

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.28

УДК 616-009.55

А.Я. Гайдук, Т.С. Сюняков, А.В. Гажева, Е.Ф. Маханова,
Я.В. Власов**БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ
СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ
И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ОРГАНИЗАЦИИ
ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

Проведен поиск различий между уровнями биомаркеров крови и клиническими проявлениями спинальной мышечной атрофии (СМА) у больных Самарской области в целях получения данных для разработки эффективного метода прогнозирования течения заболевания.

Изучение различий в уровнях креатинина, креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы среди групп пациентов и их связи с моторными нарушениями не показали статистической значимости. Различия уровней креатинфосфокиназы между группами могут быть связаны с возрастом, массой, полом и уровнями физической активности пациентов. Результаты данной работы говорят о неэффективности оценки уровней креатинина, креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы в целях мониторинга и прогнозирования течения СМА, а также о нецелесообразности повторного проведения данных лабораторных исследований пациентам со СМА 5q.

Ключевые слова: биомаркеры, креатинфосфокиназа, наследственные нервно-мышечные заболевания, патогенетическая терапия, спинальная мышечная атрофия, нусинерсен, ридсиплам.

A correlation between the levels of blood biomarkers and clinical manifestations of SMA in patients of the main regional healthcare institution of the Samara region was carried out.

Differences in creatinine, creatine phosphokinase, and lactate dehydrogenase levels among patient groups and their association with motor impairment did not show statistical significance. Differences in CPK levels between groups may be related to age, weight, gender, and levels of physical activity of patients. The data obtained from the study of the history of repeated hospitalizations do not provide reliable information due to the limited sample and heterogeneity of the data. The results of this work indicate the ineffectiveness of assessing the levels of creatinine, CPK and LDH in order to monitor and predict the course of SMA, as well as the inappropriateness of repeating these laboratory studies in patients with SMA 5q.

Keywords: creatine phosphokinase, creatinine, neurofilament, neuromuscular diseases, nusinersen, hereditary disease, pathogenetic therapy, risdiplam, spinal muscular atrophy.

Введение. Спинальные мышечные атрофии (СМА) - это генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний ЦНС, клинически проявляющаяся потерей моторных навыков, постепенным развитием симметричных

периферических параличей и атрофией поперечнополосатой мускулатуры, включая дыхательную, глоточную и сердечную [1]. СМА чаще развивается в детском возрасте и является основной наследственной причиной смертельных исходов у младенцев [1].

Распространенность СМА в мире составляет 8,5–10,3 на 100000 новорожденных, частота носительства от 1 на 35 до 1 на 60 [2]. СМА чаще всего вызывается мутациями с аутосомным наследованием, поэтому соотношение пациентов обоих полов примерно равное, однако частота распространенности типов СМА варьирует [3].

СМА возникает из-за дефицита белка выживаемости мотонейронов (БВМН, survival of motor neuron protein, SMN) или нарушений в функциях БВМН-взаимодействующих белков (SMN-interacting proteins), что приводит к дегенерации и гибели двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепно-мозговых нервов [4]. БВМН выполняет ряд критически важных функций: на эмбриональной стадии развития он регулирует часть составляющих про-

цессов нейрогенеза, в дальнейшем участвует в обеспечении активного транспорта, в частности созревания и транспорта мРНК в аксональных областях нейронов; играет одну из ключевых ролей в построении и поддержании стабильности комплекса рибонуклеопротеинов, а также связан с процессами функционирования цитоскелета, регенерации теломер и регуляцией митохондриальной активности [5, 6]. Недостаток БВМН, как правило, вызывается мутациями в гене *SMN1*, находящемся на длинном плече 5 хромосомы в 3 бэнде 1 области. В этом случае заболевание обозначают как СМА 5q [7]. Ген *SMN1* имеет дублер *SMN2*, расположенный чуть ближе к области центромеры. Ген *SMN1* имеет несколько копий, как правило, две – по одной на каждую хромосому из пары, за исключением афроамериканцев, которые имеют более двух [8].

Между количеством копий генов *SMN1* и *SMN2* и течением СМА 5q имеется корреляция – чем больше количество копий *SMN2*, тем позже манифестирует заболевание, и тем легче его течение. При гомозиготных

ГАЙДУК Арсений Янович – зав. лаб. МНОЦ нейropsychиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ, г. Самара, SPIN-код автора: 6119-6992; <https://orcid.org/0000-0002-4015-3162>, a.j.gayduk@gmail.com; **СЮНЯКОВ Тимур Сергеевич** – к.м.н., гл.н.с. МНОЦ нейropsychиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ, SPIN-код: 7629-5309 <https://orcid.org/0000-0002-4334-1601> Scopus ID: 35773697500, t.s.syunakov@samsmu.ru; **ГАЖЕВА Анастасия Викторовна** – к.м.н., доцент, нач. отдела ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, SPIN-код: 1983-2040 <https://orcid.org/0000-0003-2665-5606>; **МАХАНОВА Елена Федоровна** – врач-невролог ГУЗ «Городская поликлиника №1» им. С.М. Кирова, г. Ульяновск; **ВЛАСОВ Ян Владимирович** – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО СамГМУ, г. Самара, <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>, SPIN-код: 1494-6296

