



# ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВАЯ ТРАВМА – ТРИГГЕР ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Е.Ю. Иванова, С.И. Кирилина, В.С. Сирота, А.Ф. Гусев

Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии  
им. Я.Л. Цивьяна, Новосибирск, Россия

**Цель исследования.** Анализ особенностей изменений кишечной микробиоты при позвоночно-спинномозговой травме.

**Материал и методы.** Поиск литературы осуществляли за период 2012–2022 гг. в базах данных PubMed, SciensDirect, eLibrary и GoogleScholar по следующим ключевым словам: «позвоночно-спинномозговая травма», «микробиота», «дисбактериоз». Из 220 источников литературы отобраны 40 полнотекстовых статей, анализирующих влияние позвоночно-спинномозговой травмы на состояние кишечной микробиоты с помощью инновационного метода высокопроизводительного метагеномного 16S секвенирования.

**Результаты.** Отражены данные литературы о патогенезе органной дисфункции при позвоночно-спинномозговой травме, а также о ее влиянии на состояние кишечной микробиоты. Изложены результаты экспериментальных и клинических исследований кишечной микробиоты при позвоночно-спинномозговой травме, ее влияния на развитие и течение патологического состояния.

**Заключение.** Понимание того, как кишечная микробиота изменяется после позвоночно-спинномозговой травмы, ее роли в потенцировании воспаления или защите спинного мозга от вторичного повреждения и инфекций очень важно для определения стратегии и тактики ведения пациентов. Владение методами коррекции нарушений кишечной микробиоты при позвоночно-спинномозговой травме важно при лечении таких пациентов.

**Ключевые слова:** позвоночно-спинномозговая травма, микробиота, дисбактериоз.

Для цитирования: Иванова Е.Ю., Кирилина С.И., Сирота В.С., Гусев А.Ф. Позвоночно-спинномозговая травма – триггер изменения кишечной микробиоты // Хирургия позвоночника. 2023. Т. 20. № 2. С. 49–56.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2023.2.49-56>.

## SPINAL CORD INJURY AS A TRIGGER FOR CHANGES IN THE INTESTINAL MICROBIOTA

E.Yu. Ivanova, S.I. Kirilina, V.S. Sirota, A.F. Gusev

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia

**Objective.** To analyze the peculiarities of changes in intestinal microbiota in spinal cord injury.

**Material and Methods.** The literature search was carried out for the period of 2012–2022 in the PubMed, ScienceDirect, eLibrary and GoogleScholar databases for the following keywords: spinal cord injury, microbiota, and dysbacteriosis. Out of 220 literature sources, 40 full-text articles were selected which analyze the influence of spinal cord injury on the state of the intestinal microbiota using an innovative method of metagenomic high-throughput 16S sequencing.

**Results.** Literature data on the pathogenesis of organ dysfunction in spinal cord injury, as well as its impact on the state of the intestinal microbiota are presented. The results of experimental and clinical studies of the intestinal microbiota in spinal cord injury and its influence on the development and course of the pathological condition are reported.

**Conclusion.** Understanding how the intestinal microbiota changes after spinal cord injury and what role it plays in potentiating inflammation or protecting the spinal cord from secondary injury and infections is very important in determining the strategy and tactics for managing patients. Possession of methods for correcting intestinal microbiota disorders in SCI is important in the treatment of such patients.

**Key Words:** spinal cord injury, microbiota, dysbacteriosis.

Please cite this paper as: Ivanova EYu, Kirilina SI, Sirota VS, Gusev AF. Spinal cord injury as a trigger for changes in the intestinal microbiota. *Hir. Pozvonoc.* 2023;20(2):49–56. In Russian.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2023.2.49-56>.

Частота позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ) составляет около 10,4–57,8 случаев на 1 млн в развитых странах и 12,7–29,7 случаев на 1 млн – в развивающихся. В 2019 г. во всем мире зарегистрировано 0,9 млн случаев общей ПСМТ, показатель заболевае-

мости составляет 12 на 100 тыс. населения. ПСМТ возникает чаще у мужчин (79,8 %), чем у женщин (20,2 %). Среди основных причин – автодорожные происшествия (38 %) и падения (31 %). Среди пациентов с повреждением спинного мозга выделяют 2 пика

в распределении по возрасту: первый пик возникает в 15–29 лет, второй – после 55 лет. ПСМТ на шейном уровне преобладает и составляет более 50 % всех травматических повреждений спинного мозга. В сравнении с ПСМТ на нижних уровнях, травма

шейного отдела позвоночника (ШОП) приводит к более тяжелой степени инвалидизации [1].

Функциональные последствия ПСМТ во многом определяются уровнем и объемом повреждения спинного мозга. Влияние ПСМТ на потерю моторных и немоторных функций зависит от места повреждения. Нервы, контролируемые сегментами спинного мозга ниже места повреждения, часто теряют свои связи, и, таким образом, связь между телом и мозгом через нисходящие двигательные пути и восходящие сенсорные пути нарушается. Помимо нарушений чувствительности и произвольных движений, при ПСМТ изменяется функционирование вегетативной нервной системы, что вызывает дисфункцию или недостаточность многих органов из-за критической роли спинного мозга в координации функций организма. Любое повреждение спинного мозга прерывает симпатическую иннервацию, в то время как функция парасимпатического отдела сохраняется.

