Wang J., et al. Microbiota dysbiosis in primary Sjögren's syndrome and the ameliorative effect of hydroxychloroquine. *Cell Rep.* 2022 Sep 13; 40(11): 111352. <https://doi.org/10.1016/j.CELREP.2022.111352>. PMID: 36103827
 114. Alam J., Lee A., Lee J., et al. Dysbiotic oral microbiota and infected salivary glands in Sjögren's syndrome. *PLoS One.* 2020 Mar 24; 15(3): e0230667. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0230667>. PMID: 32208441; PMCID: PMC7092996
 115. Zhou F., Paz H.A., Sadri M., et al. Nutrient Sensing, nutrition, and metabolism: dietary bovine milk exosomes elicit changes in bacterial communities in C57BL/6 mice. *Am J Physiol – Gastrointest Liver Physiol.* 2019 Nov 1; 317(5): G618–G624. <https://doi.org/10.1152/AJPGI.00160.2019>. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31509432; PMCID: PMC6879888
 116. Rastogi S., Singh A. Gut microbiome and human health: exploring how the probiotic genus *Lactobacillus* modulate immune responses. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 24; 13: 1042189. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1042189>. PMID: 36353491; PMCID: PMC9638459
 117. Walter J. Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract: implications for fundamental and biomedical research. *Appl Environ Microbiol.* 2008 Aug; 74(16): 4985–4996. <https://doi.org/10.1128/AEM.00753-08>. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539818; PMCID: PMC2519286
 118. Dempsey E., Corr S.C. *Lactobacillus* spp. for gastrointestinal health: current and future perspectives. *Front Immunol.* 2022 Apr 6; 13: 840245. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.840245>. PMID: 35464397; PMCID: PMC9019120
 119. De Almeida C.V., Antiga E., Lulli M. Oral and topical probiotics and postbiotics in skincare and dermatological therapy: a concise review. *Microorganisms.* 2023 May 27; 11(6): 1420. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11061420>. PMID: 37374920; PMCID: PMC10301930
 120. Gelmetti C., Righi C., Cantù A.M., et al. Topical prebiotics/postbiotics and PRURIScore validation in atopic dermatitis. International study of 396 patients. *J Dermatolog Treat.* 2023 Dec; 34(1): 2131703. <https://doi.org/10.1080/09546634.2022.2131703>. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36205596
 121. Knackstedt R., Knackstedt T., Gatherwright J. The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. *Exp Dermatol.* 2020 Jan; 29(1): 15–21. <https://doi.org/10.1111/EXD.14032>. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31494971
 122. Hussey G.S., Molina C.P., Cramer M.C., et al. Lipidomics and RNA sequencing reveal a novel subpopulation of nanovesicle within extracellular matrix biomaterials. *Sci Adv.* 2020 Mar 20; 6(12): eaay4361. <https://doi.org/10.1126/SCIADV.AAY4361>. PMID: 32219161; PMCID: PMC7083606
 123. Manzanque-López M.C., Sánchez-López C.M., Pérez-Bermúdez P., et al. Dietary-derived exosome-like nanoparticles as bacterial modulators: beyond microRNAs. *Nutrients.* 2023 Mar 3; 15(5): 1265. <https://doi.org/10.3390/NU15051265>. PMID: 36904264; PMCID: PMC10005434
 124. Skowron K., Bauza-Kaszewska J., Kraszewska Z., et al. Human skin microbiome: impact of intrinsic and extrinsic factors on skin microbiota. *Microorganisms.* 2021 Mar 5; 9(3): 543. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS9030543>. PMID: 33808031; PMCID: PMC7998121
 125. Quan C., Chen X.Y., Li X., et al. Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between *Cutibacterium* and *Corynebacterium*. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr; 82(4): 955–961. <https://doi.org/10.1016/j.JAAD.2019.06.024>. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31228520
 126. Cros M.P., Mir-Pedrol J., Toloza L., et al. New insights into the role of *Cutibacterium acnes*-derived extracellular vesicles

- in inflammatory skin disorders. *Sci Rep.* 2023 Sep 25; 13(1): 16058. <https://doi.org/10.1038/S41598-023-43354-W>. PMID: 37749255; PMCID: PMC10520063
127. Jo C.S., Myung C.H., Yoon Y.C., et al. The effect of lactobacillus plantarum extracellular vesicles from Korean women in their 20s on skin aging. *Curr Issues Mol Biol.* 2022 Jan 21;44(2):526–540. <https://doi.org/10.3390/CIMB44020036>. PMID: 35723322; PMCID: PMC8928950
128. Zhou H., Tan X., Chen G., et al. Extracellular vesicles of commensal skin microbiota alleviate cutaneous inflammation in atopic dermatitis mouse model by re-establishing skin homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2023 Mar 11: S0022-202X(23)00169-0. <https://doi.org/10.1016/J.JID.2023.02.023>. Epub ahead of print. PMID: 36907322
129. Kim M.H., Choi S.J., Choi H., et al. Lactobacillus plantarum-derived extracellular vesicles protect atopic dermatitis induced by Staphylococcus aureus-derived extracellular vesicles. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018 Sep; 10(5): 516–532. <https://doi.org/10.4168/AAIR.2018.10.5.516>. PMID: 30088371; PMCID: PMC6082821
130. Rebelo M.B., Oliveira C.S., Tavará F.K. Novel strategies for preventing dysbiosis in the oral cavity. *Front Biosci.* 2023 Oct 16; 15(4): 23. <https://doi.org/10.31083/j.fbe1504023>. PMID: 38163934
131. Zhang Y., Ding Y., Guo Q. Probiotic species in the management of periodontal diseases: an overview. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Mar 25; 12: 806463. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2022.806463>. PMID: 35402306; PMCID: PMC8990095
132. Bizzini B., Pizzo G., Scapagnini G., et al. Probiotics and oral health. *Curr Pharm Des.* 2012; 18(34): 5522–5531. <https://doi.org/10.2174/138161212803307473>. PMID: 22632388
133. Abikshyeet P., Mishra P., Bhuyan L., et al. Probiotics: dawn of a new era in dental caries management. *J Pharm Bioallied Sci.* 2022 Jul; 14(Suppl 1): S34–S38. https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_801_21. Epub 2022 Jul 13. PMID: 36110745; PMCID: PMC9469361

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пешкова Мария Алексеевна[✉], младший научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9429-6997>

Корнеев Александр Александрович, лаборант Лаборатории синтеза полимеров медицинского назначения Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9522-1142>

Котенева Полина Игоревна, лаборант Дизайн-центра «Биофабрика» Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-8487>

Кошелева Настасья Владимировна, канд. биол. наук, доцент, заведующая лабораторией клинических smart-нанотехнологий Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2665-4972>

Тимашев Петр Сергеевич, д-р хим. наук, профессор Научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», научный руководитель Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7773-2435>

Maria A. Peshkova[✉], Researcher, World-Class Research Center «Digital Biodesign and Personalized Healthcare», Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9429-6997>

Alexander A. Korneev, Laboratory technician, Laboratory of the Polymers Synthesis for Medical Applications, Institute for Regenerative Medicine of Biomedical Science & Technology Park, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9522-1142>

Polina I. Koteneva, Laboratory technician, Design center «Biofactory», Institute for Regenerative Medicine of Biomedical Science & Technology Park, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-8487>

Nastasia V. Kosheleva, Cand. of Sci. (Biology), Associate Professor, Head of Laboratory of Clinical Smart Nanotechnologies, Institute for Regenerative Medicine of Biomedical Science & Technology Park, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2665-4972>

Peter S. Timashev, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, World-Class Research Center «Digital Biodesign and Personalized Healthcare», Scientific Supervisor of Biomedical Science & Technology Park, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior researcher, Chemistry Department, Lomonosov Moscow State University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7773-2435>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Биомаркеры нейровоспаления в диагностике черепно-мозговой травмы и нейродегенеративных заболеваний: обзор литературы

Е.А. Кузьмин, З.В. Шамитько, Г.А. Пьявченко✉, А.А. Венедиктов, М.Ю. Иванова, С.Л. Кузнецов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

Аннотация

Воспалительные процессы, сопровождающиеся поражением тел нейронов, объединяют в группу нейровоспаления. На молекулярном, клеточном и тканевом уровнях нейровоспаление служит саногенетической реакцией на разнообразные повреждения, включая посттравматические состояния и нейродегенерацию. Тем не менее воспалительные изменения в таких долгоживущих клетках, как нейроны, неизбежно запускают целый ряд неблагоприятных эффектов. В результате прогноз зачастую зависит от тяжести нейровоспаления. В настоящей работе мы рассматриваем широкий спектр биомаркеров, участвующих в двух ключевых механизмах нейровоспаления: иммуноопосредованного и при механическом повреждении, и имеющих потенциал клинического применения: цитокины, нейроспецифические белки и продукты их протеолиза, маркеры окислительного стресса, матриксные металлопротеиназы и эндокринные показатели. За последние десятилетия накоплен значительный пул данных о биомаркерах нейровоспаления, и он продолжает расти, но единого консенсуса по фактической градации их клинической значимости не достигнуто. Прикладные отрасли медицины требуют дальнейшей систематизации сведений о биомаркерах нейровоспаления для эффективных прогностических решений в клинике.

Ключевые слова: маркеры черепно-мозговой травмы; болезнь Альцгеймера; рассеянный склероз; нейроспецифические белки; продукты деградации нейроспецифических белков; матриксные металлопротеиназы

Рубрики MeSH:

БИОМАРКЕРЫ – АНАЛИЗ
ВОСПАЛЕНИЯ МЕДИАТОРЫ
ОБЗОР

Для цитирования: Кузьмин Е.А., Шамитько З.В., Пьявченко Г.А., Венедиктов А.А., Иванова М.Ю., Кузнецов С.Л. Биомаркеры нейровоспаления в диагностике черепно-мозговой травмы и нейродегенеративных заболеваний: обзор литературы. Сеченовский вестник. 2024; 15(1): 20–35. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.1.20-35>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Пьявченко Геннадий Александрович, канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

E-mail: gennadii.piavchenko@staff.sechenov.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00448¹

Поступила: 28.12.2023

Принята: 26.01.2024

Дата публикации: 29.03.2024

¹ <https://rscf.ru/project/23-25-00448/> (дата обращения: 28.12.2023).

Biomarkers of neuroinflammation in the diagnosis of traumatic brain injury and neurodegenerative diseases: a literature review

Egor A. Kuzmin, Zoia V. Shamitko, Gennadii A. Piavchenko✉, Artem A. Venediktov, Marina Yu. Ivanova, Sergey L. Kuznetsov

*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia*

Abstract

Inflammatory processes accompanied by damage to the cell bodies of neurons are combined into the group of neuroinflammation. At the molecular, cellular and tissue levels, neuroinflammation serves as a sanogenetic response to a variety of injuries, including post-traumatic conditions and neurodegeneration. However, inflammatory changes in long-lived cells such as neurons inevitably trigger a range of adverse effects. As a result, prognosis often depends on the severity of neuroinflammation. In this work, we review the spectrum of biomarkers involved in two key mechanisms of neuroinflammation: immune-mediated and mechanical injury, that have a potential clinical application: cytokines, neurospecific proteins and their proteolysis products, markers of oxidative stress, matrix metalloproteinases and endocrine parameters. Over the past decades, a significant pool of data on neuroinflammation biomarkers has been accumulated and continues to grow, but no consensus has been reached on the actual gradation of their clinical significance. Applied branches of medicine require further systematization of information on biomarkers of neuroinflammation for effective prognostic decisions.

Keywords: markers of traumatic brain injury; Alzheimer's disease; multiple sclerosis; neurospecific proteins; degradation products of neurospecific proteins; matrix metalloproteinases

MeSH terms:

BIOMARKERS – ANALYSIS

INFLAMMATION MEDIATORS

REVIEW

For citation: Kuzmin E.A., Shamitko Z.V., Piavchenko G.A., Venediktov A.A., Ivanova M.Yu., Kuznetsov S.L. Biomarkers of neuroinflammation in the diagnosis of traumatic brain injury and neurodegenerative diseases: a literature review. Sechenov Medical Journal. 2024; 15(1): 20–35. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.1.20-35>

CONTACT INFORMATION:

Gennadii A. Piavchenko, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

E-mail: gennadii.piavchenko@staff.sechenov.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was supported by the Russian Science Foundation, project no. 23-25-00448²

Received: 28.12.2023

Approved for publication: 26.01.2024

Date of publication: 29.03.2024

Список сокращений

Апо Е – Apolipoprotein E, Аполипопротеин Е

APP – Amyloid precursor protein, белок-предшественник амилоида

β-APP – β-amyloid precursor protein, предшественник бета-амилоида

BDNF – Brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор мозга

BNP – Brain Natriuretic Peptide, натрийуретический пептид В-типа, или мозговой натрийуретический пептид

CCL – C-C Motif Chemokine Ligand, хемокиновый лиганд с мотивом C-C

CXCL – C-X-C Motif Chemokine Ligand, хемокиновый лиганд к рецептору с повтором цистеин-вставка (X)-цистеин

² [https://rscf.ru/project/23-25-00448/\(date of application: 28.12.2023\)](https://rscf.ru/project/23-25-00448/(date%20of%20application%3A%2028.12.2023)).

GFAP – Glial Fibrillary Acidic Protein, глиальный фибриллярный кислый белок
HMGB1 – High-Mobility Group Protein B1, амфотерин
IGF-1 – Insulin-like Growth Factor-1, инсулиноподобный фактор роста 1
IL – Interleukin, интерлейкин
MBP – Myelin basic protein, основной миелиновый белок
MMP – Matrix Metalloproteinase, матриксные металлопротеиназы
NFs – Neurofilaments, нейрофиламенты
NF-L – Neurofilaments light, нейрофиламенты легкие
NF-M – Neurofilaments medium, нейрофиламенты средние
NF-H – Neurofilaments heavy, нейрофиламенты тяжелые
NMDA – N-methyl-D-aspartate, N-метил-D-аспартат
NSE – Neuron-specific enolase, γ-енолаза
NT – Neurotrophin, нейротрофин
pNF-H – Phosphorylated neurofilament heavy, фосфорилированная форма тяжелой цепи нейрофиламентов

PS-1 – Presenilin-1, пресенилин-1
S100β – S100 calcium-binding protein B, кальций-связывающий белок S100β
SBDPs – Spectrin breakdown products, продукты распада спектрина
SNTF – N-terminal proteolytic fragment of spectrin, N-концевой протеолитический фрагмент спектрина
TNF-α – Tumor necrosis factor-alpha, фактор некроза опухоли-альфа
TREM-2 – Triggering receptor expressed on myeloid cells 2, триггерный рецептор, экспрессированный на миелоидных клетках 2
UCH-L1 – Ubiquitin Carboxyl-terminal Hydrolase L1, убиквитин карбокси-концевая гидролаза L1
АФК – активные формы кислорода
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ – компьютерная томография
ЦНС – центральная нервная система
ЧМТ – черепно-мозговая травма

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Воспалительные изменения в тканях, защищенных гематоэнцефалическим барьером, приводят к ряду реакций, повреждающих нервные клетки. Их можно отследить по характерным для нейровоспаления биомаркерам, общим при разной этиологии.	Inflammatory changes in tissues protected by the blood-brain barrier lead to a series of reactions that damage nerve cells. They can be tracked by characteristic of neuroinflammation biomarkers common to different etiologies.
При хроническом нейровоспалении микроглия остается активированной в течение длительного времени, секретируя способствующие нейродегенерации факторы.	In chronic neuroinflammation, microglia remain activated for long period of time, secreting factors that promote neurodegeneration.
Макроглия также реагирует на воспаление, причем как по A1 типу, вырабатывая нейротоксичные цитокины, так и по A2 типу, продуцируя прорегенеративные цитокины.	Macroglia also respond to inflammation, and both A1 type, producing neurotoxic cytokines, and A2 type, producing pro-regenerative cytokines.
В практике используются такие биомаркеры нейровоспаления, как нейроспецифические белки, показатели нейронального окислительного стресса, матриксные металлопротеиназы, классические эндокринные показатели воспаления и белки острой фазы.	Biomarkers of neuroinflammation such as neuron-specific proteins, indicators of neuronal oxidative stress, matrix metalloproteinases, classical endocrine indicators of inflammation, and acute phase proteins are used in practice.
Особый интерес вызывает расширение арсенала опций с подбором прогностических критериев для использования белков теплового шока и адгезивных факторов, поскольку они являются нормальными компонентами нервной ткани даже вне воспалительных изменений и могут выступать двояко – и для диагностики, и для терапии.	Expanding the arsenal of options with the selection of prognostic criteria for the use of heat shock proteins and adhesion factors is of particular interest because they are normal components of neural tissue even outside of inflammatory changes and can act in two ways – for diagnosis and for therapy.
Интересно нахождение оптимальных сочетаний между уже применяемыми в практике и недавно открытыми биомаркерами для выстраивания наиболее адекватных шаблонов прогнозирования нейровоспаления и исходов при черепно-мозговой травме и нейродегенерации.	It is interesting to find optimal combinations between those already used in practice and recently discovered biomarkers to build the most adequate prediction templates for neuroinflammation and outcomes in traumatic brain injury and neurodegeneration.

Своевременное установление диагноза при острых или хронических заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС) во многом определяет раннюю диагностику и дальнейшую тактику лечения. В на-

стоящее время для установления диагноза «черепно-мозговая травма» (ЧМТ) основным клиническим инструментом является компьютерная томография (КТ). Данный метод позволяет оценить наличие

внутричерепных кровоизлияний, некротически-ишемических поражений и других повреждений. Однако КТ недостаточно чувствительна для выявления диффузного аксонального повреждения, в то время как метод магнитно-резонансной томографии более специфичен для такого типа травмы [1]. При этом недостатком обоих методов является невозможность регулярно оценивать текущее состояние пациента в острой фазе. Необходим поиск более чувствительных и доступных диагностических инструментов для обнаружения повреждений ЦНС, в связи с чем актуализация современных данных по потенциальным маркерам нейровоспаления имеет большую диагностическую ценность.

Биомаркеры не всегда являются объективным показателем состояния пациента, но их сочетание может раскрыть картину патологического процесса. Измерение концентрации биомаркеров в спинномозговой жидкости и плазме крови может помочь как при диагностике, так и при мониторинге заболевания и прогнозировании исходов ЧМТ и других патологий ЦНС. Как известно, исход заболевания определяется взаимодействием между процессами первичного, вторичного повреждения ткани (включающего нейровоспаление, нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и метаболизма) и репаративного восстановления. Нарушение регуляции этих механизмов может способствовать неблагоприятному неврологическому исходу [2]. Применение биомаркеров воспаления и повреждения нервной ткани может быть полезно в качестве перспективных методов терапии ЧМТ и других патологий ЦНС в виде: терапии на основе стволовых клеток [3, 4], шаперонов как нейропротекторов [5], противовоспалительных препаратов, воздействующих на сигнальные пути нейроиммунной системы [6, 7], гипербарической оксигенации [8], стабилотренинга [9], а также для мониторинга соотношения процессов нейродегенерации и нейрорегенерации, контроля нейровоспаления и оценки эффективности лечения [10].

Некоторые из биомаркеров нейровоспаления были одобрены для клинического использования. Так, кальций-связывающий белок S100 β (S100 calcium-binding protein B, S100 β) рекомендуется к применению в скандинавских клинических рекомендациях по лечению пациентов с нейротравмой [11], а комбинированная панель убиквитин карбокси-концевой гидролазы L1 (Ubiquitin Carboxyl-terminal Hydrolase L1, UCH-L1) и глиального фибриллярного кислого белка (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP) была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для использования при диагностике низкого риска внутричерепного повреждения, что снижает необходимость в экстренном проведении КТ [12].

Цель данного обзора – рассмотреть и сравнить современные сообщения об исследованиях биомаркеров нейровоспаления и повреждения нервной ткани при различных патологиях ЦНС, описать происхождение, прогностическую и диагностическую значимость наиболее изученных биомаркеров. Для обзора были преимущественно использованы материалы статей, опубликованных в период с 2018 по 2023 год в базах данных Google Scholar, PubMed, eLibrary, RusMed, включающие данные о связи тех или иных маркеров нейровоспаления с развитием острых и хронических патологий ЦНС.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ

Воспалительный процесс в ЦНС значительно отличается от такового в периферических тканях, так как ГЭБ затрудняет проникновение макрофагов из крови в нервную ткань головного и спинного мозга, в которой основными клетками, контролирующими иммунный ответ, являются микроглиоциты. Кроме ключевой роли в развитии нейровоспаления микроглии, в частности ее амебоидный тип, на этапе формирования мозга вплоть до раннего постнатального периода регулирует развитие и перестройку нервной ткани за счет фагоцитарной активности. Покоящийся зрелый тип микроглии участвует в процессах запоминания и обучения, модулируя силу синаптических структур, а также разрушает избыточные синапсы [13]. При повреждении нервной ткани, в присутствии патогенов, нейротоксинов, при стрессовой стимуляции, инфекциях или травмах, покоящаяся микроглия активизируется и переходит в реактивную. Этот процесс характеризуется усилением экспрессии молекул межклеточной адгезии, реорганизацией цитоскелета, увеличением клетки в размерах, и в результате микроглиоцит приобретает свойства макрофага. В результате здоровые нейроны могут подвергаться фагоцитозу или действию секретируемых факторов апоптоза. Одновременно с этим происходят пролиферация микроглии, удлинение отростков, формирование узелков в мелких очагах поражения, скопление микроглиоцитов вокруг тел погибающих нейронов и их фагоцитоз [14]. Реактивная микроглия реализуется по аналогии с макрофагами в дихотомических субпопуляциях, из которых дифференцируют M1-фенотип, продуцирующий провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли-альфа (Tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) и интерлейкины 6 и 1 β (Interleukin-6, IL-6; Interleukin-1 β , IL-1 β), и M2-тип – противовоспалительные. M1-опосредованная продукция цитокинов способствует увеличению проницаемости ГЭБ [15].

При нейровоспалении одна и та же клетка плавно переходит от «провоспалительного» к «противовоспалительному» фенотипу (рис., блок В). Клетки микроглии продуцируют инсулиноподобный фактор

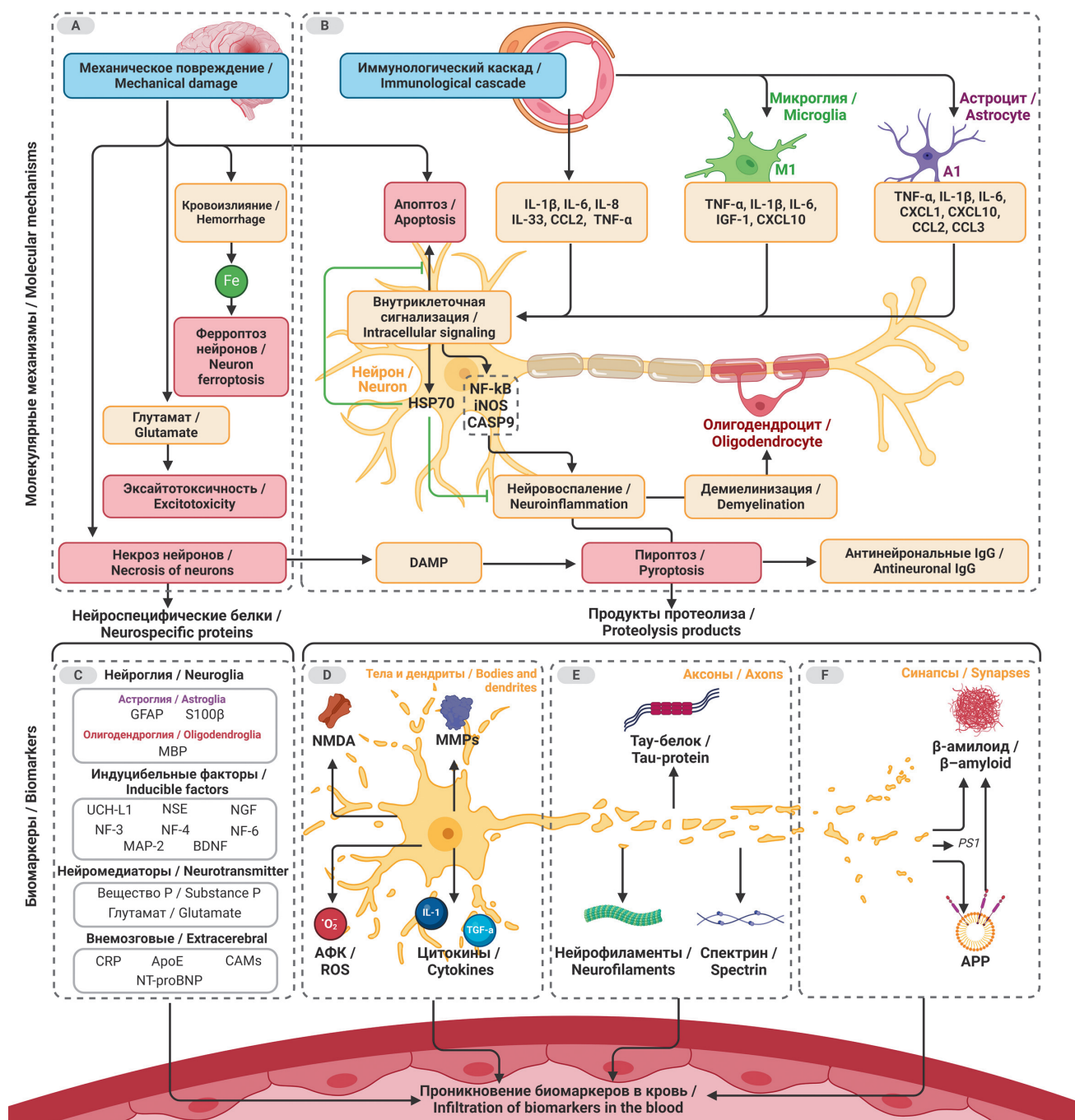


РИС. На схеме показаны молекулярные механизмы патологии нервных клеток и вовлеченных в канонические каскады компонентов их микроокружения, микроглии и астроцитов, при двух стратегиях развития повреждения (обозначены синим): механическом, например вследствие травмы или геморрагического инсульта, и иммуноспецифическом, например при инфекции. Взаимосвязь этих процессов приводит к различным видам гибели нейрона с последующей инфильтрацией патогномоничных биологических маркеров в кровь (промежуточные этапы обозначены желтым, исходы – красным). Разрушение нейронов при травмах приводит к активации как индукторов, так и ингибиторов процессов клеточной дегенерации. В качестве индукторов на схеме представлены набор провоспалительных цитокинов, которые могут выступать как молекулы, ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMP), рецепторно-опосредованно активирующие сборку инфламмасом криопирин (NLRP3) или пути пироптоза и апоптоза. Эритроцитарный выпад при диapedезе сосудов приводит к высвобождению железа и запуску ферроптоза. Высвобождение дополнительного пула глутамата при клеточном шоке усложняет процесс и приводит к эксайтотоксичности. Эти молекулы, их клеточные агенты, продукты распада и антитела к внутриклеточным и внеклеточным компонентам клетки могут служить биомаркерами патологического процесса и указывать на этиологию, степень, характер и прогноз заболевания. С другой стороны, есть молекулы, выполняющие роль молекулярного рычага, решающего, вступать ли клетке на путь программируемой смерти или нет. Такими факторами являются белки теплового шока 70 (heat shock proteins 70, HSP70). Если для клеток

повреждение незначительное, то белки теплового шока блокируют экспрессию и активацию проапоптотических и провоспалительных факторов.

FIG. Molecular mechanisms of pathology of nerve cells and their microenvironment (microglia and astrocytes) involved into canonical cascades of two strategies (indicated in blue): mechanical, e.g., as a consequence of trauma or hemorrhagic stroke, and immune-specific, e.g., in case of infection. The relationship between these processes leads to different types of neuronal death with the subsequent infiltration of pathognomonic biological markers into the blood (intermediate stages are marked in yellow, outcomes in red). The destruction of neurons during injuries leads to the activation of inducers and inhibitors of cell degeneration processes. A set of proinflammatory cytokines that can act as damage-associated molecules (DAMP), receptor-mediated, activating NLRP3 inflammasome assembly or the pyroptosis and apoptosis pathways are represented in the scheme. Erythrocyte prolapse during vascular diapedesis leads to iron release and triggers ferroptosis. The release of an additional pool of glutamate during cellular shock complicates the process and leads to excitotoxicity. These molecules, their cellular agents, degradation products and antibodies to intracellular and extracellular components of the cell can serve as biomarkers of the pathologic process and can indicate the etiology, extent, nature and prognosis of the disease. On the other hand, there are molecules that act as a molecular switch that decides whether a cell should enter the path of programmed death or not. Such factors are heat shock proteins 70 (HSP70). If damage to cells is insignificant, heat shock proteins block the expression and activation of proapoptotic and proinflammatory factors.

Примечание: Fe – Ferrum, железо; IL – interleukin, интерлейкин; CCL – C-C Motif Chemokine Ligand, хемокиновый лиганд к рецептору с повтором сдвоенного цистеина; TNF- α – tumor necrosis factor-alpha, фактор некроза опухоли-альфа; IGF-1 – insulin-like Growth Factor-1, инсулиноподобный фактор роста 1; CXCL – C-X-C Motif Chemokine Ligand, хемокиновый лиганд к рецептору с повтором цистеин-вставка (X)-цистеин; HSP70 – heat shock proteins 70 kDa, белки теплового шока массой 70 кДа; NF- κ B – nuclear factor kappa-B, ядерный фактор каппа-би; iNOS – inducible nitric oxide synthase, индуцибельная синтаза оксида азота; CASP9 – caspase-9, каспаза 9; IgG – immunoglobulin G, иммуноглобулин G; GFAP – glial fibrillary acidic protein, глиальный фибриллярный кислый белок; S100 β – S100 calcium-binding protein B, кальций-связывающий белок S100 β ; MBP – myelin basic protein, основной миелиновый белок; UCH-L1 – ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, убиквитин карбокси-концевая гидролаза L1; NSE – neuron-specific enolase, γ -енолаза; NGF – nerve growth factor, фактор роста нейронов; NFs – neurofilaments, нейрофиламенты; MAP-2 – Microtubule-associated protein 2, микротубуло-ассоциированный протеин-2; BDNF – Brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор мозга; CRP – C-reactive protein, C-реактивный белок; ApoE – Apolipoprotein E, Аполипопротеин E; CaMs – Cellular adhesion molecules, молекулы клеточной адгезии; NT-proBNP – N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, мозговой натрийуретический пептид; NMDA – N-methyl-D-aspartate, N-метил-D-аспартат; MMPs – matrix metalloproteinase, матриксные металлопротеиназы; O₂ – кислород; АФК – активные формы кислорода; TGF- α – transforming growth factor alpha, трансформирующий фактор роста альфа; PS1 – presenilin-1, пресенилин-1; APP – amyloid precursor protein, белок-предшественник амилоида.

