



РОССИЙСКИЙ
ФОНД
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

ISSN 1605-8070
eISSN 2410-4639

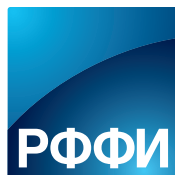
ВЕСТНИК

РФФИ

№2 (90) апрель–июнь 2016 г.

**ТЕМАТИЧЕСКИЙ БЛОК:
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ
В НЕЙРОХИРУРГИИ**

**стр.
12**



Вестник Российского фонда фундаментальных исследований

№ 2 (90) апрель–июнь 2016 года

Основан в 1994 году

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати, рег. № 012620 от 03.06.1994

Сетевая версия зарегистрирована Роскомнадзором, рег. № ФС77-61404 от 10.04.2015

Учредитель

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский фонд фундаментальных исследований»

Главный редактор В.Я. Панченко,
заместитель главного редактора В.В. Квардаков

Редакционная коллегия:

В.А. Геловани, Ю.Н. Кульчин, В.П. Матвеевко, Е.И. Моисеев,
А.С. Сигов, Р.В. Петров, И.Б. Федоров, В.В. Ярмолюк,
П.П. Пашинин, В.П. Кандидов, В.А. Шахнов

Редакция:

А.П. Симакова, Е.Б. Дубкова, Н.В. Круковская

Адрес редакции:

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 32а

Тел.: (499) 995-16-05

e-mail: pressa@rfbr.ru



Russian Foundation for Basic Research Journal

N 2 (90) April–June 2016

Founded in 1994

Registered by the Committee of the Russian Federation for Printed Media, 012620 of 03.06.1994 (print)

Registered by the Roskomnadzor FS77-61404 of 10.04.2015 (online)

The Founder

Federal State Institution

“Russian Foundation for Basic Research”

Editor-in-Chief V. Panchenko,

Deputy Chief Editor V. Kvardakov

Editorial Board:

V. Gelovani, J. Kulchin, V. Matveenko, E. Moiseev,

A. Sigov, R. Petrov, I. Fedorov, V. Yarmolyuk,

P. Pashinin, V. Kandidov, V. Shakhnov

Editorial staff:

A. Simakova, E. Dubkova, N. Krukovskaya

Editorial address:

32a, Leninsky Prospect, Moscow, 119991, Russia

Tel.: (499) 995-16-05

e-mail: pressa@rfbr.ru

"RFBR Journal"

N 2 (90) April–June 2016 (Supplement to "Information Bulletin of RFBR" N 24)

THEMED ISSUE EDITOR'S COLUMN

About the Editor of the Themed Section Academician A.A. Potapov.....7
A.A. Potapov
 Abstract of the Themed Section10

THEMED SECTION: FUNDAMENTAL RESEARCH IN NEUROSURGERY

N.E. Zakharova, A.A. Potapov, V.N. Kornienko, I.N. Pronin, E.V. Alexandrova, G.V. Danilov, A.G. Gavrilov, O.S. Zaytsev, A.D. Kravchuk, A.A. Sychev
 The New Classification of Traumatic Brain Lesions Based on Data of Magnetic Resonance Imaging.....12

A.S. Tonoyan, I.S. Ageev, T.A. Ovcharenko, N.E. Zakharova, E.V. Alexandrova, S.A. Goryaynov, A.E. Bykanov, V.A. Shurkhay, E.I. Shults, I.N. Pronin
 New Capabilities of Magnetic Resonance Tractography in Neuroradiology: HARDI-CSD Model..... 20

G.V. Danilov, N.E. Zakharova, A.A. Potapov, V.N. Kornienko, I.N. Pronin, A.G. Gavrilov, E.V. Alexandrova, A.V. Oshorov, A.A. Sychev, A.A. Polupan
 Brainstem Blood Flow in Patients with Traumatic Brain Injury 33

E.V. Alexandrova, A.S. Tonoyan, A.A. Sychev, K.K. Kryukova
 The Activity of Sympathoadrenal System in the Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury: the Importance of Neuroanatomical Factors..... 41