Возникающий при ПСМТ дисбаланс между функционированием симпатического и парасимпатического отделов нервной системы приводит к нарушению регуляции работы сердечно-сосудистой системы, возникновению вазоплегии, следствием чего является развитие артериальной гипотонии – нейрогенного шока и брадикардии. Нейрогенный шок наиболее клинически значим при неврологическом уровне повреждения выше Th<sub>6</sub>, поскольку эти повреждения препятствуют достижению центральных импульсов в средней части грудного отдела спинного мозга, где выходят симпатические нервы, которые играют важную роль в поддержании сосудистого тонуса [2].

В острой стадии травматического повреждения ШОП у 84 % пациентов с повреждением на уровне C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> и у 60 % пациентов с повреждением на уровне C<sub>5</sub>–C<sub>8</sub> возникают респираторные осложнения [3]. Респираторные осложнения, развивающиеся в результате вариабельного паралича инспираторных и/или экспираторных

мышц, а также межреберных мышц при травмах выше Th<sub>11</sub>, паралича диафрагмы при травмах выше C<sub>5</sub>, слабости мышц живота при травмах выше L<sub>1</sub>, а также чрезмерного образования вязкой бронхиальной слизи, трудности ее откашливания из-за мышечной слабости, являются одной из основных причин возникновения дыхательной недостаточности и даже смерти после повреждения шейного отдела спинного мозга. Но тот факт, что у пациентов с нижнегрудной ПСМТ также развивается дыхательная дисфункция, предполагает, что механизмы, участвующие в развитии респираторных осложнений, вызванных ПСМТ, неоднозначны [2, 4].

ПСМТ запускает системные воспалительные реакции, характеризующиеся усилением циркуляции иммунных клеток и провоспалительных медиаторов, что приводит к инфильтрации воспалительными клетками внутренних органов и сохранению воспалительного микроокружения, что способствует органной дисфункции [5].

В литературе описан также синдром индуцированной ПСМТ иммунной депрессии (иммунный паралич, SCI-IDS), ключевой причиной чего является потеря иннервации вторичных лимфоидных органов, таких как селезенка, что может повысить восприимчивость к инфекциям (например, инфекциям мочевыводящих путей и пневмонии) [6].

ПСМТ может нарушать супраспинальный контроль над мочевым пузырем и приводить к нейрогенному мочевому пузырю, характеризующемуся дисфункцией его наполнения и опорожнения. Соответственно, у пациентов с ПСМТ повышен риск развития инфекций мочевыводящих путей и повреждения почек, которые приводят к развитию острой или хронической почечной недостаточности [2].

При ПСМТ происходят изменения в работе системы органов пищеварения за счет нарушения функционирования энтеральной нервной системы вследствие вегетативной дисфункции. Симпатические преганглионарные

нейроны, контролирующие тонкую и толстую кишку, расположены преимущественно на уровне грудных сегментов спинного мозга с Th<sub>5</sub> по Th<sub>10</sub> [7]. Следовательно, большая часть контроля головного мозга и ствола над спинальными вегетативными сетями, иннервирующими кишечник, утрачивается, когда травма спинного мозга происходит на уровне Th<sub>5</sub> или выше. Наблюдается нарушение перистальтики кишечника, секреции слизистой оболочки, тонуса сосудов и иммунной функции, происходящее за счет потери нормального симпатического контроля над тонкой и толстой кишкой [8]. Особое значение имеет гипоперфузия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне гипотонии при нейрогенном шоке, вследствие которой ткани ЖКТ лишаются кислорода, необходимого для поддержания целостности просветного барьера. Поскольку одна из основных функций здорового кишечника – абсорбция питательных веществ, то при наличии моторно-эвакуаторных нарушений кишечника могут быть выявлены изменения в нутритивном статусе пациентов [9, 10].

Потеря или нарушение одной или нескольких функций ЖКТ после ПСМТ может вызвать экологический дисбаланс микроорганизмов в кишечнике, дисбактериоз [11]. Действительно, стойкие изменения в бактериальном составе кишечника были зарегистрированы в многочисленных клинических и доклинических исследованиях ПСМТ [12–17].

Цель исследования – анализ особенностей изменения клинической микробиоты при ПСМТ по данным литературы.

## Материал и методы

Дизайн: систематический обзор литературы. Поиск литературы осуществляли за период 2012–2022 гг. в базах данных PubMed, Scisearch, eLibrary и Google Scholar по следующим ключевым словам: «позвоночно-спинномозговая травма», «микробиота», «дисбактериоз». Всего найдено

220 источников литературы. Использовали только полнотекстовые статьи. В результате проанализировали 40 статей, где рассматривалась проблема влияния ПСМТ на состояние кишечной микробиоты, изученная при использовании инновационного метода – высокопроизводительного метагеномного 16S секвенирования.

## Результаты

### *Кишечная микробиота (общие сведения)*

Чтобы оценить роль кишечной микробиоты при критических состояниях, одним из которых является ПСМТ ШОП, необходимы научные и практические знания о нормальном функционировании кишечной микробиоты, ее влиянии на метаболизм и эпителий кишечника, а также оценка ее роли в развитии осложнений при критических состояниях.

