

УДК 616-092

## Лиганды «шоковой клетки» в иммунологической диагностике нейродегенеративных заболеваний

Макеев Н.В., Леонтьев И.В., Дзюнь Н.В., Герман Д.Р., Нуянзин В.К.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

**Актуальность** исследования обусловлена значимостью поиска новых биомаркёров и терапевтических мишеней для лечения и диагностики нейродегенеративных заболеваний и последствий черепно-мозговых травм (ЧМТ). В последние годы в патогенезе этих состояний особое внимание уделяется изучению роли белков S100B, циклофилина А (CypA) и белка теплового шока 27 (HSP27). Данные белки не только отражают степень повреждения нервной ткани, но и активно участвуют в регуляции нейровоспалительных процессов, окислительного стресса и функционирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

**Целью** работы стал анализ литературных данных о клиническом и патогенетическом значении белков S100B, CypA и HSP27 при нейродегенеративных заболеваниях и ЧМТ, включая оценку их диагностического потенциала и перспектив терапевтического применения.

**Материалы и методы.** Проведен систематический анализ научных публикаций за период 2008–2023 гг., отобранных из баз данных PubMed и eLibrary. Критериями включения стали: 1) исследования, демонстрирующие связь изучаемых белков с нейродегенеративными процессами; 2) работы, содержащие количественные данные об уровнях экспрессии белков S100B, CypA и HSP27; 3) исследования, раскрывающие молекулярные механизмы действия данных белков. Исключены были теоретические обзоры без экспериментального подтверждения и исследования, не соответствующие указанным критериям.

**Результаты.** Анализ литературных данных показал, что S100B обладает двойственной биологической ролью: в наномолярных концентрациях он проявляет нейропротективные свойства, тогда как в микромолярных концентрациях способствует развитию нейровоспаления и апоптоза. Установлена корреляция между уровнем S100B и тяжестью ЧМТ, что подтверждает его ценность как прогностического маркёра. При болезни Альцгеймера гиперэкспрессия S100B ассоциирована с усилением амилоидоза и нейровоспаления. CypA продемонстрировал сложные патогенетические эффекты: с одной стороны, он защищает клетки от окислительного стресса, с другой – через активацию NF-κB и MMP-9 способствует нейродегенерации. HSP27 проявил себя как важный нейропротекторный фактор, способствующий выживанию нейронов и ускоряющий восстановление после повреждений.

**Заключение.** Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что S100B является наиболее перспективным биомаркёром для клинического применения при нейродегенеративных заболеваниях и ЧМТ. При этом все три изучаемых белка представляют интерес как потенциальные терапевтические мишени. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку методов модуляции активности этих белков, что может привести к созданию новых эффективных стратегий лечения повреждений головного мозга и нейродегенеративных заболеваний.

**Ключевые слова:** циклофилин А; S100B; белки теплового шока; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; шок; черепно-мозговая травма (ЧМТ).

**Для цитирования:** Макеев Н.В., Леонтьев И.В., Дзюнь Н.В., Герман Д.Р., Нуянзин В.К. Лиганды «шоковой клетки» в иммунологической диагностике нейродегенеративных заболеваний. Патогенез. 2025; 25(3): 20–31

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.03.20-31

**Для корреспонденции:** Макеев Никита Вячеславович, e-mail: ppH.science@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 13.04.2025.

## “Shock cell” ligands in immunological diagnostics of neurodegenerative diseases

Makeev N.V., Leontiev I.V., Manokhin I.A., Dzun N.V., German D.R., Nuyansin V.K.

S.M. Kirov Military Medical Academy  
Akademika Lebedeva Str. 6, St. Petersburg 194044, Russian Federation

**The relevance** of the study is due to the importance of searching for new biomarkers and therapeutic targets for neurodegenerative diseases and the consequences of traumatic brain injury (TBI). In recent years, special attention has been paid to studying the role of proteins S100B, cyclophilin A (CypA) and heat shock protein 27 (HSP27) in the pathogenesis of these conditions. These proteins not only reflect the degree of damage to the nervous tissue, but also actively participate in the regulation of neuroinflammatory processes, oxidative stress and the functioning of the blood-brain barrier (BBB).

**The aim** of the work was a comprehensive analysis of the clinical and pathogenetic significance of S100B, CypA and HSP27 in neurodegenerative diseases and TBI, including an assessment of their diagnostic potential and prospects for therapeutic use.

**Materials and Methods.** The study included a systematic analysis of scientific publications for the period 2008–2023, selected from the PubMed and eLibrary databases. The inclusion criteria were: 1) studies demonstrating the association of the studied proteins with neurodegenerative processes; 2) works containing quantitative data on expression levels; 3) studies revealing the molecular mechanisms of protein action. Theoretical reviews without experimental confirmation and studies that did not meet the specified criteria were excluded.

**Results.** Analysis of literature data showed that S100B has a dual biological role: in nanomolar concentrations it exhibits neuroprotective properties, while in micromolar concentrations it promotes the development of neuroinflammation and apoptosis. A clear correlation was established between the S100B level and the severity of TBI, which confirms its value as a prognostic marker. In Alzheimer's disease, overexpression of S100B is associated with increased amyloidosis and neuroinflammation. CypA demonstrated complex pathogenetic effects: on the one hand, it protects cells from oxidative stress, on the other hand, through the activation of NF- $\kappa$ B and MMP-9, it promotes neurodegeneration. HSP27 has proven itself as an important neuroprotective factor that promotes the survival of neurons and accelerates recovery from damage.

**Conclusions.** The data obtained allow us to conclude that S100B is the most promising biomarker for clinical use in TBI and neurodegenerative diseases. At the same time, all three proteins studied are of interest as potential therapeutic targets. Further research should be aimed at developing methods for modulating the activity of these proteins, which may lead to the creation of new effective strategies for the treatment of brain damage and neurodegenerative diseases.

**Key words:** cyclophilin A; S100B; heat shock proteins; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; shock; traumatic brain injury (TBI).

**For citation:** Makeev N.V., Leontiev I.V., Manokhin I.A., Dzon N.V., German D.R., Nuyansin V.K. ["Shock cell" ligands in immunological diagnostics of neurodegenerative diseases]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(3): 20–31 (in Russian)

**DOI:** 10.48612/path/2310-0435.2025.03.20-31

**For correspondence:** Makeev Nikita Vyacheslavovich, e-mail: ppH.science@yandex.ru

**Financing.** The study has no sponsorship.

**Conflict of interests.** The author declares that there is no conflict of interest.

**Received:** 13.04.2025.

## Введение

Изучение этиологии и патогенеза нейродегенеративных заболеваний является актуальной проблемой патофизиологии. Признано, что важную роль при нейродегенерации играет нейровоспаление, которое можно охарактеризовать как каскад процессов, зависящих от множества факторов. Так, разрушение астроцитов и клеток микроглии вызывает аутоиммунные реакции, которые провоцируют воспаление в ответ на повреждение [1]. Показано, что при ишемических поражениях головного мозга, занимающих ведущее место в структуре цереброваскулярных заболеваний как в России, так и во всем мире [2], основной причиной нейродегенеративных заболеваний являются последствия острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [3]. Большое значение для исхода ишемического инсульта имеет ранняя дифференциальная диагностика, так как она позволяет проводить своевременную терапию и улучшать прогноз заболевания.

На сегодняшний день для дифференциальной диагностики ишемического инсульта применяются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Эти методы требуют значительных затрат времени и ресурсов, круглосуточного присутствия высококвалифицированного персонала и, в целом, имеют высокую стоимость [4]. Следует также учитывать некоторые общие недостатки МРТ, такие как длительное время получения изображения, возможность возникновения артефактов движения, противопоказания для некоторых пациентов с металлическими хирургическими имплантатами и клаустрофобия у пациентов [5].

Для диагностики ОНМК также можно использовать специфические маркеры, ими могут являться белки «шо-

ковой клетки» – астроцитарный белок S100B, белки теплового шока и циклофиллин А. Критерии, которыми должны обладать биомаркеры: они должны быть специфичными, чувствительными, доступными для быстрого и простого анализа, минимально инвазивными, экономически эффективными и пригодными для клинического и исследовательского применения [6]. Также возрастает интерес к определению уровня церебральных пептидов в плазме крови как к методу экспресс-диагностики. Однако число проведенных исследований ещё невелико, а выборки пациентов – ограничены. Тем не менее, внедрение лабораторных экспресс-тестов в клиническую практику может существенно улучшить процесс дифференциальной диагностики острых нарушений мозгового кровообращения.

В последнее время также растёт интерес к патогенезу последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ), который складывается из многих факторов, включая нейровоспаление, морфофункциональные нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и кислотно-основной сдвиг, происходящие даже в ответ на незначительные повреждения [7–9]. Все это приводит к неадекватному патофизиологическому ответу организма, неспособности системы кровообращения обеспечить периферическую перфузию, что приводит к «кризису микроциркуляции» и к возникновению комплексного метаболического сдвига в тканях в сторону анаэробного гликолиза, что сопровождается патологическими реакциями и формированием «шоковой клетки» [10–12].

В целом, формирование тканевой и циркуляторной гипоксии, а также развитие «шоковой клетки» основывается на определённой последовательности факторов: наличие устойчивого и значительного травматического воздействия первичного повреждающего агента, что необходимо для ак-

тивизации компенсаторной реакции, неадекватный патофизиологический ответ организма, неспособность системы кровообращения обеспечить периферическую перфузию, что приводит к «кризису микроциркуляции» и к возникновению комплексного метаболического сдвига в тканях в сторону анаэробного гликолиза, что сопровождается патологическими реакциями и формированием «шоковой клетки» [9]. Вне зависимости от варианта шока (нарушение насосной функции сердца различной этиологии, снижение ОЦК, реакция гиперчувствительности организма и т.д.) единство звеньев патогенеза данного процесса позволяет рассматривать «шоковую клетку» в отрыве от изначальной причины ее формирования.