мутациях гена *SMN1* дети со СМА 5q I типа имеют в среднем от 1 до 2 неповрежденных копий гена *SMN2*, пациенты со СМА 5q II и III типов – по крайней мере 3 копии, у пациентов со СМА 5q IV типа обнаруживается как минимум 4 копии гена *SMN2*. Отсутствие у плода сохранных копий *SMN1* и *SMN2* препятствует его развитию. Течение и тяжесть заболевания коррелируют с количеством копий гена *SMN2*, но строгой зависимости не обнаружено [9, 10]. По структуре ген *SMN2* отличается от *SMN1* одним нуклеотидом, который преобразует 7-й экзон в энхансер сплайсинга. Это изменение приводит к снижению синтеза полноразмерного ББМН более чем в 10 раз [11]. При мутации в *SMN1* наличие 4 и более копий гена *SMN2* не обеспечивает достаточную экспрессию ББМН, однако наличие копий *SMN2* в геноме пациента со СМА предоставляет возможность использования средств генной терапии.

В зависимости от того, когда происходит манифестация заболевания, выделяют пять клинических типов СМА 5q. Развитие нулевого типа происходит внутриутробно и часто приводит к мертворождению. СМА 5q I типа, согласно клиническим рекомендациям, манифестирует до 6 месяцев; пациенты с I типом при естественном развитии заболевания рано теряют способность удерживать голову, никогда не могут сидеть и ходить и, как правило, не доживают до двух лет. Развитие СМА 5q II типа условно происходит в промежутке от 6 до 18 месяцев, пациенты чаще всего могут самостоятельно сидеть и при должном уходе доживают до совершеннолетия. СМА 5q III типа развивается в возрасте от 18 месяцев, такие пациенты на ранних стадиях болезни могут ходить, но со временем теряют эту способность. СМА 5q IV типа развивается в зрелом возрасте и не влияет на продолжительность жизни. Существуют «промежуточные» типы заболевания; при уточнении типа СМА 5q на практике учитываются тяжесть симптоматики и темп прогрессирования заболевания [2].

Генетическая природа СМА 5q определяет молекулярно-генетические методы исследования в качестве необходимого инструмента для подтверждения диагноза. Наиболее актуальным является молекулярно-генетическое тестирование на количество копий *SMN1* и *SMN2* при помощи мультиплексной лигазной реакции с последующей амплификацией (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA) [12-15].

На 2022 г. лабораторные методы диагностики, за исключением MLPA, не позволяют точно определить наличие заболевания и давать прогнозы относительно его развития. Тем не менее, некоторые работы свидетельствуют о том, что некоторые неспецифические биомаркеры могут быть перспективны для мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности лечения [16-20]. К ним относятся такие показатели, как уровни креатинфосфокиназы (КФК), креатинина и нейрофиламентов (НФ, Neurofilament, NF). Так, исследование с участием 238 детей до года показало, что креатинин сыворотки обратно коррелирует с тяжестью заболевания у детей и подростков с учетом возраста и мышечной массы [16]. Уровни креатинина были самыми высокими у пациентов с III типом и наиболее низкими у пациентов с I типом и вне зависимости от клинического подтипа уменьшались с возрастом. В рамках исследования 22 младенцам с диагнозом СМА, поставленным на доклинической стадии, в течение года также проводили измерение уровня креатинина и электромиографию (ЭМГ) с методом вызванных потенциалов. В результате исследования в первые три месяца у испытуемых было выявлено снижение как уровня креатинина, так и амплитуды вызванных потенциалов с тем отличием, что снижение уровня креатинина у пациентов со СМА III типа фиксировалось раньше снижения амплитуды вызванных потенциалов [21]. Работа, проводившаяся со взрослыми пациентами, показала, что уровни КФК и креатинина плазмы коррелируют с тяжестью заболевания, а также могут использоваться для прогнозирования эффективности лечения [17].

НФ – белки цитоскелета, обеспечивающие структурную целостность нейронов и в большей степени их аксонов. При текущем нейродегенеративном процессе повышенные уровни НФ могут быть обнаружены как в крови, так и в цереброспинальной жидкости, однако их изменения показательны при прогнозировании течения заболевания и мониторинге эффективности лечения у детей, но не у взрослых пациентов со СМА [18].