ЖКТ содержит более 100 триллионов микробов. Набор генов кишечной микробиоты (кишечного микробиома) оценивается примерно в 3 млн генов, что в 150 раз больше, чем в геноме человека. На рост и состав кишечной микробиоты влияет множество факторов, включая иммунные механизмы, диетические факторы и моторику кишечника. Каждый участок тела представляет собой узкоспециализированную нишу, характеризующуюся своими собственными микробными консорциумами, динамикой сообщества и взаимодействием с тканями хозяина [18].

ЖКТ представляет собой одну из наиболее сложных микроэкологических сред организма человека, в которой на суммарной площади слизистой оболочки, составляющей около 400 м<sup>2</sup>, имеется исключительно высокая и разнообразная среда (свыше 1000 видов гетерогенных бактерий, вирусов, архей и грибов). Бактерии составляют от 35 до 50 % объема содержимого ободочной кишки человека. Увеличение плотности микроорганизмов и биологического разнообразия видов наблюдается вдоль ЖКТ в каудально-цервикальном

направлении. Микробные обитатели кишечника различаются у разных людей, однако высокопроизводительное метагеномное секвенирование выявило надежное присутствие 12 бактериальных типов, а также богатое грибами сообщество. Основными бактериальными типами являются *Firmicutes* (большинство из них относятся к классу *Clostridia*, включая виды, производящие бутират) и *Bacteroidetes* (65 характерных филотипов). За ними следуют *Protobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и меньшее количество *Verrucomicrobia* [19].

Отмечаются различия состава кишечной микробиоты между просветом кишечника и поверхностью слизистой оболочки кишки. Полостная микробиота является более изменчивой и не взаимодействует со слизистой оболочкой. Ее состав зависит от скорости продвижения пищевых субстратов по пищеварительному каналу, особенно пищевых волокон, которые являются питательным материалом и играют роль матрицы, на которой фиксируются и образуют колонии кишечных бактерий. Мукозная (пристеночная) микрофлора взаимодействует со слизистой оболочкой ЖКТ, образуя микробно-тканевый комплекс – микроколонии бактерий и их метаболиты, эпителиальные клетки, муцин бокаловидных клеток, фибробласты, иммунные клетки Пейеровых бляшек, фагоциты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки [20].

### *Функции микробиоты и ее состав при ПСМТ*

Микробиота кишечника защищает макроорганизм от колонизации патогенами, регулирует проницаемость кишечника, стимулирует иммунную систему, синтезирует необходимые витамины, производит вторичные желчные кислоты [21].

Активность и влияние кишечной микробиоты не ограничиваются локальными иммунно-кишечными взаимодействиями, а распространяются через важные коммуникационные оси на отдаленные органы, включая мозг. Кишечные микробы являются

ключевыми компонентами двунаправленной системы связи между центральной нервной системой (ЦНС) и пищеварительной системой – оси «кишечник – мозг». Микробиота кишечника может связываться с мозгом через несколько путей, включая нейронные и не нейронные. Мозг регулирует микробиоту кишечника через нейрональные пути (например, вегетативная и энтеральная нервные системы), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и т.д. Нейрональные пути высвобождают нейротрансмиттеры для модуляции перистальтики кишечника, проницаемости кишечного барьера, поддержания жидкости, активации резидентных иммунных клеток и состава микробиоты кишечника. Высвобожденный кортизол участвует в регулировании гомеостаза кишечника [22]. Кишечные микробы продуцируют различные нейроактивные метаболиты или молекулы-предшественники (например, триптофан), которые необходимы для синтеза серотонина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты, ацетилхолина и мелатонина. Эти нейроактивные метаболиты передают сигналы в ЦНС через афференты блуждающего нерва или попадая непосредственно из кровотока в нервную паренхиму через гемато-энцефалический барьер [23]. Также кишечные микробы взаимодействуют с ЦНС посредством своего влияния на адаптивный и врожденный иммунитет, влияя на иммунную систему, имеющую также двустороннюю связь с ЦНС [24].

Chu et al. [25] показали, что кишечные микробы необходимы для нормального развития, функционирования и восстановления ЦНС после травмы, а также для регуляции нервной активности и поведения хозяина в ответ на сигналы окружающей среды.

Одной из значимых функций кишечной микробиоты является ее способность расщеплять непереваживаемые полисахариды, синтезируя короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК, SCFA), обеспечивая колонциты метаболическим топливом.

Основные представители бактерий, ферментирующие углеводы в кишечнике, – это бактерии рода *Firmicutes* и *Bacteroides*. Среди синтезируемых КЦЖК – ацетат, пропионат и бутират [26].

Бутират является наиболее значимой КЦЖК с модулирующим действием на рост и дифференцировку эпителиальных клеток и клеток иммунной системы. Он обладает мощным противовоспалительным действием на резидентные макрофаги ЦНС и может подавлять продолжающееся в ней воспаление [27]. Низкие уровни бутирата влияют на долгосрочное восстановление после ПСМТ [12]. В исследованиях микробиома кишечника у пациентов в критическом состоянии бактерии, продуцирующие бутират, встречаются редко или отсутствуют вовсе, при этом производство бутирата минимально [28]. Патологические последствия этого состояния предсказуемы: гибель эпителиальных клеток кишечника, нарушение кишечного барьера и нерегулируемое воспаление.