Note: Fe – Ferrum; IL – interleukin; CCL – C-C Motif Chemokine Ligand; TNF- α – tumor necrosis factor-alpha; IGF-1 – insulin-like Growth Factor-1; CXCL – C-X-C Motif Chemokine Ligand; HSP70 – heat shock proteins 70 kDa; NF- κ B – nuclear factor kappa-B; iNOS – inducible nitric oxide synthase; CASP9 – caspase-9; IgG – Immunoglobulin G; GFAP – glial fibrillary acidic protein; S100 β – S100 calcium-binding protein B; MBP – myelin basic protein; UCH-L1 – ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1; NSE – neuron-specific enolase; NGF – nerve growth factor; NFs – neurofilaments; MAP-2 – Microtubule-associated protein 2; BDNF – Brain-derived neurotrophic factor; CRP – C-reactive protein; ApoE – apolipoprotein E; CaMs – Cellular adhesion molecules; NT-proBNP – N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide; NMDA – N-methyl-D-aspartate; MMPs – matrix metalloproteinase; O₂ – oxygen; ROS – reactive oxygen species; TGF- α – transforming growth factor alpha; PS1 – presenilin-1; APP – amyloid precursor protein.

роста 1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1), участвующий в нейрогенезе, и обладающий нейропротекторным действием хемокиновый лиганд 10 к рецептору с повтором цистеин-вставка (X)-цистеин (C-X-C Motif Chemokine Ligand 10, CXCL10), индуцированный белок дифференцировки клеток миелоидного лейкоза-1 (Induced myeloid leukemia cell differentiation protein-1, MCL1) и белки сывороточного амилоида А (Serum amyloid A, SAA) (рис., блок В) [16]. Клетки микроглии при хроническом нейровоспалении могут оставаться активированными в течение длительного времени, выделяя цитокины и нейротоксические молекулы, которые способствуют долгосрочной нейродегенерации [17].

На повреждение реагирует не только микроглия, но и другие глиальные клетки: после травматического повреждения нервной ткани астроциты претерпевают фенотипический сдвиг, известный как реактивный астроглиоз, который характеризуется гипертрофией и гиперплазией клеток [18]. Астроциты реагируют по А1 типу (нейротоксичные) и А2 типу (прорегенеративные), секретируя различные цитокины (TNF- α ,

IL-6, IL-1 β), хемокиновые лиганды CXCL1, CXCL10, лиганды 2, 3, 5 к рецепторам с повторами сдвоенного цистеина (C-C motif ligand 2, CCL2; C-C motif ligand 3, CCL3; C-C motif ligand 5, CCL5), а также активные формы кислорода (АФК) и аденозинтрифосфат (АТФ), которые усиливают активацию микроглии (рис., блок В) [18, 19]. Роль нейровоспаления двояка: с одной стороны, оно выполняет нейропротекторную функцию, изолируя участок повреждения глиальным рубцом, способствуя репарации и функциональному восстановлению мозга [20]; с другой стороны, нейродеструктивную, вызывая гибель нейронов не только в центре повреждения, но и за его пределами. Протеогликаны хондроитина и кератинсульфата, продуцируемые реактивными астроцитами в глиальных рубцах, ингибируют аксональный рост и нарушают функциональное восстановление ткани [21]. Нейровоспаление состоит из огромного количества последовательных биохимических реакций, и при нарушении какого-либо звена в этой цепи возможно ухудшение состояния пациента, развитие неблагоприятного неврологического исхода [22].

Механизм развития нейровоспаления патогенетически схож при травмах и заболеваниях различной этиологии, что позволяет выделить ряд специфических и неспецифических биомаркеров. В связи с повышенной проницаемостью ГЭБ и гематоликворного барьера при нейровоспалении маркеры в большом количестве попадают в системный кровоток, что облегчает диагностику. На основе данных об их уровне и соотношении в крови можно корректировать терапию и прогнозировать неврологический исход [23]. Несмотря на универсальность биохимических процессов нейровоспаления, при диагностике отдельных неврологических заболеваний ценность имеют собственные для конкретной патологии маркеры.

В данной статье рассмотрены биомаркеры, характерные для ЧМТ. Их можно разделить на несколько групп: цитокины, нейроспецифические белки и продукты их протеолиза, маркеры окислительного стресса, матриксные металлопротеиназы, некоторые эндокринные показатели.

ОБЩИЕ МАРКЕРЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ

Цитокины

Цитокины – обширная группа белковых молекул, секретируемых при нейровоспалении активированной микроглией, астроцитами и макрофагами. Цитокины являются основными регуляторами воспаления, поэтому на основании изменения их концентрации в ликворе и периферической крови можно осуществлять уточняющую оценку состояния пациента. В качестве биомаркеров используются провоспалительные цитокины: амфотерин (High-Mobility Group Protein B1, HMGB1), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-33, CCL-2, TNF- α , фактор торможения миграции макрофагов (Macrophage migration inhibitory factor, MIF), и противовоспалительный IL-10 (рис., блок В). При нейровоспалении также может повышаться уровень трансформирующего фактора роста- β (Transforming growth factor beta, TGF- β), увеличение концентрации которого связано с поступлением фибриногена в нервную ткань из-за нарушения целостности ГЭБ [24].

HMGB1 является одним из самых ранних факторов, характеризующих травму, и выступает инициатором нейровоспаления [25, 26]. В физиологических условиях негистоновый ДНК-связывающий белок HMGB1 участвует в координации транскрипции генов. При ЧМТ он функционирует как молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями (Damage Associated Molecular Patterns, DAMP). Высвобождаясь из поврежденных нейронов и других клеток, он связывается с соответствующими рецепторами-мишенями, способствуя выработке других провоспалительных цитокинов [25]. Известно, что высокие показатели HMGB1 в спинномозговой жидкости связаны с неблагоприятным исходом после ЧМТ у детей, а его пиковые уровни обратно

коррелируют с показателями по шкале исходов Глазго через 6 месяцев после ЧМТ [26]. HMGB1 также активируется экзогенными молекулами, в частности липополисахаридом, который является неотъемлемым компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий и мощным индуктором воспалительных каскадов. HMGB1-зависимый путь ответствен за активацию каспазы-1 и сборку неканонических инфламасом, исходом чего становится развитие пироптоза (рис., блок В).

IL-33, секретируемый нейроглией, представляет собой потенциальный маркер нейровоспаления и служит эндогенным сигналом о повреждении ткани [27]. Его роль заключается в активации микроглии и макрофагов и стимуляции высвобождения хемокинов. F. Olde Heuvel и соавт. показали, что при ЧМТ происходит повышение уровня IL-33 наряду с другими цитокинами: IL-1 β , IL-38, TNF- α , интерферона альфа (IFN- α) и IL-19 через 3 часа после травмы [28].

Доказана зависимость между повышением уровня IL-1 β , IL-6 в сыворотке крови и ликворе и выраженностью отека мозга, ухудшением состояния пациентов в остром периоде ЧМТ и неблагоприятным неврологическим исходом через 6 месяцев после травмы [29, 30]. Концентрация провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-8, интерферона гамма (IFN- γ) в сыворотке крови значительно увеличивается при тяжелой ЧМТ [31, 32], как и уровень противовоспалительных цитокинов (IL-10), однако соотношение этих веществ может меняться в зависимости от прошедшего после ЧМТ времени [33].

Использование цитокинов в качестве биомаркеров целесообразно, поскольку они являются динамичным показателем: период полувыведения цитокинов из системного кровотока составляет несколько минут. Однако данные о корреляции цитокинов с другими типами биомаркеров, а также со степенью тяжести ЧМТ противоречивы, а использование этих веществ в качестве маркеров нейровоспаления неоднозначно. Цитокины обладают плеiotропностью, существует большое количество их дублирующих и антагонизирующих цепей. Концентрация цитокинов может повышаться при периферическом воспалении, не затрагивающем нервную ткань, поскольку источником этих веществ являются не только клетки глии, но и клетки иммунной системы. Поэтому при диагностике следует анализировать уровень в биологических жидкостях не одного конкретного цитокина, а сразу нескольких – провоспалительных и противовоспалительных.

Нейроспецифические белки

Наличие в периферической крови или ликворе нейроспецифических протеинов, таких как S100 β , нейронспецифической енолазы (Neuron-specific enolase, NSE), основного миелинового белка (myelin

basic protein, MBP), GFAP, нейротрофического фактора мозга (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) будет указывать на проникновение чужеродных факторов через ГЭБ и повреждение нервной ткани, по их концентрации можно судить об обширности повреждения.

Белок S100β

Белок S100β относится к группе Ca^{2+} -связывающих нейроглиальных белков, продуцируется преимущественно астроцитами и при повреждении нервной ткани поступает в кровоток. Белок S100β выполняет нейропротекторную функцию, участвует в репаративных процессах, препятствует гибели нейронов и действует как фактор роста. Но при гиперэкспрессии он обладает нейротоксичностью [34]. S100β имеет короткий период полувыведения, поэтому на чувствительность биомаркера может влиять время отбора проб [35]. Маркер S100β обладает высокой точностью в качестве предиктора смертности при ЧМТ [36]. Тем не менее применение S100β ограничено, поскольку он может высвобождаться не только при травматическом повреждении ЦНС, но и при скелетной травме и значительных физических нагрузках [35].

Нейронспецифическая енолаза

NSE локализуется в клетках нейроэктодермального происхождения и является маркером нейронального повреждения. Существуют данные о корреляции уровня NSE в периферической крови с тяжестью ЧМТ [37]. В отличие от S100β, NSE имеет длительный период полувыведения (более 20 часов) [38]. NSE также экспрессируется в эритроцитах и выделяется из них при гемолизе, что является недостатком данного маркера при диагностике повреждений ЦНС [39].

Глиальный фибриллярный кислый белок

GFAP – белок цитоскелета астроцитов. При нейровоспалении наблюдается повышенный синтез протеинов различных клеточных структур астроцитов, включая цитоскелет. Появление GFAP в сыворотке крови может являться маркером повреждения ЦНС и активации астроцитов. GFAP позволяет довольно точно определить степень поражения головного мозга и является важным прогностическим фактором: согласно исследованиям, повышенные уровни GFAP и S100β в ранний период ЧМТ средней и тяжелой степени коррелируют с развитием неблагоприятного исхода спустя 6 месяцев [40, 41].

Основной миелиновый белок

MBP специфичен для олигодендроцитов и входит в состав миелина. Наличие MBP в крови может свидетельствовать о травматическом аксональном и нейрональном повреждении [42]. В сыворотке

крови MBP можно обнаружить через 42–78 часов после ЧМТ [37], в связи с чем его можно использовать для верификации ЧМТ спустя время, когда другие маркеры (цитокины, белок S100β, NSE) элиминируются из системного кровотока.

Убиквитин карбокси-концевая гидролаза L1

UCH-L1 ранее использовалась в качестве гистологического маркера для нейронов. Уровень UCH-L1 повышается в течение 12 часов после травмы, после чего резко снижается. Тест с совместным определением GFAP и UCH-L1 в плазме крови в течение 12 часов после ЧМТ с высокой вероятностью позволяет исключить наличие внутричерепных поражений и не назначать пациенту КТ-исследование [43], его можно также использовать и для прогнозирования неблагоприятного исхода [44].

Белки, ассоциированные с микротрубочками

Микротубуло-ассоциированный протеин-2 (Microtubule-associated protein 2, MAP-2), преимущественно встречающийся в дендритах, способствует сборке и стабилизации микротрубочек, предотвращая их деполимеризацию, а также участвует в регуляции роста нейронов и формировании нейрональной пластичности [45]. MAP-2 обладает диагностическим и прогностическим потенциалом: его уровень в спинномозговой жидкости может отражать тяжесть травмы и прогнозировать риск 2-недельной смертности у пациентов с ЧМТ и оставаться повышенным в течение 6 месяцев после травмы [46, 47]. MAP-2 является надежным маркером регенерации нервной ткани, его повышенная концентрация отмечается при благоприятных исходах тяжелых ЧМТ [48].

Нейротрофины

Нейротрофинами (Neurotrophin, NT) называют группу белков, способствующих росту, развитию и выживаемости нейронов. К нейротрофинам относят BDNF, фактор роста нейронов (Nerve growth factor, NGF), нейротрофины NT-3, NT-4, NT-6. Одним из наиболее изученных нейротрофинов является BDNF. У людей, страдающих некоторыми психическими или нейродегенеративными заболеваниями, часто снижен уровень BDNF в крови. Он также снижается при нейровоспалении для поддержания интенсивности апоптоза поврежденных клеток [49]. Поскольку данное вещество участвует в восстановлении функций нервной ткани после повреждения, наблюдается прямая зависимость между концентрацией BDNF и улучшением состояния пациента при ЧМТ легкой и средней тяжести. Установлено, что у пациентов с закрытой ЧМТ повышение содержания BDNF в сыворотке крови коррелировало с уменьшением выраженности тревоги и улучшением когнитивных функций [50].

Продукты протеолиза нейроспецифических белков

Известно, что при нейровоспалении повышается активность каспазы-3 и кальпаина. Эти протеиназы являются основными факторами, вызывающими некроз и апоптоз в нервной ткани при повреждении. Некоторые нейроспецифические белки, например расщепленный тау-белок, спектрин и продукты его деградации, можно обнаружить в спинномозговой жидкости и сыворотке крови как продукты расщепления протеиназ [37, 51–53].

Расщепленный тау-белок

Тау-белок преимущественно локализуется в аксонах нейронов и участвует в образовании и связывании сетей микротрубочек посредством связывания субъединиц тубулина (рис., блок E). За счет своей эластичности тау-белок позволяет микротрубочкам скользить относительно друг друга и избегать повреждения отростков при деформации. Однако слишком сильная или резкая деформация приводит к разрушению элементов цитоскелета. При повреждении клеток и активации протеаз тау-белок расщепляется на фрагменты. При многих нейродегенеративных заболеваниях происходят фосфорилирование и агрегация этих фрагментов с образованием так называемых тау-клубков, наличие которых в крови говорит о повреждении аксонов [37]. Увеличение концентрации тау-белка может являться маркером повышенного внутричерепного давления. Согласно исследованию S. Stukas и соавт., расщепленный тау-белок является надежным маркером ЧМТ, так как его уровень повышается при травме по сравнению со здоровыми людьми [51].

Спектрин и продукты его деградации

Альфа-II спектрин – компонент цитоскелета нейронов коры головного мозга. Он обнаруживается в пресинаптических окончаниях и аксонах. Данный белок является субстратом для кальций-активируемых протеиназ (кальпаин, каспаза-3). При повреждении нервной ткани содержание продуктов распада спектрина (Spectrin breakdown products, SBDPs) в цереброспинальной жидкости значительно повышается. Уровень SBDPs можно качественно и количественно определять при диагностике. Каспаза-3 и кальпаин осуществляют расщепление альфа-II-спектрина с разных концов молекулы, поэтому продукты расщепления будут различаться. Так, SBDPs145 (маркер некроза) является продуктом расщепления альфа-II-спектрина кальпаином, SBDPs120 (маркер апоптоза) – продуктом расщепления альфа-II-спектрина каспазой-3. Уровни SBDPs в спинномозговой жидкости повышаются через 24 часа после травмы, после чего показатели SBDPs120 постепенно снижаются, а уровни SBDPs145 и SBDPs150 остаются высокими

до 72 часов с момента травмы [52]. N-концевой протеолитический фрагмент спектрина (N-terminal proteolytic fragment of spectrin, SNTF) – продукт распада спектрина в результате расщепления кальпаином – считают маркером диффузного аксонального повреждения [53]. SNTF обладает высокой специфичностью как диагностический маркер ЧМТ, его концентрация повышается через час после травмы и остается устойчивой в течение 6–12 суток [53].

Белки нейрофиламентного триплета

Нейрофиламенты (Neurofilaments, NFs), структурные компоненты цитоскелета, локализующиеся в аксонах, делятся на легкие (Neurofilaments light, NF-L), средние (Neurofilaments medium, NF-M) и тяжелые (Neurofilaments heavy, NF-H). Они, соответственно, различаются по массе. Наибольшую диагностическую значимость имеют NF-H, его фрагменты можно обнаружить в ликворе и в крови. Он также может являться субстратом для протеолитических ферментов, в таком случае образуется фосфорилированная форма тяжелой цепи нейрофиламентов (Phosphorylated neurofilament heavy, pNF-H). У пациентов с закрытой ЧМТ легкой степени наблюдается устойчивое повышение уровня pNF-H в крови. Однако pNF-H является гораздо менее динамичным показателем, чем тау-белок [54] (рис., блок E).

Амилоид-β и его предшественники

Одним из маркеров повреждения нервной ткани являются предшественники бета-амилоида (β-amyloid precursor protein, β-APP). Это трансмембранные белки, в больших количествах локализующиеся в синаптических мембранах. При нейровоспалении происходит активация белка пресенилина-1 (presenilin-1, PS-1) и образование β-амилоида (рис., блок F). Наличие β-амилоида, β-APP и PS-1 в ликворе и крови может говорить об аксональном и синаптическом повреждении [55]. Болезнь Альцгеймера связывают с появлением β-амилоидных бляшек и накоплением β-амилоида в нервной ткани [56].

Фрагменты NMDA-рецептора и антитела к нему

NMDA-рецептор – ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (N-methyl-D-aspartate, NMDA) и состоящий из четырех субъединиц: две субъединицы NR1-подтипа, две – NR2-подтипа. Продукты протеолитического расщепления NMDA-рецептора высвобождаются в периферическую кровь при повреждении нервной ткани [57] (рис., блок D). Уровень антител к данному маркеру значительно повышается при ЧМТ. Низкий уровень антител к NR2 (NMDA) в первые 2 дня после травмы связан с низкой выживаемостью и высоким риском развития неблагоприятного исхода [58].

Вещество Р

Вещество Р – нейрпептид из группы тахикининов, состоящий из 11 аминокислот. Высвобождаясь из нейронов при их повреждении (изменении pH, связывании лигандов, воздействии экстремальных температур и других раздражителей), вещество Р может связываться с тахикининовыми рецепторами НК-клеток (natural killer cells, естественных киллеров) или других тканей либо оказывать прямое действие в качестве нейромедиатора. Повышение его уровня в крови приводит к увеличению проницаемости ГЭБ и формированию отека. Концентрация вещества Р в крови возрастает через 5 часов после ЧМТ и сохраняется как минимум 24 часа после травмы, повышенные значения в течение месяца связывают с высокой летальностью [59].

Глутамат

Нейромедиатор глутамат играет роль в развитии эксайтотоксичности и последующей гибели нейронов посредством гиперактивации собственных рецепторов, что важно в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Его высокая концентрация при высвобождении поврежденными нейронами может вызвать их гибель путем некроза и апоптоза (рис., блок А). Повышенное содержание глутамата в крови и ликворе после ЧМТ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [24].

Матриксные металлопротеиназы

Матриксные металлопротеиназы (Matrix Metalloproteinase, MMP) – семейство секретируемых нейтральных протеаз, задействованных во многих физиологических и патологических процессах. Они регулируют структуру внеклеточного матрикса, доступность ростовых факторов и функционирование сигнальных систем клеточных мембран, участвуют в активации и деактивации цитокинов и хемокинов [24]. При нейровоспалении MMP участвуют в восстановлении нервной ткани, однако они обладают нейротоксичностью и способны повышать проницаемость ГЭБ, что может привести к отеку мозга. Их подразделяют на несколько типов: коллагеназы, эластазы, желатиназы, стромелизины, MMP мембранного типа. MMP-7 в сыворотке крови может рассматриваться в качестве маркера, количественно определяющего дисфункцию ГЭБ у пациентов с ЧМТ [60]. В настоящее время изучается эффективность других металлопротеиназ: MMP-10, MMP-9, MMP-2, MMP-3 в качестве маркеров нейровоспаления [61, 62] (рис., блок D).

Маркеры окислительного стресса

Окислительный стресс обуславливает вторичные повреждения после ЧМТ. Основной причиной окислительного стресса является действие АФК и оксида азота. Действие АФК можно измерить после образования продуктов окисления липидов и нуклеиновых кислот,

таких как 4-гидрокси-2-ноненаль (4-Hydroxynonenal, 4-HNE), изопростанов (isoprostanes, IsoPs) и малондальдегида (malondialdehyde, MDA). Окислительный стресс повреждает нуклеиновые кислоты либо путем фрагментации ДНК, либо путем модификации и потери азотистых оснований. В качестве показателя окислительного повреждения ДНК используется 8-Гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG). Оксид азота оказывает провоспалительное действие, его метаболиты (нитраты, нитриты, нитротирозин) можно обнаружить в ликворе пациентов после ЧМТ [63].

Эндокринные показатели

Основными гормонами – маркерами нейровоспаления выступают глюкокортикоиды. Они снижают выработку провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α , вследствие чего завершаются процессы нейровоспаления и восстанавливается нормальная проницаемость ГЭБ. Низкий уровень глюкокортикоидов ухудшает течение и исход патологий ЦНС. Помимо прогноза при ЧМТ, современные исследования рассматривают возможность использования глюкокортикоидов для лечения хронического нейровоспаления [64].

Прочие маркеры

При прогрессировании патологического процесса в ЦНС происходит компенсаторный ответ ряда других органов и систем в виде повышения продукции не специфических для нервной ткани молекул (рис., блок С). Данные вещества необходимо рассматривать не только для уточнения степени и характера повреждения ЦНС, но и для предупреждения развития возможных осложнений на другие органы и организм в целом.

Натрийуретические пептиды

Семейство натрийуретических пептидов представлено несколькими веществами, имеющими различное происхождение. Это натрийуретический пептид А-типа, или предсердный натрийуретический пептид (Atrial Natriuretic Peptide, ANP), натрийуретический пептид В-типа, или мозговой натрийуретический пептид (Brain Natriuretic Peptide, BNP), натрийуретический пептид С-типа (C-type Natriuretic Peptide, CNP), дендроасписный натрийуретический пептид (Dendroaspis Natriuretic Peptide, DNP) и уродилатин. Они представляют большую ценность в качестве маркеров в кардиологии, поскольку синтезируются секреторными кардиомиоцитами желудочков и предсердий, а также почечными канальцами. Однако было замечено, что все пептиды этого семейства могут секретироваться в различных отделах ЦНС. В настоящее время из всех натрийуретических пептидов наиболее информативным маркером считается BNP и его предшественник (N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide,

NTpro-BNP). При повреждении нервной ткани в результате ЧМТ уровни этих маркеров в плазме крови значительно повышаются, достигая максимума на третий день после травмы [65] (рис., блок С).

С-реактивный белок

С-реактивный белок относится к пентраксинам, участвует во врожденном иммунном ответе и является стабильным биомаркером плазмы крови для выявления системного воспаления низкой интенсивности. Данный белок служит потенциальным маркером при ЧМТ: его высокий уровень в сыворотке в первые две недели после травмы связан с развитием неблагоприятного исхода через 6 месяцев [66]. Тем не менее С-реактивный белок неспецифичен для нейровоспаления, любая другая патология, не связанная с нервной тканью, может оказывать влияние на концентрацию этого вещества в плазме [24]. Современные исследования рассматривают возможность использовать в диагностических целях комбинацию С-реактивного белка с белком S100β [67].

Аполипопротеин E

Аполипопротеин E (Apolipoprotein E, ApoE) – полиморфный белок, выполняющий функцию транспортировки липидов в крови. Современные исследования показывают, что наличие в гене ApoE аллели эпсилон-4 может способствовать риску развития долгосрочных осложнений после ЧМТ, а также болезни Альцгеймера [68]. Однако существуют исследования, результаты которых демонстрируют отсутствие зависимости исхода ЧМТ от наличия аллели эпсилон-4 в гене ApoE [69]. Для подтверждения возможности использования ApoE в качестве маркера нейровоспаления необходимо дальнейшее изучение.

Молекулы клеточной адгезии

Молекулами клеточной адгезии (Cellular adhesion molecules, CAMs) называют белки на поверхности клеток, способствующие взаимодействию клеток разных тканей. Такие белки, как E-селектин, белок сосудистой адгезии-1 (Vascular Adhesive Protein-1, VAP-1), молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (Vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), молекула межклеточной адгезии 1-го типа (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1), антиген макрофага-1 (Macrophage-1 antigen, Mac-1) и ассоциированный с функцией лимфоцитов антиген-1 (Lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1), способствуют прохождению лейкоцитов через ГЭБ [70]. Увеличение экспрессии этих белков говорит о процессах нейровоспаления.

Белки теплового шока

Белки теплового шока, являясь шаперонами, выполняют в первую очередь защитную функцию, и активация их экспрессии служит компенсаторным

механизмом ответа при воспалении, отравлении, инфекциях, гипоксии, голоде, воздействии других стрессовых факторов [71] (рис., блок В). Выявлено участие этих белков в реакциях презентации антигенов [72]. Повышение экспрессии белка теплового шока 70 (Heat shock protein 70, HSP70) происходит в течение 48 часов после ЧМТ [73]. Экспрессия этих белков также может усиливаться при других повреждениях ЦНС, например при рассеянном склерозе [74], поэтому в качестве специфичных биомаркеров нейровоспаления при ЧМТ использование белков теплового шока затруднено.

МАРКЕРЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЯХ ЦНС

Процесс нейровоспаления универсален, так как его основным механизмом является активация глияльных клеток. Описанные маркеры могут быть использованы для диагностики и прогнозирования течения не только ЧМТ, но и других патологий ЦНС: эпилепсии, психических и нейродегенеративных заболеваний, последствий гипоксии [75–78].

Болезнь Альцгеймера

Предполагается, что нейровоспаление играет значительную роль в патогенезе болезни Альцгеймера: сверхактивированные клетки микроглии и астроглии вырабатывают цитотоксины, способствующие нейродегенерации и отложению β-амилоида в головном мозге в результате расщепления белка – предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP) [79], а также нейрофибриллярных клубков, образующихся вследствие гиперфосфорилирования тау-протеина [80]. Для болезни Альцгеймера характерно повышение TNF, NF-κ, тау-протеина и его фосфорилированной формы, снижение концентрации BDNF в плазме крови [81], повышенный уровень в крови известного как кластерин аполипопротеина J (apolipoprotein J, ApoJ). Это вещество ассоциировано с нейродегенеративными процессами, его уровни коррелируют со степенью атрофии гиппокампа. Кластерин действует как шаперон для внеклеточных белков, включая амилоид [81]. Об активном амилоидогенезе также говорит повышение уровня изоформы амилоида A42 в спинномозговой жидкости и плазме крови [56, 81, 82]. Соотношение амилоидов Aβ42/Aβ40 обратно пропорционально количеству церебральных амилоидных β-бляшек, а концентрации общего и фосфорилированного тау-белка коррелируют с интенсивностью нейродегенерации [82].

Рассеянный склероз

При рассеянном склерозе происходит высвобождение большого количества провоспалительных хемокинов и цитокинов, патологическая активация микроглии и астроцитов, что приводит к прогрессирующей нейродегенерации [83]. В качестве прогностических маркеров при рассеянном склерозе были

предложены GFAP и растворимая форма триггерного рецептора, экспрессированного на миелоидных клетках 2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM-2) [83, 84]. TREM-2 является поверхностным рецептором микроглии, его концентрация в цереброспинальной жидкости свидетельствует об активности микроглии. Концентрация TREM-2 и GFAP в спинномозговой жидкости повышена у пациентов с рассеянным склерозом [83].