Результаты исследований по поиску биомаркеров СМА показывают, что существуют и другие анализы, уровни которых коррелируют со степенью нарушения моторных функций. Результаты работы Biomarkers for SMA (BforSMA), опубликованной в 2013 г., говорят о 200

показателях плазмы, коррелирующих с моторными и другими нарушениями у детей со СМА до двух лет. Наиболее показательны коррелирующие метаболиты были выбраны для создания коммерческой диагностической панели SMA-MAP [19]. Дальнейшие работы по исследованию маркеров, вошедших в SMA-MAP, также выявили статистически значимые отклонения показателей у детей со СМА по сравнению с таковыми у здоровых детей в возрасте до 6 месяцев. У младенцев со СМА были снижены пять показателей: кадгерин-13, олигомерный матриксный белок хряща (COMP), белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 6 (IGFBP-6), пептидаза D, тетранектин; в то время как два показателя были повышены: миоглобин, хитиназа-3-подобный белок 1. Уровни этих веществ у пациентов и контрольной группы различались как при первом анализе, так и в дальнейшем. Шесть показателей снижались с возрастом в обеих группах: AXL-рецепторная тирозинкиназа, олигомерный матриксный белок хряща (COMP), рецептор компонента комплемента C1q, фибулин-1C, тенасцин-X, тромбоспондин-4. Остальные показатели снижались с возрастом как у здоровых детей, так и у пациентов со СМА, за исключением аполипопротеина В и амилоидного Р-компонента, которые росли или оставались на том же уровне у детей со СМА [20]. Таким образом, совокупные данные о плазменных биомаркерах СМА могут быть использованы для мониторинга прогноза активности заболевания и эффективности лечения. Поиск литературных данных об эффективности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в качестве биомаркера при СМА не дал убедительных результатов, тем не менее многие учреждения здравоохранения проводят анализ её уровня у пациентов.

Из инструментальных методов диагностики наиболее эффективным является метод ЭМГ, предназначенный для оценки нервно-мышечных функций [22]. Изменения электрофизиологических параметров при СМА коррелируют с числом копий *SMN2* и типом СМА, а также с результатами проведения оценки моторных функций и возрастом пациента. ЭМГ также позволяет выявить ответ организма пациента на специфическую терапию [23, 24]. Применение таких техник, как ЭМГ с индексом числа моторных блоков (motor unit number index, MUNIX) и индексом размера моторного блока (motor unit size index, MUSIX),

позволяет фиксировать слабо выраженные электрофизиологические изменения, что имеет значение как при поиске специфических паттернов для дифференциальной диагностики, так и при мониторинге эффективности терапии [22, 26]. Тем не менее на момент окончания 2022 г. не разработано уни-

версальных и экономически эффективных средств диагностики и прогнозирования течения СМА, что является одной из основных проблем организации оказания медицинской помощи пациентам со СМА в России.

Целью исследования явился поиск различий между уровнями биомарке-

ров крови, данными ЭМГ и клиническими проявлениями СМА у пациентов главного регионального учреждения здравоохранения Самарской области в целях получения данных, служащих для разработки эффективного метода прогнозирования течения данного заболевания.

Социально-демографические, клинические и лабораторные характеристики исследуемой выборки пациентов со СМА в зависимости от нозологической категории