Каков же патогенез нарушения гомеостаза бактериального сообщества при критических состояниях? Кишечник является органом-мишенью для различного рода стрессов, вызванных сепсисом, шоком, ожогом, травмой и инфекцией. С учетом того что ПСМТ является стрессорным фактором, ведущим к дисфункции кишечника, это может привести к значительному изменению состава кишечного микробиома [12]. У здоровых людей основным средством элиминации микробов из кишечника является транзит через ЖКТ и из него, что обычно происходит быстро. С дефекацией здоровый взрослый человек выделяет около  $10^{14}$  бактериальных клеток в день [21]. В желудке, который обычно быстро опорожняется и имеет чрезвычайно высокую кислотность, время транзита также замедляется, а pH нейтрализует за счет использования препаратов для подавления выработки соляной кислоты [29].

При критических состояниях нарушаются и другие механизмы микроб-

ной элиминации: снижается продукция желчных солей, нарушается продукция IgA, утрачивается плотный слизистый барьер секретируемых противомикробных пептидов. Конечным эффектом является снижение элиминации бактерий, особенно в верхних отделах ЖКТ, который превращается в резервуар с нейтральным pH, быстро зарастающий грамотрицательными бактериями [21].

Гипоперфузия при снижении системного АД и реперфузия кишечной стенки вызывают выраженное воспаление слизистой оболочки, что приводит к цепочке патологических изменений. Повышение уровней нитратов и измененный градиент кислорода в слизистой оболочке вызывают рост микробов типа *Proteobacteria*, в состав которых входят такие грамотрицательные палочки, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, а также некоторых представителей типа *Firmicutes* – *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus spp.* [31].

По данным мировой литературы, в последние годы с помощью высокопроизводительного метагеномного секвенирования выполнялись работы по изучению кишечного микробиома при ПСМТ.

Клинические исследования до настоящего времени в основном ограничивались данными, полученными при лечении и реабилитации пациентов с хроническими формами течения травматической болезни спинного мозга, и только одно исследование – у пациентов в остром периоде травмы [12].

В первом отчете об изменениях в микробиоме кишечника пациентов с травмой спинного мозга выявлено специфическое снижение количества полезных микробов из рода *Firmicutes*, продуцирующих бутират, через 12 мес. или более после травмы по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Были высказаны предположения, что сниженный уровень бутирата может способствовать нейротоксичности, опосредованной микроглией, у пациентов с ПСМТ, что влияет на долгосрочное восстановление после травмы. Сле-

дует отметить, что глиальные клетки, как известно, повышают гиперчувствительность к боли, высвобождая сигнальные молекулы (множественные провоспалительные цитокины). С учетом нейротоксичности, которая усиливает болевые ощущения, снижение уровня бутирата может быть постоянным триггерным фактором нейрогенной боли [12].

В когортном исследовании Zhang et al. [14] наблюдали увеличение *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* и снижение *Bacteroidaceae* и *Bacteroides* у пациентов с хронической ПСМТ. Всего включено в анализ 43 пациента мужского пола с хронической ПСМТ (20 – с квадриплегией и 23 – с параплегией) и группа сравнения – 23 здоровых взрослых мужчины. Установлено, что общее разнообразие микробиоты кишечника значительно уменьшилось через 6 мес. после ПСМТ по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Среди спектра изменений в бактериальных типах и родах и общего снижения микробного разнообразия после ПСМТ авторы обнаружили, что *Bacteroides* (род порядка *Bacterioidales*) увеличился при ПСМТ. Они также наблюдали увеличение численности бактерий из *Proteobacteria* и тип *Verrucomicrobia*. Эти изменения были непосредственно сопоставлены с аспектами нейрогенной дисфункции кишечника, а также со степенью неврологического дефицита, что снова выявило более специфические микробные изменения [14].

В следующем исследовании, проведенном этой же группой ученых [15], установленные изменения в микробном профиле больных с ПСМТ были сопоставлены с профилями липидов в сыворотке пациентов.

Lin et al. [32] также проанализировали состав микробиоты 46 человек (23 пациента с ПСМТ и 23 здоровых) и сообщили, что содержание *Parabacteroides*, *Alistipes*, *Phascolarctobacterium*, *Christensenella*, *Barnesiella*, *Holdemania*, *Eggerthella*, *Intestinimonas*, *Gordoniabacter*, *Bilophila*, *Flavonifractor* и *Coprobacillus* было выше у пациентов с травмой спинного мозга.



Исследование случай-контроль, проведенное Yu et al. [33] на 45 пациентах с полной и неполной травмой на грудном уровне, показало, что состав кишечной микробиоты у пациентов с ПСМТ отличался от такового у здоровых людей ( $n = 24$ ), а группа полной ПСМТ на грудном уровне демонстрировала большее отклонение микробного состава, чем группа с неполной травмой, по сравнению со здоровыми людьми.

В исследовании, проведенном в 2021 г. Bazzocchi et al. [34], участвовала большая популяция пациентов в острой фазе после травмы и здоровых людей того же возраста и пола. Авторами выявлено, что количество микробиоты кишечника пациентов с ПСМТ увеличилось за счет потенциально патогенных, провоспалительных и разлагающих слизь бактерий и уменьшилось за счет продуцентов КЦЖК. Более того, дисбактериоз кишечного микробиома был тесно связан с тяжестью поражения после ПСМТ [34].