При рассеянном склерозе также наблюдаются повышенные уровни легких цепей нейрофиламента в спинномозговой жидкости и сыворотке крови, а также высокие показатели β -тубулина, NSE, миелин-олигодендроцитарного гликопротеина (Myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG), APP, MBP, G-индекса иммуноглобулина (соотношение IgG к альбумину в спинномозговой жидкости по сравнению с таковым в сыворотке) [74–76]. С более быстрым прогрессированием рассеянного склероза связаны высокие уровни GFAP, тау-белка и белка 14-3-3 в спинномозговой жидкости [83, 84].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярные факторы нейровоспаления прогностически важны при ведении травматических

и органических повреждений нервной ткани. В последнее время отмечен бурный рост научно-практического применения подобных факторов. В данной статье рассмотрены наиболее изученные биомаркеры при ЧМТ, рассеянном склерозе и болезни Альцгеймера: нейротрофины, вещество Р, глутамат, белки теплового шока, основной миелиновый белок и др. Следует отметить, что многие из них, например нейронспецифическая енолаза, белок S100 β , С-реактивный белок, натрийуретические пептиды и белки, ассоциированные с микротрубочками, уже достаточно активно используются в качестве вспомогательных средств при принятии клинических решений. Однако количество работ по изучению сочетания различных биомаркеров при прогнозах заболеваний ЦНС недостаточно. Необходимы клинические исследования на большой популяции, в ходе которых пациенты с ЧМТ и нейродегенеративными заболеваниями будут длительно наблюдаться у специалистов мультидисциплинарной команды, включающей неврологов, нейрохирургов, нейропсихологов, психиатров и физиотерапевтов, чтобы оценить, для каких клинических последствий биомаркеры нейровоспаления оказываются наиболее прогностически ценными.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Кузьмин и З.В. Шамитко провели анализ литературных источников, составили текст статьи. Г.А. Пьявченко, А.А. Венедиктов, М.Ю. Иванова участвовали в доработке и редактировании рукописи. С.Л. Кузнецов осуществлял общее руководство написанием статьи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

AUTHOR CONTRIBUTION

Egor A. Kuzmin and Zoia V. Shamitko analyzed literature sources and compiled the text of the article. Gennadii A. Piavchenko, Artem A. Venediktov and Marina Yu. Ivanova contributed to the revision and editing of the manuscript. Sergey L. Kuznetsov provided project general guidance. All authors approved the final version of the article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Benjamini D., Iacono D., Komlos M.E., et al. Diffuse axonal injury has a characteristic multidimensional MRI signature in the human brain. *Brain*. 2021 Apr 12; 144(3): 800–816. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa447>. PMID: 33739417; PMCID: PMC8041044
- Song S., Hasan M.N., Yu L., et al. Microglial-oligodendrocyte interactions in myelination and neurological function recovery after traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2022 Oct 5; 19(1): 246. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02608-6>. PMID: 36199097; PMCID: PMC9533529
- Borlongan M.C., Rosi S. Stem cell therapy for sequestration of traumatic brain injury-induced inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Sep 7; 23(18): 10286. <https://doi.org/10.3390/ijms231810286>. PMID: 36142198; PMCID: PMC9499317
- Воронков Д.Н., Ставровская А.В., Гущина А.С. и др. Морфологическая характеристика астроцитов в ксенотрансплантате нейрональных предшественников, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека. *Acta Naturae*. 2022; 14(3): 100–108. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11710>. PMID: 36348713; PMCID: PMC9611864 / Voronkov D.N., Stavrovskaya A.V., Guschina A.S., et al. Morphological characterization of astrocytes in a xenograft of human iPSC-derived neural precursor cells. *Acta Naturae*. 2022; 14(3): 100–108 (In Russian). <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11710>. PMID: 36348713; PMCID: PMC9611864
- Kim J.Y., Barua S., Huang M.Y., et al. Heat Shock Protein 70 (HSP70) induction: chaperonotherapy for neuroprotection after brain injury. *Cells*. 2020 Sep 2; 9(9): 2020. <https://doi.org/10.3390/cells9092020>. PMID: 32887360; PMCID: PMC7563654
- Kalra S., Malik R., Singh G., et al. Pathogenesis and management of traumatic brain injury (TBI): role of neuroinflammation and anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology*. 2022 Aug; 30(4): 1153–1166. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01017-8>. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35802283; PMCID: PMC9293826
- Hu J., Wang X., Chen X., et al. Hydroxychloroquine attenuates neuroinflammation following traumatic brain injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *J Neuroinflammation*. 2022 Mar 28; 19(1): 71. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02430-0>. PMID: 35346242; PMCID: PMC8961949
- Lu Y., Zhou X., Cheng J., Ma Q. Early intensified rehabilitation training with hyperbaric oxygen therapy improves functional disorders and prognosis of patients with traumatic brain injury. *Advanced Wound Care (New Rochelle)*. 2021 Dec; 10(12): 663–670. <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0876>. Epub 2019 Mar 15. PMID: 34546088; PMCID: PMC8568788
- Бофанова Н.С., Артюшина Н.В., Долгова Ю.Е., Алехина Е.В. Стабилизатор тренинг в реабилитации пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2021; 28(2): 21–24. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-2-21-24> / Bofanova N.S., Artyushina N.V., Dolgova Y., Alekhina E.V. Stabilotrainig in the rehabilitation of patients

- with consequences of cranial injury. *Journal of new medical technologies*. 2021; 28(2): 21–24 (In Russian). <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-2-21-24>
10. Wareham L.K., Liddel S.A., Temple S., et al. Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments. *Mol Neurodegener*. 2022 Mar 21; 17(1): 23. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00524-0>. PMID: 35313950; PMCID: PMC8935795
 11. Janigro D., Mondello S., Posti J.P., Unden J. GFAP and S100B: what you always wanted to know and never dared to ask. *Front Neurol*. 2022 Mar 21; 13: 835597. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.835597>. PMID: 35386417; PMCID: PMC8977512
 12. Papa L., Ladde J.G., O'Brien J.F., et al. Evaluation of glial and neuronal blood biomarkers compared with clinical decision rules in assessing the need for computed tomography in patients with mild traumatic brain injury. *JAMA Network Open*. 2022 Mar 1; 5(3): e221302. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1302>. PMID: 35285924; PMCID: PMC9907341
 13. Гоголева В.С., Друцкая М.С., Атреткханы К.С.-Н. Микроглия в гомеостазе центральной нервной системы и нейровоспалении. *Молекулярная биология*. 2019; 53(5): 790–798. <https://doi.org/10.1134/S0026898419050057>. PMID: 31661478 / Gogoleva V.S., Drutskaya M.S., Atratkhan K.S.-N. The role of microglia in the homeostasis of the central nervous system and neuroinflammation. *Molecular Biology*. 2019; 53(5): 790–798 (In Russian). <https://doi.org/10.1134/S0026898419050057>. PMID: 316614782
 14. Zheng R.Z., Lee K.Y., Qi Z.X., et al. Neuroinflammation following traumatic brain injury: take it seriously or not. *Front Immunol*. 2022 Mar 22; 13: 855701. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.855701>. PMID: 35392083; PMCID: PMC8981520
 15. Saxena S., Kruys V., Vamecq J., Maze M. The role of microglia in perioperative neuroinflammation and neurocognitive disorders. *Front Aging Neurosci*. 2021 May 28; 13: 671499. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.671499>. PMID: 34122048; PMCID: PMC8193130
 16. Chen Z., Trapp B.D. Microglia and neuroprotection. *J Neurochem*. 2016 Jan; 136 Suppl 1:10–17. <https://doi.org/10.1111/jnc.13062>. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25693054
 17. Shabab T., Khanabdalil R., Moghadamtousi S.Z., et al. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int J Neurosci*. 2017 Jul; 127(7): 624–633. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27412492
 18. Hart C.G., Karimi-Abdolrezaee S. Recent insights on astrocyte mechanisms in CNS homeostasis, pathology, and repair. *J Neurosci Res*. 2021 Oct; 99(10): 2427–2462. <https://doi.org/10.1002/jnr.24922>. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34259342
 19. Yu G., Zhang Y., Ning B. Reactive astrocytes in central nervous system injury: subgroup and potential therapy. *Front Cell Neurosci*. 2021 Dec 23; 15: 792764. <https://doi.org/10.3389/fnecel.2021.792764>. PMID: 35002629; PMCID: PMC8733560
 20. Карчевская А.Е., Паюшина О.В., Шарова Е.В. и др. Нейровоспаление как процесс вторичного повреждения при черепно-мозговой травме. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023; 17(1): 55–68. <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.7> / Karchevskaya A.E., Payushina O.V., Sharova E.V., et al. Neuroinflammation as secondary damage in head injury. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 55–68 (In Russian). <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.7>
 21. Okada S., Hara M., Kobayakawa K., et al. Astrocyte reactivity and astrogliosis after spinal cord injury. *Neurosci Res*. 2018 Jan; 126: 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.10.004>. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29054466
 22. Lyman M., Lloyd D.G., Ji X., et al. Neuroinflammation: the role and consequences. *Neurosci Res*. 2014 Feb; 79: 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.10.004>. Epub 2013 Oct 19. PMID: 24144733
 23. DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016 Oct; 139 Suppl 2(Suppl 2): 136–153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>. Epub 2016 May 4. PMID: 26990767; PMCID: PMC5025335
 24. Зудова А.И., Сухоросова А.Г., Соломатина Л.В. Черепно-мозговая травма и нейровоспаление: обзор основных биомаркеров. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(5): 60–67. <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.5.8> / Zudova A.I., Sukhorosova A.G., Solomatina L.V. Traumatic brain injury and neuroinflammation: review of the main biomarkers. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(5): 60–67 (In Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.5.8>
 25. Manivannan S., Marei O., Elalfy O., Zaben M. Neurogenesis after traumatic brain injury – the complex role of HMGB1 and neuroinflammation. *Neuropharmacology*. 2021 Feb 1; 183: 108400. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108400>. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33189765
 26. Paudel Y.N., Angelopoulou E., Piperi C., et al. HMGB1-mediated neuroinflammatory responses in brain injuries: potential mechanisms and therapeutic opportunities. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 29; 21(13): 4609. <https://doi.org/10.3390/ijms21134609>. PMID: 32610502; PMCID: PMC7370155
 27. Erenler A.K., Baydin A. Interleukin-33 (IL-33) as a diagnostic and prognostic factor in traumatic brain injury. *Emerg Med Int*. 2020 Jan 10; 2020: 1832345. <https://doi.org/10.1155/2020/1832345>. PMID: 32399302; PMCID: PMC7199602
 28. Olde Heuvel F., Holl S., Chandrasekar A., et al. STAT6 mediates the effect of ethanol on neuroinflammatory response in TBI. *Brain Behav Immun*. 2019 Oct; 81: 228–246. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.019>. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31207335
 29. Nwachuku E.L., Puccio A.M., Adeboye A., et al. Time course of cerebrospinal fluid inflammatory biomarkers and relationship to 6-month neurologic outcome in adult severe traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Oct; 149: 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.06.009>. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27450760
 30. Sun Y., Bai L., Niu X., et al. Elevated serum levels of inflammation-related cytokines in mild traumatic brain injury are associated with cognitive performance. *Front Neurol*. 2019 Oct 23; 10: 1120. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01120>. PMID: 31708858; PMCID: PMC6819507
 31. Yu Z., Jiang N., Su W., Zhuo Y. Necroptosis: a novel pathway in neuroinflammation. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 12; 12: 701564. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.701564>. PMID: 34322024; PMCID: PMC8311004
 32. Daoud H., Alharfi I., Alhelali I., et al. Brain injury biomarkers as outcome predictors in pediatric severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2014 Jun; 20(3): 427–435. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9879-1>. PMID: 23943317
 33. Дюкарев В.В., Юдина С.М., Кравчук А.Д. Состояние факторов врожденного иммунитета у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (1): 70–76. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-1/08> / Dyukarev V.V., Yudina S.M., Kravchuk A.D. Condition of innate immunity factors in patients with severe traumatic brain injury. *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»* 2019; (1): 70–76 (In Russian). <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-1/08>
 34. Balanço B., Desmurs L., Grelier J., et al. DAMPs and RAGE pathophysiology at the acute phase of brain injury: an overview. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 28; 22(5): 2439. <https://doi.org/10.3390/ijms22052439>. PMID: 33670976; PMCID: PMC7957733
 35. Oris C., Kahouadji S., Durif J., et al. S100B, actor and biomarker of mild traumatic brain injury. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 1; 24(7): 6602. <https://doi.org/10.3390/ijms24076602>. PMID: 37047574; PMCID: PMC10095287

36. Golden N., Mahadewa T.G.B., Aryanti C., Widyadharma I.P.E. S100B serum level as a mortality predictor for traumatic brain injury: a meta-analysis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Nov 15; 6(11): 2239–2244. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.432>. PMID: 30559895; PMCID: PMC6290435
37. Ganeshalingham A., Beca J. Serum biomarkers in severe paediatric traumatic brain injury—a narrative review. *Transl Pediatr*. 2021 Oct; 10(10): 2720–2737. <https://doi.org/10.21037/tp-20-386>. PMID: 34765496; PMCID: PMC8578762
38. Park D.W., Park S.H., Hwang S.K. Serial measurement of S100B and NSE in pediatric traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst*. 2019 Feb; 35(2): 343–348. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3955-y>. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171330
39. Wang K.K., Yang Z., Zhu T., et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018 Feb; 18(2): 165–180. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1428089>. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29338452; PMCID: PMC6359936
40. Abdelhak A., Foschi M., Abu-Rumeileh S., et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. *Nat Rev Neurol*. 2022 Mar; 18(3): 158–172. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00616-3>. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35115728
41. Frankel M., Fan L., Yeatts S.D., et al. Association of very early serum levels of S100B, glial fibrillary acidic protein, ubiquitin C-terminal hydrolase-L1, and spectrin breakdown product with outcome in ProTECT III. *J Neurotrauma*. 2019 Oct 15; 36(20): 2863–2871. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.5809>. Epub 2019 Jul 9. PMID: 30794101; PMCID: PMC6761588
42. Kim H.J., Tsao J.W., Stanfill A.G. The current state of biomarkers of mild traumatic brain injury. *JCI Insight*. 2018 Jan 11; 3(1): e97105. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.97105>. PMID: 29321373; PMCID: PMC5821170
43. Bazarian J.J., Biberthaler P., Welch R.D., et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2018 Sep; 17(9): 782–789. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30231-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30231-X). Epub 2018 Jul 24. PMID: 30054151
44. Korley F.K., Jain S., Sun X., et al. Prognostic value of day-of-injury plasma GFAP and UCH-L1 concentrations for predicting functional recovery after traumatic brain injury in patients from the US TRACK-TBI cohort: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2022 Sep; 21(9): 803–813. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00256-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00256-3). PMID: 35963263; PMCID: PMC9462598
45. DeGiosio R.A., Grubisha M.J., MacDonald M.L., et al. More than a marker: potential pathogenic functions of MAP2. *Front Mol Neurosci*. 2022 Sep 16; 15: 974890. <https://doi.org/10.3389/fn-mol.2022.974890>. PMID: 36187553; PMCID: PMC9525131
46. Papa L., Robicsek S.A., Brophy G.M. et al. Temporal profile of Microtubule-Associated Protein 2: a novel indicator of diffuse brain injury severity and early mortality after brain trauma. *J Neurotrauma*. 2018 Jan 1; 35(1): 32–40. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.4994>. Epub 2017 Nov 3. PMID: 28895474; PMCID: PMC5757083
47. Mondello S., Hayes R.L. Biomarkers. *Handb Clin Neurol*. Elsevier, 2015; 127: 245–265. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52892-6.00016-7>. PMID: 25702221
48. Anderson T. N., Hwang J., Munar M., et al. Blood-based biomarkers for prediction of intracranial hemorrhage and outcome in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Jul; 89(1): 80–86. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002706>. PMID: 32251265; PMCID: PMC7311234
49. Lima Giacobbo B., Doorduyn J., Klein H.C., et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in brain disorders: focus on neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2019 May; 56(5): 3295–3312. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30117106; PMCID: PMC6476855
50. Острова И.В., Голубева Н.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор). *Общая реаниматология*. 2019; 15(1): 70–86. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-1-70-86> / Ostrova I.V., Golubeva N.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M. Prognostic value and therapeutic potential of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in brain injuries (review). *General Reanimatology*. 2019; 15(1): 70–86 (In Russian). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-1-70-86>
51. Stukas S., Higgins V., Frndova H., et al. Characterisation of serum total tau following paediatric traumatic brain injury: a case-control study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Aug; 3(8): 558–567. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30194-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30194-4). Epub 2019 Jun 21. PMID: 31231066
52. Chen S., Shi Q., Zheng S., et al. Role of α -II-spectrin breakdown products in the prediction of the severity and clinical outcome of acute traumatic brain injury. *Exp Ther Med*. 2016 May; 11(5): 2049–2053. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3153>. Epub 2016 Mar 11. PMID: 27168849; PMCID: PMC4840563
53. Siman R., Cui H., Wewerka S.S., et al. Serum SNTF, a surrogate marker of axonal injury, is prognostic for lasting brain dysfunction in mild TBI treated in the emergency department. *Front Neurol*. 2020 Apr 8; 11: 249. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00249>. PMID: 32322237; PMCID: PMC7156622
54. Ковтун Н.А., Савельева М.И., Трофименко А.В. и др. Оценка потенциальных биомаркеров клеточного повреждения мозга при легких черепно-мозговых травмах. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; (4): 34–46. <https://doi.org/10.26269/00k8-t921> / Kovtun N.A., Savelyeva M.I., Trofimenko A.V., et al. Effectiveness of potential biomarkers of cellular brain damage in mild traumatic brain injuries. *Kremlin Medicine Journal*. 2020; (4): 34–46 (In Russian). <https://doi.org/10.26269/00k8-t921>
55. Brett B.L., Gardner R.C., Godbout J., et al. Traumatic brain injury and risk of neurodegenerative disorder. *Biol Psychiatry*. 2022 Mar 1; 91(5): 498–507. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.025>. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34364650; PMCID: PMC8636548
56. Ramos-Cejudo J., Wisniewski T., Marmar C., et al. Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: the cerebrovascular link. *EBioMedicine*. 2018 Feb; 28: 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.021>. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29396300; PMCID: PMC5855563
57. Белозор О.С., Шуваев А.Н., Фришлер Я.В., Шуваев А.Н. Антагонисты NMDA рецепторов как потенциальные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний мозжечка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(2): 58–69. <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.7> / Belozor O.S., Shuvaev A.N., Fritsler Y.V., Shuvaev A.N. NMDA receptor antagonists as potential therapy in cerebellar degenerative disorders. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2022; 16(2): 58–69 (In Russian). <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.7>
58. Sorokina E.G., Semenova Z.B., Reutov V.P., et al. Brain biomarkers in children after mild and severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl*. 2021; 131: 103–107. https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7_22. PMID: 33839828
59. Nichols P., Urriola J., Miller S., et al. Blood-brain barrier dysfunction significantly correlates with serum matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) following traumatic brain injury. *Neuroimage Clin*. 2021; 31: 102741. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102741>. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34225019; PMCID: PMC8264212

60. Lima R., Simon D., Deivson W., et al. Prognostic utility of early plasma matrix metalloproteinases -2 and -9 concentrations after severe traumatic brain injury. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020 Jul-Sep; 32(3): 418–425. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200071>. PMID: 33053032; PMCID: PMC7595721
61. Minta K., Brinkmalm G., Al Nimer F., et al. Dynamics of cerebrospinal fluid levels of matrix metalloproteinases in human traumatic brain injury. *Sci Rep*. 2020 Oct 22; 10(1): 18075. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75233-z>. PMID: 33093584; PMCID: PMC7582923
62. Abdul-Muneer P.M., Chandra N., Haorah J. Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Mol Neurobiol*. 2015; 51(3): 966–979. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8752-3>. Epub 2014 May 28. PMID: 24865512; PMCID: PMC9420084
63. Gu M., Mei X.-L., Zhao Y.-N. Sepsis and cerebral dysfunction: BBB damage, neuroinflammation, oxidative stress, apoptosis and autophagy as key mediators and the potential therapeutic approaches. *Neurotox Res*. 2021 Apr; 39(2): 489–503. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00270-5>. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32876918
64. Hosseini Shirazi S.M., Parsian Z., Ebrahimi Bakhtavar H., Rahmani F. NT pro BNP: a factor to predict the outcome of head trauma patients. *Trauma Monthly*. 2022; 27(3): 479–484. <https://doi.org/10.30491/tm.2022.215817.1059>
65. Vink R., Gabriellian L., Thornton E. The role of substance P in secondary pathophysiology after traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2017 Jun 28; 8: 304. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00304>. PMID: 28701994; PMCID: PMC5487380
66. Xu L.B., Yue J.K., Korley F., et al. High-sensitivity C-Reactive Protein is a prognostic biomarker of six-month disability after traumatic brain injury: results from the TRACK-TBI study. *J Neurotrauma*. 2021 Apr 1; 38(7): 918–927. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7177>. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33161875; PMCID: PMC7987360
67. Carabias C.S., Gomez P.A., Panero I., et al. Chitinase-3-Like Protein 1, Serum Amyloid A1, C-Reactive Protein, and Procalcitonin are promising biomarkers for intracranial severity assessment of traumatic brain injury: relationship with Glasgow Coma Scale and computed tomography volumetry. *World Neurosurg*. 2020 Feb; 134: e120–e143. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.09.143>. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31606503
68. Kim H.J., Tsao J.W., Stanfill A.G. The current state of biomarkers of mild traumatic brain injury. *JCI Insight*. 2018 Jan 11; 3(1): e97105. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.97105>. PMID: 29321373; PMCID: PMC5821170
69. Maiti T.K., Konar S., Bir S., et al. Role of apolipoprotein E polymorphism as a prognostic marker in traumatic brain injury and neurodegenerative disease: a critical review. *Neurosurg Focus*. 2015 Nov; 39(5): E3. <https://doi.org/10.3171/2015.8.FOCUS15329>. PMID: 26646927
70. Geraghty J.R., Davis J.L., Testai F.D. Neuroinflammation and microvascular dysfunction after experimental subarachnoid hemorrhage: emerging components of early brain injury related to outcome. *Neurocrit Care*. 2019 Oct; 31(2): 373–389. <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00710-x>. PMID: 31012056; PMCID: PMC6759381
71. Venediktov A.A., Bushueva O.Y., Kudryavtseva V.A., et al. Closest horizons of Hsp70 engagement to manage neurodegeneration. *Front Mol Neurosci*. 2023 Sep 19; 16: 1230436. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1230436>. PMID: 37795273; PMCID: PMC10546621
72. Hagymasi A.T., Dempsey J.P., Srivastava P.K. Heat-Shock proteins. *Curr Protoc*. 2022 Nov; 2(11): 592. <https://doi.org/10.1002/cpz1.592>. PMID: 36367390
73. Li X., Pierre K., Yang Z., et al. Blood-based brain and global biomarker changes after combined hypoxemia and hemorrhagic shock in a rat model of penetrating ballistic-like brain injury. *Neurotrauma Rep*. 2021 Aug 12; 2(1): 370–380. <https://doi.org/10.1089/neur.2021.0006>. PMID: 34901937; PMCID: PMC8655796
74. Lechner P., Buck D., Sick L., et al. Serum heat shock protein 70 levels as a biomarker for inflammatory processes in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018 May 2; 4(2): 2055217318767192. <https://doi.org/10.1177/2055217318767192>. PMID: 29780609; PMCID: PMC5954314
75. Tomasik J., Rahmoune H., Guest P.C., Bahn S. Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016 Sep; 176(1): 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.025>. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25124519
76. Hartwig F.P., Borges M.C., Horta B.L., et al. Inflammatory biomarkers and risk of schizophrenia: a 2-sample Mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry*. 2017 Dec 1; 74(12): 1226–1233. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3191>. PMID: 29094161; PMCID: PMC6583386
77. Herron J.W., Nerurkar L., Cavanagh J. Neuroimmune biomarkers in mental illness. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018; 40: 45–78. https://doi.org/10.1007/7854_2018_45. PMID: 29626340
78. Кудрявцева В.А., Кузьмин Е.А., Моисеева А.В. и др. Молекулярные и морфологические маркеры гибели нейронов при острых нарушениях мозгового кровообращения. *Сеченовский вестник*. 2022; 13(4): 18–32. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.18-32> / Kudryavtseva V.A., Kuzmin E.A., Moiseeva A.V., et al. Molecular and morphological markers of neuronal death in acute cerebrovascular accidents. *Sechenov Medical Journal*. 2022; 13(4): 18–32 (In Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.18-32>
79. Uddin M.S., Kabir M.T., Mamun A.A., et al. Pharmacological approaches to mitigate neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jul; 84: 106479. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106479>. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32353686
80. Dhapola R., Hota S.S., Sarma P., et al. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*. 2021 Dec; 29(6): 1669–1681. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00889-6>. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34813026; PMCID: PMC8608577
81. Altuna-Azkargorta M., Mendiatoroz-Iriarte M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Nov-Dec; 36(9): 704–710. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.03.006>. Epub 2020 Feb 19. PMID: 34752348
82. Graff-Radford J., Yong K.X.X., Apostolova L.G., et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol*. 2021 Mar; 20(3): 222–234. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30440-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30440-3). PMID: 33609479; PMCID: PMC8056394
83. Azzolini F., Gilio L., Pavone L., et al. Neuroinflammation is associated with GFAP and sTREM2 levels in multiple sclerosis. *Biomolecules*. 2022 Jan 27; 12(2): 222. <https://doi.org/10.3390/biom12020222>. PMID: 35204724; PMCID: PMC8961656
84. Yang J., Hamade M., Wu Q., et al. Current and future biomarkers in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 May 24; 23(11): 5877. <https://doi.org/10.3390/ijms23115877>. PMID: 35682558; PMCID: PMC9180348

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кузьмин Егор Александрович, стажер-исследователь кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4098-1125>

Шамитько Зоя Вадимовна, студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9779-3400>

Пьявченко Геннадий Александрович✉, канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Венедиктов Артем Андреевич, ассистент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5604-0461>

Иванова Марина Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8215-4609>

Кузнецов Сергей Львович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

Egor A. Kuzmin, research intern, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4098-1125>

Zoia V. Shamitko, student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9779-3400>

Gennadii A. Piavchenko✉, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Artem A. Venediktov, Assistant Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5604-0461>

Marina Yu. Ivanova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8215-4609>

Sergey L. Kuznetsov, Corresponding Member of the RAS, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Особенности изменения концентрации сывороточных маркеров воспаления и окислительного стресса при моделировании спинальной травмы различного генеза

Д.И. Поздняков^{1,2,✉}, В.В. Козлова^{1,2}, В.Ф. Репс^{1,2}

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
пр. Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Россия

²Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии – филиал ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии ФМБА России»
пр. Кирова, д. 30, г. Пятигорск, 357501, Россия

СЕЧЕНОВСКИЙ
ВЕСТНИК
ГРАФИЧЕСКИЙ АБСТРАКТ



Особенности изменения концентрации сывороточных маркеров воспаления и окислительного стресса при моделировании спинальной травмы различного генеза

Выводы

Все варианты моделирования травмы спинного мозга у крыс приводят к эквивалентной активации окислительного стресса; воспаление более выражено при компрессионной травме и гемисекции позвоночника



Материалы и методы

Крысы-самцы Wistar, возраст 6 мес.
Локализация воздействия: Т10 сегмент спинного мозга



Интактный контроль
(n=6)



Контузионная травма
(n=18)*



Механическая ламинэктомия
(n=6)



Пневмоконтузия
(n=6)



Компрессионная травма
(n=6)



Гемисекция
(n=6)

*Легкая L200 – 1,12 Н/см², умеренная L300 – 1,68 Н/см² и L350 – 1,96 Н/см² (по 6 крыс в каждой подгруппе)

Исходы

Маркеры воспаления, %

Фактор некроза опухоли-α	100	231	247	252	335	329
Интерлейкин 6	100	161	149	154	163	190
Альбумин	100	76	76	64	74	58

Маркеры окислительного стресса, %



Реагирующие с тиобарбитуровой кислотой активные продукты	100	205	216	236	203	210
Супероксиддисмутаза	100	71	74	73	71	68

Поздняков Д.И., Козлова В.В., Репс В.Ф. Особенности изменения концентрации сывороточных маркеров воспаления и окислительного стресса при моделировании спинальной травмы различного генеза. Сеченовский вестник. 2024; 15(1): 36–46. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.1.36-46>

Аннотация

Цель исследования. В условиях экспериментальной травмы спинного мозга (ТСМ) различного генеза оценить изменение концентрации молекул-маркеров нейродеструктивного процесса.

Материалы и методы. ТСМ моделировали у шестимесячных крыс-самцов Wistar путем воздействия на позвонок Т10: углекислого газа под давлением 2 Н/см² (пневмоконтузия); свободнопадающего груза трех весов: 1,12, 1,68, 1,96 Н/см² (контузионная травма); сжатия щипцами (компрессионная травма); частичной гемисекции спинного мозга; механической ламинэктомии с использованием механического бура. В каждой

группе, в том числе контрольной, было по 6 крыс. На 28-е сутки после однократного нанесения ТСМ у крыс в сыворотке крови оценивали концентрацию: фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкина 6 (ИЛ-6), альбумина, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой активных продуктов (ТБК-АП) и активность супероксиддисмутазы (СОД).

Результаты. При моделировании ТСМ различного генеза у крыс отмечается повышение концентрации в сыворотке крови ФНО-α (от 115,5% ($p < 0,05$) при легкой контузии до 234,5% ($p < 0,05$) при компрессионной травме в сравнении с интактным контролем) и ИЛ-6 (от 49,2% ($p < 0,05$) при механической ламинэктомии до 89,8% ($p < 0,05$) при гемисекции в сравнении с интактным контролем), что может свидетельствовать об активации реакций воспаления. Концентрация альбумина в сыворотке крови крыс с ТСМ была ниже, чем у интактных животных, особенно в группе гемисекции – на 41,9% ($p < 0,05$). Также было установлено, что у животных с ТСМ наблюдается увеличение концентрации ТБК-АП (на 103,2% ($p < 0,05$) при легкой контузии и компрессии до 135,5% ($p < 0,05$) при пневмоконтузии) при снижении активности СОД (от 26,3% ($p < 0,05$) при ламинэктомии до 31,7% ($p < 0,05$) при гемисекции). При этом травмы, вызванные компрессией позвоночника и гемисекцией, приводили к более выраженной активации воспалительного процесса, о чем свидетельствует повышенное по сравнению с остальными вариантами моделирования ТСМ содержание ФНО-α.

Заключение. Все варианты моделирования ТСМ привели к эквивалентной активации окислительного стресса, тогда как воспаление более выражено при воспроизведении компрессионной травмы и травмы, вызванной гемисекцией спинного мозга.

Ключевые слова: реабилитация; фактор некроза опухоли-α; интерлейкин 6; супероксиддисмутаза; травма спины

Рубрики MeSH:

МОЗГА СПИННОГО ТРАВМЫ – ДИАГНОСТИКА

МОЗГА СПИННОГО ТРАВМЫ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

БИОМАРКЕРЫ – КРОВЬ

Для цитирования: Поздняков Д.И., Козлова В.В., Репс В.Ф. Особенности изменения концентрации сывороточных маркеров воспаления и окислительного стресса при моделировании спинальной травмы различного генеза. Сеченовский вестник. 2024; 15(1): 36–46. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.1.36-46>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Поздняков Дмитрий Игоревич, канд. фарм. наук, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник Пятигорского государственного научно-исследовательского института курортологии – филиала ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии ФМБА России».