Диагностические категории по МКБ-10	G12.0	G12.1		G12.8	G12.9	Всего		Статистика
Возрастная группа Пол	Дети	Дети	Взрослые	Взрослые	Взрослые	Дети	Взрослые	
Социально-демографические показатели выборки Размер выборки, n (%)								
Ж:	5 (8,6%)	9 (15,5%)	13 (22,4%)	3 (5,2%)	2 (3,4%)	14 (24,1%)	18 (31,0%)	$\chi^2=4,163$, df=4, p=0.384, для распределения по полу между группами
М:	2 (3,4%)	4 (6,9%)	16 (27,6%)	3 (5,2%)	0	6 (10,4%)	19 (32,8%)	
Всего:	7 (12,1%)	14 (24,1%)	29 (50,0%)	6 (10,4%)	2 (3,4%)	21 (36,2%)	37 (63,8%)	
Возраст - Медиана (Межквартильный промежуток), лет								
Ж:	7,7 (4,2)	13,2 (7,8)	50,8 (19,69)	63,6 (16,3)	45,8 (6,2)	11,8 (7,7)	51,4 (22,9)	KW=40.125, df=4, p<0.001 для сравнения возраста между группами
М:	10,2 (3,7)	12,7 (8,7)	47,1 (30,0)	55,0 (8,9)		12,7 (8,0)	48,6 (28,5)	
Всего:	7,7 (5,8)	12,9 (8,3)	49,1 (24,8)	59,3 (15,5)	45,8 (6,2)	12,3 (7,4)	50,8 (24,1)	
Оценка двигательных функций при неврологическом осмотре, градация с учетом суммы баллов четырех конечностей								
Ж:	6,3	14,3	13,4	12	15,3	11,5	13,4	KW=14.196, df=4, p=0.007 для сравнения суммы бал- лов между группами
М:	2	11,8	13,2	16,7		9	13,7	
Всего:	5,1	13,4	13,3	14,3	15,3	10,6	13,6	
Бульбарный синдром								
Ж:	1 (1,7%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7%)	0 (0)	$\chi^2=5,418$, df=4, p=0.247 для распределения случа- ев бульбарного синдрома между группами
М:	1 (1,7%)	0 (0)	2 (3,4%)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7%)	2 (3,4%)	
Всего:	2 (3,4%)	0 (0)	2 (3,4%)	0 (0)	0 (0)	2 (3,4%)	2 (3,4%)	
Лабораторно-инструментальные показатели								
Креатинин - Медиана (Межквартильный промежуток), мкмоль/л								
Ж:	41,4 (54,0)	25,9 (5,4)	74,1 (15,1)	65,4 (7,6)	66,9 (6,5)	33,4 (18,6)	73,1 (14,6)	KW= 15.0324, df=4, p=0.005 для сравнения креатинина между группами
М:	28,9 (12,5)	31,4 (22,6)	57,9 (6,1)	50,6 (5,3)		28,9 (30,0)	57,4 (7,4)	
Всего:	41,4 (8,0)	25,9 (15,9)	61 (18,9)	56,9 (8,3)	66,9 (6,5)	33,4 (18,5)	60,4 (17,5)	
КФК - Медиана (Межквартильный промежуток), Ед/л								
Ж:	168,0 (48,4)	190,0 (129,9)	222,5 (157,7)	345,3 (224,4)	224,05 (94,9)	168,0 (138,7)	222,5 (189,7)	KW=6. 460, df=4, p=0.167 для сравнения КФК между группами
М:	36,4 (13,5)	972,0 (3341,5)	303,6 (453,5)	144,4 (5,0)		206,0 (1236,2)	264,6 (390,7)	
Всего:	106,1 (118,1)	248,4 (201,7)	265,6 (349,3)	144,4 (119,8)	224,0 (94,9)	168,0 (188,2)	245,0 (236,9)	
ЛДГ - Медиана (Межквартильный промежуток), Ед/л,								
Ж:	267,5 (22,5)	287,0 (56,2)	211,0 (39,4)	299,7 (10,8)	195,5 (18,5)	275,0 (44,4)	214,0 (70,4)	KW= 14.2622, df=4, p=0.006 для сравнения ЛДГ между группами
М:	86,2 (9,2)	684,1 (421,0)	204,0 (26,9)	206,7 (4,2)		534,0 (588,7)	204,0 (15,3)	
Всего:	263,0 (172,1)	305,7 (259,0)	206,5 (37,7)	250,0 (85,5)	195,5 (18,5)	287 (72,9)	210 (37,4)	

Материалы и методы. Ретроспективное исследование включило анализ данных архива Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина (СОКБ), обработано 112 истории болезни по диагностическим категориям МКБ-10 G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9, с датами выписки от января 2008 г. по февраль 2022 г. Пациенты были разделены на группы по полу, возрасту (дети до 18 лет и взрослые) и диагностическим категориям (G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9); при наличии данных повторных госпитализаций в работе использовались данные более поздних госпитализаций, были проанализированы клинические данные общего и неврологического осмотров, показатели лабораторных методов исследования (уровни ЛДГ, КФК, креатинина) и инструментальных методов диагностики (ЭМГ).