Более многочисленны исследования кишечного микробиома у экспериментальных животных, которые также подтверждают его специфические изменения после травмы спинного мозга. В работе Kigerl et al. [8] на модели мышей с ПСМТ с контузией на уровне Th<sub>9</sub> выявлено, что у мышей наблюдается снижение бактерий рода *Bacteroidales* и увеличение *Clostridiales*. Это исследование показало, что введение пробиотиков с бактериями, продуцирующими молочную кислоту, привело к нейропротекции с лучшим восстановлением неврологических функций.

В модели крыс с ПСМТ на грудном уровне O'Connor et al. [16] подтвердили изменение состава кишечной микробиоты за счет увеличения содержания *Lactobacillus* кишечника, *Clostridium disporicum* и *Bifidobacterium choerinum* и снижения уровня *Clostridium saccharogumia*.

В экспериментальном исследовании Myers et al. [13] наблюдали дисбактериоз микробиоты кишечника у мышей с ПСМТ на уровне Th<sub>9</sub>, характеризую-

щийся распространением *Bacteroides* и снижением *Firmicutes* [13]. Разница в результатах может быть вызвана экспериментальным отклонением.

Du et al. [35] изучали дисбиоз кишечной микробиоты после экспериментальной ПСМТ на уровнях Th<sub>4</sub> и Th<sub>10</sub> с использованием метагеномного анализа с разрешением генома и генов. Результаты показали, что количество полезных комменсалов (*Lactobacillus johnsonii* и *CAG-1031 spp.*) значительно уменьшилось, в то время как потенциально патогенные бактерии (*Weissellacibaria*, *Lactococcus lactis A*, *Bacteroides betaiotaomicron*) увеличились после травмы. Функционально биосинтез триптофана, витамина B6 и фолиевой кислоты, кодируемый микробными генами, был снижен в фекалиях после ПСМТ [35].

На модели юкатанских мини-свиней с ушибом-компрессией ПСМТ в Th<sub>2</sub> или Th<sub>10</sub> Doelman et al. [36] выявили изменения кишечного микробиома в динамике после ПСМТ и определили острую стадию (0–14 сут после травмы) как особый период времени, когда многие бактериальные колебания происходят до возвращения к базовым уровням.

ПСМТ способствует проникновению кишечника и бактериальной транслокации, связанной с активацией иммунных клеток в лимфоидной ткани кишечника, за счет увеличения популяции В-клеток, CD8<sup>+</sup> Т-клеток, дендритных клеток и макрофагов и снижения количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток. В экспериментальных исследованиях проводили попытки лечебного воздействия на кишечный микробиом. У мышей с ПСМТ, которым назначали пробиотик (VSL#3), уменьшался неврологический дефицит, улучшалось восстановление опорно-двигательного аппарата и стимулировался противовоспалительный ответ за счет увеличения количества Т-клеток в лимфоидной ткани кишечника [8].

Кроме того, у мышей с ПСМТ, ежедневно получавших мелатонин, улучшались целостность кишечного барьера и функциональное восстановление за счет снижения количе-

ства *Clostridiales* и увеличения количества *Lactobacillales* и *Lactobacillus*, что было связано с более благоприятным профилем цитокинов [37]. Также было доказано, что добавки молочной кислоты улучшают функциональное восстановление после травмы спинного мозга [8].

На экспериментальных животных с ПСМТ были проведены попытки трансплантации фекальной микробиоты. В этих исследованиях было продемонстрировано, что трансплантация фекальной микробиоты предотвращала дисбактериоз, вызванный ПСМТ, даже улучшала двигательную функцию и снижала случаи развития тревожно-подобного поведения [38]. Трансплантация фекальной микробиоты может увеличивать количество фекальных КЦЖК и подавлять передачу сигналов IL-1/NF-κB в спинном мозге и передаче сигналов NF-κB в кишечнике после ПСМТ [38]. В недавнем исследовании также сообщалось, что лечение миоциклином ослабляло тревожное поведение, вызванное ПСМТ, и системную воспалительную реакцию за счет изменения соотношения *Firmicutes*/*Bacteroidetes* [39].

## Заключение

Изучение роли микробиоты кишечника при остром повреждении ЦНС является одним из инновационных исследований в клинической и экспериментальной медицине. Очевидно, что пациенты, перенесшие ПСМТ, подвергаются множеству других стрессорных факторов: энтеральное питание, хирургическое лечение, антибиотики и использование большого количества других лекарственных средств, негативно влияющих на состав кишечной микробиоты. Однако экспериментальные модели, при которых возможно ограничить эти смешанные переменные, также отмечают существенное влияние травмы на структуру микробиоты. Понимание того, как кишечный микробиом изменяется после ПСМТ, и его роль в потенцировании воспаления или защите спинного

мозга от вторичного повреждения и инфекций очень важны для определения стратегии и тактики ведения пациентов с ПСМТ. Владение методами коррекции нарушений кишечной микробиоты при ПСМТ может стать важным инструментом при лечении пациентов. Чтобы решить эту проблему, необходимо проводить лонгитюдные исследования у пациентов с острой ПСМТ в течение первых недель после травмы с проспективной

оценкой микробного состава и его функциональных показателей. Это даст возможность сопоставить определенные группы бактерий с такими показателями результатов, как сенсомоторное восстановление или невропатическая боль, и в перспективе использовать микробиом в качестве прогностического биомаркера восстановления после неврологических нарушений, аналогичного индексу дисбиоза при инсульте [40].