Адрес: пр. Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Россия

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Соответствие принципам этики. Исследование проведено с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей. Все манипуляции с животными проведены в соответствии с разрешением Локального этического комитета Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 15-11.04.2023).

Доступ к данным исследования. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у авторов по обоснованному запросу.

Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала – сертифицированным специалистом по биостатистике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 15.12.2023

Принята: 08.02.2024

Дата печати: 29.03.2024

Serum markers of neuroinflammation and oxidative stress in modeling spinal injury of various genesis

Dmitry I. Pozdnyakov^{1,2,✉}, Viktoriya V. Kozlova^{1,2}, Valentina F. Reps^{1,2}

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute

Kalinin Ave., 11, Pyatigorsk, 357532, Russia

²Pyatigorsk State Research Institute of Balneology, branch of the Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

Kirov Ave., 30, Pyatigorsk, 357501, Russia

Abstract

Aim. To evaluate changes in the concentration of molecules that mark the neurodegenerative process, experimental spinal cord injuries (SCI) of various origins were studied.

Materials and methods. SCI was modeled in six-month-old male Wistar rats by exposing the T10 vertebra to: carbon dioxide under a pressure of 2 N/cm² (pneumocontusion); free-falling load of three weights of 1.12 N/cm², 1.68 N/cm², 1.96 N/cm² (contusion injury); compression with forceps (compression injury); partial hemisection of the spinal cord; mechanical laminectomy using a mechanical drill. There were 6 rats in each group, including the intact control group. On the 28th day after a single application of SCI in rats, the concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), albumin, thiobarbituric acid reactive substances (TBA-RS) and superoxide dismutase activity were assessed in the blood serum.

Results. When modeling SCI of various origins in rats, the serum concentration of TNF- α increased (from 115.5% ($p < 0.05$) in mild contusion to 234.5% ($p < 0.05$) in compression trauma compared to intact control) as well as IL-6 (from 49.2% ($p < 0.05$) in mechanical laminectomy to 89.8% ($p < 0.05$) in hemisection compared with intact control), suggesting activation of inflammatory reactions. The concentration of albumin in the blood serum of rats with SCI was lower than that of intact animals, especially in the hemisection group – by 41.9% ($p < 0.05$). Animals with SCI had an increase in TBA-RS concentration ranging from 103.2% ($p < 0.05$) in mild contusion and compression to 135.5% ($p < 0.05$) in pneumocontusion, and a decrease in superoxide dismutase activity ranging from 26.3% ($p < 0.05$) in laminectomy to 31.7% ($p < 0.05$) in hemisection. At the same time, injuries caused by spinal compression and hemisection led to a more pronounced activation of the inflammatory process, as evidenced by the increased TNF- α content compared to other variants of SCI modeling.

Conclusion. All SCI simulations resulted in equivalent activation of oxidative stress, while inflammation is more pronounced when reproducing compression injury and injury caused by spinal hemisection.

Keywords: rehabilitation; tumor necrosis factor- α ; interleukin 6; superoxide dismutase; spinal trauma

MeSH terms:

SPINAL CORD INJURIES – DIAGNOSIS

SPINAL CORD INJURIES – PHYSIOPATHOLOGY

OXIDATIVE STRESS

BIOMARKERS – BLOOD

For citation: Pozdnyakov D.I., Kozlova V.V., Reps V.F. Serum markers of neuroinflammation and oxidative stress in modeling spinal injury of various genesis. Sechenov Medical Journal. 2024;15(1):36–46. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.1.36-46>

CONTACT INFORMATION:

Dmitry I. Pozdnyakov, Cand. of Sci. (Pharm.), Head of the Department of Pharmacology with the course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute; Leading Researcher, Pyatigorsk State Research Institute of Balneology, branch of the Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Address: 11, Kalinina Ave., Pyatigorsk, 357532, Russia

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Ethics statements. The study complies with the standards of the EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. All manipulations with animals were approved by the Local Bioethics Committee of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, No. 15 of 11.04.2023.

Data availability. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors on reasonable request. Data and statistical methods used in the article were examined by a professional biostatistician on the Sechenov Medical Journal editorial staff.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship (own resources).

Received: 15.12.2023

Accepted: 08.02.2024

Date of publication: 29.03.2024

Список сокращений:

АФК – активные формы кислорода

ИЛ-6 – интерлейкин 6

Н/см² – ньютон на квадратный сантиметр

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК-АП – активные продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой

ТСМ – травма спинного мозга

ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа

Одной из наиболее острых и социально значимых задач современной реабилитационной медицины остается функциональное восстановление структурных дефектов спинного мозга различного генеза [1, 2]. Согласно данным W. Ding и соавт. [3] заболеваемость и бремя травм спинного мозга (ТСМ) увеличились за последние 30 лет; в 2019 г. во всем мире частота ТСМ составила 900 000, распространенность – 20 600 000, общее число лет, прожитых с инвалидностью, оценено в 6,2 года. Мужчины и пожилые люди подвержены ТСМ в большей степени, чем женщины и молодые люди [3].

В экспериментальных моделях установлено, что повреждение спинного мозга после травматического воздействия развивается не только в эпицентре травмы, но и в удаленных участках спинного мозга, что может затруднять последующую реабилитацию [4]. ТСМ подвержены лица трудоспособного возраста, у более чем 50% пациентов не происходит восстановления функции спинного мозга после травматического воздействия, что влечет за собой необходимость ежедневного ухода за ними. Подобные травмы представляют значимую медико-социальную проблему [5]. На сегодня постоянно принимаются попытки разработать эффективные методы лечения и реабилитации пациентов с ТСМ [2, 5].

Современные подходы к терапии ТСМ сосредоточены прежде всего на восстановлении двигательной функции и мало касаются целенаправленной коррекции инволюционных процессов, происходящих в нейронах спинного мозга [6]. Во многом это связано с патофизиологической гетерогенностью ТСМ, особенностями вторичного повреждения спинного мозга после действия травмирующего фактора и ограниченным количеством биохимических маркеров ТСМ, используемых на доклиническом этапе изучения эффективности тестируемого подхода к лечению и/или реабилитации таких пациентов [7].

Патогенез ТСМ опосредуется первичными и вторичными механизмами повреждения. Так, первичное повреждение связано с действием травмирующего фактора, в результате чего наблюдается смещение позвонков или переломы, а также разрушение паренхимы нервов, нарушение аксональной сети, кровоизлияние и разрыв глиальной мембраны [8]. Фаза вторичного повреждения отражает многообразие патологических процессов, вызванных первичным повреждением, и длится несколько недель. На данном этапе ТСМ отмечаются следующие клеточные реакции: активация апоптоза, эксайтотоксичность, нарушение ионной регуляции, повышение продукции цитокинов и окислительный стресс, лежащие в основе тканевых изменений (ишемия, повреждение сосудов, отек). Следует отметить, что процессы первичного и вторичного повреждений не являются изолированными, они протекают практически одновременно и имеют множество точек соприкосновения. Например, разрыв сосудов вызывает кровоизлияние с последующей инфильтрацией моноцитов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов и макрофагов в ткани позвоночника, что сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1α, интерлейкина 1β, интерлейкина 6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), которые вызывают нейровоспаление [9]. Изменение биомаркеров воспалительной реакции при ТСМ было изучено в некоторых работах.

D. Sabirov и соавт. оценивали изменение цитокинового профиля в сыворотке крови и спинном мозге животных с ТСМ и показали, что после ее моделирования высокие уровни цитокинов (CCL26, интерферон-γ, ИЛ-6) обнаруживаются как в ткани спинного мозга, так и в сыворотке крови, что свидетельствует о развитии системной воспалительной реакции. Стоит отметить, что данное исследование выполнено на одной модели ТСМ – контузионной [10]. Также повышенные уровни цитокинов в крови

были обнаружены у пациентов с острой и подострой ТСМ [11]. Вышеперечисленное делает цитокины ценным прогностическим инструментом при проведении не только доклинических, но и клинических исследований [12].

Кроме того, В. Tong и соавт. установили, что одним из достоверных сывороточных маркеров, коррелировавшим с тяжестью течения ТСМ, является альбумин [13]. При ретроспективном анализе данных 591 пациента с ТСМ было показано, что сывороточный альбумин в значительной степени коррелировал с неврологическими исходами. Так, во временном отрезке 52 недели высокие концентрации сывороточного альбумина были сопряжены с высоким показателем двигательной активности нижних конечностей и достижением «выраженного неврологического восстановления» [13]. Также стоит отметить, что изменение концентрации сывороточного альбумина может являться маркером интенсивности воспалительного процесса, что отражено в работе А. Sheinenzon и соавт. [14].

В результате первичного и вторичного повреждения спинного мозга отмечается развитие не только нейровоспаления, но и других патофизиологических реакций. Первичным триггером окислительного стресса при ТСМ является увеличение концентрации Ca^{2+} , который ингибирует митохондриальное дыхание, вызывает истощение энергии и нарушает ионный гомеостаз. Изменение функции Na^+/K^+ аденозинтрифосфатазы (АТФазы) повышает деполаризацию аксональных мембран и приводит к избыточному притоку Na^+ в аксоны. Эта ионная дисрегуляция вызывает набухание, аксональный ацидоз, активацию фосфолипаз и повышенную генерацию активных форм кислорода (АФК) [15].

Высокие уровни АФК и активных форм азота запускают патологические реакции, включая перекисное окисление липидов. Оно протекает в три этапа:

- АФК реагируют с компонентом мембраны, содержащим полиненасыщенные жирные кислоты, акцептируя электрон. Этот электрон связывается с молекулами липидов и генерирует их активные формы;
- активируемые формы липидов запускают реакции с участием свободных радикалов, в результате чего генерируется еще большее количество АФК;
- продуцируются активные формы других молекул, включая 4-гидроксинафтален и 2-пропенал, оказывающие цитотоксическое действие [16].

Поскольку свободные радикалы недолговечны и трудно оценить их содержание, измеряют концентрацию конечного продукта окисления липидов и белков в реакции с тиобарбитуровой кислотой (их называют ТБК-продуктами) – например, малонового диальдегида. Также важно оценить активность эндогенной антиоксидантной защиты, действие которой направлено на уменьшение цитотоксичности АФК.

Антиперекисная защита клетки представлена антиоксидантными ферментами и эндогенными скэвенджерами радикалов, которые демонстрируют разную активность детоксикации АФК. Наиболее выраженным потенциалом обладают антиоксидантные ферменты, например супероксиддисмутаза (СОД).

Таким образом, оценка изменения концентрации биомаркеров воспаления и окислительного стресса при ТСМ позволит в значительной степени спрогнозировать течение заболевания и его клинический исход. При этом особое значение приобретает изучение параметров, характеризующих ход воспалительных реакций и окислительного стресса как одних из основных патогенетических путей ТСМ.

Цель исследования: в условиях экспериментальной ТСМ различного генеза: контузионной, компрессионной, вызванной механической ламинэктомией и гемисекцией спинного мозга у крыс в сопоставимых условиях оценить изменение концентрации биомаркеров воспаления и окислительного стресса в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 48 шестимесячных половозрелых крысах-самцах Wistar массой 240–260 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская область. На время исследования животные размещались в контролируемых условиях вивария при температуре окружающего воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, относительной влажности $60 \pm 5\%$ и естественной смене суточного цикла. Доступ крыс к полнорационному корму и воде не ограничивали.

ТСМ моделировали у животных путем воздействия 7 различных травмирующих факторов на сегмент спинного мозга Т10, выделяемый пальпацией, анестезия осуществлялась хлоралгидратом (350 мг/кг, внутривенно).

Для моделирования контузионной травмы использовали свободнопадающий груз разного веса (легкой L200 – 1,12 ньютона на квадратный сантиметр (H/cm^2), умеренной L300 – 1,68 H/cm^2 и L350 – 1,96 H/cm^2) при помощи установки, состоящей из штатива с закрепленным на нем цилиндром фиксированного диаметра 3 см и фиксирующей подставкой под тело животного [17, 18].

Гемисекцию спинного мозга воспроизводили путем терминального смещения позвонков (перелома позвоночника). Позвонок Т10 смещался относительно Т9 и Т11 путем приложения внешней механической силы (щипцы с контролем приложения силы, «Force», КНР), до аудиовизуального подтверждения перелома [17].

Для моделирования пневмоконтузии использовали давление углекислого газа ($2 \text{ H}/\text{cm}^2$) при помощи баллона со сжатым воздухом, снабженным редуктором и соплом диаметром 7 мм [19].

Механическую ламинэктомию проводили при помощи механического бура, как описано V.S. Hari-krishnan и соавт. [20]. Животным делали надрез кожи длиной около 2,5 см, осторожно отделяли паравerteбральную мускулатуру. Остистый отросток позвонка удаляли. Буром Marathon («Marathon», Корея) с обеих сторон просверливали дорсальную пластинку, после чего на спинной мозг воздействовали актуатором с пружинной регулировкой приложенной силы 2 Н/см².

Компрессионную травму моделировали сжатием позвонка T10 (сила 2 Н/см²) зажимом кровоостанавливающим Surgicon instr. («Surgicon instr», Пакистан) [21].

Количество животных в каждой из 7 экспериментальных групп равнялось 6 ($n = 42$). Сравнение анализируемых показателей осуществляли с группой интактного контроля ($n = 6$). После моделирования ТСМ крыс помещали в индивидуальные клетки под согревающей лампой до пробуждения, наблюдение за ними в первые сутки осуществляли непрерывно. Корм и чистая водопроводная вода подавались *ad libitum* и контролировались ежедневно. В случае снижения потребления корма и воды крысой через 3–5 дней после ТСМ ей вводили раствор Рингера (1 мл/100 г подкожно). С целью предотвращения задержки мочи и облегчения процесса мочеиспускания мочевого пузырь дважды в день вручную массировали, для чего осторожно пальпировали живот, определяли местонахождение мочевого пузыря, затем легко надавливали на него по направлению «сверху вниз», пока мочевого пузыря не опорожнялся. Гематурии в ходе эксперимента не зафиксировано, в связи с чем антибиотикотерапию не проводили.

ТСМ воспроизводили однократно. Время экспозиции до забора биоматериала составило 28 дней, что отражает наиболее выраженные изменения, опосредованные M1 фенотипом макрофагов, протекающие в условиях хронического воспаления после перенесенной травмы, как установлено К.А. Kigerl и соавт. [22].

По истечении указанного времени у наркотизированных хлоралгидратом (350 мг/кг, внутривенно) животных из брюшной части аорты осуществляли забор крови в вакуумные пробирки с этилендиаминтетраацетатом. Для забора крови вскрывали брюшную полость, отодвигали кишечник с содержимым, обнажая нижнюю полую вену и брюшную часть аорты, которые отделяли от прилегающих тканей, в аорту вводили шприц объем 5 мл с иглой 22 G («SF Medical», КНР), предварительно промытый этилендиаминтетраацетатом и отбирали кровь в объеме 3,0 мл. Далее животных выводили из эксперимента путем цервикальной дислокации.

Цельную кровь центрифугировали в режиме 1000 g 15 минут с последующим получением сыворотки и определением концентрации маркеров, характеризующих интенсивность реакций воспаления:

ФНО- α , ИЛ-6, альбумин, а также маркеров окислительного стресса: СОД, активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП).

Концентрацию ФНО- α и ИЛ-6 оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием видоспецифичных наборов реактивов (CloudClone corp., США) согласно инструкции производителя. Аналитический сигнал регистрировали на микропланшетном ридере Infinite F50 (Tecan, Австрия). Содержание альбумина определяли с применением системы автоматического биохимического анализатора BS-380 (Mindray, КНР) и стандартного набора для оценки концентрации альбумина в сыворотке крови (DiaSys, Германия).

Концентрацию ТБК-АП оценивали в сыворотке спектрофотометрическим методом в реакции конденсации с 2-тиобарбитуровой кислотой, в ходе которой образующийся окрашенный комплекс имеет максимум поглощения при 532 нм. При этом окраска раствора пропорциональна концентрации ТБК-АП. Количество ТБК-АП рассчитывали по величине молярного коэффициента экстинкции малонового диальдегида ($1,56 \times 10^5$ лмоль⁻¹см⁻¹), полученные результаты выражали в мкмоль/мг белка. Содержание белка определяли по методу Бредфорда [23, 24].

Активность СОД оценивали ксантин-ксантиноксидазным методом, основанным на реакции дисмутации супероксидного радикала, образующегося в ходе окисления ксантина и восстановления 2-(4-йодофенил)-3-(4-нитрофенил)-5-фенилтетразолия хлорида. Среда инкубации содержала: ксантин 0,05 ммоль/л; 2-(4-йодофенил)-3-(4-нитрофенил)-5-фенилтетразолия хлорид 0,025 ммоль/л; этилендиаминтетраацетат 0,94 ммоль/л, ксантиноксидаза 80 ед/л, CAPS – 40 ммоль/л. Оптическую плотность смеси регистрировали при 505 нм. Активность СОД выражали в ед/л. Содержание белка определяли по методу Бредфорда [24, 25].

Статистический анализ

Полученные данные подвергались тесту на нормальность распределения согласно критерию Шапиро – Уилка. Для сравнения групповых средних применяли параметрические методы: ANOVA с апостериорным (*post hoc*) тестом Тьюки, критерий Даннета при сравнении каждой из экспериментальных групп с контрольной. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты экспериментов обрабатывались с помощью программы Statistica 13.0 (TIBCO, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При моделировании различных вариантов ТСМ по сравнению с интактным контролем отмечено статистически значимое повышение концентрации ФНО- α в сыворотке крови (рис. 1). При этом в случае контузионной травмы (L200; L350; L300) содержание

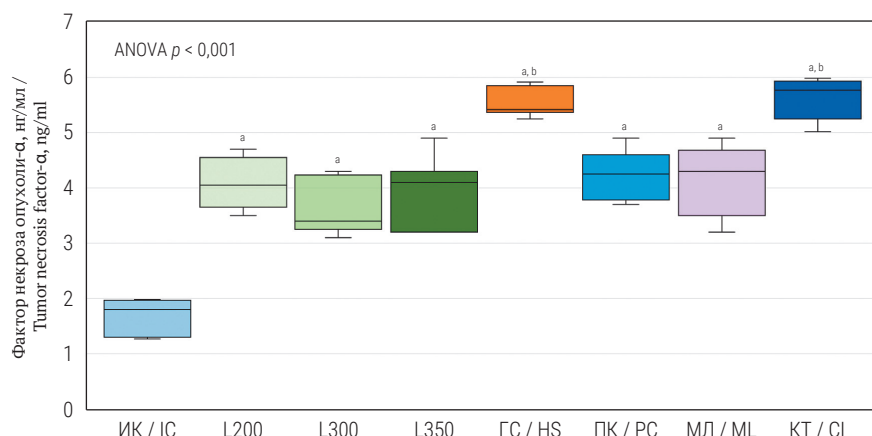


РИС. 1. Концентрация фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови через 28 дней после моделирования различных вариантов травмы спинного мозга.

FIG. 1. Concentration of tumor necrosis factor-α in blood serum 28 days after modeling various types of spinal cord injury.

Примечание: ^aКритерий Даннета: $p < 0,001$ при сравнении каждой из экспериментальных групп с интактным контролем.

^bКритерий Тьюки: $p < 0,001$ при попарном сравнении с L200, L300, L350, ПК, МЛ.

ИК – интактный контроль; L200 – легкая контузионная травма (1,12 Н/см²); L300 – умеренная контузионная травма (1,68 Н/см²); L350 – умеренная контузионная травма (1,96 Н/см²); ГС – гемисекция; ПК – пневмоконтузия; МЛ – механическая ламинэктомия; КТ – компрессионная травма.

Note: ^aDunnett's test $p < 0.001$ when comparing each of the experimental groups with the intact control.

^bTukey's test $p < 0.001$ for pairwise comparison with L200, L300, L350, PC, ML.

IC – intact control; L200 – mild contusion injury (1.12 N/cm²); L300 – moderate contusion injury (1.68 N/cm²); L350 – moderate contusion injury (1.96 N/cm²); HS – hemisection; PC – pneumocontusion; ML – mechanical laminectomy; CI – compression injury.

ФНО-α было выше такового у интактных животных на 142,9% ($p < 0,05$); 133,9% ($p < 0,05$); 115,5% ($p < 0,05$) соответственно. Пневмоконтузия и механическая ламинэктомия приводили к повышению концентрации ФНО-α по отношению к группе контроля на 151,8% ($p < 0,05$) и 147% ($p < 0,05$) соответственно. Наиболее выраженные изменения ФНО-α наблюдались в случае моделирования компрессионной травмы и гемисекции: содержание ФНО-α было выше в сравнении с интактным контролем на 234,5% ($p < 0,05$) и 229,2% ($p < 0,05$) соответственно. При воспроизведении компрессионной травмы и частичной гемисекции концентрация ФНО-α была статистически значимо выше, чем при других типах ТСМ.

Аналогично изменялась концентрация ИЛ-6. Так, при моделировании контузионной травмы (L200; L350; L300), пневмоконтузии, компрессионной травмы, механической ламинэктомии и частичной гемисекции содержание ИЛ-6 было статистически значимо выше ($p < 0,05$) показателей группы интактного контроля на 54,2; 72,9; 55,9; 54,2; 62,7; 49,2 и 89,8% соответственно.

Концентрация альбумина в сыворотке крови при моделировании ТСМ была ниже, чем у интактных животных: в группе контузионной травмы (L200; L350; L300) на 24,2% ($p < 0,05$); 23,5% ($p < 0,05$); 24,2% ($p < 0,05$) соответственно; пневмоконтузии на 36,3% ($p < 0,05$), компрессионной травмы на 25,8% ($p < 0,05$), механической ламинэктомии – 24,2% ($p < 0,05$) и частичной гемисекции – 41,9%

($p < 0,05$). В группе частичной гемисекции концентрация альбумина в сыворотке крови крыс была ниже, чем у животных, которым ТСМ моделировали путем контузии, компрессии и механической ламинэктомии ($p < 0,05$).

Нами продемонстрировано, что при моделировании различных вариантов ТСМ у крыс в сыворотке крови отмечается активация окислительного стресса (табл.). Выражается это в виде повышения концентрации ТБК-АП: при контузионной травме (L200; L350; L300) на 103,2% ($p < 0,05$); 106,5% ($p < 0,05$); 106,5% ($p < 0,05$) соответственно, при пневмоконтузии на 135,5% ($p < 0,05$), компрессионной травме на 103,2% ($p < 0,05$), механической ламинэктомии на 116,1% ($p < 0,05$) и частичной гемисекции на 109,7% ($p < 0,05$). В то время как активность СОД снижается: при контузионной травме (L200; L350; L300) на 30,9% ($p < 0,05$); 28,3% ($p < 0,05$); 28,6% ($p < 0,05$) соответственно; при пневмоконтузии на 26,9% ($p < 0,05$), компрессионной травме на 29% ($p < 0,05$), механической ламинэктомии на 26,3% ($p < 0,05$) и частичной гемисекции на 31,7% ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование ТСМ в условиях *in vivo* эксперимента представляет собой трудоемкий процесс, и зачастую перед исследователями встает выбор релевантной модели ТСМ и оцениваемых параметров, позволяющих с высоким уровнем достоверности определить тяжесть ТСМ и вероятный клинический исход.

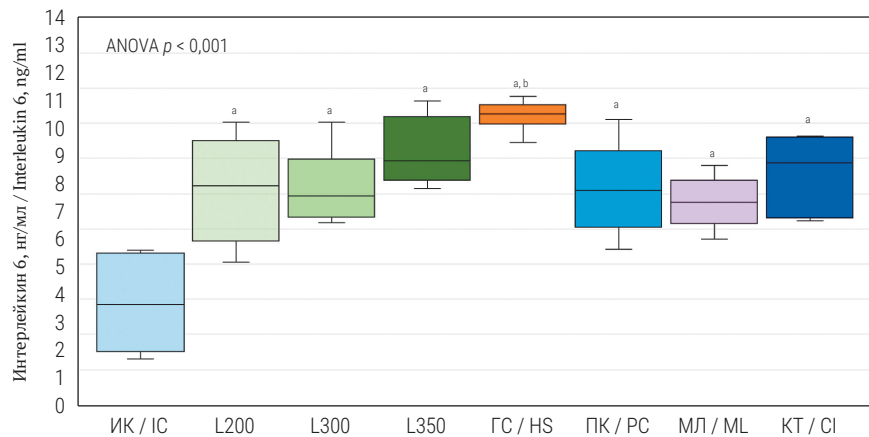


РИС. 2. Концентрация интерлейкина 6 в сыворотке крови через 28 дней после моделирования различных вариантов травмы спинного мозга.

FIG. 2. Concentration of interleukin 6 in blood serum 28 days after modeling various types of spinal cord injury.

Примечание: ^aКритерий Даннета: $p < 0,001$ при сравнении каждой из экспериментальных групп с интактным контролем.

^bКритерий Тьюки: $p < 0,05$ при попарном сравнении с L200, ПК, МЛ.

ИК – интактный контроль; L200 – легкая контузионная травма (1,12 Н/см²); L300 – умеренная контузионная травма (1,68 Н/см²); L350 – умеренная контузионная травма (1,96 Н/см²); ГС – гемисекция; ПК – пневмоконтузия; МЛ – механическая ламинэктомия; КТ – компрессионная травма.

Note: ^aDunnett's test $p < 0.001$ when comparing each of the experimental groups with the intact control.

^bTukey's test $p < 0.001$ for pairwise comparison with L200, PC, ML.

IC – intact control; L200 – mild contusion injury (1.12 N/cm²); L300 – moderate contusion injury (1.68 N/cm²); L350 – moderate contusion injury (1.96 N/cm²); HS – hemisection; PC – pneumocontusion; ML – mechanical laminectomy; CI – compression injury.

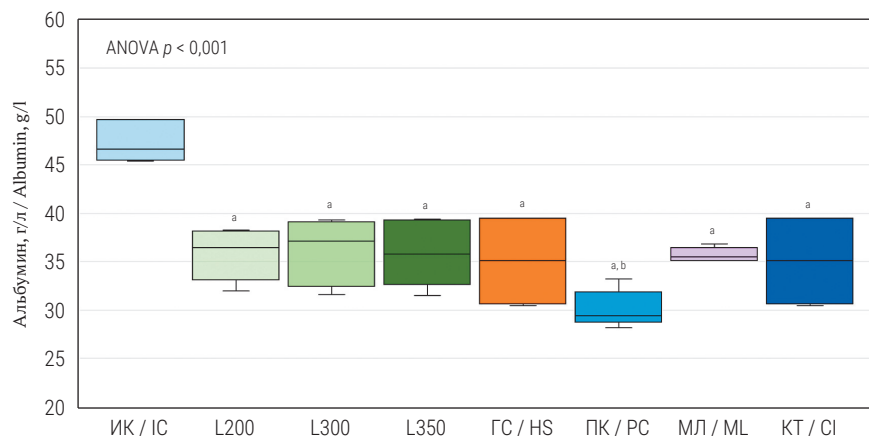


РИС. 3. Концентрация альбумина в сыворотке крови через 28 дней после моделирования различных вариантов травмы спинного мозга.

FIG. 3. Albumin concentration in blood serum 28 days after modeling various types of spinal cord injury.

Примечание: ^aКритерий Даннета: $p < 0,001$ при сравнении каждой из экспериментальных групп с интактным контролем.

^bКритерий Тьюки: $p < 0,001$ при попарном сравнении с L200, L300, L350, МЛ.

ИК – интактный контроль; L200 – легкая контузионная травма (1,12 Н/см²); L300 – умеренная контузионная травма (1,68 Н/см²); L350 – умеренная контузионная травма (1,96 Н/см²); ГС – гемисекция; ПК – пневмоконтузия; МЛ – механическая ламинэктомия; КТ – компрессионная травма.

Note: ^aDunnett's test $p < 0.001$ when comparing each of the experimental groups with the intact control.

^bTukey's test $p < 0.05$ for pairwise comparison with L200, L300, L350, ML.

IC – intact control; L200 – mild contusion injury (1.12 N/cm²); L300 – moderate contusion injury (1.68 N/cm²); L350 – moderate contusion injury (1.96 N/cm²); HS – hemisection; PC – pneumocontusion; ML – mechanical laminectomy; CI – compression injury.

Одним из основных критериев оценки адекватности модели является выявление морфологических изменений (регенерация аксонов, миелинизация, васкуляризация, плотность глиального рубца, воспалительная реакция) в зоне повреждения, а также прилежащих

проксимальных и дистальных областей с помощью гистологического изучения поперечных и сагиттальных срезов [3, 26]. Кроме того, на релевантность доклинической модели ТСМ может указывать изменение биомаркеров, например реакций воспаления и окислительного

Таблица. Концентрация про/антиоксидантов в сыворотке крови через 28 дней после моделировании различных вариантов травмы спинного мозга

Table. Concentration of pro/antioxidants in blood serum 28 days after modeling various types of spinal cord injury

Параметр / Parameter	Группа / Group							
	ИК / IC	L200	L300	L350	ГС / HS	ПК / PC	МЛ / ML	КТ / CI
ТБК-АП, мкмоль/мг белка / TBA-RS, μ M/mg of protein	3,1 $\pm$ 0,5	6,3 $\pm$ 1,9 ^a	6,4 $\pm$ 1,4 ^a	6,4 $\pm$ 1,4 ^a	6,5 $\pm$ 1,6 ^a	7,3 $\pm$ 1,3 ^a	6,7 $\pm$ 1,8 ^a	6,3 $\pm$ 1,3 ^a
СОД, Ед/мл / SOD, U/ml	109 $\pm$ 6,2	75,3 $\pm$ 3,4 ^a	77,8 $\pm$ 3,9 ^a	78,2 $\pm$ 3,6 ^a	74,5 $\pm$ 3,2 ^a	79,6 $\pm$ 4,3 ^a	80,3 $\pm$ 4,2 ^a	77,4 $\pm$ 5,4 ^a

Примечание: ^a Критерий Даннета: $p < 0,01$ при сравнении каждой из экспериментальных групп с интактным контролем. ИК – интактный контроль; L200 – легкая контузионная травма (1,12 Н/см²); L300 – умеренная контузионная травма (1,68 Н/см²); L350 – умеренная контузионная травма (1,96 Н/см²); ГС – гемисекция; ПК – пневмоконтузия; МЛ – механическая ламинэктомия; КТ – компрессионная травма; ТБК-АП – активные продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой; СОД – супероксиддисмутаза. Note: ^a Dunnett's test $p < 0.01$ when comparing each of the experimental groups with the intact control. IC – intact control; L200 – mild contusion injury (1.12 N/cm²); L300 – moderate contusion injury (1.68 N/cm²); L350 – moderate contusion injury (1.96 N/cm²); HS – hemisection; PC – pneumocontusion; ML – mechanical laminectomy; CI – compression injury; TBA-RS – thiobarbituric acid reactive substances; SOD – superoxide dismutase.