Комплекс индуцируемых гипоксией изменений совместно с метаболическим ацидозом формирует «окислительный стресс» – патологическое состояние клетки, тождественное понятию «шоковая клетка» при развитии шока различного генеза (рис. 1).

Диагностика ЧМТ происходит с помощью КТ, но производить данное исследование в острую фазу бывает затруднительно, поэтому для диагностирования и определения дальнейшего прогноза необходимы более чувствительные и доступные методы, например, использование биомаркёров. Однако большинство биомаркёров не обладают высокой чувствительностью и специфичностью, которая необходима для ежедневного использования, и потому в настоящее время проводятся исследования большого списка потенциальных биомаркёров, способных привести к дифференцированию профиля травм, что в конечном итоге позволит разработать индивидуальную стратегию лечения [13].

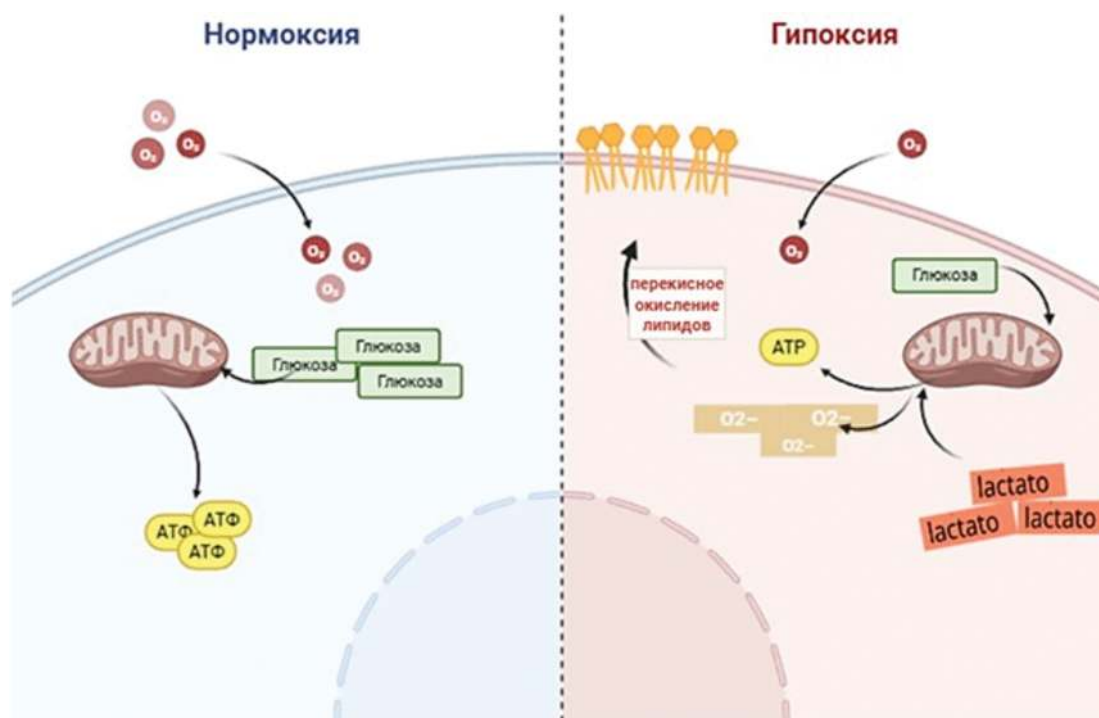
**Целью** нашего обзора стало изучение роли белков S100B, СурА и HSP27 как биомаркёров и терапевтических мишеней при нейродегенеративных заболеваниях и ЧМТ; анализ патогенетической роли S100B, СурА и HSP27 в нейродегенерации; оценка диагностической ценности этих белков при ЧМТ разной степени тяжести; определение перспектив терапевтического воздействия на эти белки.

## Материалы и методы

Поиск данных проводился в базах данных PubMed и eLibrary. Были отобраны исследования, выполнявшиеся с 2008 по 2023 годы, с акцентом на работы, изучающие роль белков S100B, СурА и HSP27 в развитии нейродегенеративных заболеваний, ЧМТ и ишемических повреждений, а также работы, демонстрирующие корреляцию уровней S100B с тяжестью повреждения, прогнозом и терапевтическим ответом. Исключены работы, не содержащие данных о концентрациях S100B, СурА или HSP27 в контексте нейродегенерации или ЧМТ.

## Патогенетические механизмы нейродегенеративных процессов и их маркёры

Анализ литературы позволил выделить ключевые моменты, связанные с клиническим значением лигандов «шоковой клетки» как потенциальных биомаркёров нейродегенеративных заболеваний и ЧМТ. Такие маркёры имеют значимую роль в развитии и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, а их всесторонние исследования открывают новые возможности для диагностирования и лечения нейроде-



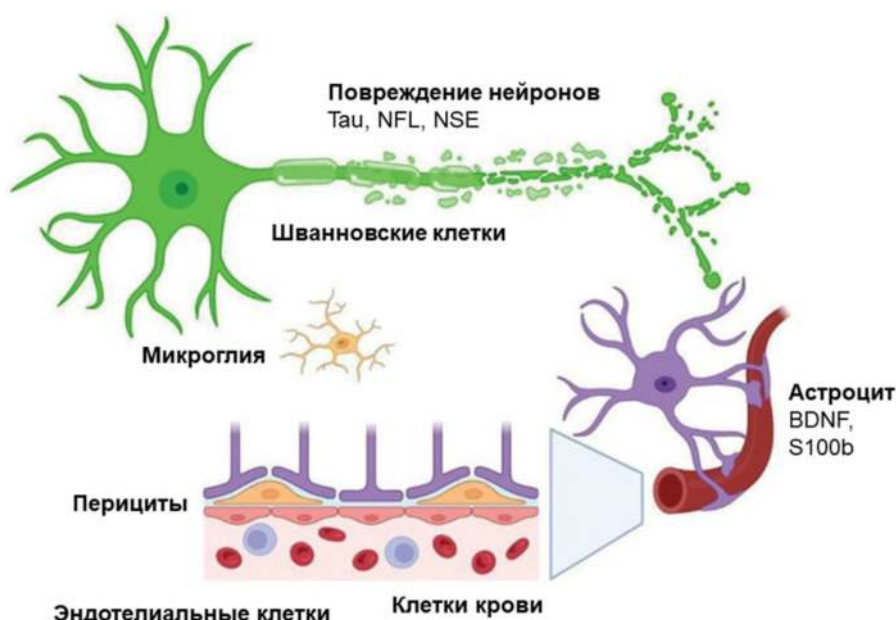
**Рис. 1.** Патофизиологический каскад от гипоперфузии до ацидоза: ключевые этапы клеточной дисфункции (Макеев Н.В., Герман Д.Р., Нуянзин В.К.)

генеративных состояний, вызываемых ЧМТ и ишемическими повреждениями [14]. В частности, при ЧМТ первичные повреждения возникают в результате непосредственного воздействия травмирующего фактора и представляют собой зону некроза мозгового вещества, а также повреждения проводящих путей и сосудов в данной области. Вторичные повреждения – это реакции, которые возникают в ответ на первичные механические повреждения. Эти повреждения запускаются в момент травмы и развиваются постепенно, что приводит к необратимому ишемическому поражению клеток, находящихся в непосредственной близости от очага первичного повреждения, и затрагивают также окружающие здоровые клетки (рис. 2, табл. 1). Дальнейшее изучение этого явления может привести к созданию более эффективных терапевтических стратегий, направленных на улучшение качества жизни па-

циентов и снижение социальных проблем, связанных с хроническими заболеваниями [14].

Нейродегенерация – это многоэтапный процесс, включающий нарушение ГЭБ, проникновение аутоантител и других повреждающих компонентов плазмы в паренхиму головного мозга с последующей гибелью нейронов [15]. ЧМТ может стать причиной развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона (рис. 3). Многочисленные исследования показывают, что нормальное функционирование ГЭБ препятствует проникновению продуктов метаболизма, нарушению целостности нейронов и гомеостаза [16].

ГЭБ в основном состоит из моно слоя эндотелиальных клеток сосудов головного мозга, которые соединены плотными контактами. Он активно регулирует транс-



**Рис. 2.** Ишемический и геморрагический инсульт вызывают локальную гипоксию и снижение поступления других питательных веществ, что приводит к повреждению или гибели нейронов и множества других типов клеток: глиальных, астроцитов, перicyтов, гладкомышечных клеток, эндотелиальных клеток, олигодендроцитов, микроглии, а также клеток-предшественников нейронов и глии, которые в совокупности составляют нейрососудистый комплекс (НСК). Изменения биомаркёров в спинно-мозговой жидкости и крови отражают степень повреждения головного мозга и развитие патологических изменений, а также коррелируют с тяжестью повреждения и активацией репаративных механизмов (по [14]).

Таблица 1.