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом учреждения.*

*Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.*

## Литература/References

- Ding W, Hu S, Wang P, Kang H, Peng R, Dong Y, Li F. Spinal cord injury: the global incidence, prevalence, and disability from the Global Burden of Disease Study 2019. *Spine*. 2022;47:1532–1540. DOI: 10.1097/BRS.0000000000004417.
- Ahuja ChS, Wilson JR, Nori S, Kotter MRN, Druschel C, Curt A, Fehlings MG. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17018. DOI: 10.1038/nrdp.2017.18.
- Berney S, Bragge P, Granger C, Opdam H, Denehy L. The acute respiratory management of cervical spinal cord injury in the first 6 weeks after injury: a systematic review. *Spinal Cord*. 2011;49:17–29. DOI: 10.1038/sc.2010.39.
- Yong T, Lili Y, Wen Y, Xinwei W, Xuhui Z. Pulmonary edema and hemorrhage, possible causes of pulmonary infection and respiratory failure in the early stage of lower spinal cord injury. *Med Hypotheses*. 2012;79:299–301. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.05.013.
- Sun X, Jones ZB, Chen XM, Zhou L, So KF, Ren Y. Multiple organ dysfunction and systemic inflammation after spinal cord injury: a complex relationship. *J Neuroinflammation*. 2016;13:260. DOI: 10.1186/s12974-016-0736-y.
- Jeffries MA, Tom VJ. Peripheral immune dysfunction: a problem of central importance after spinal cord injury. *Biology (Basel)*. 2021;10:928. DOI: 10.3390/biology10090928.
- Browning KN, Travagli RA. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Compr Physiol*. 2014;4:1339–1368. DOI: 10.1002/cphy.c130055.
- Kigerl KA, Hall JC, Wang L, Mo X, Yu Z, Popovich PG. Gut dysbiosis impairs recovery after spinal cord injury. *J Exp Med*. 2016;213:2603–2620. DOI: 10.1084/jem.20151345.
- Иванова Е.Ю., Сирота В.С., Первухин С.А., Гусев А.Ф., Кирилина С.И. Нутритивная и кишечная недостаточность при позвоночно-спинномозговой травме // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 6. С. 173–173. [Ivanova EY, Sirota VS, Pervukhin SA, Gusev AF, Kirilina SI. Nutritional and intestinal insufficiency in spinal cord injury. *Modern problems of science and education*. 2021;(6):173–173]. DOI: 10.17513/spno.31301.
- Wong S, Derry F, Jamous A, Hirani SP, Grimble G, Forbes A. The prevalence of malnutrition in spinal cord injuries patients: a UK multicentre study. *Br J Nutr*. 2012;108:918–923. DOI: 10.1017/S0007114511006234.
- Kigerl KA, Zane K, Adams K, Sullivan MB, Popovich PG. The spinal cord-gut-immune axis as a master regulator of health and neurological function after spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2020;323:113085. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113085.
- Gungor B, Adiguzel E, Gursel I, Yilmaz B, Gursel M. Intestinal microbiota in patients with spinal cord injury. *PLoS One*. 2016;11:e0145878. DOI: 10.1371/journal.pone.0145878.
- Myers SA, Gobejishvili L, Saraswat Ohri S, Garrett Wilson C, Andres KR, Riegler AS, Donde H, Joshi-Barve S, Joshi-Barve S, Whittemore SR. Following spinal cord injury, PDE4B drives an acute, local inflammatory response and a chronic, systemic response exacerbated by gut dysbiosis and endotoxemia. *Neurobiol Dis*. 2019;124:353–363. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.12.008.
- Zhang C, Zhang W, Zhang J, Jing Y, Yang M, Du L, Gao F, Gong H, Chen L, Li J, Liu H, Qin C, Jia Y, Qiao J, Wei B, Yu Y, Zhou H, Liu Z, Yang D, Li J. Gut microbiota dysbiosis in male patients with chronic traumatic complete spinal cord injury. *J Transl Med*. 2018;16:353. DOI: 10.1186/s12967-018-1735-9.
- Zhang C, Jing Y, Zhang W, Zhang J, Yang M, Du L, Jia Y, Chen L, Gong H, Li J, Gao F, Liu H, Qin C, Liu C, Wang Y, Shi W, Zhou H, Liu Z, Yang D, Li J. Dysbiosis of gut microbiota is associated with serum lipid profiles in male patients with chronic traumatic cervical spinal cord injury. *Am J Transl Res*. 2019;11:4817–4834.
- O'Connor G, Jeffrey E, Madorma D, Marcillo A, Abreu MT, Deo SK, Dietrich WD, Daunert S. Investigation of microbiota alterations and intestinal inflammation post-spinal cord injury in rat model. *J Neurotrauma*. 2018;35:2159–2166. DOI: 10.1089/neu.2017.5349.
- Schmidt EKA, Torres-Espin A, Raposo PJF, Madsen KL, Kigerl KA, Popovich PG, Fenrich KK, Fouad K. Fecal transplant prevents gut dysbiosis and anxiety-like behaviour after spinal cord injury in rats. *PLoS One*. 2020;15:e0226128. DOI: 10.1371/journal.pone.0226128.
- Human Microbiom Projekt Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207–214. DOI: 10.1038/nature11234/ PMID:22699609.
- Manor O, Dai CL, Kornilov SA, Smith B, Price ND, Lovejoy JC, Gibbons SM, Magis AT. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nat Commun*. 2020;11:5206. DOI: 10.1038/s41467-020-18871-1.
- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474:1823–1836. DOI: 10.1042/BCJ20160510.
- Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med*. 2016;4:59–72. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00427-0.
- Yuan B, Lu XJ, Wu Q. Gut microbiota and acute central nervous system injury: a new target for therapeutic intervention. *Front Immunol*. 2021;12:800796. DOI: 10.3389/fimmu.2021.800796.

23. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):128–133. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015.
24. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13:701–712. DOI: 10.1038/nrn3346.
25. Chu C, Murdock MH, Jing D, Won TH, Chung H, Kressel AM, Tsaava T, Addorisio ME, Putzel GG, Zhou L, Bessman NJ, Yang R, Moriyama S, Parkhurst CN, Li A, Meyer HC, Teng F, Chavan SS, Tracey KJ, Regev A, Schroeder FC, Lee FS, Liston C, Artis D. The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning. *Nature.* 2019;574:543–548. DOI: 10.1038/s41586-019-1644-y.
26. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes.* 2012;3:289–306. DOI: 10.4161/gmic.19897.
27. Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, Alexander JK, Donnelly DJ, Popovich PG. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *J Neurosci.* 2009;29:13435–13444. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3257-09.2009.
28. Zaborin A, Smith D, Garfield K, Quensen J, Shakhsheer B, Kade M, Tirrell M, Tiedje J, Gilbert JA, Zaborina O, Alverdy JC. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *mBio.* 2014;5:e01361–14. DOI: 10.1128/mBio.01361-14.
29. Minalyan A, Gabrielyan L, Scott D, Jacobs J, Pisegna JR. The gastric and intestinal microbiome: role of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19:42. DOI: 10.1007/s11894-017-0577-6.
30. Albenberg L, Esipova TV, Judge CP, Bittinger K, Chen J, Laughlin A, Grunberg S, Baldassano RN, Lewis JD, Li H, Thom SR, Bushman FD, Vinogradov SA, Wu GD. Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota. *Gastroenterology.* 2014;147:1055–1063.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.020.
31. Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:759–795. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074937.
32. Lin R, Xu J, Ma Q, Chen M, Wang L, Wen S, Yang C, Ma C, Wang Yu, Luo Q, Zhu N. Alterations in the fecal microbiota of patients with spinal cord injury. *PLoS One.* 2020;15:e0236470. DOI: 10.1371/journal.pone.0236470.
33. Yu B, Qiu H, Cheng S, Ye F, Li J, Chen S, Zhou L, Yang Y, Zhong C, Li J. Profile of gut microbiota in patients with traumatic thoracic spinal cord injury and its clinical implications: a case-control study in a rehabilitation setting. *Bioengineered.* 2021;12:4489–4499. DOI: 10.1080/21655979.2021.1955543.
34. Bazzocchi G, Turrone S, Bulzamini MC, D'Amico F, Bava A, Castiglioni M, Cagnetta V, Losavio E, Cazzaniga M, Terenghi L, Palma LD, Frasca G, Aiachini B, Cremascoli S, Massone A, Oggerino C, Onesta MP, Rapisarda L, Pagliacci MC, Biscotto S, Scarazzato M, Giovannini T, Balloni M, Candela M, Brigidi P, Kiekens C. Changes in gut microbiota in the acute phase after spinal cord injury correlate with severity of the lesion. *Sci Rep.* 2021;11:12743. DOI: 10.1038/s41598-021-92027-z.
35. Du J, Zayed AA, Kigerl KA, Zane K, Sullivan MB, Popovich PG. Spinal cord injury changes the structure and functional potential of gut bacterial and viral communities. *mSystems.* 2021;6:e01356–20. DOI: 10.1128/mSystems.01356-20.
36. Doelman A, Tigchelaar S, McConeghy B, Sinha S, Keung MS, Manouchehri N, Webster M, Fisk S, Morrison C, Streijger F, Nislow C, Kwon BK. Characterization of the gut microbiome in a porcine model of thoracic spinal cord injury. *BMC Genomics.* 2021;22:775. DOI: 10.1186/s12864-021-07979-3.
37. Jing Y, Yang D, Bai F, Zhang C, Qin C, Li D, Wang L, Yang M, Chen Zh, Li J. Melatonin treatment alleviates spinal cord injury – induced gut dysbiosis in mice. *J Neurotrauma.* 2019;36:2646–2664. DOI: 10.1089/neu.2018.6012.
38. Jing Y, Yu Y, Bai F, Wang L, Yang D, Zhang C, Qin C, Yang M, Zhang D, Zhu Y, Li J, Chen Z. Effect of fecal microbiota transplantation on neurological restoration in a spinal cord injury mouse model: involvement of brain-gut axis. *Microbiome.* 2021;9:59. DOI: 10.1186/s40168-021-01007-y.
39. Schmidt EKA, Raposo PJF, Torres-Espin A, Fenrich KK, Fouad K. Beyond the lesion site: minocycline augments inflammation and anxiety-like behavior following SCI in rats through action on the gut microbiota. *J Neuroinflammation.* 2021;18:144. DOI: 10.1186/s12974-021-02123-0.
40. Xia GH, You C, Gao XX, Zeng XL, Zhu JJ, Xu KY, Tan CH, Xu RT, Wu QH, Zhou HW, He Y, Yin J. Stroke Dysbiosis Index (SDI) in gut microbiome are associated with brain injury and prognosis of stroke. *Front Neurol.* 2019;10:397. DOI: 10.3389/fneur.2019.00397.