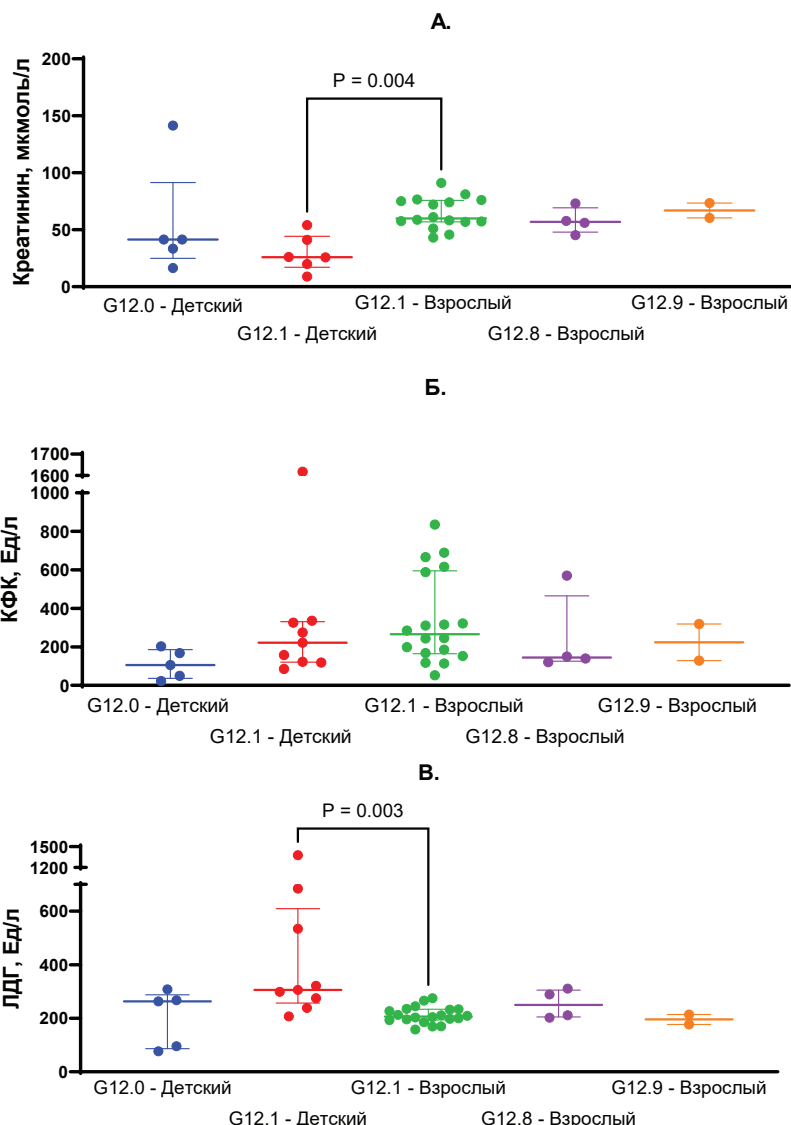
Статистический анализ проводился при помощи программы MedCalc, IBM SPSS Statistics (Версия 27, лицензия Самарского государственного медицинского университета, 2022 г.) с использованием методов дескриптивной статистики, а также непараметрическими методами, выбранными по причине малой выборки и несоответствия её данных нормальному распределению. Для сравнения медианных значений между группами был выбран критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрическим аналогом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с расчетом попарных межгрупповых различий с коррекцией на множественные сравнения по методу Dunn. Данные описаны с помощью медианы, первого и третьего квартилей (в таблице – с помощью межквартильного промежутка), абсолютных значений и % (указаны в скобках).

Результаты. В СОКБ с января 2008 г. по февраль 2022 г. было зарегистрировано 58 пациентов со СМА (38,4 [13,7; 55,0] лет), из них 32 (55,2%) женщины. Среди 58 пациентов обнаружен 21 ребенок (12,3 [6,6; 13,9] лет), из них 14 (24,1%) - девочки. Диагноз детская спинальная мышечная атрофия, I тип, Верднига-Гоффмана (G12.0) установлен 7 (12,0%) пациентам, все из которых дети – 5 (8,6%) девочек и 2 (3,4%) мальчика. Старшему пациенту 14,28 года, младшему – 4,76 года (медиана 7,7 [6,8; 12,7] года). Диагноз G12.1, кодирующий СМА II, III и IV типов, установлен 43 (74,1%) пациентам (медиана 37,29 [14,5; 55,6] лет), 14 (24%) детям, 9 (15,5%) из которых девочки и 29 (50,0%) взрослым, 13 (22,4%) из кото-

рых женщины. Диагноз G12.8 установлен 6 взрослым пациентам – 3 (5,2%) женщинам и 3 (5%) мужчинам (59,29 [37,3; 62,1] лет), младшему пациенту 39,49 года, старшему – 72,12 года. Диагноз G12.9 «Спинальная мышечная атрофия неуточненная» поставлен 2 взрослым женщинам 40 и 52 лет.

По данным общего и неврологического осмотров, все пациенты на момент исследования были стабильны, в удовлетворительном состоянии и не находились на ИВЛ. Данные о моторных нарушениях во всех исследованных историях болезни представлены результатами неврологического осмотра. Двигательные нарушения варьируются от слабо выраженного проксимального нижнего парапареза (n=13, 22%) до ярко выраженного тетрапареза (n=7, 12%) (таблица).

В ходе обследования пациентам был выполнен биохимический анализ крови на уровни креатинина, КФК и ЛДГ. Подтверждение диагноза происходило с помощью проведения молекулярно-генетического исследования лабораториями ФГБНУ «Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова» и на момент сбора материала было проведено 10 детям и 2 взрослым пациентам. Пациентам проводилась ЭМГ с мышц конечностей в накожном или игольчатом видах, у всех пациентов были выявлены специфические для СМА электромиографические изменения, данные о которых в большинстве случаев не были описаны количественно, что мешало нам установить связи между ЭМГ-картиной, уровнями биомаркеров крови и выраженностью клинических



Уровни креатинина (А), КФК (Б) и ЛДГ (В) у пациентов с диагнозами G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9 с учётом возраста

проявлений. Результаты исследований представлены в таблице. Статистически значимых различий в медианах креатинина и КФК между группами G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9, а также их связи с моторными нарушениями найти не удалось (рисунок). Тем не менее обнаружены различия между уровнями ЛДГ в группах G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9.