**Возможные биомаркёры, связанные с тяжестью ЧМТ и патологическими механизмами**

Событие	Механизмы	Возможные биомаркёры		
		Лёгкая ЧМТ	Умеренная ЧМТ	Тяжёлая ЧМТ
Повреждение нейронов и глиальных клеток	Активация факторов, запускающих некроз и/или апоптоз	Нейрональный: NSE, C-тау, Глия: S100B, GFAP, MBP, C-тау	Нейроны: NSE, UCH-L-1, PNF-H, NMDAR, спектрин, C-тау, Hsp70. Глиальные: S100B, NMDAR, MBP, IL-1B, GFAP, C-тау, IL-6, IL-8	Нейроны: NSE, UCH-1, C-тау, Hsp70, спектрин, NMDAR Глиальные: S100B, GFAP, IL-6, IL-8, MBP, AQP4
Аксональное повреждение	Механическая травма; дегенерация нейронов	S100B, NSE, C-тау, MBP, SBP, спектрин	S100b, MBP, NSE, C-тау, PNF-H, Hsp70, SBP	S100B, MBP, NSE, PNF-H, C-тау, Hsp70, SBP
Воспаление	Высвобождение цитокинов и клеточный стресс	IL-1B, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-γ	Hsp70, IL-1B, IL-6, IL8, TNF-α, IFN-γ	Hsp70, IL-1B, IL-6, IL8, TNF-α, IFN-γ



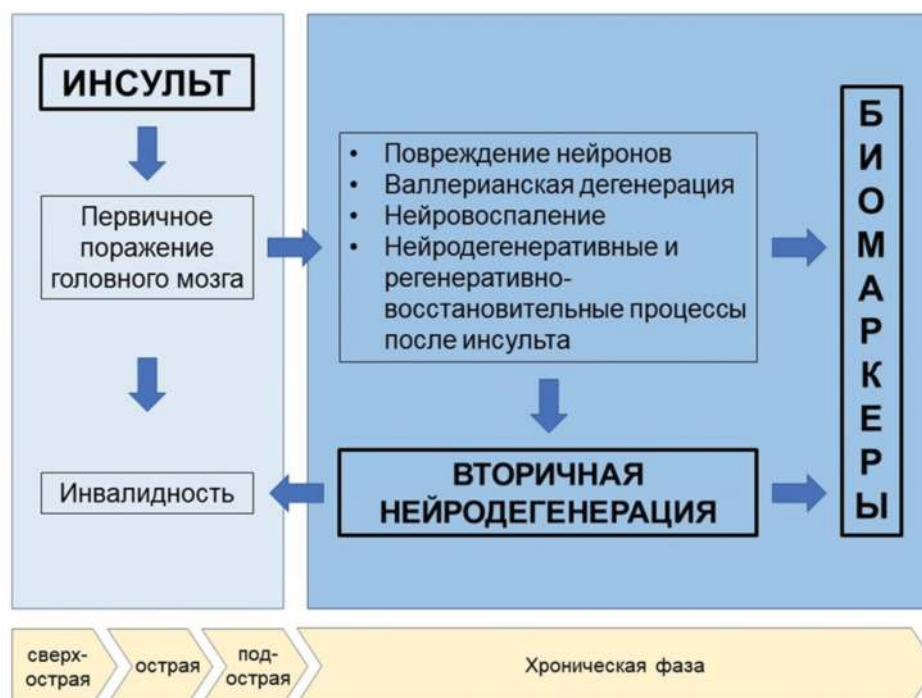
порт продуктов метаболизма и питательных веществ, таких как ионы, молекулы глюкозы и аминокислоты, между кровью и интерстициальной жидкостью головного мозга. Таким образом, ГЭБ позволяет нейронам и вспомогательным клеткам получать питательные вещества и выводить продукты метаболизма. При нарушении ГЭБ происходит проникновение переносимых кровью молекул (таких как Аβ42 при болезни Альцгеймера), воспалительных факторов в паренхиму мозга [17].

### Роль белков S100B, СурА и HSP27 как биомаркёров и терапевтических мишеней при нейродегенеративных заболеваниях и ЧМТ

S100B – это гомодимер белка из 92 аминокислот, из семейства белков S100. Экспрессия S100B происходит в основном в астроцитах ЦНС и шванновских клетках в периферической нервной системе, где белок выполняет как внутриклеточные, так и внеклеточные функции. Он является специфическим маркёром для прогнозирования исхода ЧМТ [18-20]. Польза S100B при диагностировании ЧМТ установлена в современных исследованиях и является достоверно значимой [21-25]. При исследовании функций данного белка выстраивалась чёткая корреляция между концентрацией S100B и исходом ЧМТ [26-28]. Однако при заболеваниях ЦНС этот белок может играть дезадаптивную роль, и тем самым усугублять патологию головного мозга.

Существует гипотеза, что повышенный уровень S100B связан с нарушением кровоснабжения головного мозга и прогрессированием нейродегенеративных заболеваний. Было показано, что повышенный уровень S100B коррелирует с патологическими нарушениями, затрагивающими ЦНС, из-за влияния этого белка на ГЭБ. У мышей с нокаутированным геном S100B проницаемость ГЭБ была выше, чем у мышей с нормальной экспрессией S100B [29-31]. В связи с этим возрос интерес к клиническому применению S100B при болезни Альцгеймера, ЧМТ и синдроме Дауна.

Механизмы участия S100B в нейродегенерации или нейропротекции зависят от его концентрации. При низких внеклеточных концентрациях S100B объединяется с рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE), при связывании с RAGE он активирует данный рецептор, в свою очередь, RAGE активирует путь NF-κB и синтез белка Bcl-2, который является ингибитором апоптоза (рис. 4). Повышенный уровень Bcl-2 предотвращает гибель клеток и способствует их выживанию. В условиях, когда ЦНС не получает достаточного количества кислорода, глюкозы или других питательных веществ, глиальные клетки вырабатывают повышенное количество S100B. В данной концентрации S100B связывается с RAGE, вызывая опасное повышение уровня активных форм кислорода, и происходит высвобождение цитохрома С и активация каскада каспаз, что приводит к апоптозу. Когда S100B присутствует в микромолярных концентрациях, белок с большей



**Рис. 3.** Биомаркёры в хронической фазе после инсульта и вторичной нейродегенерации. В острой фазе инсульт вызывает первичное поражение головного мозга с последующей активацией каскада сосудистых, окислительных и воспалительных процессов. Расположение, обширность и степень поражения могут определять степень инвалидности. В хронической фазе адаптивная нейронная пластичность и регенеративные процессы пытаются противостоять валлеровской дегенерации, окислительному стрессу и нейровоспалению. Анализ циркулирующих биомаркёров позволяет оценить бессимптомные клинические изменения, которые невозможно выявить с помощью технологий визуализации в острый (менее 6 часов), острый (от 6 до 72 часов), подострый (после 7 дней), и хронический (после ~6 недель) периоды (по [14]).

вероятностью оказывает негативное воздействие на нервные клетки, вызывая воспаление и гибель клеток. С другой стороны, когда S100B присутствует в наномолярных количествах, белок оказывает положительное влияние на нервные клетки [32, 33].

В наномолярных концентрациях S100B не влияет на гомеостаз микроглии. Напротив, когда концентрация S100B достигает микромолярных значений, микроглия быстро активирует NF-κB-зависимую транскрипцию и проявляет провоспалительные фенотипы. Отрицательная регуляция внеклеточного S100B может перепрограммировать микроглию с воспалительного состояния на гомеостаз посредством подавления передачи сигналов NF-κB [34].

S100B является хорошо известным биомаркером, который положительно коррелируется с тяжестью повреждения головного мозга, в частности, его ишемического повреждения и ЧМТ [34, 35]. Повышение концентрации S100B в спинномозговой жидкости и сыворотке крови связано с высвобождением внутриклеточных запасов белка при разрушении клеток. После фокальной ишемии головного мозга повреждение мозга сопровождается инфильтрацией реактивных астроцитов в перинфарктную область. В частности, астроциты активно размножаются вдоль внешней границы инфаркта. Реактивные астроциты характеризуются повышенной экспрессией S100B и глиального фибриллярного кислого белка (GFAP). Приведенные выше данные являются подтверждением отсроченного расширения инфаркта, являющегося жизнеспособной терапевтической мишенью и важным с точки зрения прогрессирования заболевания, как и острое расширение инфаркта.

В экспериментальном исследовании было представлено, что S100B, вырабатываемый астроцитами, является ключевым медиатором этих пагубных эффектов. На модели фокальной ишемии головного мозга у крыс было показано, что в течение первых 24 часов после травмы объем повреждения медленно, но стабильно увеличивается, по-

ка не достигнет пика через 168 часов. Возникновение отсроченного инфаркта связано с активацией астроцитов, а также повышенным содержанием S100B в перинфарктной области [36].

Для подтверждения гипотезы было проведено исследование, где с помощью фармакологического препарата ингибировали синтез S100B и наблюдали положительный эффект. При моделировании фокальной ишемии головного мозга у крыс после нанесения травмы животному вводили ингибитор синтеза S100B, в результате было выявлено, что ишемия значительно уменьшилась в объеме через 168 часов (но не через 72 часа). Препарат не препятствовал расширению острого инфаркта в течение первых 24 часов, но почти полностью препятствовал расширению отсроченного инфаркта. Кроме того, тканевые уровни S100B, в перинфарктной области были значительно снижены под действием препарата [37].

Изучается роль белка S100B в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП). При развитии БА нарушается ГЭБ, бета-амилоид попадает в мозг и связывается с астроцитами, образуя бета-амилоидные бляшки. Эти бета-амилоидные бляшки являются маркером прогрессирования болезни Альцгеймера [38]. За последнее десятилетие было предположено, что в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера на низком уровне хронически активируются воспалительные и аутоиммунные реакции [39]. Считается, что диффузные β-амилоидные отложения активируют микроглию, секретирующую IL-1β, которая, в свою очередь, активирует астроциты и способствует синтезу S100B данными клетками (рис. 5).