стресса, определяемых как в спинномозговой жидкости, так и в сыворотке крови [27].

Проведенное исследование показало, что из оцениваемых вариантов моделирования ТСМ, а именно контузионной травмы (сила воздействия 1,12; 1,68; 1,96 Н/см²); пневмоконтузионной травмы (сила воздействия 2 Н/см²), компрессионной травмы (сила воздействия 2 Н/см²), травм, вызванных механической ламинэктомией, а также гемисекцией спинного мозга, наиболее выраженные изменения концентрации сывороточных маркеров воспаления наблюдаются при моделировании травмы, вызванной механической ламинэктомией и гемисекцией спинного мозга, что выражалось в более высоких показателях содержания ФНО- α в сыворотке крови крыс. В то же время на фоне всех экспериментальных вариантов ТСМ данной работы отмечены сопоставимые изменения концентрации ИЛ-6, альбумина и маркеров окислительного стресса: активности СОД и содержания ТБК-АП. Подобные различия в изменении концентрации маркеров воспаления и окислительного стресса, вероятно, опосредуются тяжестью повреждения спинного мозга, что отмечает в своей работе Х. Ну и соавт. [28].

В то же время похожие результаты были получены М. Кауабазе и соавт., которые при изучении нейрорепроактивного действия обогащенного водородом физиологического раствора при ТСМ, вызванной ламинэктомией, продемонстрировали достоверное увеличение концентрации ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови участвовавших в эксперименте крыс [29]. В условиях ТСМ, вызванной гемисекцией спинного мозга,

исследовательская группа W.M. Kung и соавт. продемонстрировала повышение экспрессии мРНК ФНО- α у нелеченых животных [30]. Развитие окислительного стресса в условиях ТСМ также неоднократно изучалось и, по данным М. Ю и соавт., отмечается практически во всех патогенетических вариантах ТСМ, независимо от этиологии и степени тяжести [31].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Данная работа выполнена на крысах-самцах, в дальнейшем необходимо оценить возможные гендерные различия. В исследовании не представлены результаты гистологического анализа, в перспективе необходимо изучить интенсивность реакций воспаления и окислительного стресса в разрезе иммуногистохимического анализа, позволяющего оценить зависимость наблюдаемых изменений от типа активных иммунных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все использованные в данной работе экспериментальные модели ТСМ приводят к активации реакций воспаления и окислительного стресса. В случае анализа интенсивности липопероксидативных процессов изучаемые модели ТСМ демонстрируют сопоставимые данные. В то же время реакции воспаления были более выражены в случае моделирования компрессионной травмы и гемисекции, о чем свидетельствует повышенное содержание ФНО- α по сравнению с остальными вариантами травмы.

AUTHOR CONTRIBUTION

The concept of the study was developed by Dmitry I. Pozdnyakov, Viktoriya V. Kozlova, and Valentina F. Reps, who also participated in the experiment. The article was drafted by Dmitry I. Pozdnyakov and Valentina F. Reps. Statistical processing of the data was performed by Viktoriya V. Kozlova. All authors approved the final version of the article.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.И. Поздняков, В.В. Козлова, В.Ф. Репс разработали концепцию исследования, участвовали в проведении эксперимента. Д.И. Поздняков и В.Ф. Репс подготовили рукопись. В.В. Козлова провела статистическую обработку данных. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Eli I., Lerner D.P., Ghogawala Z. Acute traumatic spinal cord injury. *Neurol Clin.* 2021 May; 39(2): 471–488. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.02.004>. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33896529
- Leemhuis E., Favieri F., Forte G., Pazzaglia M. Integrated neuroregenerative techniques for plasticity of the injured spinal cord. *Biomedicines.* 2022 Oct 13; 10(10): 2563. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102563>. PMID: 36289825; PMCID: PMC9599452
- Ding W., Hu S., Wang P., et al. Spinal cord injury: the global incidence, prevalence, and disability from the Global Burden of Disease study 2019. *Spine (Phila Pa 1976).* 2022 Nov 1; 47(21): 1532–1540. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004417>. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35857624
- Гарифулин Р.Р., Измаилов А.А., Маркосян В.А. и др. Характеристика нейроглии в эпицентре и в удаленной от травмы области при контузионном повреждении спинного мозга у мини-свиньи. *Сеченовский вестник.* 2023; 14(3): 19–27. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.3.19-27> / Garifulin R.R., Izmailov A.A., Markosyan V.A., et al. Features of neuroglia at the epicenter of spinal cord contusion injury and at distant areas in mini-pigs. *Sechenov Medical Journal.* 2023; 14(3): 19–27 (In Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.3.19-27>
- Elliott C.S., Dallas K.B., Zlatev D., et al. Volitional voiding of the bladder after spinal cord injury: validation of bilateral lower extremity motor function as a key predictor. *J Urol.* 2018 Jul; 200(1): 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.064>. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29458066.
- Ramalho B.D.S., de Almeida F.M., Martinez A.M.B. Cell therapy and delivery strategies for spinal cord injury. *Histol Histopathol.* 2021 Sep; 36(9): 907–920. <https://doi.org/10.14670/HH-18-350>. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34109994
- Liu Y., Liu J., Liu B. Identification of Circular RNA expression profiles and their implication in spinal cord injury rats at the immediate phase. *J Mol Neurosci.* 2020 Nov; 70(11): 1894–1905. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01586-9>. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32524420
- Alizadeh A., Dyck S.M., Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms. *Front Neurol.* 2019 Mar 22; 10: 282. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00282>. PMID: 30967837; PMCID: PMC6439316
- Huang Z., Wang J., Li C., et al. Application of natural antioxidants from traditional Chinese medicine in the treatment of spinal cord injury. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 5; 13: 976757. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.976757>. PMID: 36278149; PMCID: PMC9579378
- Sabirov D., Ogurcov S., Shulman I., et al. Comparative analysis of cytokine profiles in cerebrospinal fluid and blood serum in patients with acute and subacute spinal cord injury. *Biomedicines.* 2023 Sep 26; 11(10): 2641. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102641>. PMID: 37893015; PMCID: PMC10604120
- Sabirov D., Ogurcov S., Baichurina I., et al. Molecular diagnostics in neurotrauma: Are there reliable biomarkers and effective methods for their detection? *Front Mol Biosci.* 2022 Sep 29; 9: 1017916. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1017916>. PMID: 36250009; PMCID: PMC9557129
- Anjum A., Yazid M.D., Fauzi Daud M., et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 13; 21(20): 7533. <https://doi.org/10.3390/ijms21207533>. PMID: 33066029; PMCID: PMC7589539
- Tong B., Jutzeler C.R., Cragg J.J., et al. Serum albumin predicts long-term neurological outcomes after acute spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair.* 2018 Jan; 32(1): 7–17. <https://doi.org/10.1177/1545968317746781>. Epub 2017 Dec 24. PMID: 29276840
- Sheinenzon A., Shehadeh M., Michelis R., et al. Serum albumin levels and inflammation. *Int J Biol Macromol.* 2021 Aug 1; 184: 857–862. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.06.140>. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34181998
- Jha R.M., Kochanek P.M., Simard J.M. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology.* 2019 Feb; 145 (Pt B): 230–246. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.08.004>. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30086289; PMCID: PMC6309515
- Zhang C., Zhai T., Zhu J., et al. Research progress of antioxidants in oxidative stress therapy after spinal cord injury. *Neurochem Res.* 2023 Dec; 48(12): 3473–3484. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03993-x>. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37526867
- Frantsuzov R., Mondal S., Walsh C.M., et al. A finite element model of contusion spinal cord injury in rodents. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2023 Jun; 142: 105856. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.105856>. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37087955
- Csomó K.B., Varga G., Belik A.A., et al. A minimally invasive, fast spinal cord lateral hemisection technique for modeling open spinal cord injuries in rats. *J Vis Exp.* 2022 Mar 23; (181). <https://doi.org/10.3791/63534>. PMID: 35404342
- Marcol W., Slusarczyk W., Gzik M., et al. Air gun impactor—a novel model of graded white matter spinal cord injury in rodents. *J. Reconstr. Microsurg.* 2012 Oct; 28(8): 561–568. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315779>. Epub 2012 Jun 18. PMID: 22711195
- Harikrishnan V.S., Krishnan L.K., Abelson K.S.P. A novel technique to develop thoracic spinal laminectomy and a methodology to assess the functionality and welfare of the contusion spinal cord injury (SCI) rat model. *PLoS One.* 2019 Jul 2; 14(7): e0219001. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219001>. PMID: 31265469; PMCID: PMC6605676
- Shen Y., Wang Y.P., Cheng X., et al. Autophagy regulation combined with stem cell therapy for treatment of spinal cord injury. *Neural Regen Res.* 2023 Aug; 18(8): 1629–1636. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.363189>. PMID: 36751772; PMCID: PMC10154487
- Kigerl K.A., Gensel J.C., Ankeny D.P., et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *J Neurosci.* 2009 Oct 28; 29(43): 13435–13444. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3257-09.2009>. PMID: 19864556; PMCID: PMC2788152
- Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem.* 2017 May 1; 524: 13–30. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.10.021>. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27789233
- Kielkopf C.L., Bauer W., Urbatsch I.L. Bradford assay for determining protein concentration. *Cold Spring Harb Protoc.* 2020 Apr 1; 2020(4): 102269. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot102269>. PMID: 32238597
- Gumral N., Aslankoc R., Senol N., Cankara F.N. Protective effect of alpha-lipoic acid against liver damage induced by cigarette smoke: an *in vivo* study. *Saudi J Med Med Sci.* 2021 May-Aug; 9(2): 145–151. https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_387_20. Epub 2021 Apr 29. PMID: 34084105; PMCID: PMC8152379

26. Doblado L.R., Martínez-Ramos C., Pradas M.M. Multimodular bio-inspired organized structures guiding long-distance axonal regeneration. *Biomedicines*. 2022 Sep 8; 10(9): 2228. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092228>. PMID: 36140328; PMCID: PMC9496454
27. Sun S., Li J., Wang S., et al. CHIT1-positive microglia drive motor neuron ageing in the primate spinal cord. *Nature*. 2023 Dec; 624(7992): 611–620. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06783-1>. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37907096
28. Hu X., Xu W., Ren Y., et al. Spinal cord injury: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Jun 26; 8(1): 245. Published 2023 Jun 26. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01477-6>. PMID: 37357239; PMCID: PMC10291001
29. Kayabaş M., Şahin L., Makav M., et al. Protective effect of hydrogen-rich saline on spinal cord damage in rats. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Apr 1; 16(4): 527. <https://doi.org/10.3390/ph16040527>. PMID: 37111284; PMCID: PMC10143771
30. Kung W.M., Chang C.J., Chen T.Y., Lin M.S. Cryogen spray cooling mitigates inflammation and injury-induced CISD2 decline in rat spinal cord hemisection model. *J Integr Neurosci*. 2020 Dec 30; 19(4): 619–628. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2020.04.255>. PMID: 33378836
31. Yu M., Wang Z., Wang D., et al. Oxidative stress following spinal cord injury: From molecular mechanisms to therapeutic targets. *J Neurosci Res*. 2023 Oct; 101(10): 1538–1554. <https://doi.org/10.1002/jnr.25221>. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37272728

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Поздняков Дмитрий Игоревич ✉ – канд. фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник Пятигорского государственного научно-исследовательского института курортологии – филиала ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии ФМБА России».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>

Козлова Виктория Вячеславовна – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующая экспериментальной лабораторией с виварием Пятигорского государственного научно-исследовательского института курортологии – филиала ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии ФМБА России».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-4040>

Репс Валентина Федоровна – д-р биол. наук, профессор кафедры терапевтических дисциплин Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник Пятигорского государственного научно-исследовательского института курортологии – филиала ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии ФМБА России».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4878-6797>

Dmitry I. Pozdnyakov ✉ – Cand. of Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with the course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute; Leading Researcher, Pyatigorsk State Research Institute of Balneology, branch of the Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>

Viktoriya V. Kozlova – Cand. of Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Pharmacology with the course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute; Head of the experimental laboratory with vivarium, Pyatigorsk State Research Institute of Balneology, branch of the Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-4040>

Valentina F. Reps – Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Department of Therapy, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute; Leading Researcher, Pyatigorsk State Research Institute of Balneology, branch of the Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4878-6797>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Patellar motion and dysfunction of its stabilizers in a biomechanical model of the knee joint

Alexandra S. Yurova^{1,✉}, Alexandra I. Tyagunova^{2,3}, Fedor B. Loginov², Yuri V. Vassilevski^{1,2,3}, Alexey V. Lychagin², Eugene B. Kalinsky², Elena V. Larina², Natalia V. Gorohova², Kirill A. Devyatyarov², Oleg N. Bogdanov², Ilya B. Kovalenko², Ksenia V. Chesnokova², Maxim A. Dergachev², Eugene Yu. Mychka², Oleg N. Kosukhin²

¹Marchuk Institute of Numerical Mathematics, Russian Academy of Sciences
8, Gubkin str., Moscow, 119333, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

³Sirius University
1, Olympic pr., Sochi, 354340, Russia

Abstract

Aim. To develop a biomechanical model of the knee joint, including a detailed representation of the patellofemoral segment for the normal anatomy of bones, joints, ligaments and muscles, and study patellar movement during passive knee flexion.

Materials and methods. The architecture of the biomechanical model was developed using an open source software system for biomechanical modeling OpenSim. Patellofemoral joint with 6 degrees of freedom, patellar stabilizers – medial patellofemoral ligament (MPFL), medial patellotibial ligament (MPTL), lateral retinaculum (LR), and patellar contact surfaces (facets) were included in the model. Gmsh and Paraview were used to generate the contact surfaces. Simulations of knee passive flexion with consistent patellar stabilizers exclusion were carried out to identify their influence on patellar movement.

Results. The presented biomechanical model provides a detailed analysis of the normal dynamics of the patella and the role of different anatomical structures in its functioning and can be used for further experiments investigating of the patellar movement. The experiment involving all ligaments is consistent with the physiological norm. Disabling MPTL has minimal effects on patellar tilt and translation, which aligns with its small size. In contrast, deactivating MPFL results in increased lateral tilt and translation of the patella. Additionally, deactivation of LR components 1 and 2 induces more medial tilt and translation. Deactivating LR components 3 and 4 leads to further lateral translation and slight additional medial tilt.

Conclusion. Computational results show that all ligaments contribute to the normal movement of the patella. These findings highlight the importance of stabilizing structures in maintaining patellar stability during knee flexion.

Keywords: knee model; biomechanical modeling; patella; patellofemoral joint; patellar kinematics

MeSH terms:

KNEE JOINT – PHYSIOLOGY

BIOMECHANICAL PHENOMENA

MODELS, BIOLOGICAL

For citation: Yurova A.S., Tyagunova A.I., Loginov F.B., Vassilevski Yu.V., Lychagin A.V., Kalinsky E.B., Larina E.V., Gorohova N.V., Devyatyarov K.A., Bogdanov O.N., Kovalenko I.B., Chesnokova K.V., Dergachev M.A., Mychka E.Yu., Kosukhin O.N. Patellar motion and dysfunction of its stabilizers in a biomechanical model of the knee joint. Sechenov Medical Journal. 2024; 15(1): 47–60. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.1.47-60>

CONTACT INFORMATION:

Alexandra S. Yurova, Cand. of Sci. (Physics and Mathematics), researcher, Marchuk Institute of Numerical Mathematics, Russian Academy of Sciences

Address: 8, Gubkin str., Moscow, 119333, Russia

E-mail: yurova@dodo.inm.ras.ru

Ethics statements. No ethical approval by the local Ethics Committee was required since the study was not conducted on humans or laboratory animals.

Data availability statement. The model is freely available for download at <https://simtk.org/projects/kneepatfemjoint>

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was supported by the Russian Science Foundation, project no. 21-71-30023¹.

Received: 13.11.2023

Accepted: 14.12.2023

Date of publication: 29.03.2024

Движение надколенника и дисфункция его стабилизаторов в биомеханической модели коленного сустава

А.С. Юрова^{1,✉}, А.И. Тягунова^{2,3}, Ф.Б. Логинов², Ю.В. Василевский^{1,2,3}, А.В. Лычагин²,
Е.Б. Калинин², Е.В. Ларина², Н.В. Горохова², К.А. Девятьяров², О.Н. Богданов²,
И.Б. Коваленко², К.В. Чеснокова², М.А. Дергачев², Е.Ю. Мычка², О.Н. Косухин²

¹ФГБУН «Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука» Российской академии наук
ул. Губкина, д. 8, г. Москва, 119333, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

³АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус»»
Олимпийский пр-т, д. 1, г. Сочи, 354340, Россия

Аннотация

Цель. Разработка биомеханической модели коленного сустава, включающей детальное представление пателлофemorального сегмента для нормальной анатомии костей, суставов, связок и мышц, а также изучение движения надколенника во время пассивного сгибания колена.

Материалы и методы. Архитектура биомеханической модели была разработана с использованием открытой платформы для биомеханического моделирования OpenSim. В модель был включен пателлофemorальный сустав с 6 степенями свободы, стабилизаторы надколенника – медиальная пателлофemorальная связка (medial patellofemoral ligament, MPFL), медиальная пателлотибальная связка (medial patellotibial ligament, MPTL), латеральный ретинакулум (lateral retinaculum, LR) и контактные поверхности надколенника (фасетки). Для генерации контактных поверхностей использовались пакеты Gmsh и Paraview. Были проведены симуляции пассивного сгибания колена с последовательным исключением стабилизаторов надколенника для выявления их влияния на движение надколенника.

Результаты. Представленная биомеханическая модель позволяет провести детальный анализ нормальной динамики надколенника и роли различных анатомических структур в его функционировании и может быть использована для дальнейших экспериментов, исследующих движение надколенника. Результаты эксперимента, включающего все связки, соответствуют физиологической норме. Отключение MPTL имеет минимальное воздействие на наклон и смещение надколенника, что объясняется небольшим размером этой связки. Деактивация MPFL приводит к увеличению бокового наклона и смещения надколенника. Кроме того, деактивация компонентов LR 1 и 2 вызывает увеличение медиального наклона и смещения. Деактивация компонентов LR 3 и 4 приводит к боковому смещению и незначительному дополнительному медиальному наклону.

Заключение. Результаты вычислений показывают, что все связки вносят вклад в нормальное движение надколенника. Эти результаты подчеркивают важность стабилизирующих структур в поддержании стабильности надколенника во время сгибания колена.

Ключевые слова: модель коленного сустава; биомеханическое моделирование; надколенник; пателлофemorальный сустав; кинематика надколенника

¹ https://rscf.ru/prjcard_int?21-71-30023&ysclid=lu4efmes8g254850327

Рубрики MeSH:

КОЛЕННЫЙ СУСТАВ – ФИЗИОЛОГИЯ
 БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ФЕНОМЕНЫ
 МОДЕЛИ БИОЛОГИЧЕСКИЕ

Для цитирования: Юрова А.С., Тягунова А.И., Логинов Ф.Б., Василевский Ю.В., Лычагин А.В., Калинин Е.Б., Ларина Е.В., Горохова Н.В., Девятьяров К.А., Богданов О.Н., Коваленко И.Б., Чеснокова К.В., Дергачев М.А., Мычка Е.Ю., Косухин О.Н. Движение надколенника и дисфункция его стабилизаторов в биомеханической модели коленного сустава. Сеченовский вестник. 2024; 15(1): 47–60. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.1.47-60>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Юрова Александра Сергеевна, канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник ФГБУН «Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука» Российской академии наук

Адрес: ул. Губкина, д. 8, г. Москва, 119333, Россия

E-mail: yurova@dodo.inm.ras.ru

Соответствие принципам этики. Утверждение протокола Локальным этическим комитетом не требовалось, так как исследование не проводилось на людях или лабораторных животных.

Политика открытых данных. Модель доступна в открытом доступе: <https://simtk.org/projects/kneepatfemjoint>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-71-30023¹.

Поступила: 13.11.2023

Принята: 14.12.2023

Дата печати: 29.03.2024

List of abbreviation:

LR – lateral retinaculum

MPFL – medial patellofemoral ligament

MPTL – medial patellotibial ligament

Patellofemoral pain is a prevalent type of knee pain that can affect individuals of various age groups, including adults, adolescents, and those who engage in physical activities. Clinical manifestations of impaired biomechanics in the femoro-patellar segment often lead to a significant reduction in the patients' quality of life. Orthopedic pathologies of the patella make up a large proportion of all musculoskeletal system disorders.

The general population has an annual prevalence rate of 22.7% for patellofemoral pain, while adolescents have a higher prevalence rate of 28.9% [1]. The lateral patellar hyperpressure syndrome affects 7 to 15% of all patients with knee joint pathologies [2]. Pathologies of the patellofemoral joint are mainly observed in working individuals of young and middle age who lead an active lifestyle, making it socially significant [3, 4]. In such cases, patellar displacement relative to the trochlear groove of the femur can be diagnosed [5]. This condition can be caused by congenital lateralization of the tuberosity of the tibia [6] and weakness of the medial vastus muscle of the thigh [7]. Lateral dislocation of the patella can also lead to cartilage degeneration or damage to the medial facet of the patella [8, 9]. Lateral displacement can overload the lateral surface of the patella [10, 11] and cause degradation of the articular cartilage [2]. Cartilage

damage increases pressure on the subchondral bone and activates nociceptive fibers in the bone, causing pain [8].

Currently, surgical interventions for lateral patellar hyperpressure syndrome aim to: (1) correct the lateral position of the patella; (2) stabilize the patella; (3) increase compression of the medial thigh muscle group. Various arthroscopic techniques have been proposed for the treatment of hyperpressure syndrome [12].

Multiple studies present biomechanical models that contain the knee joint [13–17]. However, these models have a simplified representation of the patellofemoral joint, which is not suitable for investigations focused on this joint.

In model [18] during knee flexion, the patella moves along a specified trajectory, without contacting the femur surface, since the primary purpose of the model is to investigate the tibiofemoral joint and assess the loads that occur during its movement. Analysis of the potential use of this model for studying of patellar movement revealed several significant drawbacks, some of which are illustrated in Figure 1A-C: (1) the patella has only one degree of freedom during movement and has no contact with the femur during knee flexion; (2) ligaments and muscles intersect with bones during knee flexion; (3) patella size is unrealistically large in relation to the femur bone.

² https://rscf.ru/prjcard_int?21-71-30023&ysclid=lu4efmes8g254850327

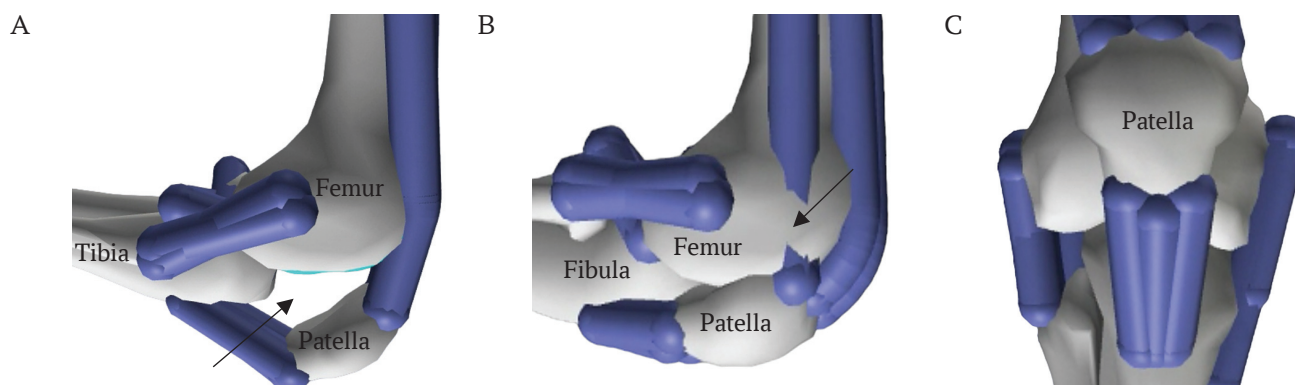


FIG. 1. Drawbacks of patella representation (figures generated by the authors using model from [18]).

A. Patella has no contact to femur during knee flexion (arrow).

B. Some ligaments and muscles intersect bones during knee flexion (arrow).

C. Size of patella is unrealistically large in relation to femur.

Рис. 1. Недостатки представления надколенника (рисунки получены авторами с использованием модели из [18]).

A. Надколенник не контактирует с бедренной костью при сгибании колена (стрелка).

B. Некоторые связки и мышцы пересекают кости во время сгибания колена (стрелка).

C. Размер надколенника является нереалистично большим по отношению к бедренной кости.

Note: gray color – bone structures; blue color – ligaments.

Примечание: серый цвет – костные структуры; синий – связки.

Development of accurate examination methods is necessary for modern medical diagnostics. Biomechanical models of the knee joint can be used as an additional tool for pathology evaluation. To our knowledge, there are no freely available models containing a detailed representation of the patellofemoral segment, nowadays.

The present study is aimed to create a biomechanical model of the knee joint, including a detailed representation of the patellofemoral segment for the normal anatomy of bones, joints, ligaments, and muscles, that enable studying of patellar movement during passive knee flexion.

MATERIALS AND METHODS

Model design was developed in collaboration with orthopedists from Sechenov University. Open source knee model [18] based on OpenSim platform [19, 20] was chosen as a basis for constructing an advanced biomechanical model of the knee joint. The model consists of four solid bodies corresponding to bones (pelvis, femur, tibia, patella) and two joints: the articulation of the femur and tibia (tibiofemoral joint) and the articulation of the femur and patella (patellofemoral joint). The tibiofemoral joint is characterized by a joint with six degrees of freedom, while the patellofemoral joint has one degree of freedom in the model [18]. The main modifications made to the model [18] are detailed below.

Adding new ligaments

The knee joint model includes the patellar tendon, lateral collateral ligament, popliteal fibular ligament, medial collateral ligament, posterior cruciate ligament, anterior cruciate ligament, oblique popliteal ligament,

medial patellofemoral ligament (MPFL), medial patellotibial ligament (MPTL), and lateral patellar retinaculum (LR). All ligaments, except for the MPFL, MPTL, and LR, are present in knee joint model [1]. Representations of patellar stabilizers MPFL, MPTL, and LR were added (Fig. 2). The MPFL is located on the inner side of the knee and connects the patella to the femur (Fig. 2A). The MPTL is also located on the inner side of the knee, connecting the patella to the tibia (Fig. 2B). The LR is located on the outer side of the knee and connects the patella to the femur, fibula, and tibia. The complex structure of the retinaculum [21] is represented in the model via four components (Fig. 2C).

Various data on stiffness coefficient values and lengths of the MPFL and MPTL ligaments in a resting state can be found in published articles [22, 23]. In agreement with orthopedists, stiffness coefficient values for these ligaments were adopted due to the anatomical similarity of the MPFL, MPTL, and superficial medial collateral ligament. The stiffness coefficient values for all ligaments were set to balance medial stabilizers during knee flexion for the case of healthy knee and were the same for each component and are provided in Supplementary materials (on the journal's website, <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.1.47-60-table>).

Adding new degrees of freedom

New possible directions of patellar movement were added: translations along the x , y , and z axes, and rotations around the y and x axes, respectively (Fig. 3). Rotation around the z -axis is defined as a linear function of a knee flexion angle. Changes in the patellar position over other directions during flexion occur due to various forces, including tension/compression of ligaments

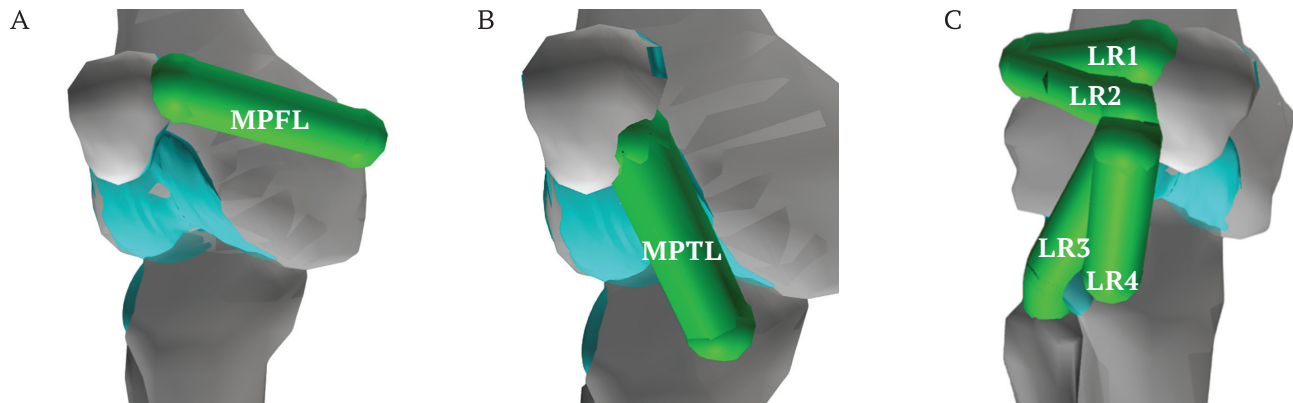


FIG. 2. Patellar stabilizers added to new biomechanical knee model.