В ходе изучения архивных историй болезни одних и тех же пациентов (n=4) при повторных госпитализациях было отмечено, что уровни КФК были наивысшими (до 9000 Ед/л) у пациентов в группе G12.1 в дебюте заболевания и в дальнейшем снижались. Единичные данные повторных госпитализаций также указывают на повышение уровней КФК у пациентов групп G12.0 и G12.1 при начале проведения патогенетической терапии нусинерсеном и рисдипламом. К сожалению, значимость связи уровней КФК со стадией заболевания и началом терапии невозможно подтвердить статистически из-за недостатка архивных данных.

Статистический анализ данных лабораторных исследований и данных неврологического осмотра, полученных при изучении 112 архивных историй болезни 58 пациентов с диагнозами, классифицированными по шифрам G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9, не показал связей уровней креатинина и КФК с диагностическими категориями. Несмотря на то, что уровни КФК в группах G12.1, G12.8 и G12.9 были выше, чем в группе G12.0, различия по группам не показали статистической значимости, поскольку больше связаны с возрастом, массой, полом и уровнем физической активности пациентов. С этими факторами также предположительно связаны различия уровней ЛДГ по группам G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9.

Выводы. Рутинные методы лабораторной диагностики СМА, в частности с использованием определения уровней креатинина и КФК, не показали различий в выбранных группах и их связи с моторными нарушениями. Уровни ЛДГ показали значимые различия в группах, но предположительно связанные с массой тела и возрастом, а не с течением заболевания и уровнями двигательных нарушений. Результаты исследования не дают возможности сделать выводы в пользу эффективности оценки уровней креатинина, КФК и ЛДГ в оценке и прогнозировании течения заболевания. Выявление связи уровней КФК с динамикой в клинической картине и с ответом на применение

средств патогенетической терапии требует проведения дальнейших исследований. Таким образом, результаты данной работы говорят о неэффективности оценки уровней креатинина, КФК и ЛДГ в целях мониторинга и прогнозирования течения СМА, а также о нецелесообразности повторного проведения этих лабораторных исследований пациентам со СМА 5q.

В исследование включены материалы архива главного областного учреждения - СОКБ им. В.Д. Середавина, что исключает возможность учета данных пациентов со СМА, проживающих в Самарской области и не проходивших диагностику и лечение на базе СОКБ, кроме того, возраст некоторых пациентов выборки позволяет подозревать неверно установленный диагноз. Исследование проводилось ретроспективно и обладает недостатками данного метода; ограниченное количество данных также не позволяет в полной мере оценить динамическое изменение показателей биомаркеров крови отдельных пациентов.

Работа проводилась сотрудниками Международного научно-образовательного центра нейropsychиатрии в рамках проекта «Банк инновационных нейropsychиатрических исследований: Приоритет-2030» (грант Приоритет 2030, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России).

Литература

1. Araujo, A. p., Araujo, M., & Swoboda, K.J. (2009). Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy. *The Journal of pediatrics*, 155(2), 292–294. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.071>
2. Kimizu, T., Ida, S., Okamoto, K., Awano, H., Niba, E., Wijaya, Y., Okazaki, S., Shimomura, H., Lee, T., Tominaga, K., Nabatame, S., Saito, T., Hamazaki, T., Sakai, N., Saito, K., Shintaku, H., Nozu, K., Takeshima, Y., Iijima, K., Nishio, H., Shinohara, M. (2021). Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *International journal of neonatal screening*, 7(3), 45. <https://doi.org/10.3390/ijns7030045>
3. Verhaart, I., Robertson, A., Wilson, I.J., Aartsma-Rus, A., Cameron, S., Jones, C.C., Cook, S.F., & Lochmüller, H. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
4. Singh, R.N., Howell, M.D., Ottesen, E.W. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*. 2017 Mar;1860(3):299-315. <https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2016.12.008> Epub 2017 Jan 15.
5. Hao le, T., Duy, P.Q., An, M., Talbot, J., Iyer, C.C., Wolman, M., & Beattie, C.E. (2017). HuD and the Survival Motor Neuron Protein Interact in Motoneurons and Are Essential for Motoneuron Development, Function, and mRNA Regulation. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 37(48), 11559–11571. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1528-17.2017>
6. Giavazzi A, Setola V, Simonati A, Battaglia G (March 2006). "Neuronal-specific roles of the survival motor neuron protein: evidence from survival motor neuron expression patterns in the developing human central nervous system". *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 65 (3): 267–77. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000205144.54457.a3>
7. Singh NN, Shishimorova M, Cao LC, Gangwani L, Singh RN (2009). "A short antisense oligonucleotide masking a unique intronic motif prevents skipping of a critical exon in spinal muscular atrophy". *RNA Biology*. 6 (3): 341–50. <https://doi.org/10.4161/rna.6.3.8723>
8. Hendrickson, B.C., Donohoe, C., Akmaev, V.R., Sugarman, E.A., Labrousse, P., Boguslavskiy, L., Flynn, K., Rohlf, E.M., Walker, A., Allitto, B., Sears, C., Scholl, T. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. (Letter) *J. Med. Genet.* 46: 641-644, 2009. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.066969>
9. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Borkowska J, Kostera-Pruszczyk A, Sielska D, Jurek M, Hausmanowa-Petrusewicz I (2009). "Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease". *Acta Biochimica Polonica*. 56 (1): 103–8.
10. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M (January 1995). "Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene". *Cell*. 80 (1): 155–65. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90460-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3)
11. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, Penchaszadeh GK, Wilhelmsen KC, Daniels R, Davies KE, Leppert M, Ziter F, Wood D (April 1990). "Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3". *Nature*. 344 (6266): 540–1 <https://doi.org/10.1038/344540a0>
12. Hong, J.M., Zhao, M., He, J., Huang, X.J., Zhao, Z.Y., Chen, W.J., Wang, N., & Li, J.J. (2020). Genetic screening method for analyzing survival motor neuron copy number in spinal muscular atrophy by multiplex ligation-dependent probe amplification and droplet digital polymerase chain reaction. *Chinese medical journal*, 133(20), 2510–2511. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001102>
13. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F., Wirth B., Montes J., Main M., Mazzone E.S., Vitale M., Snyder B., Quijano-Roy S., Bertini E., Davis R.H., Meyer O.H., Simonds A.K., Schroth M.K., Graham R.J., Kirschner J., Iannaccone S.T., Crawford T.O., Woods S., Qian Y., Sejersen T., SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*. 2018 Feb;28(2):103-115. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
14. Feng Y, Ge X, Meng L, Scull J, Li J, Tian X, Zhang T, Jin W, Cheng H, Wang X, Tokita M, Liu P, Mei H, Wang Y, Li F, Schmitt ES, Zhang WV, Muzny D, Wen S, Chen Z, Yang Y, Beaudet AL, Liu X, Eng CM, Xia F, Wong LJ, Zhang J. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. *Genetics in Medicine* 19, 936–944 (2017). <https://doi.org/10.1038/gim.2016.215>
15. Lopez-Lopez, D., Loucera, C., Carmona,