В практическом исследовании, где скрестили мышей с генетически предрасположенной гиперэкспрессией S100B и ранним началом болезни Альцгеймера, оценивали влияние повышенного уровня S100B на развитие нейропатологии [40]. В итоге у выращенных битрансгенных мышей

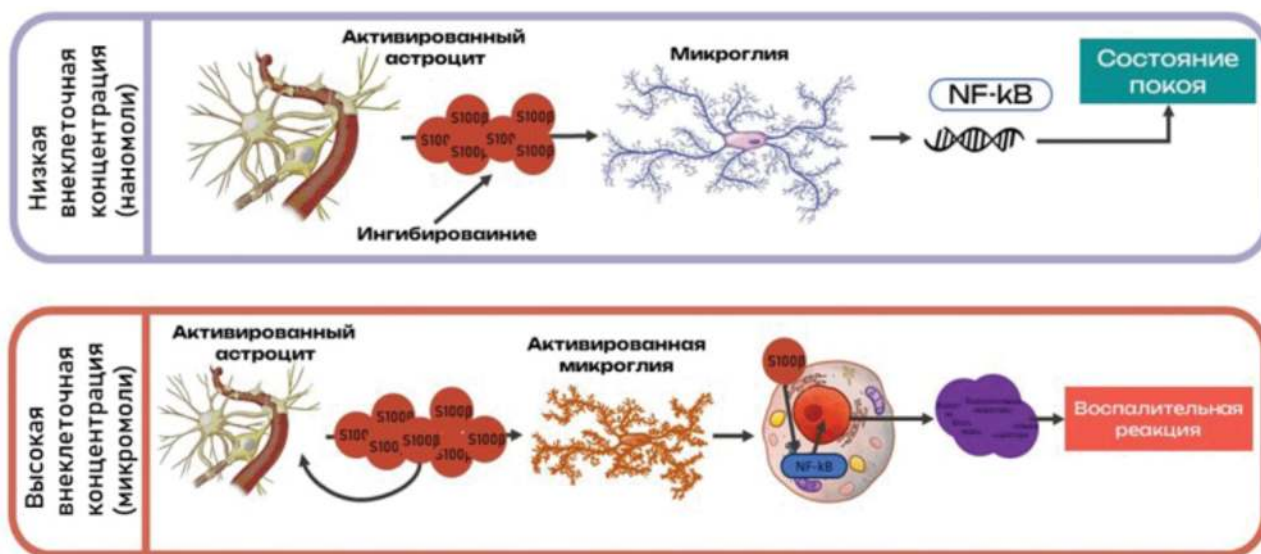
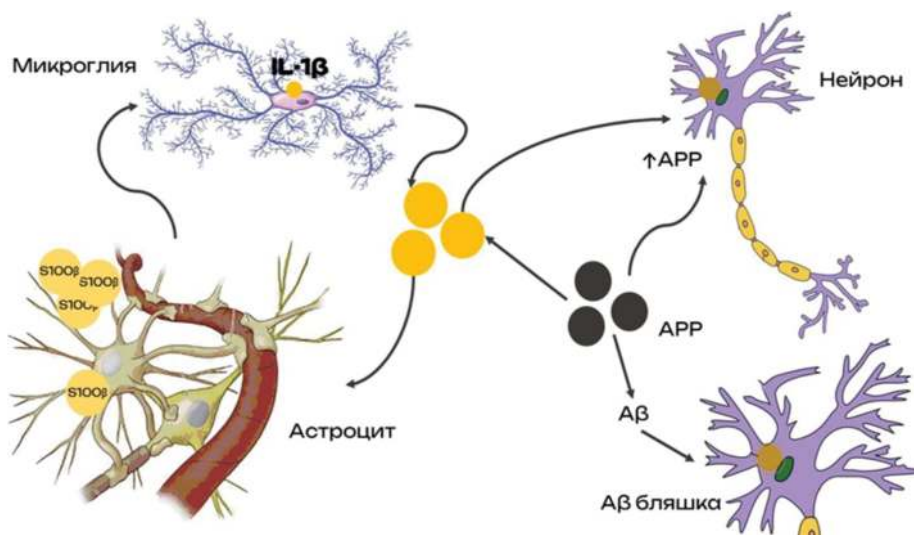


Рис. 4. Схематическое изображение эффектов, вызываемых внеклеточным астроцитарным S100B (Макеев Н.В., Леонтьев И.В.)



**Рис. 5.** Схематическое изображение эффектов, вызываемых внеклеточным S100B при действии на астроцит при болезни Альцгеймера (Макеев Н.В., Леонтьев И.В.)

данный белок усугубляет возрастной амилоидоз головного мозга, в том числе  $\beta$ -амилоидные отложения в паренхиме головного мозга и церебральных сосудах. Принудительная экспрессия человеческого S100B обостряет патологию, характерную для болезни Альцгеймера, и способствует образованию отложений  $\beta$ -амиоида в паренхиме головного мозга и церебральных сосудах; вызывает повышение уровня A $\beta$ , астроцитоз и микроглиоз, связанные с отложениями  $\beta$ -амиоида, а также выброс провоспалительных цитокинов. Эти данные позволяют предположить, что ингибирование S100B представляет собой новую терапевтическую мишень для лечения болезни Альцгеймера. Арундиновая кислота предотвращает гиперпродукцию S100B астроцитами и, тем самым, уменьшает амилоидоз и глиоз головного мозга у трансгенных мышей с болезнью Альцгеймера [41].

При болезни Альцгеймера количество S100B повышено в активированных астроцитах, локализованных рядом с  $\beta$ -амилоидными бляшками, где также была отмечена прогрессирующая экспрессия IL-1 $\alpha$  активированной микроглией [42].

Мыши, гиперэкспрессирующие S100B, склонны к развитию признаков болезни Паркинсона [43]. Воздействие на культуры среднего мозга белка S100B конкретно изменяет активность дофаминергических нейронов, экспрессирующих тирозингидроксилазу. В экспериментальной модели на животных с болезнью Паркинсона введение ингибитора активности S100B привело к значительному усилению двигательных функций. Аналогичным образом, ингибирование синтеза астроцитами S100B в результате введения арундиновой кислоты вызвало защиту дофаминергических нейронов у мышей, с введением МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин), в качестве экспериментальной модели БП [44].

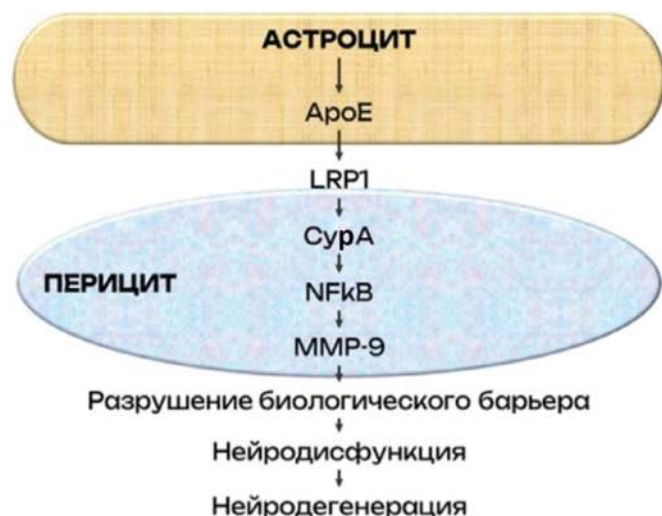
СурА (циклофилин А) является характерным представителем циклофилинов и участвует в различных клеточных процессах, таких как сворачивание белков, внутриклеточный транспорт, передача сигналов, регуляция

транскрипции [45], а также в развитии различных воспалительных процессов [46]. Известно, что при развитии воспаления СурА выполняет несколько функций: внутриклеточный циклофилин А модулирует реакцию Т-хелперов 2-го типа (Th2), а внеклеточный циклофилин А действует как хемотаксический фактор лейкоцитов. Он широко экспрессируется в клетках и может выделяться в окружающую среду в ответ на воспалительные факторы, включая гипоксию, инфекции и окислительный стресс. Растущее число доказательств указывает на то, что окислительный стресс играет важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний [47]. Секретированная форма СурА обладает аутокринными и паракринными свойствами, связываясь с рецептором CD147. Этот рецептор, как предполагается, присутствует в нейронах, но отсутствует в глиальных клетках.

СурА способствует нейродегенерации. АроЕ2 и АроЕ3, секретируемые астроцитами, но не АроЕ4, стимулируют белок 1, родственник рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP1) на перичитах (рис. 6). Это событие подавляет провоспалительный путь, запускаемый СурА, который приводит к активации NF- $\kappa$ B и MMP-9. Как следствие, MMP-9-опосредованная деградация белков плотных контактов и базальной мембраны вызывает нарушение биологического барьера (ББ) и дисфункцию нейронов [48, 49].

СурА имеет множество биологических функций помимо сворачивания и транспортировки белков. Он также связан с активацией клеток, сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом, хемотаксисом, атеросклерозом, вирусными инфекциями, устойчивостью к лекарствам, онкологией и нейродегенеративными заболеваниями. В головном мозге экспрессия СурА выше, чем в любой другой ткани, и преимущественно он локализуется в нейронах [39]. В нервной системе СурА выполняет ключевые функции нейронов, включая сборку синаптических пузырьков и защиту от патологической агрегации белков. СурА служит вспомогательным фактором для нейропротекторно-





**Рис. 6.** Схема развития нейродегенерации при действии СурА. (Макеев Н.В., Леонтьев И.В.)

го действия BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor, или мозговой нейротрофический фактор) и защищает от окислительного стресса и ишемии.

Недавние исследования [50] показали, что прямое введение очищенного СурА имеет защитное действие после ЧМТ. Также было обнаружено, что СурА предотвращает образование фибрилл в бесклеточной среде и снижает токсичность β-амилоида в клетках PC12, вероятно, он действует как поглотитель активных форм кислорода, подавляя окислительный стресс. Эти данные имеют значение для болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, недавно было показано, что СурА локализуется совместно с α-синуклеином, связанным с болезнью Паркинсона, и способен взаимодействовать с его олигомерами [51]. При исследовании роли данного белка в патогенезе аллергического энцефаломиелита было выяснено, что у самцов мышей с нокаутированным геном циклофилина А, наблюдается более тяжелое начало течения болезни, но затем состояние становится аналогичным болезни у самцов мышей дикого типа. Высвобождение интерферона-γ и инфильтрация Т-клетками ЦНС были снижены у мышей с нокаутом гена циклофилина А по сравнению с одноплетниками дикого типа. Клиническая картина при этом у групп не отличалась – это возможно объяснить тем, что снижение количества CD3<sup>+</sup> Т-клеток, проникающих в ЦНС, было частичным и не достигло порога, необходимого для влияния на клинические показатели экспериментального аллергического энцефаломиелита. Было выдвинуто предположение, что воздействие на циклофилин А окажет значительное влияние на клиническое течение иммуноопосредованных воспалительных заболеваний ЦНС.