A. Medial patellofemoral ligament (MPFL).

B. Medial patellotibial ligament (MPTL).

C. Lateral retinaculum (LR1–4).

РИС. 2. Стабилизаторы надколенника, добавленные в новую биомеханическую модель.

A. Медиальная пателлофemorальная связка (MPFL).

B. Медиальная пателлотибальная связка (MPTL).

C. Латеральный ретинакулум (LR1–4).

and muscles, contact interactions between articulating surfaces, and damping forces.

Scaling of patella

To achieve realistic patellar sizes, scaling was applied to the surface mesh representing the patella from the model [18]. Relationships between patellar size and the distance between the lateral epicondyles of the femur were adopted. The scaling factor 0.65 was chosen along each of the x , y , and z axes. Modifying the surface mesh corresponding to the patella affects not only visualization of the patella in a graphical interface. The scaled patellar mesh was used to construct the contact surface, which shape influences directly the interaction between the patella and the femur.

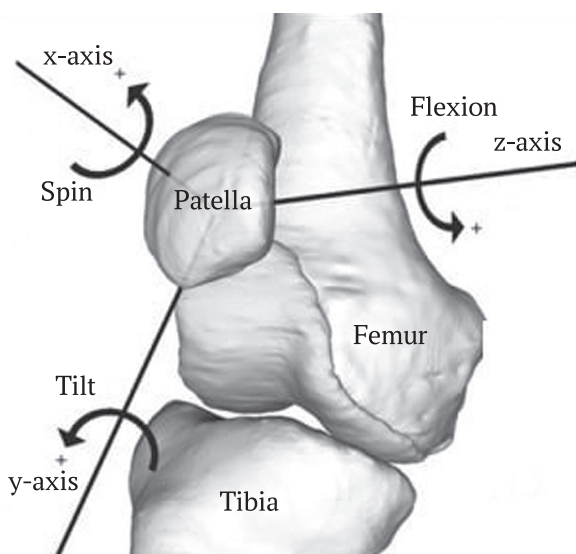


FIG. 3. Possible directions of patellar movement.

РИС. 3. Возможные направления движения надколенника.

Adding wrap objects

Possible intersections of ligaments or muscles and bones can significantly affect simulation results, as the forces generated in the ligaments and muscles depend on their relative elongation. In order to prevent intersection of ligaments or muscles with bones during knee flexion, wrap objects are included in the model. Wrap objects are shapes (e.g. spheres, ellipsoids, cylinders) that can be used to constrain ligaments and muscles. If the straight-line path connecting attachment points of a ligament or a muscle intersects a wrap object, a new path between these two points wrapping the object is calculated by one of the OpenSim algorithms. In this study, the “midpoint” method was used to determine a wrapping plane, which is the plane containing the ligament or muscle when wrapped around the ellipsoid. In the “midpoint” method we search for a point on the ellipsoid’s surface closest to the midpoint of the segment connecting origin and insertion points of the ligament or muscle. If the straight-line path between the attachment points is close to the ellipsoid’s center, the method becomes unstable. This feature of the algorithm imposes limitations on the choice of the position and size of the ellipsoid.

In this study wrap objects were added for the MPFL, MPTL, and LR ligaments. They were implemented as ellipsoids that approximate the surface of femoral and tibial condyles. The ellipsoids shape and position were manually adjusted using the graphical interface of OpenSim. Figure 4 demonstrates examples of two ellipsoids: the ellipsoid in Figure 4A approximates the lateral epicondyle of the femur, serving as a wrap object for the three components of the lateral retinaculum. The ellipsoid in Figure 4B is a wrap object for the fourth component of the lateral retinaculum, preventing its intersection with the tibia.

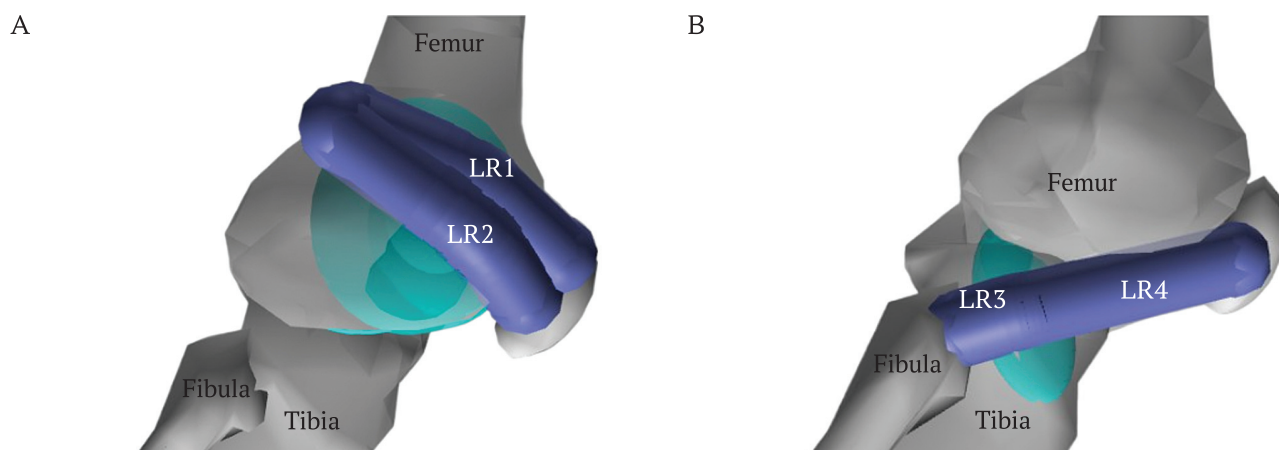


FIG. 4. Wrap ellipsoids.

A. The ellipsoid in the lateral condyle prevents intersection of femur with retinaculum components 1 (LR1) and 2 (LR2).

B. The ellipsoid in tibia prevents intersection of tibia with retinaculum components 3 (LR3) and 4 (LR4).

Рис. 4. Ограничивающие эллипсоиды.

А. Эллипсоид в латеральном мыщелке препятствует проникновению компонентов ретинакулаума 1 (LR1) и 2 (LR2) в бедренную кость во время сгибания.

В. Эллипсоид в большеберцовой кости препятствует проникновению компонентов ретинакулаума 3 (LR3) и 4 (LR4) в большеберцовую кость во время сгибания.

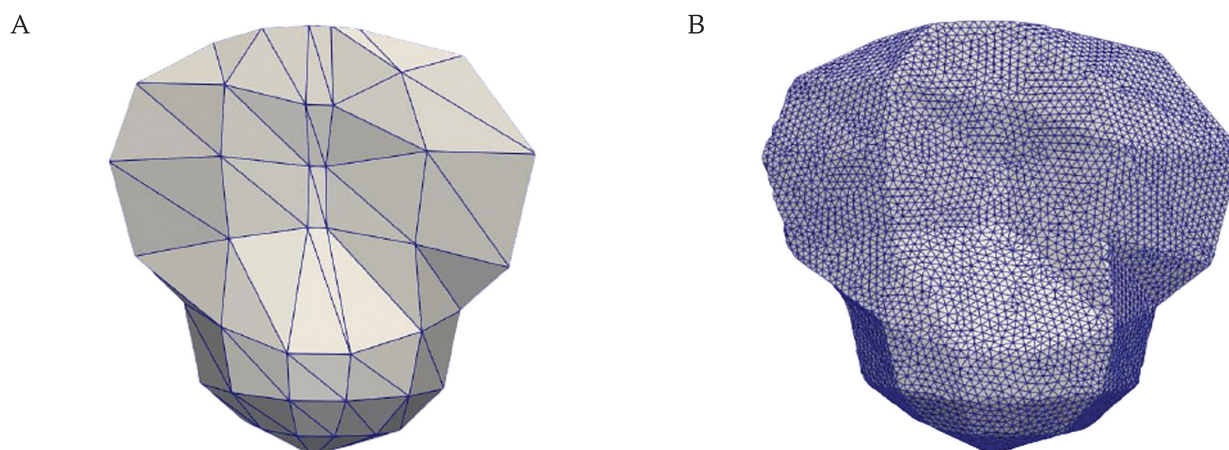


FIG. 5. Surface mesh for patella.

A. Initial patellar surface mesh provided by OpenSim.

B. Refined patellar surface mesh.

Рис. 5. Поверхностная сетка надколенника.

А. Исходная поверхностная сетка библиотеки OpenSim.

В. Измельченная поверхностная сетка.

Adding patellar facets

To assess the load on different parts of the patellar cartilage surface, which covers it from the inside, 7 parts (facets) were selected on its surface:

1. The medial (inner) facet of the patella is divided into 3 parts (upper, middle, lower);
2. Lateral (outer) facet of the patella is divided into 3 parts (upper, middle, lower);
3. Central facet of the patella (central longitudinal ridge).

To obtain surface meshes for facets, the OpenSim surface mesh for the patella was refined using Gmsh [24] (Fig. 5). On the refined mesh the triangles belonging to

the facets can be selected so that they preserve the facet boundary.

Triangles of the facets were selected manually in Paraview [25] (Figs. 6, 7A). To imitate the volume of facets, mesh extrusion was performed using Gmsh [24] (Fig. 7B). The normals of all triangles were reoriented coherently after extrusion. The facets were scaled with a scale factor 0.65 to match the size of the scaled patella mesh.

Generated meshes for patella facets (Fig. 8A) were included in the biomechanical OpenSim model as contact surfaces (Fig. 8B). The contact surfaces for the medial and lateral parts of trochlear groove contacting

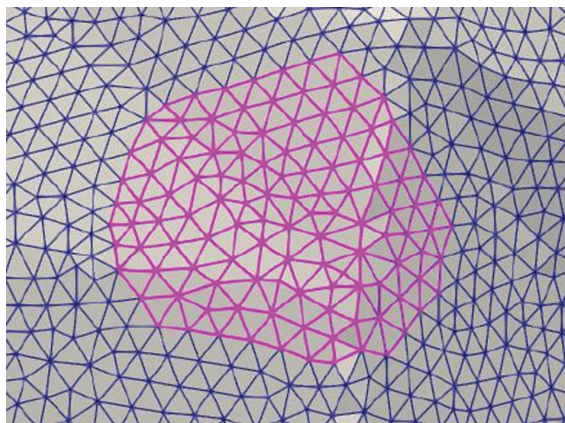


FIG. 6. Patellar facet triangles selected in Paraview.

РИС. 6. Треугольники поверхностной сетки, соответствующие одной из фасеток, выделены с помощью программы Paraview.

with the patella during knee flexion were present in the model [18].

The elastic foundation contact model was used to implement contact interaction of each facet with lateral or medial femoral contact surface. The method employs meshes to represent contacting geometric surfaces of arbitrary complexity. The analysis of deformations and forces relies on a simplified elastic model [26]. For each contact element, a force consisting of three components is generated: stiffness, dissipation, and friction. Parameters were borrowed from the tibiofemoral contact implementation in model [18], where terms corresponding to friction were set to zero and the coefficient, which combines the individual dissipation properties of the two contacting materials, was set to 10. To prevent the passage of the patella through the femur

during knee flexion, the value of the stiffness parameter was increased to 10^{12} . Adding of wrap objects to the model required adjustment of ligament resting length parameter, since the initial length of some ligaments has increased.

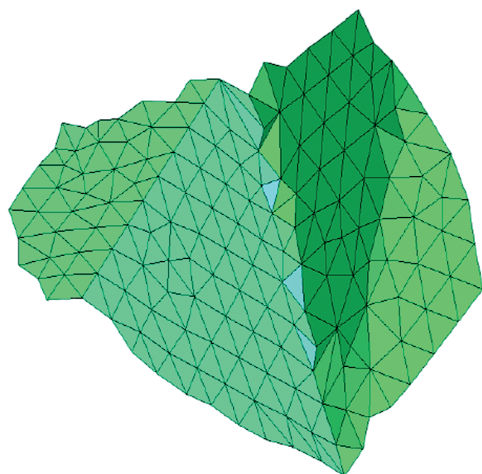
Model evaluation

The model design presented above contains all the functional elements for patellofemoral joint investigation. To analyze the trajectory of the patellar movement, the load distribution on its surface, and the functioning of the stabilizers, modeling of passive knee flexion was performed.

The entire model is presented as a system of rigid bodies to which certain forces are applied. The position of the bodies relative to each other and the laboratory coordinate system is described by the vector of generalized coordinates $\bar{q}$, the velocities of the bodies relative to each other and the laboratory coordinate system are given by the vector of generalized velocities $\dot{\bar{q}}$. The state of the system at some point in time t is given by a system of equations in generalized coordinates. To compute generalized coordinates and generalized velocities change over time depending on the forces applied to bodies and load distribution on the articular surfaces of the patella during passive knee flexion, Opensim Forward dynamics tool can be used. The tool is implemented using a mathematical model that includes the following main elements:

1. Model of the human body, which is described by a system of differential equations of motion, taking into account the forces and moments acting on each joint;
2. Muscle ligament model, which allows to determine the forces and moments generated by muscle ligament during movement;

A



B

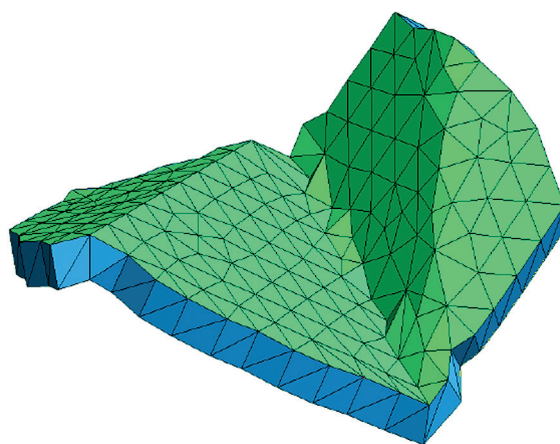


FIG. 7. Mesh of one of the facets.

A. Triangle mesh of the facet surface.

B. Extruded mesh.

РИС. 7. Сетка для одной из фасеток.

A. Треугольники поверхностной сетки для одной из фасеток.

B. Тетраэдральная сетка фасетки надколенника.

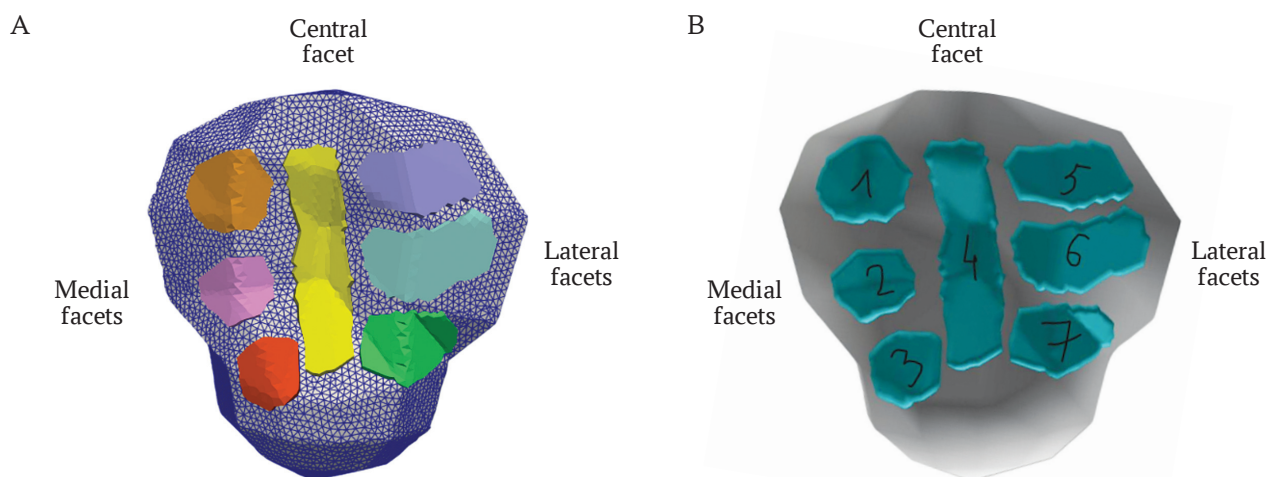


FIG. 8. Visualization of constructed facets.

A. Representation of surface meshes in Paraview, the facets are marked with color.

B. Patellar facets included in OpenSim model as contact surfaces: 1, 2, 3 are medial facets, 4 is central facet, 5, 6, 7 are lateral facets.

РИС. 8. Визуализация построенных фасеток.

A. Представление в виде сеток в Paraview, фасетки надколенника отмечены цветом.

B. Фасетки надколенника внедрены в модель в виде контактных поверхностей: 1, 2, 3 — медиальные фасетки, 4 — центральная, 5, 6, 7 — латеральные.

3. Contact model, which describes the interaction between the bodies;

4. Control model that determines the activation of muscle fibers and coordinates their contraction to perform a given movement.

The state of a model refers to the complete set of model variables defined at a specific moment in time. Model dynamics describes the model's progression from one state to another over time. The simulation involves integrating the dynamic equations of the musculoskeletal model, starting from an initial state, corresponding to full extension of the knee joint. To integrate numerically the dynamical equations, a 5th-order Runge-Kutta-Feldberg integrator is used.

In order to compute ligaments tensions, patellar trajectory and load distribution on the articular surfaces of the patella during passive knee flexion, we use OpenSim Forward dynamics tool. Passive knee flexion was simulated over a 20-second time interval.

The following experiments were carried out:

1. all ligaments are included;
2. MPFL is disabled;
3. MPTL is disabled;
4. components of LR 1 and 2 are disabled;
5. components of LR 3 and 4 are disabled.

RESULTS

The first experiment corresponds to the physiological norm, experiments 2–5 imitate disfunction of patellar stabilizers. The tensions generated in the patellar stabilizers, contact forces on patellar facets and changes in patellar trajectory were considered. The plots in Figure 9 illustrate changes in tensions generated by

the ligaments during knee flexion. The tensions of retinaculum component 4 occur only in experiment 4 (disabled LR 1, 2). Other ligaments generate tensions in every run, the tensions depend on the run parameters.

Contact forces on the facets are shown in Figure 10. Forces occur on the medial facets only in experiments 4–5 (disabled components of LR). Forces are applied to the lateral facets in each run. There is no force acting on the central facet.

Changes in patellar tilt and translation due to ligament disabling are demonstrated in Figures 11A–D and Figures 12A–D, respectively. The disabling of MPTL has almost no influence on patellar tilt and translation. The result is consistent with the small size of MPTL. The impact of MPFL on patella trajectory is stronger, since MPFL deactivation leads to additional lateral tilt and lateral translation. Deactivation of LR 1 and 2 causes additional medial tilt and medial translation. Deactivation of retinaculum components 3 and 4 causes additional lateral translation and slight additional medial tilt.

DISCUSSION

The biomechanical model for patellar motion studying was developed. Simulations of passive knee flexion were performed. Experiments with patellar stabilizers deactivation were carried out. The contemporary literature still lacks studies on modeling various pathological conditions of the knee joint capsuloligamentous apparatus work. The results of our experiment on the biomechanical model of the knee joint showed coincidence of patellar movements with clinical experience when its ligamentous apparatus is damaged [27–31].

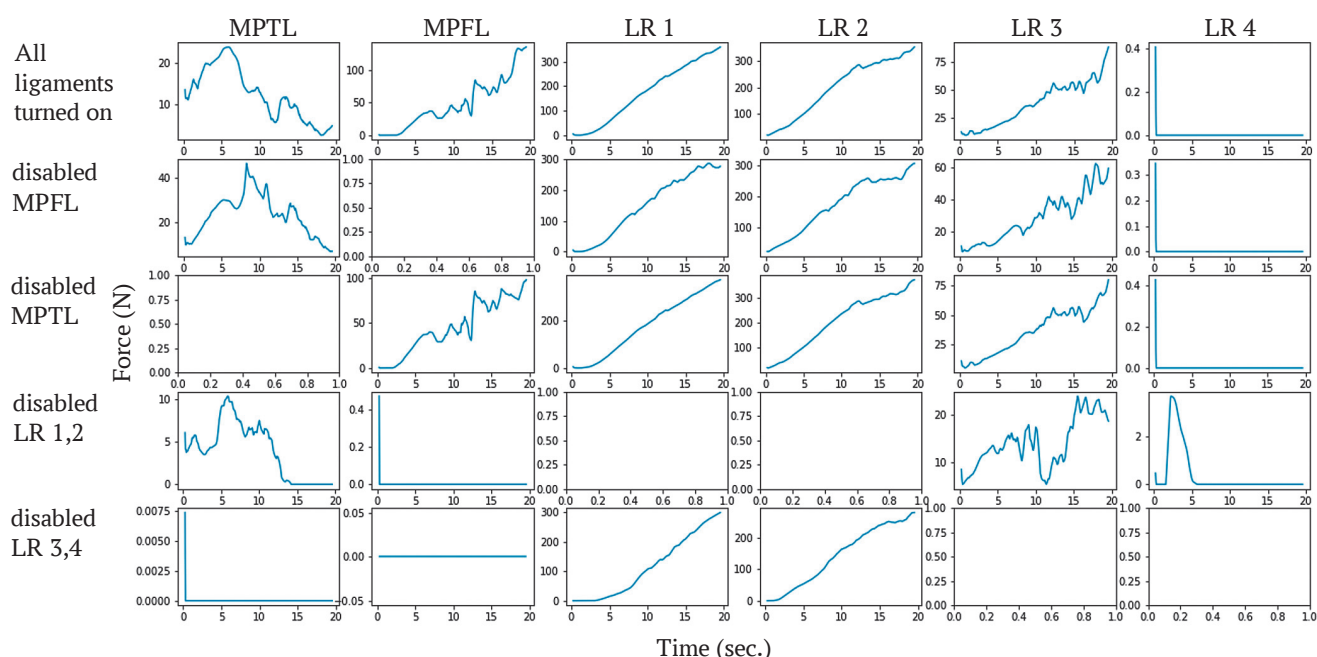


FIG. 9. Forces generated by the ligaments during knee flexion, the unit of force is newton.

РИС. 9. График изменения сил (в ньютонах), генерируемых связками, во время сгибания колена.

Note: MPFL – medial patellofemoral ligament; MPTL – medial patellotibial ligament; LR – lateral patellar retinaculum.

Примечание: MPFL – medial patellofemoral ligament, медиальная пателлофеморальная связка; MPTL – medial patellotibial ligament, медиальная пателлотибальная связка; LR – lateral patellar retinaculum, латеральный ретинакулум.

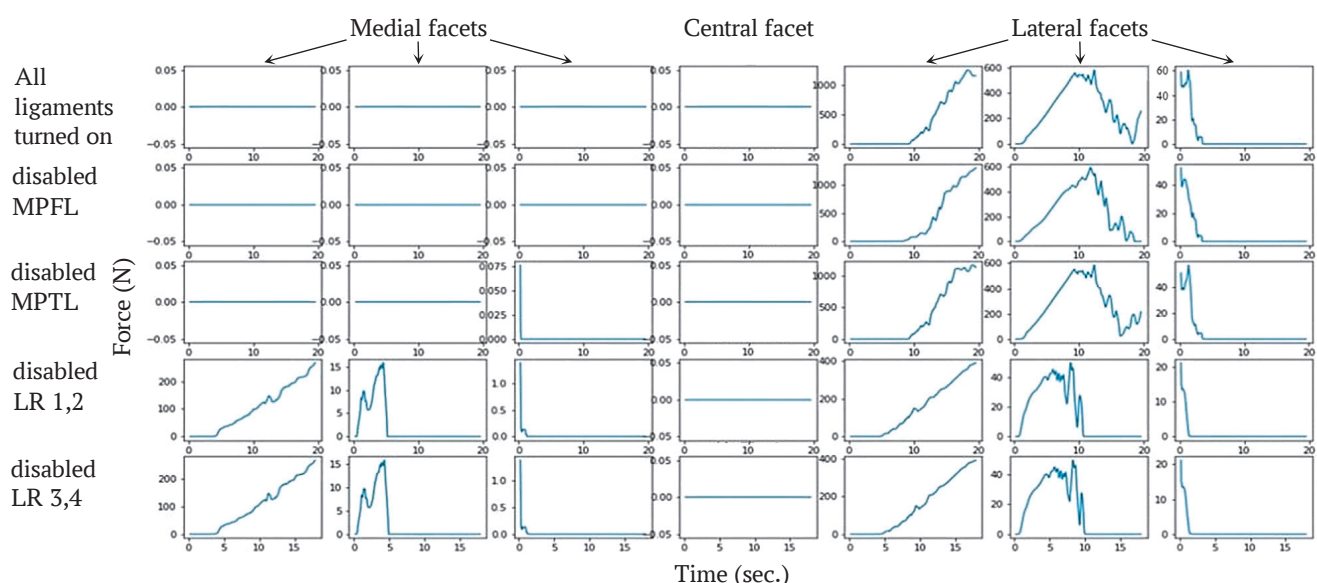


FIG. 10. Forces acting on the facets during knee flexion, the unit of force is newton.

РИС. 10. График изменения сил (в ньютонах), действующих на фасетки, во время сгибания колена.

Note: MPFL – medial patellofemoral ligament; MPTL – medial patellotibial ligament; LR – lateral patellar retinaculum.

Примечание: MPFL – medial patellofemoral ligament, медиальная пателлофеморальная связка; MPTL – medial patellotibial ligament, медиальная пателлотибальная связка; LR – lateral patellar retinaculum, латеральный ретинакулум.

In this paper, we presented results for passive knee joint flexion modeling. However, the model developed in this study can also be used to analyze knee joint function during movement. Since the proposed model design has been implemented for the standard bone geometries provided by OpenSim, it can be easily integrated into

other open-access OpenSim models containing the knee joint, e.g. into the OpenSim “Full Body Model for use in Dynamic Simulations of Human Gait” [13]. The detailed representation of the knee joint allows for the analysis of patellar stabilizer tensions and contact forces between the patella and femur during the gait cycle.

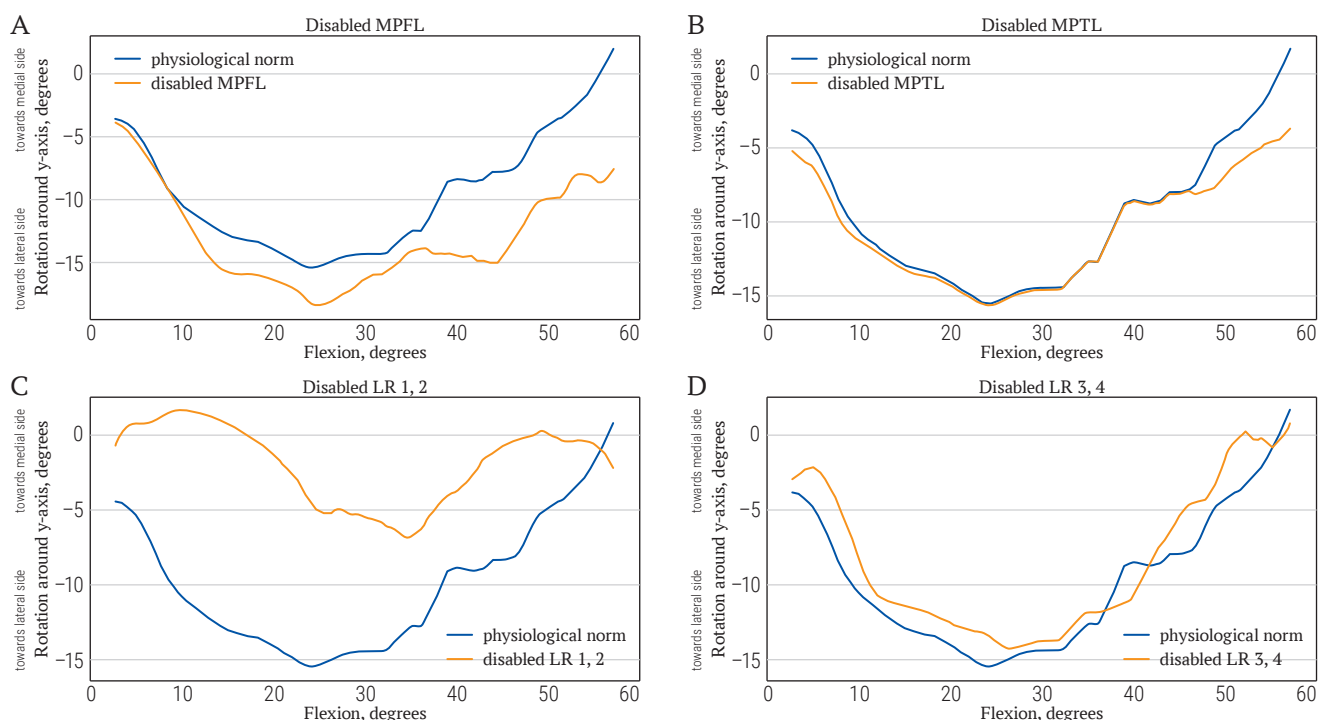


FIG. 11. Lateral-medial tilt of patella (in degrees) during knee flexion (in degrees) when stabilizers are disabled.
РИС. 11. Латерально-медиальный наклон надколенника (в градусах) во время сгибания колена (в градусах) при отключении стабилизаторов надколенника.

Note: MPFL – medial patellofemoral ligament; MPTL – medial patellotibial ligament; LR – lateral patellar retinaculum.
 Примечание: MPFL – medial patellofemoral ligament, медиальная пателлофemorальная связка; MPTL – medial patellotibial ligament, медиальная пателлотибальная связка; LR – lateral patellar retinaculum, латеральный ретинакулум.