A.A. Potapov, S.A. Goryaynov, V.A. Okhlopov, V.Yu. Zhukov, A.P. Chumakova, L.V. Shishkina, V.B. Loshchenov, T.A. Saveleva, M.D. Varyukhina, M.F. Goldberg
 Use of Fluorescent Navigation with 5-Aminolevulinic Acid and Laser Spectroscopy in Brain Tumor Resection 50

A.V. Revishchin, A.V. Neradovskiy, L.V. Shishkina, G.V. Pavlova
 Protein of Synaptonemal Complex SCP3 in Glial Brain Tumors 63

K.A. Yakovleva, N.A. Pustogarov, E.Yu. Rybalkina, S.A. Goryaynov, G.V. Pavlova, A.M. Kopylov
 Study of Expression of Human Glioma Genetic Markers under Different Degrees of Gliomas Malignancy..... 67

Александр Александрович Потапов, в 1973 г. закончив с отличием 2-й Московский Медицинский институт, поступил в клиническую ординатуру в Институт нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. С 1975 г. работал врачом, а затем научным сотрудником Института. В 1980 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1990 г. – докторскую диссертацию.

С 1988 по 2014 гг. заведовал отделением в Институте нейрохирургии, с 1989 по 2014 гг. являлся заместителем директора по научной работе,

с 2014 г. – директор Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

Профессор А.А. Потапов – участник международных комитетов Всемирной и Европейской ассоциаций нейрохирургов по разработке международных рекомендаций по лечению больных с различной нейрохирургической патологией, являлся руководителем группы по разработке Российских стандартов высокотехнологической медицинской помощи.

Александр Александрович является автором множества руководств, монографий, справочников, изданных как в России, так и за рубежом.

Под руководством Александра Александровича подготовлено 33 кандидата и доктора медицинских наук.

About the Editor of the Themed Section Academician of the Russian Academy of Sciences A.A. Potapov

In 1973, Alexandr A. Potapov graduated (summa cum laude) from the Second Moscow Medical Institute and entered a clinical residency programme in N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute. Since 1975, he has been working as a physician and later on as a medical research fellow in the institute. In 1980, he defended his PhD thesis for the Degree of Candidate of Medical Science and in 1990 he had got the Doctor of Medical Science Degree.

In 1988-2014 A.A. Potapov was a Head of the Neurotrauma Department of N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute, from 1989 to 2014 he worked as a Deputy Director for Re-

searches, and from 2014 to date he is the Director of the N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute.

Prof. Alexandr A. Potapov is a member of committees of the World Federation of Neurosurgical Societies and of a number of European national associations of neurosurgeons. Within the framework of these organizations, he develops international guidelines on the treatment of patients with different neurosurgical pathology. A.A. Potapov is a Head of the Group for the development of Russian high-tech standards of medical care.

Prof. Alexandr A. Potapov is the author of numerous manuals, monographs, reference books published in Russia and abroad.

Under scientific supervision of prof. A.A. Potapov, 33 theses for the degree of a Candidate and a Doctor of Medical Science have been defended.

ленные в статье Г.В. Данилова с соавторами.

В работе Е.В. Александровой и соавторов показана взаимосвязь повреждения определенных отделов ствола (моста в проекции холинергических ядер, центральной покрывочной области среднего мозга) и сочетанного повреждения подкорковых структур мозга (неостриатума, палеостриатума и таламуса) с активностью симпатно-адреналовой системы в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы, оцененной по соотношениям уровней норадреналина/адреналина и норадреналина/дофамина в плазме крови, а также с темпом восстановления сознания при тяжелой травме мозга. На основе теоретических представлений о нейромедиаторах, участвующих в физиологии двигательных путей, впервые выделены клинические синдромы дисфункции глутаматергической, холинергической и дофаминергической систем при тяжелой травме мозга.