При рассматривании роли СурА в болезни Альцгеймера, в патогенезе которой имеет место окислительный стресс, наблюдалось снижение уровня апоптоза и увеличение выживаемости клеток [52]. На основании этого, можно сделать вывод, что цитопротекторное действие СурА может быть обусловлено, по крайней мере частично, его антиоксидантными свойствами. Подавление активности

СурА в скрейпи-мозге D-sups (D супернатант) с помощью α-СурА, ингибитора СурА, снижает высвобождение цитокинов как микроглией, так и астроглией. Возможно, СурА также может высвобождаться и способствовать глиозу при воспалительных или дегенеративных заболеваниях ЦНС.

Так называемые малые HSP (Heat Shock Proteins, или белки теплового шока) имеют молекулярную массу в диапазоне от 12 до 43 кДа для своих мономерных форм. Среди представителей этого подсемейства HSP27 является одним из наиболее известных малых HSP и отвечает за повышение жизнеспособности клеток, антиапоптотическое действие, антиоксидантные эффекты и ремоделирование микрофиламентов. Экспрессия HSP27 в нейронах низкая, хотя она может повышаться при протеотоксическом стрессе [53, 54]. При нейродегенеративных заболеваниях повышенный уровень HSP27 в нейронах и глиальных клетках коррелирует с патологическим отложением аномальных белков [55]. При фосфорилировании HSP27 способствует полимеризации актина и поддержанию сети микрофиламентов, что обеспечивает устойчивость клеток к проапоптотическим стимулам. На мышиных моделях было показано, что HSP27 является основной терапевтической мишенью для восстановления нервных окончаний, принудительная экспрессия HSP27 ускорила их функциональное восстановление. С другой стороны, в своей нефосфорилированной форме HSP27 препятствует актиновой сборке белков. Его избыточная экспрессия защищает клетки от окислительного стресса, поскольку HSP27 препятствует выработке АФК (активные формы кислорода). Исследование влияния HSP27 на болезнь Альцгеймера показало его ограниченные терапевтические возможности, поскольку его введение не препятствовало образованию амилоидных бляшек и клубков [56].

## Заключение

Анализ литературных данных показывает, что уровень S100B является наиболее клинически достоверным маркером ЧМТ, по сравнению с HSP27 и СурА. Поэтому оценка его концентрации в биологических жидкостях играет важную роль в стратификации риска и таргетировании терапии. Считается, что S100B является одним из маркеров продолжающегося повреждения мозга, в том числе нейродегенерации, нейровоспаления и психических расстройств. При рассмотрении ситуации, где уровень S100B является не просто следствием повреждения клеток, но и индексом процесса, в котором белок может быть важным эффектором, открывается перспектива использования этого белка не только как биомаркера, но и как потенциальной терапевтической цели для лечения патологических состояний, в которых он участвует.

## Список литературы

1. Ghaith H.S., Nawar A.A., Gabra M.D., Abdelrahman M.E., Nafady M.H., Bahbah E.I., Ebada M.A., Ashraf G.M., Negida A., Barreto G.E. A Literature Review of Traumatic Brain Injury Biomarkers. *Mol. Neurobiol.* 2022; 59(7): 4141–4158. DOI: 10.1007/s12035-022-02822-6



2. Yang Z., Wei F., Zhang B., Luo Y., Xing X., Wang M., Chen R., Sun G., Sun X. Cellular Immune Signal Exchange From Ischemic Stroke to Intestinal Lesions Through Brain-Gut Axis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 688619. DOI: 10.3389/fimmu.2022.688619
3. Schirinzì T., Zenuni H., Grillo P., Bovenzi R., Guerrera G., Gargano F., Pieri M., Bernardini S., Biagio Mercuri N., Battistini L., Sancesario G.M. Tau and Amyloid- $\beta$  Peptides in Serum of Patients With Parkinson's Disease: Correlations With CSF Levels and Clinical Parameters. *Front. Neurol.* 2022 25(13): 748599. DOI: 10.3389/fneur.2022.748599
4. Yeung C., Bhatia R., Bhattarai B., Sinha M. Role of Salivary Biomarkers in Predicting Significant Traumatic Brain Injury: An Exploratory Study. *Pediatr. Emerg. Care.* 2021; 37(12): e1373–e1376. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002050
5. Johnson V.E., Stewart W., Arena J.D., Smith D.H. Traumatic Brain Injury as a Trigger of Neurodegeneration. *Adv. Neurobiol.* 2017; 15: 383–400. DOI: 10.1007/978-3-319-57193-5\_15
6. Yue J.K., Upadhyayula P.S., Avalos L.N., Deng H., Wang K.K.W. The Role of Blood Biomarkers for Magnetic Resonance Imaging Diagnosis of Traumatic Brain Injury. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56(2): 87. DOI: 10.3390/medicina56020087
7. Johnson N.H., Hadad R., Taylor R.R., Rodríguez Pilar J., Salazar O., Llompart-Pou J.A., Dietrich W.D., Keane R.W., Pérez-Bárcena J., de Rivero Vaccari J.P. Inflammatory Biomarkers of Traumatic Brain Injury. *Pharmaceuticals.* 2022; 15(6): 660. DOI: 10.3390/ph15060660
8. Edalatfar M., Piri S.M., Mehrabinejad M.M., Mehrabinejad M.M., Mousavi M.S., Meknatkhah S., Fattahi M.R., Kavyani Z., Hajighadery A., Kaveh M., Aryannejad A., Ghafouri M., Jamshidi E., Mohamad Mehdi Rezwanifar M.M., Sadeghi-Naini M., Bari A., Sharif-Alhoseini M. Biofluid Biomarkers in Traumatic Brain Injury: A Systematic Scoping Review. *Neurocrit. Care.* 2021; 35: 559–572. DOI: 10.1007/s12028-020-01173-1
9. Петухова А.Н., Васильева Е.Н., Петрова А.И. *Травматический шок: этиология, патогенез.* Наука. Наставничество. Развитие: Сборник материалов 57-й Международной научной студенческой конференции. Чебоксары: Чувашский государственный университет; 2023: 328–333.
10. Nolt B., Tu F., Wang X., Ha T., Winter R., Williams D.L., Li C. Lactate and Immunosuppression in Sepsis. *Shock.* 2018; 49(2): 120–125. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000958
11. Montagne A., Nation D.A., Sagare A.P., Barisano G., D Sweeney M., Chakhoian A., Pachicano M., Joe E., Nelson A., M D'Orazio L., P Buennagel D., Michael G Harrington M., Benzinger T., M Fagan A., Ringman J., S Schneider L., C Morris J., M Reiman E., J Caselli R.H., Julia Tcw J., Chen Y., Pa J., S Conti P., Law M., W Toga A., V Zlokovic. APOE4 Leads to Blood–Brain Barrier Dysfunction Predicting Cognitive Decline. *Nature.* 2020; 581: 71–76. DOI: 10.1038/s41586-020-2247-3
12. Ettenhofer M.L., Gimbel S.I., Cordero E. Clinical Validation of an Optimized Multimodal Neurocognitive Assessment of Chronic Mild TBI. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7: 507–516. DOI: 10.1002/acn3.51020
13. Mondello S., Sorinola A., Czeiter E. Vámos Z., Amrein K., Synnot A., Donoghue E., Sándor J., K W Wang K., Diaz-Arrastia R., W Steyerberg E., K Menon D., Maas A., Buki A. Blood-Based Protein Biomarkers for the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting. *J. Neurotrauma.* 2018 ;38(8): 1086–1106. DOI: 10.1089/neu.2017.5182
14. Janigro D., Kawata K., Silverman E., Marchi N., Diaz-Arrastia R. Is Salivary S100B a Biomarker of Traumatic Brain Injury? A Pilot Study. *Front. Neurol.* 2020; 11: 528. DOI: 10.3389/fneur.2020.00528
15. Knox E.G., Aburto M.R., Clarke G., Cryan J.F., O'Driscoll C.M. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. *Mol. Psychiatry.* 2022; 27(6): 2659–2673. DOI: 10.1038/s41380-022-01511-z
16. Dabrowska S., Andrzejewska A., Strzemecki D., Muraca M., Janowski M., Lukomska B. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate neuroinflammation evoked by focal brain injury in rats. *J. Neuroinflammation.* 2019; 16(1): 216. DOI: 10.1186/s12974-019-1602-5
17. Armulik A., Genové G., Mäe M., Nisancioglu M.H., Wallgard E., Naudet C., He L., Norlin J., Lindblom P., Strittmatter K., Johansson B.R., Betsholtz C. Pericytes regulate the blood–brain barrier. *Nature.* 2010; 468: 557–561. DOI: 10.1038/nature09522
18. Okonkwo D.O., Puffer R.C., Puccio A.M., Yuh E.L., Yue J.K., Diaz-Arrastia R., Korley F.K., Wang K.K.W., Sun X., Taylor S.R., Mukherjee P., Markowitz A.J., Jain S., Manley G. T. Point-of-Care Platform Blood Biomarker Testing of Glial Fibrillary Acidic Protein Versus S100 Calcium-Binding Protein B for Prediction of Traumatic Brain Injuries. *J. Neurotrauma.* 2020; 37(23): 2460–2467. DOI: 10.1089/neu.2020.7140
19. Thelin E.P., Nelson D.W., Bellander B.M. A Review of the Clinical Utility of Serum S100B Protein Levels in the Assessment of Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir. (Wien).* 2017; 159: 209–225. DOI: 10.1007/s00701-016-3046-3
20. Ward M.D., Weber A., Merrill V.D., Welch R.D., Bazarian J.J., Christenson R.H. Predictive Performance of Traumatic Brain Injury Biomarkers in High-Risk Elderly Patients. *J. Appl. Lab. Med.* 2020; 5(1): 91–100. DOI: 10.1093/jalm.2019.031393
21. Park B.S., Lee H.W., Lee Y.J., Park S., Kim Y.W., Kim S.E., Kim I.H., Park J.H., Park K.M. Serum S100B Represents a Biomarker for Cognitive Impairment in Patients With End-Stage Renal Disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 195: 105902. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105902
22. Oris C., Bouillon-Minois J.B., Pinguet J., Kahouadji S., Durif J, Meslé V., Pereira B., Schmidt J., Sapin V., Bouvier D. Predictive Performance of Blood S100B in the Management of Patients Over 65 Years Old With Mild Traumatic Brain Injury. *J. Geronto. / A Biol. Sci. Med. Sci.* 2021; 76(8): 1471–1479. DOI: 10.1093/gerona/glab055
23. Seidenfaden S.C., Kjerulff J.L., Juul N., Kirkegaard H., Møller M.F., Münster A.M.B., Bøtker M.T. Diagnostic Accuracy of Prehospital Serum S100B and GFAP in Patients With Mild Traumatic Brain Injury. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2021; 29: 75. DOI: 10.1186/s13049-021-00891-5
24. Turtzo L.C., Jikaria N., Cota M.R., Williford J.P., Uche V., Davis T., MacLaren J., Moses A.D., Parikh G., Castro M.A., Pham D.L., Butman J.A., Latour L.L. Meningeal Blood–Brain Barrier Disruption in Acute Traumatic Brain Injury. *Brain Commun.* 2020; 2(2): fcaa143. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa143
25. Czeiter E., Amrein K., Gravesteijn B.Y., Lecky F., Menon D.K., Mondello S., Newcombe V.F.J., Richter S., Steyerberg E.W., Vyver T.V., Verheyden J., Xu H., Yang Z., Maas A.I.R., Wang K.K.W., Büki A.; CENTER-TBI Participants and Investigators. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine.* 2020; 56: 102785. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102785
26. Amoo M., O'Halloran P.J., Henry J., Husien M.B., Brennan P., Campbell M., Caird J., Curley G.F. Permeability of the Blood-Brain Barrier After Traumatic Brain Injury: Radiological Considerations. *J. Neurotrauma.* 2022; 39(1–2): 20–34. DOI: 10.1089/neu.2020.7545
27. Валиев Е.Ю., Каримов Б.Р., Убайдуллаев Б.С., Мирджалилов Ф.Х. Травматический шок: этиология, патогенез, клиника, диагностика. *Вестник экстренной медицины.* 2015; 3: 52–57.
28. Brunkhorst R., Pfeilschifter W., Foerch C. Astroglial Proteins as Diagnostic Markers of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Transl. Stroke Res.* 2010; 1: 246–251. DOI: 10.1007/s12975-010-0040-6
29. Luger S., Koerbel K., Martinez Oeckel A., Schneider H., Maurer C.J., Hintereder G., Wagner M., Hattingen E., Foerch C. Role of S100B Serum Concentration as a Surrogate Outcome Parameter After Mechanical Thrombectomy. *Neurology.* 2021; 97(22): 2185–2194. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012918
30. Brunelli S., Giannella E., Bizzaglia M., De Angelis D., Sancesario G.M. Secondary Neurodegeneration Following Stroke: What Can Blood Biomarkers Tell Us? *Front. Neurol.* 2023; 14: 1198216. DOI: 10.3389/fneur.2023.1198216
31. Храпов Ю.В., Поройский С.В. Роль биомаркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозировании исходов тяжелой черепно-мозговой травмы. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2013; 3: 10–20.
32. Michetti F., Corvino V., Geloso M.C., Michetti F., Corvino V., Geloso M.C., Lattanzi W., Bernardini C., Serpero L., Gazzolo D. The S100B Protein in Biological Fluids: More Than a Lifelong Biomarker of Brain Distress. *J. Neurochem.* 2012; 120: 644–659. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x
33. Sundman M.H., Hall E.E., Chen N.K. Examining the Relationship Between Head Trauma and Neurodegenerative Disease: A Review of Epidemiology, Pathology and Neuroimaging Techniques. *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism.* 2014; 4: 137. DOI: 10.4172/2161-0460.1000137
34. Büttner T., Weyers S., Postert T., Sprengelmeyer R., Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke.* 1997; 28: 1961–1965. DOI: 10.1161/01.STR.28.10.1961
35. Daneri-Becerra C., Ciucci S.M., Mazaira G., Galigniana M.D. Role of Mitochondrial Heat-shock Proteins and Immunophilins in Neuro Degenerative Diseases. *Curr. Drug Targets.* 2021; 22(14): 1596–1617. DOI: 10.2174/1389450121999201230204320