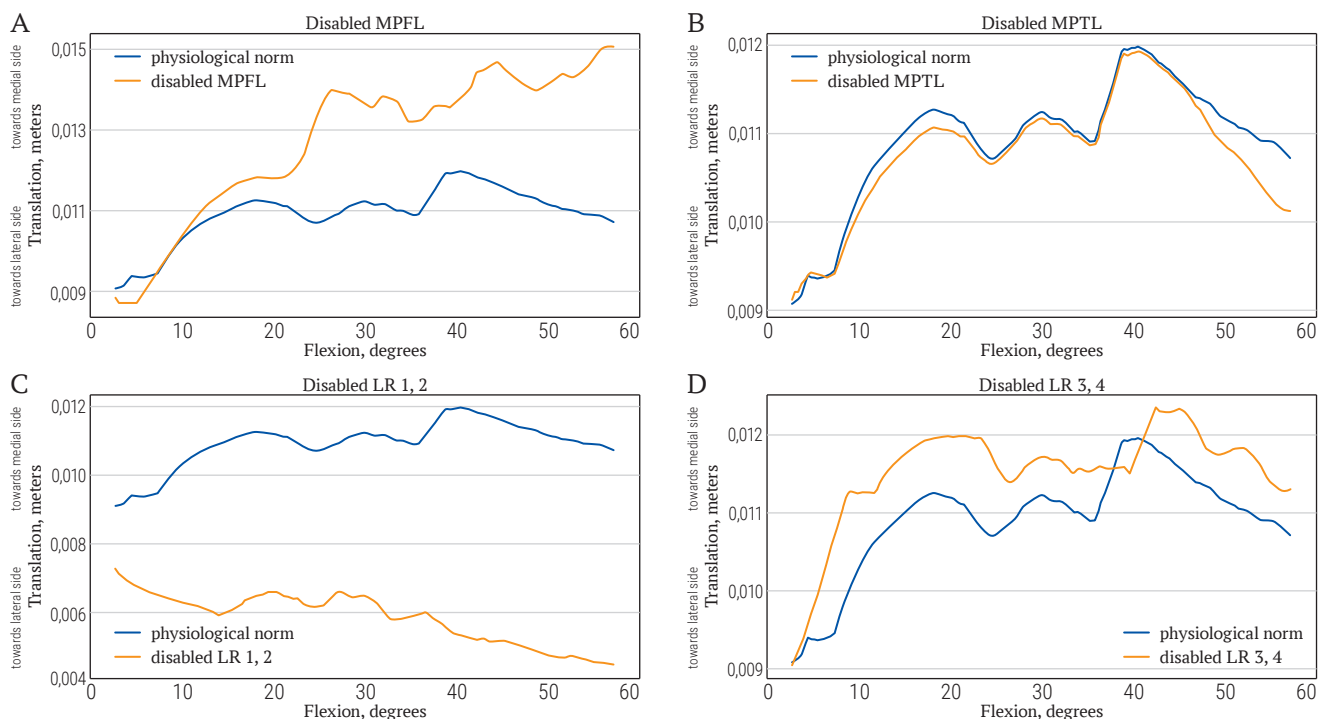


FIG. 12. Lateral-medial translation of patella (in meters) during knee flexion (in degrees) when stabilizers are disabled.
РИС. 12. Латерально-медиальное смещение надколенника (в метрах) во время сгибания колена (в градусах) при отключении стабилизаторов надколенника.

Note: MPFL – medial patellofemoral ligament; MPTL – medial patellotibial ligament; LR – lateral patellar retinaculum.
 Примечание: MPFL – medial patellofemorall ligament, медиальная пателлофemorальная связка; MPTL – medial patellotibial ligament, медиальная пателлотибальная связка; LR – lateral patellar retinaculum, латеральный ретинакулум.

This research has significant implications for understanding injuries and diseases that affect the supporting structures of the patella. By gaining insight into these changes, medical professionals will be better equipped for choosing appropriate treatment strategies and rehabilitation plans for patients. Additionally, the computational biomechanical model opens up new possibilities for the treatment of patellar pathologies. It provides a platform for further research and development of innovative approaches to address these conditions.

Model personalization is one of the most important perspectives of this project. However, for its application in clinical practice, automation of the model generation stages is necessary. Relatively large simulation time (3–4 hours) is also an important limitation for the application of the model in clinical practice.

The development of an accurate biomechanical model, enabling experiments with ligament injuries,

serves as a prerequisite for the creation of a novel diagnostic tool to assess the extent of damage and devise a treatment strategy for the patient.

CONCLUSION

The presented biomechanical model provides a detailed analysis of the normal dynamics of the patella and the role of different anatomical structures in its functioning. Besides this, we analyzed via series of computer experiments complex biomechanical changes that occur when the patellar stabilizers are compromised. In summary, this work has provided a comprehensive understanding of the normal functioning of the patella and the consequences of its destabilization. It has practical implications for medical professionals and offers new opportunities for improving the treatment of patellar pathologies. The model is freely available for download at <https://simtk.org/projects/kneepatfemjoint>

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexandra S. Yurova developed the model and performed project supervision. Alexandra S. Tyagunova adjusted model parameters, constructed patellar facets and carried out experiments. Fedor B. Loginov carried out experiments and performed visualization of results. Yuri V. Vassilevski managed and coordinated responsibility for the research activity planning and execution, acquired the financial support for the project leading to this publication. Eugene B. Kalinsky and Alexey V. Lychagin formulated the problem and proposed some concepts of model design. Elena V. Larina tested model components, Natalia V. Gorohova and Kirill A. Devyatyarov maintained research data for initial use and later reuse. Oleg N. Bogdanov, Ilya B. Kovalenko and Ksenia V. Chesnokova performed results analysis. Maxim A. Dergachev, Eugene Yu. Mychka and Oleg N. Kosukhin prepared the initial draft of the paper. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the article.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Юрова занималась разработкой модели и руководством проектом. А.С. Тягунова настраивала параметры модели, строила фасетки надколенника и проводила эксперименты. Ф.Б. Логинов проводил эксперименты и визуализацию результатов. Ю.В. Василевский координировал выполнение исследовательской деятельности, обеспечил финансовую поддержку проекта. Е.Б. Калинин и А.В. Лычагин сформулировали постановку задачи и предложили некоторые концепции архитектуры модели. Е.В. Ларина тестировала компоненты модели, Н.В. Горохова и К.А. Девятяров осуществляли поддержку исследовательских данных. О.Н. Богданов, И.Б. Коваленко и К.В. Чеснокова проводили анализ результатов. М.А. Дергачев, Е.Ю. Мычка и О.Н. Косухин подготовили первоначальный текст статьи. Все авторы участвовали в обсуждении и редактировании работы. Все авторы одобрили окончательную версию статьи.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Smith B.E., Selfe J., Thacker D., et al. Incidence and prevalence of patellofemoral pain: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 11; 13(1): e0190892. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190892>. PMID: 29324820; PMCID: PMC5764329
2. Kamat Y., Prabhakar A., Shetty V., Naik A. Patellofemoral joint degeneration: A review of current management. *J Clin Orthop Trauma*. 2021 Nov 13; 24: 101690. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.101690>. PMID: 34900577; PMCID: PMC8636808
3. van Leeuwen G.J., de Schepper E.I.T., Bindels P.J.E., et al. Patellofemoral pain in general practice: the incidence and management. *Fam Pract*. 2023 Nov 23; 40(4): 589–595. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmadv087>. PMID: 37669000; PMCID: PMC10667070
4. Ferreira C.L., Oliveira Barroso F., Torricelli D., et al. Muscle synergies analysis shows altered neural strategies in women with patellofemoral pain during walking. *PLoS One*. 2023 Oct 5; 18(10): e0292464. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292464>. PMID: 37796922; PMCID: PMC10553307
5. Barroso Rosa S., Grant A., McEwen P. Patient-reported outcome measures for patellofemoral disorders: a systematic review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023 Jul; 143(7): 3919–3927. <https://doi.org/10.1007/s00402-022-04663-3>. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36260119
6. Talbot S., Zordan R., Bennett K., et al. Quadriceps tendon malalignment is an independent anatomical deformity which is the primary abnormality associated with lateral facet patellofemoral joint osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023 Dec; 31(12): 5950–5961. <https://doi.org/10.1007/s00167-023-07661-z>. Epub 2023 Nov 21. PMID: 37989778
7. Li Z., Huang C., Leung K.L., et al. Strength and passive stiffness of the quadriceps are associated with patellar alignment in older adults with knee pain. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2023 Dec; 110: 106131. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2023.106131>. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37925827
8. Brenneis M., Junker M., Sohn R., et al. Patellar malalignment correlates with increased pain and increased synovial stress hormone levels-A cross-sectional study. *PLoS One*. 2023 Jul 27; 18(7): e0289298. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289298>. PMID: 37498905; PMCID: PMC10374142
9. Elias J.J., Cosgarea A.J., Tanaka M.J. Adding tibial tuberosity medialization to medial patellofemoral ligament reconstruction reduces lateral patellar maltracking during multidirectional motion in a computational simulation model. *Arthrosc Sports Med Rehabil*. 2023 Jul 10; 5(4): 100753. <https://doi.org/10.1016/j.asmr.2023.100753>. PMID: 37645404; PMCID: PMC10461214

10. Little R.D., Smith S.E., Cicuttini F.M., et al. Association between increased signal intensity at the proximal patellar tendon and patellofemoral geometry in community-based asymptomatic middle-aged adults: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Aug 22; 21(1): 571. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03589-4>. PMID: 32828128; PMCID: PMC7443287
11. Hashimoto Y., Nishino K., Tomohiro T., et al. The remaining parameters of patellar instability could be affected for osteoarthritic change after medial patellofemoral ligament reconstruction with or without anteromedialization of the tibial tubercle osteotomy for patellar instability: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023 Jan 23; 24(1): 56. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-06100-3>. PMID: 36683021; PMCID: PMC9869604
12. Cerciello S., Lustig S., Costanzo G., Neyret P. Medial retinaculum reefing for the treatment for patellar instability. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Oct; 22(10): 2505–2512. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3171-6>. Epub 2014 Jul 25. PMID: 25059335
13. Rajagopal A., Dembia C.L., DeMers M.S., et al. Full-body musculoskeletal model for muscle-driven simulation of human gait. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2016 Oct; 63(10): 2068–2079. <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2586891>. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27392337; PMCID: PMC5507211
14. Bedo B.L.S., Catelli D.S., Lamontagne M., Santiago P.R.P. A custom musculoskeletal model for estimation of medial and lateral tibiofemoral contact forces during tasks with high knee and hip flexions. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2020 Aug; 23(10): 658–663. <https://doi.org/10.1080/10255842.2020.1757662>. Epub 2020 May 12. PMID: 32393120
15. Saxby D.J., Modenese L., Bryant A.L., et al. Tibiofemoral contact forces during walking, running and sidestepping. *Gait Posture.* 2016 Sep; 49: 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.06.014>. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27391249
16. Lee M.R., Hicks J.L., Wren T.A.L., Delp S.L. Independently ambulatory children with spina bifida experience near-typical knee and ankle joint moments and forces during walking. *Gait Posture.* 2023 Jan; 99: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2022.10.010>. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36283301; PMCID: PMC9772073
17. Adouni M., Alkhatib F., Gouissem A., Faisal T.R. Knee joint biomechanics and cartilage damage prediction during landing: A hybrid MD-FE-musculoskeletal modeling. *PLoS One.* 2023 Aug 3; 18(8): e0287479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287479>. PMID: 37535559; PMCID: PMC10399834
18. Schmitz A., Piovesan D. Development of an open-source, discrete element knee model. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2016 Oct; 63(10): 2056–2067. <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2585926>. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27362757
19. Seth A., Hicks J.L., Uchida T.K., et al. OpenSim: Simulating musculoskeletal dynamics and neuromuscular control to study human and animal movement. *PLoS Comput Biol.* 2018 Jul 26; 14(7): e1006223. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006223>. PMID: 30048444; PMCID: PMC6061994
20. Delp S.L., Anderson F.C., Arnold A.S., et al. OpenSim: open-source software to create and analyze dynamic simulations of movement. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007 Nov; 54(11): 1940–1950. <https://doi.org/10.1109/TBME.2007.901024>. PMID: 18018689
21. Hayden D.J., Doshi C., Parikh S.N. Lateral patellar retinaculum Z-lengthening. *Arthrosc Tech.* 2021 Jun 28; 10(7): e1883–e1887. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2021.04.010>. PMID: 34336590; PMCID: PMC8322702
22. Frodl A., Lange T., Siegel M., et al. Individual influence of trochlear dysplasia on patellofemoral kinematics after isolated MPFL reconstruction. *J Pers Med.* 2022 Dec 12; 12(12): 2049. <https://doi.org/10.3390/jpm12122049>. PMID: 36556269; PMCID: PMC9786691
23. Abbaszadeh A., Saeedi M., Hoveidaei A.H., et al. Combined medial patellofemoral ligament and medial patellotibial ligament reconstruction in recurrent patellar instability: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2023 Jul 6; 11(19): 4625–4634. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i19.4625>. PMID: 37469731; PMCID: PMC10353511
24. Geuzaine C., Remacle J.-F. Gmsh: A 3-D finite element mesh generator with built-in pre- and post-processing facilities. *Int. J. Numer. Meth. Engng.*, 2009; 79: 1309–1331. <https://doi.org/10.1002/nme.2579>
25. Ahrens J., Geveci B., Law C. 36 – ParaView: An end-user tool for large data visualization. Editors: Charles D. Hansen, Chris R. Johnson. *The visualization handbook.* Butterworth-Heinemann, 2005, 717–731. ISBN 9780123875822. <https://doi.org/10.1016/B978-012387582-2/50038-1>
26. Sherman M.A., Seth A., Delp S.L. Simbody: multibody dynamics for biomedical research. *Procedia IUTAM.* 2011; 2: 241–261. <https://doi.org/10.1016/j.piutam.2011.04.023>. PMID: 25866705; PMCID: PMC4390141
27. Loudon J.K. Biomechanics and pathomechanics of the patellofemoral joint. *Int J Sports Phys Ther.* 2016 Dec; 11(6): 820–830. PMID: 27904787; PMCID: PMC5095937
28. Mizu-Uchi H., Ma Y., Ishibashi S., et al. Tibial sagittal and rotational alignment reduce patellofemoral stresses in posterior stabilized total knee arthroplasty. *Sci Rep.* 2022 Jul 19; 12(1): 12319. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15759-6>. PMID: 35854017; PMCID: PMC9296446
29. Yu Z., Yao J., Wang X., et al. Research methods and progress of patellofemoral joint kinematics: a review. *J Healthc Eng.* 2019 Mar 24; 2019: 9159267. <https://doi.org/10.1155/2019/9159267>. PMID: 31019669; PMCID: PMC6451817
30. Tan S.H.S., Ngiam E.H.K., Lim J.Y., et al. Surgical management of patella alta in patellofemoral instability: a systematic review and meta-analysis. *Orthop J Sports Med.* 2021 Apr 21; 9(4): 2325967121999642. <https://doi.org/10.1177/2325967121999642>. PMID: 33997063; PMCID: PMC8072862
31. Baryeh K., Getachew F. Patella dislocation: an overview. *Br J Hosp Med (Lond).* 2021 Aug 2; 82(8): 1–10. <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0429>. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34431342

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Alexandra S. Yurova✉, Cand. of Sci. (Physics and Mathematics), researcher, Marchuk Institute of Numerical Mathematics, Russian Academy of Sciences.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4288-9069>

Юрова Александра Сергеевна✉, канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник ФГБУН «Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука» Российской академии наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4288-9069>

Alexandra I. Tyagunova, student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Sirius University.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6921-6423>

Fedor B. Loginov, student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3901-750X>

Yuri V. Vassilevski, Dr. of Sci. (Physics and Mathematics), Deputy Director for science, Marchuk Institute of Numerical Mathematics, Russian Academy of Sciences; Head of Mathematics, Mechanics and Mathematical Modelling Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of Department "Mathematical modeling in biomedicine and geophysics", Scientific Center for Information Technologies and Artificial Intelligence, Sirius University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4718-1377>

Alexey V. Lychagin, Dr. of Sci. (Medicine), Head of Traumatology, Orthopedics and Disaster Medicine Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2202-8149>

Eugene B. Kalinsky, Dr. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Traumatology, Orthopedics and Disaster Medicine Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8103-5613>

Elena V. Larina, Cand. of Sci. (Physics and Mathematics), Associate Professor, Mathematics, Mechanics and Mathematical Modelling Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2231-0689>

Natalia V. Gorohova, Cand. of Sci. (Physics and Mathematics), Associate Professor, Mathematics, Mechanics and Mathematical Modelling Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7809-0400>

Kirill A. Devyatyarov, Assistant Professor, Mathematics, Mechanics and Mathematical Modelling Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2996-2594>

Oleg N. Bogdanov, Cand. of Sci. (Physics and Mathematics), Associate Professor, Mathematics, Mechanics and Mathematical Modelling Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4338-668X>

Тягунова Александра Игоревна, магистрант ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Научно-технологический университет «Сириус».

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6921-6423>

Логинов Федор Борисович, магистрант ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3901-750X>

Василевский Юрий Викторович, д-р физ.-мат. наук, заместитель директора по науке ФГБУН «Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука» Российской академии наук; зав. кафедрой высшей математики, механики и математического моделирования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); научный руководитель направления «Математическое моделирование в биомедицине и геофизике» Научного центра информационных технологий и искусственного интеллекта Научно-технологического университета «Сириус».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4718-1377>

Лычагин Алексей Владимирович, д-р мед. наук, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и медицины катастроф ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2202-8149>

Калинский Евгений Борисович, д-р мед. наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8103-5613>

Ларина Елена Владимировна, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры высшей математики, механики и математического моделирования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2231-0689>

Горохова Наталья Владимировна, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры высшей математики, механики и математического моделирования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7809-0400>

Девятъяров Кирилл Алексеевич, ассистент кафедры высшей математики, механики и математического моделирования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2996-2594>

Богданов Олег Николаевич, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры высшей математики, механики и математического моделирования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4338-668X>

Ilya B. Kovalenko, Dr. of Sci. (Physics and Mathematics), Professor, Mathematics, Mechanics and Mathematical Modelling Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4949-6591>

Ksenia V. Chesnokova, Cand. of Sci. (Physics and Mathematics), Associate Professor, Mathematics, Mechanics and Mathematical Modelling Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9994-8771>

Maxim A. Dergachev, Senior Lecturer, Mathematics, Mechanics and Mathematical Modelling Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1173-714X>

Eugene Yu. Mychka, Cand. of Sci. (Physics and Mathematics), Associate Professor, Mathematics, Mechanics and Mathematical Modelling Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5577-2873>

Oleg N. Kosukhin, Cand. of Sci. (Physics and Mathematics), Associate Professor, Mathematics, Mechanics and Mathematical Modelling Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9268-4355>

Коваленко Илья Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор кафедры высшей математики, механики и математического моделирования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4949-6591>

Чеснокова Ксения Васильевна, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры высшей математики, механики и математического моделирования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9994-8771>

Дергачев Максим Алексеевич, старший преподаватель кафедры высшей математики, механики и математического моделирования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1173-714X>

Мычка Евгений Юрьевич, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры высшей математики, механики и математического моделирования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5577-2873>

Косухин Олег Николаевич, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры высшей математики, механики и математического моделирования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9268-4355>



Глубокое обучение в выявлении раннего папиллярного рака мочевого пузыря на ограниченном наборе цистоскопических изображений

В.С. Розова¹, К. Руссо², В.Ю. Лекарев³, В.В. Казанцева³, А.М. Дымов³, А.С. Ржевский³✉, А.В. Звягин^{2,3}

¹Мельбурнский университет

ул. Граттэн, Парквилл Виктория, г. Мельбурн, 3010, Австралия

²Университет Маккуори

Балаклава Роуд, Маккуори Парк, г. Сидней, 2109, Австралия

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

Аннотация

Цель. Разработать и изучить эффективность сверточной нейронной сети (СНС) в обнаружении папиллярного рака мочевого пузыря (РМП) на ограниченном наборе цистоскопических изображений.

Материалы и методы. В исследование включены 20 пациентов, которым проведена цистоскопия в белом свете и гистологически подтвержден папиллярный рак мочевого пузыря. Набор данных состоял из 125 изображений, извлеченных и размеченных врачом-урологом: 88 изображений – папиллярные опухоли, 37 – здоровая ткань стенки мочевого пузыря. Для обучения были отобраны 100 изображений, а для тестирования – 25. Использована архитектура U-net и модель СНС VGG16. Для каждого кадра вручную создавалась двоичная маска на основе комментариев, предоставленных врачом-урологом. Каждое изображение было дополнительно обработано для совместимости с моделью, на вход подавались изображения размером 224×224 пикселя для уменьшения количества параметров. С целью расширения набора данных применили вертикальные и горизонтальные повороты в сочетании со случайными вращениями. Рассчитана метрика Дайса, чувствительность, специфичность, доля ложноположительных и ложноотрицательных значений, точность; площадь под ROC-кривой.

Результаты. Для исходного набора данных получены следующие показатели: специфичность 84,56%, чувствительность 82,18%, доля ложноположительных результатов 15,44%, ложноотрицательных 17,82%, точность 76,40%, метрика Дайса – 83,16%. Для расширенного набора данных получены следующие показатели: специфичность 82,99%, чувствительность 82,70%, доля ложноположительных результатов 17,01%, ложноотрицательных 17,30%, точность 74,72%, метрика Дайса 82,82%. Площадь под ROC-кривыми составила 92,93% для исходного набора данных и 91,69% для расширенного набора данных.

Заключение. Признаки раннего папиллярного РМП при анализе цистоскопических изображений можно обнаружить с помощью созданной СНС. Результаты исследования могут служить отправной точкой для развития новых методов диагностики РМП с использованием технологий глубокого обучения.

Ключевые слова: цистоскопия; обнаружение опухолей; сегментация изображений; сверточная нейронная сеть; расширенный набор данных; метрика Дайса

Рубрики MeSH:

МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ДИАГНОСТИКА

МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ

МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ – ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ

МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ – ПАТОЛОГИЯ

ЦИСТОСКОПИЯ

ОБУЧЕНИЕ ГЛУБОКОЕ

Для цитирования: Розова В.С., Руссо К., Лекарев В.Ю., Казанцева В.В., Дымов А.М., Ржевский А.С., Звягин А.В. Глубокое обучение в выявлении раннего папиллярного рака мочевого пузыря на ограниченном наборе цистоскопических изображений. Сеченовский вестник. 2024; 15(1): 61–70. Публикация онлайн 11.03.2024. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.953.15>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ржевский Алексей Сергеевич, PhD, научный сотрудник лаборатории направленного транспорта лекарственных препаратов Института молекулярной тераностики Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

E-mail: rzhevskiy_a_s@staff.sechenov.ru

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) № 22-21-09.12.2021. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие на обработку изображений цистоскопии. Все данные пациентов были обезличены перед дальнейшим изучением.

Доступ к данным исследования. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у авторов по обоснованному запросу.

Политика открытых данных: код для воспроизведения результатов доступен в открытом доступе: <https://github.com/vladarozova/bladder-cancer/tree/master>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено за счет гранта Российского научного фонда № 22-24-20129¹.

Поступила: 04.12.2023

Принята: 19.01.2024

Дата публикации онлайн: 11.03.2024

Дата печати: 29.03.2024

Deep learning for early detection of papillary bladder cancer on a limited set of cystoscopic images

Vlada S. Rozova¹, Carlo Russo², Vladimir Y. Lekarev³, Vlada V. Kazantseva³, Alim M. Dymov³, Alexey S. Rzhevskiy^{3,✉}, Andrey V. Zvyagin^{2,3}

¹University of Melbourne

Grattan str., Parkville Victoria, Melbourne, 3010, Australia

²Macquarie University

Balaclava Rd, Macquarie Park, Sydney, 2109, Australia

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Aim. The aim of this study was to develop and evaluate the effectiveness of a convolutional neural network (CNN) in detecting papillary bladder cancer (PBC) using a limited set of cystoscopic images.

Materials and methods. Twenty patients who underwent white light cystoscopy and histologically confirmed papillary bladder cancer were included in the study. The dataset included 125 images retrieved and marked by a urologist: 88 images were papillary tumors and 37 were healthy bladder wall tissue. 100 images were selected for training and 25 images were selected for validation. The U-net architecture and the CNN VGG16 model were used. A binary mask was manually created for each image based on the comments given by the urologist. Each image was additionally processed for model compatibility, with 224×224 pixel images as input to reduce the number of parameters. The dataset was augmented by applying vertical and horizontal turns, as well as random rotations. The following metrics were calculated: Dice coefficient, sensitivity, specificity, proportion of false positives and false negatives, accuracy, and area under the ROC curve.

Results. The original data set yielded the following parameters: specificity 84.56%, sensitivity 82.18%, false positive rate 15.44%, false negative rate 17.82%, accuracy 76.40%, and a Dice coefficient 83.16%. For the augmented dataset, the following values were obtained: specificity: 82.99%, sensitivity: 82.70%, false positive rate 17.01%, false negative

¹ https://rscf.ru/prjcard_int?22-24-20129&ysclid=lp6oqxwl8139402339 (дата обращения: 16.11.2023).

rate 17.30%, accuracy 74.72%, Dice coefficient – 82.82%. The area under the ROC curves was 92.93% for the original dataset and 91.69% for the augmented dataset.

Conclusion. The CNN created in this study can detect signs of early PBC when analyzing cystoscopic images. The results of the study can be a starting point for developing new methods to diagnose PBC using deep learning technologies.

Keywords: cystoscopy; tumor detection; image segmentation; convolutional neural network; augmented dataset; Dice coefficient

MeSH terms:

URINARY BLADDER NEOPLASMS – DIAGNOSIS
URINARY BLADDER NEOPLASMS – DIAGNOSTIC IMAGING
URINARY BLADDER – DIAGNOSTIC IMAGING
URINARY BLADDER – PATHOLOGY
CYSTOSCOPY
DEEP LEARNING

For citation: Rozova V.S, Russo C., Lekarev V.Y., Kazantseva V.V., Dymov A.M., Rzhnevskiy A.S., Zvyagin A.V. Deep learning for early detection of papillary bladder cancer on a limited set of cystoscopic images. Sechenov Medical Journal. 2024; 15(1): 61–70. Epub ahead of print 11.03.2024. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.953.15>

CONTACT INFORMATION:

Alexey Rzhnevskiy, PhD, Researcher, Laboratory of Targeted Transport of Drugs, Institute of Molecular Theranostics, Scientific and Technological Park of Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

E-mail: rzhnevskiy_a_s@staff.sechenov.ru

Ethics statements. The study was conducted in accordance with the permission of the Local Bioethics Ethical Committee of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), No. 22-21, of 09.12.2021. Written informed consent was obtained from all patients included in the study for the processing of cystoscopy images. The data of the patients were anonymized before the study.

Data availability. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors on reasonable request.

Data Availability Statement. The code for reproducing the results is openly available at <https://github.com/vlada-rozova/bladder-cancer/tree/master>.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was supported by the grant No. 22-24-20129² from the Russian Science Foundation.

Received: 04.12.2023

Approved: 19.01.2024

Date of publication online: 11.03.2024

Date of publication: 29.03.2024

Список сокращений:

ИИ – искусственный интеллект

РМП – рак мочевого пузыря

СНС – сверточная нейронная сеть

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 10-е место в мировой статистике злокачественных опухолей: ежегодно диагностируется примерно 550 000 новых случаев и почти 200 000 смертей, в ближайшее время ожидается рост этих показателей [1, 2].

Основным методом диагностики РМП является цистоскопия, во время которой эндоскоп через уретру вводится в мочевой пузырь с целью визуального осмотра его внутренней оболочки. При обнаружении любых подозрительных образований может быть проведена трансуретральная резекция для забора

ткани на биопсию с целью оценки типа, подтипа и класса опухоли. Более того, трансуретральная резекция является первой линией лечения РМП, используемой для иссечения уротелиальных опухолей, и часто выполняется в момент установления диагноза. Однако назначение трансуретральной резекции зависит от результатов визуального осмотра, который является субъективным и подвержен ошибкам в зависимости от опыта оператора.

Действительно, цистоскопия в белом свете, являющаяся в настоящее время наиболее распространенным

² https://rscf.ru/prjcard_int?22-24-20129&ysclid=lp6oqxwl8139402339 (дата обращения: 16.11.2023).

методом диагностики РМП, имеет частоту пропусков ранних стадий немышечных инвазивных папиллярных опухолей (стадии Ta и T1) до 24,9% по сравнению с фотодинамической цистоскопией [3]. Несмотря на разработку более надежных методов, таких как фотодинамическая и узкополосная визуализация [4], цистоскопия в белом свете остается одной из стандартных диагностических процедур для РМП³.

Автоматизированное обучение – это быстро развивающаяся область исследований в медицинской визуализации и радиологии, в которой используется искусственный интеллект (ИИ) с целью минимизации ошибок и облегчения интерпретации и принятия решений [5, 6]. Системы автоматизированного проектирования с применением глубокого обучения разрабатываются для тщательного анализа изображений в различных областях медицины [7]. Все больше фактов демонстрируют возможность применения глубокого обучения в обработке изображений магнитно-резонансной и компьютерной томографии [8–11], высокой точности обнаружения полипов при колоноскопии [12, 13], диагностике РМП по данным цистоскопии [14].

Модели глубокого обучения обычно требуют очень больших наборов данных для обучения, состоящих из сотен тысяч изображений. Во время каждой эпохи весь набор данных просматривается, что позволяет алгоритму эффективно регулировать веса и одновременно обучаться на крайне неоднородных выборках. Но получение таких объемов данных с учетом того, что каждое изображение прокомментировано клиническим специалистом, не представляется возможным в контексте получения медицинских изображений. Чтобы преодолеть это ограничение, можно использовать метод, известный как расширение набора данных, для искусственного дополнения имеющегося набора данных [15]. Использование расширения данных позволяет создавать случайные изменения для каждой эпохи вместо многократного обучения на одном и том же исходном наборе данных. Эти изменения должны быть выбраны с учетом специфики проблемы на основе образцов, присутствующих в исходном наборе данных.