R., Aquino, V., Salgado, J., Pasalodos, S., Miranda, M., Alonso, A., & Dopazo, J. (2020). SMN1 copy-number and sequence variant analysis from next-generation sequencing data. *Human mutation*, 41(12), 2073–2077. <https://doi.org/10.1002/humu.24120>

16. Alves, C., Zhang, R., Johnstone, A.J., Garner, R., Nwe, P.H., Siranosian, J.J., & Swoboda, K.J. (2020). Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy. *Neurology*, 94(9), e921–e931. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008762>

17. Freigang, M., Wurster, C.D., Hagenacker, T., Stolte, B., Weiler, M., Kamm, C., Schreiber-Katz, O., Osmanovic, A., Petri, S., Kowski, A., Meyer, T., Koch, J.C., Cordts, I., Deschauer, M., Lingor, P., Aust, E., Petzold, D., Ludolph, A. C., Falkenburger, B., Hermann, A., Günther, R. (2021). Serum creatine kinase and creatinine in adult spinal muscular atrophy under nusinersen treatment. *Annals of clinical and translational neurology*, 8(5), 1049–1063. <https://doi.org/10.1002/acn3.51340>

18. Yuan, A., Rao, M.V., Veeranna, & Nixon, R. A. (2017). Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 9(4), a018309. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018309>

19. Kobayashi, D.T., Shi, J., Stephen, L., Ballard, K.L., Dewey, R., Mapes, J., Chung, B.,

McCarthy, K., Swoboda, K.J., Crawford, T.O., Li, R., Plasterer, T., Joyce, C., Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy Study Group, Chung, W.K., Kaufmann, P., Darras, B.T., Finkel, R.S., Sproule, D.M., Martens, W.B., Chen, K.S. (2013). SMA-MAP: a plasma protein panel for spinal muscular atrophy. *PLoS one*, 8(4), e60113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060113>

20. Kolb, S.J., Coffey, C.S., Yankey, J.W., Krossschell, K., Arnold, W.D., Rutkove, S.B., Swoboda, K.J., Reyna, S.P., Sakonju, A., Darras, B.T., Shell, R., Kuntz, N., Castro, D., Iannaccone, S. T., Parsons, J., Connolly, A.M., Chiriboga, C.A., McDonald, C., Burnette, W.B., Werner, K. NeuroNEXT Clinical Trial Network and on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators (2016). Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Annals of clinical and translational neurology*, 3(2), 132–145. <https://doi.org/10.1002/acn3.283>

21. Alves, C., Zhang, R., Johnstone, A.J., Garner, R., Nwe, P.H., Siranosian, J.J., & Swoboda, K.J. (2020). Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy. *Neurology*, 94(9), e921–e931. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008762>