36. Garimella V., McVoy J.S., Oh U. The Contribution of Cyclophilin A to Immune-Mediated Central Nervous System Inflammation. *J. Neuroimmunol.* 2020; 339: 577118. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.577118
37. Kleindienst A., Ross Bullock M. A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury. *J. Neurotrauma.* 2006; 23(8): 1185–1200. DOI: 10.1089/neu.2006.23.1185
38. Erickson M.A., Banks W.A. Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013; 33(10): 1500–1513. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.135
39. Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J., Landreth G.E., Brosseron F., Feinstein D.L., Jacobs A.H., Wyss-Coray T., Vitorica J., Ransohoff R.M., Herrup K., Frautschi S.A., Finsen B., Brown G.C., Verkhratsky A., Yamanaka K., Koistinaho J., Latz E., Halle A., Petzold G.C., Town T., Morgan D., Shinohara M.L., Perry V.H., Holmes C., Bazan N.G., Brooks D.J., Hunot S., Joseph B., Deigendesch N., Garaschuk O., Boddeke E., Dinarello C.A., Breitner J.C., Cole G.M., Golenbock D.T., Kummer M.P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14(4): 388–405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5
40. Mori T., Koyama N., Arendash G.W., Horikoshi-Sakuraba Y., Tan J., Town T. Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Glia.* 2010; 58(3): 300–314. DOI: 10.1002/glia.20924
41. Asano T., Mori T., Shimoda T., Shinagawa R., Satoh S., Yada N., Katsumata S., Matsuda S., Kagamiishi Y., Tateishi N. Arundic acid (ONO-2506) ameliorates delayed ischemic brain damage by preventing astrocytic overproduction of S100B. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2005; 4(2): 127–142. DOI: 10.2174/1568007053544084
42. Sobue A., Komine O., Hara Y., Endo F., Mizoguchi H., Watanabe S., Murayama S., Saito T., Saido T.C., Sahara N., Higuchi M., Ogi T., Yamanaka K. Microglial gene signature reveals loss of homeostatic microglia associated with neurodegeneration of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021; 9(1): 1. DOI: 10.1186/s40478-020-01099-x
43. Liu J., Wang H., Zhang L., Xu Y., Deng W., Zhu H., Qin C. S100B transgenic mice develop features of Parkinson's disease. *Arch. Med. Res.* 2011; 42(1): 1–7. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.01.005. PMID: 21376255
44. Viana S.D., Valero J., Rodrigues-Santos P., Couceiro P., Silva A.M., Carvalho F., Ali S.F., Fontes-Ribeiro C.A., Pereira F.C. Regulation of striatal astrocytic receptor for advanced glycation end-products variants in an early stage of experimental Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2016; 138(4): 598–609. DOI: 10.1111/jnc.13682
45. Tribouillard-Tanvier D., Carroll J.A., Moore R.A., Striebel J.F., Chesebro B. Role of Cyclophilin A From Brains of Prion-Infected Mice in Stimulation of Cytokine Release by Microglia and Astroglia In Vitro. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(7): 4628–4639. DOI: 10.1074/jbc.M111.269480
46. Nigro P., Pompilio G., Capogrossi M.C. Cyclophilin A: a key player for human disease. *Cell Death Dis.* 2013; 4(10): 888. DOI: 10.1038/cddis.2013.410.-
47. Montagne A., Nikolakopoulou A.M., Huuskonen M.T., Sagare A.P., Lawson E.J., Lasic D., Rege S.V., Grond A., Zuniga E., Barnes S.R., Prince J., Sagare M., Hsu C.J., LaDu M.J., Jacobs R.E., Zlokovic B.V. APOE4 Accelerates Advanced-Stage Vascular and Neurodegenerative Disorder in Old Alzheimer's Mice via Cyclophilin A Independently of Amyloid- $\beta$ . *Nat. Aging.* 2021; 1(6): 506–520. DOI: 10.1038/s43587-021-00073-z
48. Beretta G., Shala A.L. Impact of Heat Shock Proteins in Neurodegeneration: Possible Therapeutic Targets. *Ann. Neurosci.* 2022; 29(1): 71–82. DOI: 10.1177/09727531211070528
49. Ge Y.S., Teng W.Y., Zhang C.D. Protective Effect of Cyclophilin A Against Alzheimer's Amyloid Beta-Peptide (25-35)-Induced Oxidative Stress in PC12 Cells. *Chin. Med. J.* 2009; 122(6): 716–724. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.06.024
50. Camandona V.L., Rios-Anjos R.M., Alegria T.G.P. Pereira F., Bicev R.N., Cunha F.M., Digiampietri L.A., Barros M.H., Netto L.E.S., Ferreira-Junior J.R. Expression of Human HSP27 in Yeast Extends Replicative Lifespan and Uncovers a Hormetic Response. *Biogerontology.* 2020; 21: 559–575. DOI: 10.1007/s10522-020-09869-9
51. Kalinina A., Semenova M., Bruter A., Varlamova E., Kubekina M., Pavlenko N., Silaeva Y., Deikin A., Antoshina E., Gorkova T., Trukhanova L., Salmina A., Novikova S., Voronkov D., Kazansky D., Khromykh L. Cyclophilin A as a Pro-Inflammatory Factor Exhibits Embryotoxic and Teratogenic Effects during Fetal Organogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(12): 11279. DOI: 10.3390/ijms241411279
52. Ge Y.S., Teng W.Y., Zhang C.D. Protective effect of cyclophilin A against Alzheimer's amyloid beta-peptide (25-35)-induced oxidative stress in PC12 cells. *Chin. Med. J.* 2009; 122(6): 716–724.
53. Chine V.B., Au N.P.B., Kumar G., Ma C.H.E. Targeting Axon Integrity to Prevent Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56(5): 3244–3259. DOI: 10.1007/s12035-018-1301-8
54. Asthana P., Zhang G., Sheikh K.A., Ma C.H.E. Heat Shock Protein Is a Key Therapeutic Target for Nerve Repair in Autoimmune Peripheral Neuropathy and Severe Peripheral Nerve Injury. *Brain Behav. Immun.* 2021; 91: 48–64. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.08.020
55. Selig E.E., Zlatich C.O., Cox D., Mok Y.F., Gooley P.R., Ecroyd H., Griffin M.D.W. N- and C-terminal regions of  $\alpha$ B-crystallin and Hsp27 mediate inhibition of amyloid nucleation, fibril binding, and fibril disaggregation. *J. Biol. Chem.* 2020; 295(29): 9838–9854. DOI: 10.1074/jbc.RA120.012748
56. Chine V.B., Au N.P.B., Ma C.H.E. Therapeutic benefits of maintaining mitochondrial integrity and calcium homeostasis by forced expression of Hsp27 in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurobiol. Dis.* 2019; 130: 104492. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104492