**Адрес для переписки:**

Иванова Елена Юрьевна  
630091, Россия, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17,  
Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии  
им. Я.Л. Цивьяна,  
lenamatveeva888@mail.ru

**Address correspondence to:**

Ivanova Elena Yuryevna  
Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics  
named after Ya.L. Tsivyan,  
17 Frunze str., Novosibirsk, 630091, Russia,  
lenamatveeva888@mail.ru

Статья поступила в редакцию 30.01.2023

Рецензирование пройдено 05.04.2023

Подписано в печать 14.04.2023

Received 30.01.2023

Review completed 05.04.2023

Passed for printing 14.04.2023

Елена Юрьевна Иванова, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Россия, 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, ORCID: 0000-0001-9999-9384, lenamatveeva888@mail.ru;

Светлана Ивановна Кирилина, д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения анестезиологии и реаниматологии, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Россия, 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, ORCID: 0000-0002-9282-7296, ksi-klh@ngs.ru;

Вадим Сергеевич Сирота, канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Россия, 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, ORCID: 0000-0002-4764-7202, niito@niito.ru;

Аркадий Федорович Гусев, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Россия, 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, ORCID: 0000-0003-1572-0089, AGusev@niito.ru.

Elena Yuryevna Ivanova, anesthesiologist-resuscitator, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsiyuan, 17 Frunze str., Novosibirsk, 630091, Russia, ORCID: 0000-0001-9999-9384, lenamatveeva888@mail.ru;

Svetlana Ivanovna Kirilina, DMSc, chief researcher, Research Department of Anesthesiology and Resuscitation, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsiyuan, 17 Frunze str., Novosibirsk, 630091, Russia, ORCID: 0000-0002-9282-7296, ksi-klh@ngs.ru;

Vadim Sergeyevich Sirota, MD, PhD, anesthesiologist-resuscitator, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsiyuan, 17 Frunze str., Novosibirsk, 630091, Russia, ORCID: 0000-0002-4764-7202, niito@niito.ru;

Arkady Fyodorovich Gusev, MD, PhD, chief researcher, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsiyuan, 17 Frunze str., Novosibirsk, 630091, Russia, ORCID: 0000-0003-1572-0089, AGusev@niito.ru.



## КНИЖНЫЕ НОВИНКИ

**С.В. Виссарионов, М.В. Михайловский, Е.В. Губина,  
Д.Н. Кокушин, А.Н. Филиппова, Н.О. Хусаинов /  
Под ред. С.В. Виссарионова  
ХИРУРГИЯ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФОРМАЦИЙ  
ПОЗВОНОЧНИКА**

**СПб.: СпецЛит, 2023. 183 с.  
ISBN 978-5-299-01189-0**

В монографии отражены современные подходы и принципы хирургического лечения пациентов детского возраста с вариантами врожденных пороков развития позвоночного столба, освещаются различные доступы и методы оперативного вмешательства при врожденных деформациях. Подробно описаны типы врожденных деформаций позвоночника при разных аномалиях развития позвонков, представлены современные классификации, темпы прогрессирования врожденного искривления при естественном течении врожденных кифозов, сколиозов и кифосколиозов. Отражены методы и история развития консервативного лечения врожденных деформаций позвоночника, современные взгляды на хирургические подходы к лечению врожденных пороков развития позвоночного столба. Представлены различные варианты металлоконструкций, некоторые из которых разработаны самими авторами (позвоночные, реберно-реберные, реберно-позвоночные системы), и технологии их применения. Подробно изложены результаты хирургического, в том числе этапного, лечения пациентов с врожденными деформациями позвоночника, дана оценка эффективности различных методик оперативного вмешательства. В книге также представлены клинические наблюдения результатов лечения детей с врожденными искривлениями позвоночного столба, описаны особенности послеоперационного ведения пациентов с данной патологией. Представлены и проанализированы осложнения, которые встречаются при хирургической коррекции врожденных деформаций позвоночника, определены причины их возникновения. Отражены принципы и подходы к лечению детей с врожденными пороками развития позвонков в сочетании с аномалиями развития спинного мозга и позвоночного канала.

Монография предназначена для травматологов-ортопедов, нейрохирургов, детских хирургов, научных сотрудников, клинических ординаторов и аспирантов. Масштаб использования: многопрофильные стационары, специализированные травматолого-ортопедические и нейрохирургические отделения учреждений здравоохранения федерального и регионального уровней.