Цель данного исследования – разработать и изучить эффективность сверточной нейронной сети (СНС) в обнаружении РМП и сегментации папиллярного рака на ограниченном наборе цистоскопических изображений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор данных

Видеоматериалы для данного исследования были получены во время цистоскопических исследований, проведенных в УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова врачами-урологами по стандартной

методике. В исследование включены 20 последовательных пациентов, набранных после начала исследования. Критерием включения служили гистологически подтвержденный диагноз «папиллярный РМП» и наличие записи цистоскопии.

Информативные изображения были извлечены и размечены врачом-урологом Лекаревым В.Ю. Окончательный набор данных состоял из 125 изображений, из которых 88 изображений – папиллярные опухоли, а 37 изображений демонстрировали здоровую ткань стенки мочевого пузыря.

Подготовка набора данных

Двоичные маски были созданы для каждого кадра на основе комментариев, предоставленных медицинским экспертом. Поскольку цистоскопические изображения обычно круглые, двоичные маски подгонялись вручную, чтобы исключить темные участки вокруг. Мы присваивали пикселю значение 1, если он попадал в границу опухолевой области, и 0 – в противном случае. К обучающей выборке отнесены 80% данных, а остальные 20% использовались для окончательного тестирования модели. Во избежание переобучения модели изображения, полученные у одного и того же пациента, включались либо в обучающую, либо в тестовую выборку. В результате обучающий набор содержал 100 изображений и соответствующих им масок для сегментации. Окончательный тестовый набор содержал 25 изображений и соответствующие им сегментационные маски.

Архитектура глубокого обучения

Модель глубокого обучения была реализована на Python с использованием библиотек Keras и Tensorflow. Для определения контуров опухолей использовалась СНС, в частности конструкция кодер-декодер. Для кодирующей части была использована архитектура VGG16 [16] и заданы веса из модели VGG16, предварительно обученной на наборе данных ImageNet [17]. Декодер был разработан в соответствии с принципами архитектуры UNet [18] и обучен с нуля. Модель получала изображение размером 224×224 пикселей и создавала прогнозируемые маски сегментации того же размера, что и входные данные. Всего было 24 118 502 параметра, из которых все, кроме 434, являлись обучаемыми.

Обработка данных

Все изображения требовали предварительной обработки для совместимости с используемой моделью. Исходные изображения и соответствующие маски с пояснениями были уменьшены до размера 224×224 пикселей, чтобы уменьшить количество

³ Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/11_3 (дата обращения: 17.08.2023).

параметров в СНС. Кроме того, необработанные RGB-изображения были выровнены по центру путем вычитания средних значений по каждому каналу, рассчитанных на основе набора данных ImageNet.

Обучение модели и оценка производительности

Модель обучалась с помощью функции потерь и оценивалась на тестовом наборе после каждой эпохи. Для определения оптимального количества эпох, необходимых для обучения, мы использовали метод «локтя», т.е. прекращали обучение, как только потери при проверке достигали своего глобального минимума и начинали расти: это означало, что модель чрезмерно подстраивается.

Модель глубокого обучения

Для обнаружения границ опухоли на цистоскопических изображениях мы выбрали и внедрили СНС, разработанную специально для задач сегментации изображений. Архитектура нашей системы глубокого обучения состояла из двух фаз: кодирования и декодирования, схематично показанных на рисунке 1. Такая структура позволяет СНС извлекать из изображения сложные и абстрактные признаки, а затем восстанавливать пространственные отношения между ними. Перед анализом все изображения были изменены в размерах и выровнены для обеспечения совместимости с СНС. Модель получала исходное цистоскопическое изображение и выдавала двоичную маску, где 1 присваивалась пикселям в пределах предсказанной области опухоли, а 0 – в противном случае. Мы подготавливали нашу модель на обучающем наборе данных, минимизируя потери, опираясь на метрику Дайса [19], которая обычно используется в задачах сегментации изображений, поскольку она может эффективно работать с сильно несбалансированными классами. Модель оценивалась после каждой эпохи с использованием подтвержденного набора данных, чтобы предотвратить переобучение.

Модель состоит из двух этапов: кодирования и декодирования. Кодер получает на вход исходное цистоскопическое изображение и извлекает представления низшего и высшего уровней. После каждого блока сверток применяется операция подвыборки для создания схем признаков низкого разрешения. Эти схемы затем поступают в декодер для восстановления пространственной информации и создания высокоразмерной маски сегментации. Белые пиксели в бинарной маске определяют прогнозируемую область опухоли, черные пиксели – окружающую здоровую ткань (рис. 1).

Расширение данных

Для расширения набора данных с учетом специфики изучаемой проблемы – папиллярная опухоль может выступать из любой части мочевого пузыря и наблюдаться под разными углами – мы применили вертикальные и горизонтальные повороты в сочетании со случайными вращениями, как показано на рисунке 2.

Статистический анализ

Эффективность итоговой модели оценивалась на тестовом наборе с помощью ряда метрик, включая метрику Дайса, чувствительность, специфичность, долю ложноположительных и ложноотрицательных значений, точность; построены ROC-кривые и рассчитана площадь под ROC-кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение производительности модели, обученной на исходном наборе данных и на расширенном наборе, представлено в таблице.

Обучение модели на расширенном наборе данных привело к снижению частоты ложноотрицательных показателей с 17,82 до 17,30% (табл.).

Как видно из ROC-кривых, представленных на рисунке 3, модель, обученная на оригинальных

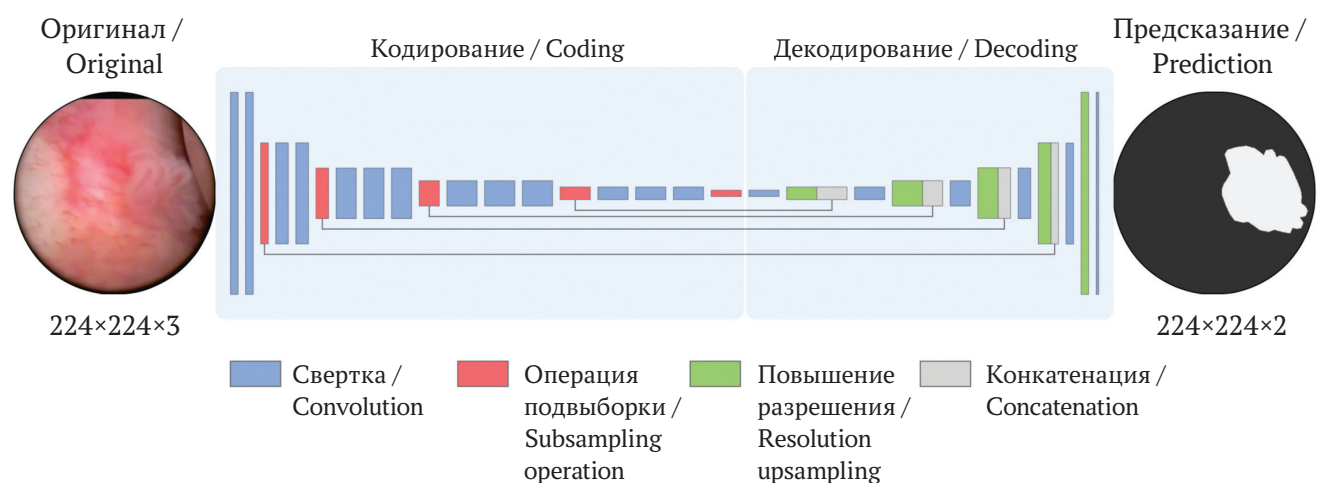


РИС. 1. Схематическая иллюстрация архитектуры сверточной нейронной сети.

FIG. 1. Schematic illustration of the convolutional neural network architecture.

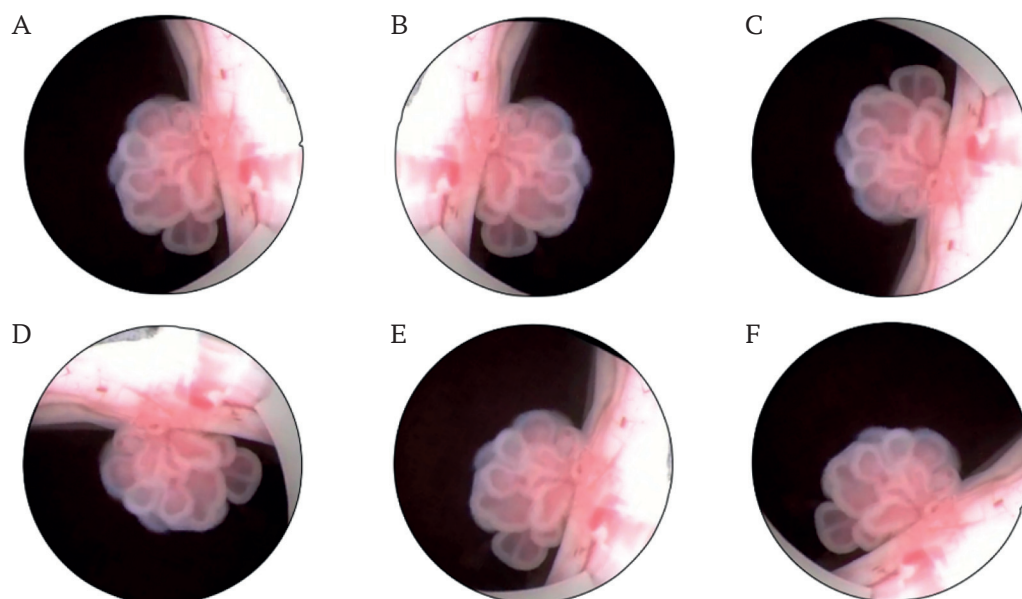


РИС. 2. Увеличение набора данных за счет вращения исходного изображения.

A. Исходное изображение.

B. Горизонтальный поворот.

C. Вертикальный поворот.

D–F. Случайное вращение исходного изображения.

FIG. 2. Augmenting the dataset by rotating the original image.

A. Original image.

B. Horizontal rotation.

C. Vertical rotation.

D–F. Random rotations of the original image.

изображениях, работает немного лучше по сравнению с подходом, основанном на расширении данных. Площадь под ROC-кривыми была равна 92,93 и 91,69% соответственно.

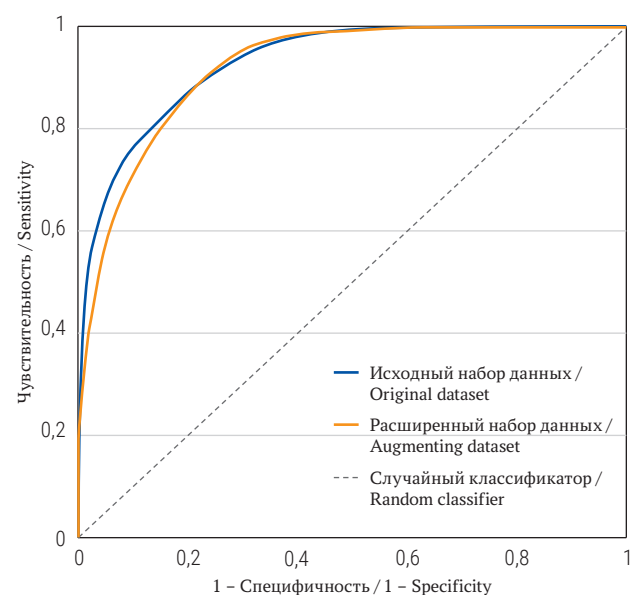


РИС. 3. ROC-кривые для моделей, обученных на исходном и расширенном наборах данных.

FIG. 3. ROC curves trained on the original and augmented dataset.

Модель показала хорошие результаты. Это видно из результатов анализа модели и при сравнении их с комментариями экспертов, полученными на основе данных (рис. 4). Согласно полученным результатам, модель способна распознавать характерные малозаметные признаки злокачественных образований, что приводит к точному определению границ опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Последние достижения в области машинного обучения способствуют технологическому прогрессу в различных областях. В здравоохранении особый интерес в последние годы вызывает компьютерная интерпретация радиологических и патологических данных, которая позволяет снизить рабочую нагрузку, давая врачам возможность сосредоточиться на более важных задачах. Очевидное преимущество можно заметить в передаче повторяющейся, умственно сложной и утомительной работы машинам, которые способны обеспечить более быструю и точную интерпретацию, повышая производительность и минимизируя контроль.

Направление ИИ под названием «глубокое обучение», в частности с использованием СНС, нашло свое применение в анализе различных данных медицинской визуализации. В зависимости

Таблица. Показатели производительности моделей, обученных на исходном и на расширенном наборах данных
Table. Performance metrics of models trained on the original and augmented dataset

Характеристики / Measures	Исходный набор данных / Original dataset	Расширенный набор данных / Augmented dataset
Специфичность / Specificity, %	84,56	82,99
Чувствительность / Sensitivity, %	82,18	82,70
Доля ложноположительных значений / False positive rate, %	15,44	17,01
Доля ложноотрицательных значений / False negative rate, %	17,82	17,30
Точность / Accuracy, %	76,40	74,72
Метрика Дайса / Dice coefficient, %	83,16	82,82

от архитектуры СНС может быть выполнен ряд задач, включая классификацию заболеваний, распознавание поражений, сегментацию тканей и описание органов. Таким образом, глубокое обучение обеспечивает гибкость в обработке изображений в зависимости от конкретных клинических целей диагностики.

Пожалуй, самые яркие примеры диагностики с использованием глубокого обучения можно увидеть в радиологии. К ним относятся: выявление и стадирование рака легкого на основании данных компьютерной томографии [20], определение границ глиомы на предоперационных мультимодальных магнитно-резонансных томограммах [21],

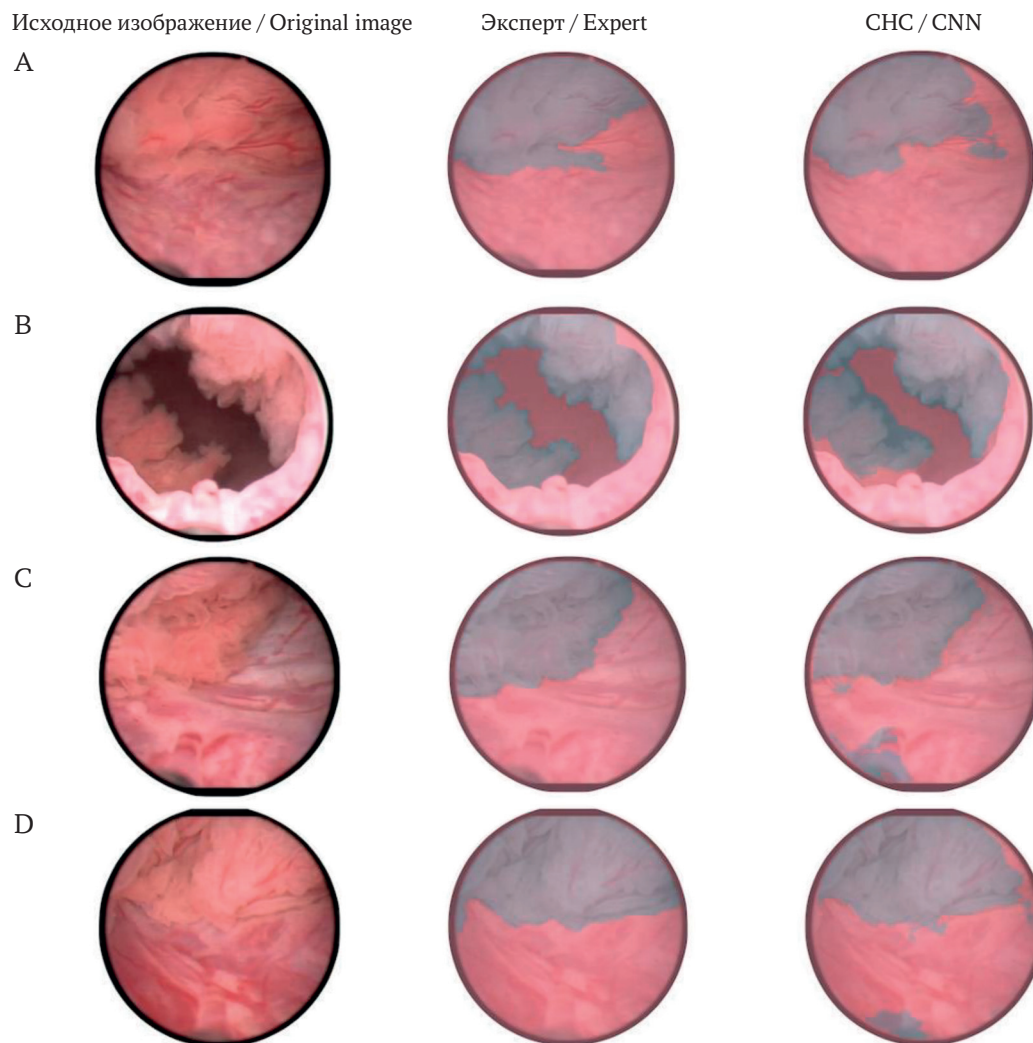


РИС. 4. Примеры обнаружения опухолей и сегментации поражений на цистоскопических изображениях из тестового набора.
FIG. 4. Examples of tumor detection and lesion segmentation on cystoscopic images from the test set.

Примечание: СНС – сверточная нейронная сеть; розовый цвет – неизменная слизистая; серо-голубой – опухоль.
 Note: CNN – convolutional neural network; pink color – unchanged mucosa; gray-blue – tumor.

классификация образований при маммографических исследованиях [22, 23]. Кроме того, глубокое обучение было успешно применено для выявления диабетической ретинопатии на фундус-фотографиях сетчатки [24] и для разделения кожных новообразований на злокачественные и доброкачественные [25]. Такие системы автоматизированного обучения потенциально могут способствовать улучшению результатов лечения онкологических пациентов за счет усовершенствования тестов для раннего выявления заболеваний и повышения эффективности диагностики [26].

В данном исследовании рассматривается применение глубокого обучения для обнаружения папиллярного РМП. Мы предложили использовать специализированную архитектуру СНС, предназначенную для сегментации цистоскопических изображений.

Одним из основных ограничивающих факторов, с которым мы столкнулись в нашем исследовании, характерном для медицинских исследований ИИ, был небольшой размер набора данных и отсутствие комментариев в других наборах данных. Мы предположили, что настройка СНС, ранее обученных на большем наборе данных, таком как ImageNet, может привести к более высокой производительности, чем обучение модели с нуля. Поэтому был использован заранее обученный VGG16, реализованный в качестве этапа кодирования модели.

Кроме того, исследование, посвященное обнаружению полипов на изображениях колоноскопии, показало, что различные стратегии расширения данных могут принести большую пользу при работе с ограниченным объемом данных [27]. Учитывая характер

цистоскопического исследования, мы использовали вертикальные и горизонтальные перевороты, а также случайные повороты для имитации различных углов камеры. Мы исследовали, как такие изменения влияют на работу модели, и обнаружили, что, хотя общая оценка была немного хуже, удалось повысить чувствительность.

Данная работа иллюстрирует лишь первый шаг в долгом процессе внедрения системы автоматизированного обучения в клиническую практику. Необходимо провести проспективное клиническое исследование, чтобы оценить, приведет ли внедрение системы распознавания, дополненной ИИ, к увеличению чувствительности при обнаружении папиллярного РМП. В частности, можно ли обнаружить и удалить больше опухолей на ранних стадиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Созданная в работе нейросетевая модель показывает, что алгоритмы глубокого обучения способны обнаруживать признаки раннего папиллярного РМП с точностью метрики Дайса 82,82% для расширенного набора данных. Подобная модель может стать помощником врача при анализе цистоскопических изображений. Для широкого применения глубокого обучения в клинической практике необходимы дальнейшие исследования, включая масштабные клинические испытания и оценку эффективности алгоритма в реальных условиях. Тем не менее результаты данного исследования могут служить отправной точкой для развития новых методов диагностики РМП с использованием технологий глубокого обучения.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.С. Розова разрабатывала нейросетевую модель, анализировала результаты, участвовала в написании рукописи. К. Руссо разрабатывал нейросетевую модель, анализировал результаты. В.Ю. Лекарев и А.М. Дымов осуществляли подготовку диагностических исследований, разметку изображений, анализ результатов. В.В. Казанцева участвовала в подготовке графических материалов и написании рукописи. А.С. Ржевский руководил исследованием, участвовал в получении первичных результатов. А.В. Звягин руководил исследованием, участвовал в написании рукописи. Все авторы одобрили окончательную версию статьи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vlada S. Rozova developed artificial neural network-based model, analyzed the study results, and wrote the manuscript. Carlo Russo developed artificial neural network-based model, analyzed the study results. Vladimir Y. Lekarev and Alim M. Dymov prepared datasets, labeled medical images, and analyzed the results. Vlada V. Kazantseva prepared figures and wrote the manuscript. Alexey S. Rzhavskiy led the study and managed the primary data. Andrey V. Zvyagin led the study and wrote the manuscript. All authors approved the final version of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Feoerlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May; 71(3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338
2. van Hoogstraten L.M.C., Vrieling A., van der Heijden A.G., et al. Global trends in the epidemiology of bladder cancer: challenges for public health and clinical practice. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023 May; 20(5): 287–304. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00744-3>. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36914746
3. Burger M., Grossman H.B., Droller M., et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol.* 2013 Nov; 64(5): 846–854. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.059>. Epub 2013 Apr 8. PMID: 23602406
4. Tully K., Palisaar R.J., Brock M., et al. Transurethral resection of bladder tumours: established and new methods of tumour visualisation. *Transl Androl Urol.* 2019 Feb; 8(1): 25–33. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.12.12>. PMID: 30976565; PMCID: PMC6414343

5. Fogel A.L., Kvedar J.C. Artificial intelligence powers digital medicine. *NPJ Digit Med.* 2018 Mar 14; 1: 5. <https://doi.org/10.1038/s41746-017-0012-2>. PMID: 31304291; PMCID: PMC6548340
6. Haug C.J., Drazen J.M. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine, 2023. *N Engl J Med.* 2023 Mar 30; 388(13): 1201–1208. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2302038>. PMID: 36988595
7. Egger J., Gsaxner C., Pepe A., et al. Medical deep learning-A systematic meta-review. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022 Jun; 221: 106874. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.106874>. Epub 2022 May 11. PMID: 35588660
8. Wu Z., Wang F., Cao W., et al. Lung cancer risk prediction models based on pulmonary nodules: A systematic review. *Thorac Cancer.* 2022 Mar; 13(5): 664–677. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14333>. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35137543; PMCID: PMC8888150
9. Lakshmi Priya B., Pottakkat B., Ramkumar G. Deep learning techniques in liver tumour diagnosis using CT and MR imaging – A systematic review. *Artif Intell Med.* 2023 Jul; 141: 102557. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2023.102557>. Epub 2023 Apr 29. PMID: 37295904
10. Rich J.M., Bhardwaj L.N., Shah A., et al. Deep learning image segmentation approaches for malignant bone lesions: a systematic review and meta-analysis. *Front Radiol.* 2023 Aug 8; 3: 1241651. <https://doi.org/10.3389/fradi.2023.1241651>. PMID: 37614529; PMCID: PMC10442705
11. Черненко И.М., Черненко М.М., Фиев Д.Н., Сирота Е.С. Сегментация почечных структур по изображениям контрастной компьютерной томографии с помощью сверточной нейронной сети. *Сеченовский вестник.* 2023; 14(1): 39–49. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.39-49> / Chernenkiy I.M., Chernenkiy M.M., Fiev D.N., Sirota E.S. Segmentation of renal structures based on contrast computed tomography scans using a convolutional neural network. *Sechenov Medical Journal.* 2023; 14(1): 39–49 (In Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.39-49>
12. Shen M.H., Huang C.C., Chen Y.T., et al. Deep learning empowers endoscopic detection and polyps classification: a multiple-hospital study. *Diagnostics (Basel).* 2023 Apr 19; 13(8): 1473. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13081473>. PMID: 37189575; PMCID: PMC10138002
13. Kuntz S., Kriehoff-Henning E., Kather J.N., et al. Gastrointestinal cancer classification and prognostication from histology using deep learning: Systematic review. *Eur J Cancer.* 2021 Sep; 155: 200–215. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.012>. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34391053
14. Ikeda A., Nosato H. Overview of current applications and trends in artificial intelligence for cystoscopy and transurethral resection of bladder tumours. *Curr Opin Urol.* 2024 Jan 1; 34(1): 27–31. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001135>. Epub 2023 Oct 30. PMID: 37902120
15. Mikołajczyk A., Grochowski M. Data augmentation for improving deep learning in image classification problem. 2018 International Interdisciplinary PhD Workshop (IIPHDW), Świnouście, Poland, 2018. P. 117–122. <https://doi.org/10.1109/IIPHDW.2018.8388338>
16. Simonyan K., Zisserman A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. In 3rd International Conference on Learning Representations (ICLR 2015), 1–14. Computational and Biological Learning Society. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1409.1556>
17. Deng J., Dong W., Socher R., et al. ImageNet: A large-scale hierarchical image database. 2009 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, Miami, FL, USA, 2009. P. 248–255. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2009.5206848>
18. Ronneberger O., Fischer P., Brox T. U-Net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In: Navab N., Hornegger J., Wells W., Frangi A. (eds) *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*. MICCAI 2015. Lecture Notes in Computer Science, vol. 9351. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28
19. Milletari F., Navab N., Ahmadi S.-A. V-Net: Fully Convolutional Neural Networks for Volumetric Medical Image Segmentation, 2016 Fourth International Conference on 3D Vision (3DV), Stanford, CA, USA, 2016. P. 565–571. <https://doi.org/10.1109/3DV.2016.79>
20. Zheng X., He B., Hu Y., et al. Diagnostic accuracy of deep learning and radiomics in lung cancer staging: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022 Jul 18; 10: 938113. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.938113>. PMID: 35923964; PMCID: PMC9339706
21. Liu Y., Wu M. Deep learning in precision medicine and focus on glioma. *Bioeng Transl Med.* 2023 May 31; 8(5): e10553. <https://doi.org/10.1002/btm2.10553>. PMID: 37693051; PMCID: PMC10486341
22. Рожкова Н.И., Ройтберг П.Г., Варфоломеева А.А. и др. Сегментационная модель скрининга рака молочной железы на основе нейросетевого анализа рентгеновских изображений. *Сеченовский вестник.* 2020; 11(3): 4–14. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.4-14> / Rozhkova N.I., Roitberg P.G., Varfolomeeva A.A., et al. Neural network-based segmentation model for breast cancer X-ray screening. *Sechenov Medical Journal.* 2020; 11(3): 4–14 (In Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.4-14>
23. Balkenende L., Teuwen J., Mann R.M. Application of deep learning in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med.* 2022 Sep; 52(5): 584–596. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2022.02.003>. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35339259
24. Wewetzer L., Held L.A., Steinhäuser J. Diagnostic performance of deep-learning-based screening methods for diabetic retinopathy in primary care – A meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Aug 10; 16(8): e0255034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255034>. PMID: 34375355; PMCID: PMC8354436
25. Bechelli S., Delhommelle J. Machine learning and deep learning algorithms for skin cancer classification from dermoscopic images. *Bioengineering (Basel).* 2022 Feb 27; 9(3): 97. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9030097>. PMID: 35324786; PMCID: PMC8945332
26. Rösler W., Altenbuchinger M., Baesler B., et al. An overview and a roadmap for artificial intelligence in hematology and oncology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023 Aug; 149(10): 7997–8006. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04667-5>. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36920563; PMCID: PMC10374829
27. Shin Y., Qadir H.A., Aabakken L., et al. Automatic colon polyp detection using region based deep CNN and post learning approaches. *IEEE Access.* 2018; 6: 40950–40962. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2018.2856402>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Влада Стефановна Розова, PhD, научный сотрудник Школы вычислительных и информационных систем Мельбурнского Университета.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1032-4650>

Карло Руссо, PhD, научный сотрудник лаборатории вычислительной нейрохирургии Университета Маккуори.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8296-4345>

Владимир Юрьевич Лекарев, канд. мед. наук, врач-уролог онкологического урологического отделения Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9459-5847>

Влада Владимировна Казанцева, студентка 3-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7933-1337>

Алим Мухамедович Дымов, канд. мед. наук, врач-уролог, старший научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6513-9888>

Алексей Сергеевич Ржевский✉, PhD, научный сотрудник лаборатории направленного транспорта лекарственных препаратов Института молекулярной тераностики Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4042-7813>

Андрей Васильевич Звягин, д-р физ.-мат. наук, заместитель директора Института молекулярной тераностики Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); почетный доцент Школы математических и физических наук Университета Маккуори.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8799-2257>

Vlada S. Rozova, PhD, Research Fellow, School of Computing and Information Systems, University of Melbourne.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1032-4650>

Carlo Russo, PhD, Researcher, Computational NeuroSurgery (CNS) Laboratory, Macquarie University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8296-4345>

Vladimir Y. Lekarev, Cand. of Sci. (Medicine), urologist, Oncologic Urology Department, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9459-5847>

Vlada V. Kazantseva, 3rd year student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7933-1337>

Alim M. Dymov, Cand. of Sci. (Medicine), urologist, Senior Researcher, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6513-9888>

Alexey S. Rzhetskiy✉, PhD, Researcher, Laboratory of Targeted Transport of Drugs, Institute of Molecular Theranostics, Scientific and Technological Park of Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4042-7813>

Andrey V. Zvyagin, Dr. of Sci. (Physics and Mathematics), Deputy Director, Institute of Molecular Theranostics, Scientific and Technological Park of Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Honorary Associate Professor, School of Mathematical and Physical Sciences, Macquarie University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8799-2257>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)