## References

1. Ghaith H.S., Nawar A.A., Gabra M.D., Abdelrahman M.E., Nafady M.H., Bahbah E.I., Ebada M.A., Ashraf G.M., Negida A., Barreto G.E. A Literature Review of Traumatic Brain Injury Biomarkers. *Mol. Neurobiol.* 2022; 59(7): 4141–4158. DOI: 10.1007/s12035-022-02822-6
2. Yang Z., Wei F., Zhang B., Luo Y., Xing X., Wang M., Chen R., Sun G., Sun X. Cellular Immune Signal Exchange From Ischemic Stroke to Intestinal Lesions Through Brain-Gut Axis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 688619. DOI: 10.3389/fimmu.2022.688619
3. Schirizzi T., Zenuni H., Grillo P., Bovenzi R., Guerrera G., Gargano F., Pieri M., Bernardini S., Biagio Mercuri N., Battistini L., Sancesario G.M. Tau and Amyloid- $\beta$  Peptides in Serum of Patients With Parkinson's Disease: Correlations With CSF Levels and Clinical Parameters. *Front. Neurol.* 2022 25(13): 748599. DOI: 10.3389/fneur.2022.748599
4. Yeung C., Bhatia R., Bhattarai B., Sinha M. Role of Salivary Biomarkers in Predicting Significant Traumatic Brain Injury: An Exploratory Study. *Pediatr. Emerg. Care.* 2021; 37(12): e1373–e1376. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002050
5. Johnson V.E., Stewart W., Arena J.D., Smith D.H. Traumatic Brain Injury as a Trigger of Neurodegeneration. *Adv. Neurobiol.* 2017; 15: 383–400. DOI: 10.1007/978-3-319-57193-5\_15
6. Yue J.K., Upadhyayula P.S., Avalos L.N., Deng H., Wang K.K.W. The Role of Blood Biomarkers for Magnetic Resonance Imaging Diagnosis of Traumatic Brain Injury. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56(2): 87. DOI: 10.3390/medicina56020087
7. Johnson N.H., Hadad R., Taylor R.R., Rodríguez Pilar J., Salazar O., Llompart-Pou J.A., Dietrich W.D., Keane R.W., Pérez-Bárcena J., de Rivero Vaccari J.P. Inflammatory Biomarkers of Traumatic Brain Injury. *Pharmaceuticals.* 2022; 15(6): 660. DOI: 10.3390/ph15060660
8. Edalatfar M., Piri S.M., Mehrabinejad M.M., Mehrabinejad M.M., Mousavi M.S., Meknatkhah S., Fattahi M.R., Kavyani Z., Hajighadery A., Kaveh M., Aryannejad A., Ghafouri M., Jamshidi E., Mohamad Mehdi Rezwanifar M.M., Sadeghi-Naini M., Bari A., Sharif-Alhoseini M. Biofluid Biomarkers in Traumatic Brain Injury: A Systematic Scoping Review. *Neurocrit. Care.* 2021; 35: 559–572. DOI: 10.1007/s12028-020-01173-1
9. Petukhova A.N., Vasilyeva E.N., Petrova A.I. [Traumatic shock: etiology, pathogenesis]. Science. Mentoring. Development: Collection of materials of the 57th International scientific student conference. Cheboksary: Chuvash State University; 2023: 328–333. (in Russian)
10. Nolt B., Tu F., Wang X., Ha T., Winter R., Williams D.L., Li C. Lactate and Immunosuppression in Sepsis. *Shock.* 2018; 49(2): 120–125. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000958
11. Montagne A., Nation D.A., Sagare A.P., Barisano G., D Sweeney M., Chakhoyan A., Pachicano M., Joe E., Nelson A., M D'Orazio L., P Buennagel D., Michael G Harrington M., Benzinger T., M Fagan A., Ringman J., S Schneider L., C Morris J., M Reiman E., J Caselli R H., Julia Tcw J., Chen Y., Pa J., S Conti P., Law M., W Toga A., V Zlokovic. APOE4 Leads to Blood-Brain Barrier Dysfunction Predicting Cognitive Decline. *Nature.* 2020; 581: 71–76. DOI: 10.1038/s41586-020-2247-3
12. Ettenhofer M.L., Gimbel S.I., Cordero E. Clinical Validation of an Optimized Multimodal Neurocognitive Assessment of Chronic Mild TBI. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7: 507–516. DOI: 10.1002/acn3.51020
13. Mondello S., Sorinola A., Czeiter E. Vámos Z., Amrein K., Synnot A., Donoghue E., Sándor J., K W Wang K., Diaz-Arrastia R., W Steyerberg E., K Menon D., Maas A., Buki A. Blood-Based Protein Biomarkers for