Одним из направлений в нейрохирургии является разработка способов флуоресцентной диагностики с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и модифицированных микроскопов, эндо- и экзоскопов, биопсийных игл. А.А. Потапов и соавторы показали, что флуоресцентная диагностика с использованием 5-АЛК является чувствительным методом интраоперационной нейронавигации для глиом головного мозга высокой степени злокачественности, рецидивирующих глиом и менингиом. По данным междисциплинарных исследований лазерная спектроскопия при использовании в хирургии глиом головного мозга повышает чувствитель-

ность и специфичность флуоресцентной диагностики, позволяя более точно обнаруживать границу инфильтрации опухоли и перифокальной зоны мозга.

Присутствие белкового комплекса SCP3 в опухолевых клетках может способствовать их хромосомной нестабильности и малигнизации. В статье А.В. Ревущина и соавторов показано, что SCP3 содержится в большинстве глиальных опухолей. Двойное иммуногистохимическое окрашивание позволило установить, что SCP3 солюбилизуется с другим раково-тестикулярным белком DAZL, который, возможно, участвует в управлении трансляцией SCP3. Эти факты могут иметь большое диагностическое и прогностическое значение, так как экспрессия SCP3 коррелирует с ускоренным ростом некоторых соматических опухолей и уменьшением продолжительности жизни больных.

Биомаркеры в настоящее время становятся признанным компонентом диагностики глиом, так как молекулярные изменения в патологических тканях могут быть полезными при классификации, прогнозировании и предсказании терапевтического ответа. В работе К.А. Яковлевой и соавторов была проанализирована динамика изменения экспрессии палитры маркеров на образцах глиом человека от второй до четвертой стадии, а также на клеточных культурах, полученных из этих образцов опухолей. На основании полученных данных можно утверждать, что клеточные культуры потенциально могут использоваться в качестве моделей для изучения опухоли мозга, ее химио- и радиочувствительности и прогнозирования выживаемости.

В данном выпуске журнала представлена серия статей по результатам междисциплинарных исследований сотрудников НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Института биологии гена РАН, Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, поддержанных грантами РФФИ.

Abstract of the Themed Section

A.A. Potapov

The success of neurosurgery in recent years is related to the development of new biomedical technologies, clinical adoption of basic science findings and evidence-based medicine concept. Molecular and cellular neurobiology, neurogenetics, and neurophysiology have been developing rapidly, contributing significantly to clinical neurosciences, primarily neurology and neurosurgery. Original technological solutions in neuroimaging were found for *in vivo* research of brain anatomy and its pathways as well as relationship between cerebral blood circulation, metabolism, and functional activity in normal and pathological conditions. These studies brought some new data on brain functional anatomy (such as individual features of cortical and subcortical connections, responsible for consciousness and psychic functions), multivariate representation of speech functions, memory, sensomotor acts, etc. The mechanisms of brain plasticity and restructuring of its functional connections in both acute and chronic diseases are studied in clinical and experimental settings.

Today neurosurgery covers a wide range of socially relevant nervous system diseases: vascular pathology, neurooncology, neurotrauma, neurodegenerative diseases, congenital pathology, epilepsy, etc.

The intensive development of neurosurgery in the past decades has become possible because of the advances in computerized tomography and magnetic resonance imaging (MRI), positron emission and single-photon emission computed tomography, neuronavigation, constant improvement of microscopes, endoscopes and endovascular surgery instruments, high-precision radiosurgery and radiotherapy, robot-assisted tools.

The introduction of new technologies into neurosurgery has stimulated a basic research of tissue, cellular, and molecular mechanisms for nervous system damage and recovery in various pathologies. Using high-resolution MRI, N.E. Zakharova and her colleagues obtained new data about neuroanatomic correlates of traumatic coma and post-comatose states, and proposed a new MRI-classification of brain lesions level and localization.