22. Querin, G., Lenglet, T., Debs, R., Stojkovic, T., Behin, A., Salachas, F., Le Forestier, N., Amador, M., Lacomblez, L., Meininger, V., Bruneteau, G., Laforêt, P., Blancho, S., Marchand-Pauvert,

V., Bede, P., Hogrel, J.Y., & Pradat, P.F. (2018). The motor unit number index (MUNIX) profile of patients with adult spinal muscular atrophy. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 129(11), 2333–2340. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.08.025>

23. Weng, W.C., Hsu, Y.K., Chang, F.M., Lin, C.Y., Hwu, W.L., Lee, W.T., Lee, N.C., & Chien, Y.H. (2021). CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 23(2), 415–420. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00987-w>

24. Kariyawasam, D., D'Silva, A., Howells, J., Herbert, K., Geelan-Small, P., Lin, C.S., & Farrar, M.A. (2020). Motor unit changes in children with symptomatic spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 92(1), 78–85. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324254>

25. Nandedkar, S.D., Barkhaus, P.E., & Stålberg, E. V. (2010). Motor unit number index (MUNIX): principle, method, and findings in healthy subjects and in patients with motor neuron disease. *Muscle & nerve*, 42(5), 798–807. <https://doi.org/10.1002/mus.21824>

В.А. Маркелов, К.В. Данилко, Т.И. Биккузин, А.А. Рахимов, А.А. Валиев

3D-МОДЕЛИ ДЛЯ АНАЛИЗА ИНФИЛЬТРАЦИИ ОПУХОЛИ МОНОЦИТАМИ-МАКРОФАГАМИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.29

УДК 57.085.23

Представлен аналитический обзор литературных данных современных исследований миграции (движения) моноцитов в опухолевом микроокружении с использованием различных трехмерных моделей миграции моноцитов в опухолевом микроокружении. Приведённые литературные данные могут выступать в качестве характеристики трехмерных моделей как оптимальной платформы для изучения функций как отдельных клеточных популяций иммунных клеток, так и целых клеточных ансамблей при развитии и терапии злокачественных новообразований. Одной из важнейших характеристик трёхмерной модели, оказывающих значительное влияние на прогностическую способность, является её клеточный состав. Приведённые данные чётко свидетельствуют о важности многообразия типов клеток используемых моделей, включая введение стромальных клеток (в частности фибробластов). Не менее высокое значение для прогностической способности имеют различные типы опухолевых клеток и их отдельные клеточные линии. Помимо самих компонентов, используемых для создания трехмерной модели, важное значение имеет характер организации вышеуказанных компонентов (различных типов и популяций клеток, а также структурные внеклеточные компоненты). Таким образом, настоящий аналитический обзор демонстрирует важность дальнейшей оптимизации трехмерных опухолевых моделей с целью получения ещё более эффективных средств воспроизведения нативной структуры опухолевого микроокружения.

Ключевые слова: трехмерный матрикс, моноциты, опухолевое микроокружение.

МАРКЕЛОВ Виталий Андреевич – аспирант ИБГ УФИЦ РАН, м.н.с. Института фундаментальной медицины Башкирского ГМУ, г. Уфа, marckelow.vitalick2017@yandex.ru; **ДАНИЛКО Ксения Владимировна** – к.б.н., доцент, и.о. зав. лаб. Института фундаментальной медицины БГМУ Минздрава России, kse-danilko@yandex.ru; **БИККУЗИН Тимур Ильдусович** – с.н.с. Института фундаментальной медицины Башкирского ГМУ, timur@bikkuzin.ru; **РАХИМОВ Артур Ашотович** – к.ф.-м.н., с.н.с. ЦНИЛ Башкирского ГМУ, н.с. Института механики им. Р.Р. Мавлютова УФИЦ РАН, ragar83@mail.ru; **ВАЛИЕВ Азат Ахматович** – н.с. ЦНИЛ Башкирского ГМУ, м.н.с. Института механики им. Р.Р. Мавлютова УФИЦ РАН, azatphysic@mail.ru.

An analytical review of literature data of modern studies of monocyte migration (movement) in tumor microenvironment using various three-dimensional models of monocyte migration in tumor microenvironment is presented. The given literature data can serve as a characteristic of three-dimensional models as an optimal platform for studying the functions of both individual cell populations of immune cells and whole cell ensembles in the development and therapy of malignant neoplasms. One of the most important characteristics of a three-dimensional model, which has a significant impact on its prognostic ability, is the cellular composition used. The given data clearly demonstrate the importance of the diversity of cell types of the used models, including the introduction of stromal cells (in particular, fibroblasts). Various cell types form a complex system of interactions, thus forming three-dimensional models closest to native organismal conditions. Different types of tumor cells and their individual cell lines are of no less high importance for prognostic ability. For example, tumor spheroids that contain different types of cancer cells show a different secretory profile. As such, the pattern of monocyte infiltration and polarization may differ depending on the type of tumor cell line. In addition to the components themselves used to create the 3D model, the nature of the organization of the above components (different cell