- the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting. *J. Neurotrauma*. 2018; 38(8): 1086–1106. DOI: 10.1089/neu.2017.5182
14. Janigro D., Kawata K., Silverman E., Marchi N., Diaz-Arrastia R. Is Salivary S100B a Biomarker of Traumatic Brain Injury? A Pilot Study. *Front. Neurol.* 2020; 11: 528. DOI: 10.3389/fneur.2020.00528
15. Knox E.G., Aburto M.R., Clarke G., Cryan J.F., O'Driscoll C.M. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. *Mol. Psychiatry*. 2022; 27(6): 2659–2673. DOI: 10.1038/s41380-022-01511-z
16. Dabrowska S., Andrzejewska A., Strzemecki D., Muraca M., Janowski M., Lukomska B. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate neuroinflammation evoked by focal brain injury in rats. *J. Neuroinflammation*. 2019; 16(1): 216. DOI: 10.1186/s12974-019-1602-5
17. Armulik A., Genové G., Mäe M., Nisancioglu M.H., Wallgard E., Naudet C., He L., Norlin J., Lindblom P., Strittmatter K., Johansson B.R., Betsholtz C. Pericytes regulate the blood–brain barrier. *Nature*. 2010; 468: 557–561. DOI: 10.1038/nature09522
18. Okonkwo D.O., Puffer R.C., Puccio A.M., Yuh E.L., Yue J.K., Diaz-Arrastia R., Korley F.K., Wang K.K.W., Sun X., Taylor S.R., Mukherjee P., Markowitz A.J., Jain S., Manley G. T. Point-of-Care Platform Blood Biomarker Testing of Glial Fibrillary Acidic Protein Versus S100 Calcium-Binding Protein B for Prediction of Traumatic Brain Injuries. *J. Neurotrauma*. 2020; 37(23): 2460–2467. DOI: 10.1089/neu.2020.7140
19. Thelin E.P., Nelson D.W., Bellander B.M. A Review of the Clinical Utility of Serum S100B Protein Levels in the Assessment of Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2017; 159: 209–225. DOI: 10.1007/s00701-016-3046-3
20. Ward M.D., Weber A., Merrill V.D., Welch R.D., Bazarian J.J., Christenson R.H. Predictive Performance of Traumatic Brain Injury Biomarkers in High-Risk Elderly Patients. *J. Appl. Lab. Med.* 2020; 5(1): 91–100. DOI: 10.1093/jalm.2019.031393
21. Park B.S., Lee H.W., Lee Y.J., Park S., Kim Y.W., Kim S.E., Kim I.H., Park J.H., Park K.M. Serum S100B Represents a Biomarker for Cognitive Impairment in Patients With End-Stage Renal Disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 195: 105902. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105902
22. Oris C., Bouillon-Minois J.B., Pinguet J., Kahouadji S., Durif J., Meslé V., Pereira B., Schmidt J., Sapin V., Bouvier D. Predictive Performance of Blood S100B in the Management of Patients Over 65 Years Old With Mild Traumatic Brain Injury. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2021; 76(8): 1471–1479. DOI: 10.1093/gerona/glab055
23. Seidenfaden S.C., Kjerulff J.L., Juul N., Kirkegaard H., Møller M.F., Münster A.M.B., Bøtcher M.T. Diagnostic Accuracy of Prehospital Serum S100B and GFAP in Patients With Mild Traumatic Brain Injury. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2021; 29: 75. DOI: 10.1186/s13049-021-00891-5
24. Turtzo L.C., Jikaria N., Cota M.R., Williford J.P., Uche V., Davis T., MacLaren J., Moses A.D., Parikh G., Castro M.A., Pham D.L., Butman J.A., Latour L.L. Meningeal Blood–Brain Barrier Disruption in Acute Traumatic Brain Injury. *Brain Commun.* 2020; 2(2): fcaa143. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa143
25. Czeiter E., Amrein K., Gravesteyn B.Y., Lecky F., Menon D.K., Mondello S., Newcombe V.F.J., Richter S., Steyerberg E.W., Vyvere T.V., Verheyden J., Xu H., Yang Z., Maas A.I.R., Wang K.K.W., Büki A.; CENTER-TBI Participants and Investigators. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine*. 2020; 56: 102785. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102785
26. Amoo M., O'Halloran P.J., Henry J., Husien M.B., Brennan P., Campbell M., Caird J., Curley G.F. Permeability of the Blood-Brain Barrier After Traumatic Brain Injury: Radiological Considerations. *J. Neurotrauma*. 2022; 39(1–2): 20–34. DOI: 10.1089/neu.2020.7545
27. Valiev E.Yu., Karimov B.R., Ubaidulaev B.S., Mirdzhalilov F.Kh. [Traumatic shock: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis]. *Vestnik ekstremoi meditsiny [The Bulletin of Emergency Medicine]*. 2015; 3: 52–57. (in Russian)
28. Brunkhorst R., Pfeilschifter W., Foerch C. Astroglial Proteins as Diagnostic Markers of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Transl. Stroke Res.* 2010; 1: 246–251. DOI: 10.1007/s12975-010-0040-6
29. Luger S., Koebel K., Martinez Oeckel A., Schneider H., Maurer C.J., Hintereder G., Wagner M., Hattingen E., Foerch C. Role of S100B Serum Concentration as a Surrogate Outcome Parameter After Mechanical Thrombectomy. *Neurology*. 2021; 97(22): 2185–2194. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012918
30. Brunelli S., Giannella E., Bizzaglia M., De Angelis D., Sancesario G.M. Secondary Neurodegeneration Following Stroke: What Can Blood Biomarkers Tell Us? *Front. Neurol.* 2023; 14: 1198216. DOI: 10.3389/fneur.2023.1198216
31. Khrapov Yu.V., Poroisky S.V. [The role of brain damage biomarkers in diagnosis, treatment efficacy assessment, and outcome prediction in severe traumatic brain injury]. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal [Volgograd Scientific and Medical Journal]*. 2013; 3: 10–20. (in Russian)
32. Michetti F., Corvino V., Geloso M.C., Michetti F., Corvino V., Geloso M.C., Lattanzi W., Bernardini C., Serpero L., Gazzolo D. The S100B Protein in Biological Fluids: More Than a Lifelong Biomarker of Brain Distress. *J. Neurochem.* 2012; 120: 644–659. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x
33. Sundman M.H., Hall E.E., Chen N.K. Examining the Relationship Between Head Trauma and Neurodegenerative Disease: A Review of Epidemiology, Pathology and Neuroimaging Techniques. *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism*. 2014; 4: 137. DOI: 10.4172/2161-0460.1000137
34. Büttner T., Weyers S., Postert T., Sprengelmeyer R., Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke*. 1997; 28: 1961–1965. DOI: 10.1161/01.STR.28.10.1961
35. Daneri-Becerra C., Ciucci S.M., Mazaira G., Galigniana M.D. Role of Mitochondrial Heat-shock Proteins and Immunophilins in Neuro Degenerative Diseases. *Curr. Drug Targets*. 2021; 22(14): 1596–1617. DOI: 10.2174/1389450121999201230204320
36. Garimella V., McVoy J.S., Oh U. The Contribution of Cyclophilin A to Immune-Mediated Central Nervous System Inflammation. *J. Neuroimmunol.* 2020; 339: 577118. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.577118
37. Kleindienst A., Ross Bullock M. A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury. *J. Neurotrauma*. 2006; 23(8): 1185–1200. DOI: 10.1089/neu.2006.23.1185
38. Erickson M.A., Banks W.A. Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013; 33(10): 1500–1513. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.135
39. Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J., Landreth G.E., Brosseron F., Feinstein D.L., Jacobs A.H., Wyss-Coray T., Vitorica J., Ransohoff R.M., Herrup K., Frautschi S.A., Finsen B., Brown G.C., Verkhratsky A., Yamanaka K., Koistinaho J., Latz E., Halle A., Petzold G.C., Town T., Morgan D., Shinohara M.L., Perry V.H., Holmes C., Bazan N.G., Brooks D.J., Hunot S., Joseph B., Deigendesch N., Garaschuk O., Boddeke E., Dinarello C.A., Breitner J.C., Cole G.M., Golenbock D.T., Kummer M.P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14(4): 388–405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5
40. Mori T., Koyama N., Arendash G.W., Horikoshi-Sakuraba Y., Tan J., Town T. Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Glia*. 2010; 58(3): 300–314. DOI: 10.1002/glia.20924
41. Asano T., Mori T., Shimoda T., Shinagawa R., Satoh S., Yada N., Katsumata S., Matsuda S., Kagamiishi Y., Tateishi N. Arundic acid (ONO-2506) ameliorates delayed ischemic brain damage by preventing astrocytic overproduction of S100B. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2005; 4(2): 127–142. DOI: 10.2174/1568007053544084
42. Sobue A., Komine O., Hara Y., Endo F., Mizoguchi H., Watanabe S., Murayama S., Saito T., Saido T.C., Sahara N., Higuchi M., Ogi T., Yamanaka K. Microglial gene signature reveals loss of homeostatic microglia associated with neurodegeneration of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021; 9(1): 1. DOI: 10.1186/s40478-020-01099-x
43. Liu J., Wang H., Zhang L., Xu Y., Deng W., Zhu H., Qin C. S100B transgenic mice develop features of Parkinson's disease. *Arch. Med. Res.* 2011; 42(1): 1–7. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.01.005. PMID: 21376255
44. Viana S.D., Valero J., Rodrigues-Santos P., Couceiro P., Silva A.M., Carvalho F., Ali S.F., Fontes-Ribeiro C.A., Pereira F.C. Regulation of striatal astrocytic receptor for advanced glycation end-products variants in an early stage of experimental Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2016; 138(4): 598–609. DOI: 10.1111/jnc.13682
45. Tribouillard-Tanvier D., Carroll J.A., Moore R.A., Striebel J. F., Chesebro B. Role of Cyclophilin A From Brains of Prion-Infected Mice in Stimulation of Cytokine Release by Microglia and Astroglia In Vitro. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(7): 4628–4639. DOI: 10.1074/jbc.M111.269480
46. Nigro P., Pompilio G., Capogrossi M.C. Cyclophilin A: a key player for human disease. *Cell Death Dis.* 2013; 4(10): 888. DOI: 10.1038/cddis.2013.410.-
47. Montagne A., Nikolakopoulou A.M., Huuskonen M.T., Sagare A.P., Lawson E.J., Lazic D., Rege S.V., Grond A., Zuniga E., Barnes S.R.,



- Prince J., Sagare M., Hsu C.J., LaDu M.J., Jacobs R.E., Zlokovic B.V. APOE4 Accelerates Advanced-Stage Vascular and Neurodegenerative Disorder in Old Alzheimer's Mice via Cyclophilin A Independently of Amyloid- $\beta$ . *Nat. Aging*. 2021; 1(6): 506–520. DOI: 10.1038/s43587-021-00073-z
48. Beretta G., Shala A.L. Impact of Heat Shock Proteins in Neurodegeneration: Possible Therapeutic Targets. *Ann. Neurosci.* 2022; 29(1): 71–82. DOI: 10.1177/09727531211070528
49. Ge Y.S., Teng W.Y., Zhang C.D. Protective Effect of Cyclophilin A Against Alzheimer's Amyloid Beta-Peptide (25-35)-Induced Oxidative Stress in PC12 Cells. *Chin. Med. J.* 2009; 122(6): 716–724. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.06.024
50. Camandona V.L., Rios-Anjos R.M., Alegria T.G.P. Pereira F., Bicev R.N., Cunha F.M., Digiampietri L.A., Barros M.H., Netto L.E.S., Ferreira-Junior J.R. Expression of Human HSP27 in Yeast Extends Replicative Lifespan and Uncovers a Hormetic Response. *Biogerontology*. 2020; 21: 559–575. DOI: 10.1007/s10522-020-09869-9
51. Kalinina A., Semenova M., Bruter A., Varlamova E., Kubekina M., Pavlenko N., Silaeva Y., Deikin A., Antoshina E., Gorkova T., Trukhanova L., Salmina A., Novikova S., Voronkov D., Kazansky D., Khromykh L. Cyclophilin A as a Pro-Inflammatory Factor Exhibits Embryotoxic and Teratogenic Effects during Fetal Organogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(14): 11279. DOI: 10.3390/ijms241411279
52. Ge Y.S., Teng W.Y., Zhang C.D. Protective effect of cyclophilin A against Alzheimer's amyloid beta-peptide (25-35)-induced oxidative stress in PC12 cells. *Chin. Med. J.* 2009; 122(6): 716–724.
53. Chine V.B., Au N.P.B., Kumar G., Ma C.H.E. Targeting Axon Integrity to Prevent Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56(5): 3244–3259. DOI: 10.1007/s12035-018-1301-8
54. Asthana P., Zhang G., Sheikh K.A., Ma C.H.E. Heat Shock Protein Is a Key Therapeutic Target for Nerve Repair in Autoimmune Peripheral Neuropathy and Severe Peripheral Nerve Injury. *Brain Behav. Immun.* 2021; 91: 48–64. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.08.020
55. Selig E.E., Zlatic C.O., Cox D., Mok Y.F., Gooley P.R., Ecroyd H., Griffin M.D.W. N- and C-terminal regions of  $\alpha$ B-crystallin and Hsp27 mediate inhibition of amyloid nucleation, fibril binding, and fibril disaggregation. *J. Biol. Chem.* 2020; 295(29): 9838–9854. DOI: 10.1074/jbc.RA120.012748
56. Chine V.B., Au N.P.B., Ma C.H.E. Therapeutic benefits of maintaining mitochondrial integrity and calcium homeostasis by forced expression of Hsp27 in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurobiol. Dis.* 2019; 130: 104492. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104492

### Сведения об авторах:

**Макеев Никита Вячеславович** — преподаватель кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0002-9570-3616>

**Леонтьев Игорь Васильевич** — курсант Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0004-5888-1426>

**Дзюнь Никита Владимирович** — курсант Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0000-9426-6093>

**Герман Давид Романович** — курсант Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0009-9332-0858>

**Нуязин Вячеслав Константинович** — курсант Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0007-9359-6390>