The introduction of diffusion-weighted and diffusion-tensor MRI opened up new possibilities in quantitative and qualitative assessment of damage to brain pathways, getting their three-dimensional images in patients with tumors, vascular pathology, traumatic brain injury, as well as outcome prediction. Multiple tractography algorithms have been proposed since first publications. A.S. Tonoyan and his co-writers

demonstrated the benefits of neuronal pathways reconstruction via HARDI-CSD algorithm that enhances tractography by visualization of intersecting brain pathways, including multiple nerve fibers overlapping in a voxel, and visualization of conductive paths in the brain edema.

Perfusion computed tomography (CT-perfusion) contributed to detection of the variety of cerebral blood flow disturbances in diffuse and focal damage to hemispheres and brain stem. An attempt to explain the variability of brain stem blood flow parameters in its primary and secondary damage was made in the article of G.V. Danilov and his co-authors.

In the study of E.V. Alexandrova and her co-workers the relationships of certain brain stem damage levels (the pons in the projection of cholinergic nuclei, the central midbrain tegmental region) and the associated subcortical damage (the neostriatum, paleostriatum and thalamus) with the activity of sympathetic nervous system in acute traumatic brain injury (TBI) (evaluated by noradrenalin/adrenalin and noradrenalin/dopamine blood levels ratio), as well as with the speed of consciousness recovery after severe TBI, were shown. Based on a theory of neurotransmitters mediating the physiology of motor pathways, the clinical syndromes of glutamatergic, cholinergic, and dopaminergic dysfunction were distinguished for the first time.

One of the trends in neurosurgery is a development of fluorescent diagnostics with 5-aminolevulinic acid (5-ALA) and modified microscopes, endoscopes and biopsy needles. A.A. Potapov and co-authors have shown that fluorescent diagnostics with 5-ALA is a sensitive method of intraoperative neuronavigation for high-grade gliomas, recurrent gliomas and meningiomas. According to multidisciplinary studies, laser spectroscopy increases the sensitivity and specificity of fluorescent diagnostics in brain glioma surgery, allowing to determine the tumor infiltration margins and brain perifocal zone more precisely.

The presence of a protein complex SCP3 in tumor cells may contribute to their chromosomal instability and malignancy. The study of A.V. Revishchin and his co-workers has shown that SCP3 was contained in most glial tumors. Double immunohistochemical staining showed that SCP3 co-localized with the other cancer testicular protein DAZL, which may participate in the regulation of SCP3 transmission. These facts can have a great diagnostic and prognostic value, as SCP3 expression correlates with the certain somatic tumors rapid growth and decrease in duration of patients life.

Biomarkers are recognized as diagnostic tool for gliomas, since the molecular pat-

terns in pathological tissues could be useful in classification, prognosis and prediction of therapeutic response. In the study of K.A. Yakovleva and her co-authors, the dynamics of markers palette expression changes was analyzed in human II-IV grade glioma samples, as well as in cell cultures derived from these samples. Based on these data the conclusion was made that cell cultures could potentially be used as models for brain tumors research, investigation of their chemo- and radiosensitivity and prognosis of survival.

This issue presents the series of articles on the results of multidisciplinary research performed by N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute, A.M. Prokhorov General Physics Institute of RAS, Institute of Gene Biology of RAS, M.V. Lomonosov Moscow State University, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center and supported by RFBR grants.

Новая классификация травматических поражений головного мозга, основанная на данных магнитно-резонансной томографии *

Н.Е. Захарова, А.А. Потапов, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, Е.В. Александрова, Г.В. Данилов, А.Г. Гаврилов, О.С. Зайцев, А.Д. Кравчук, А.А. Сычев

Прогностическая ценность данных мультимодальной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) требует подробного изучения. В настоящей работе исследована связь между уровнем и локализацией травматического поражения головного мозга в остром периоде ЧМТ (по данным МРТ), а также и тяжестью и исходами ЧМТ. На основании исследования предложена градация повреждения разных структур мозга (корково-подкорковых, мозолистого тела, подкорковых ядер, таламусов, а также среднего мозга и моста с одной или двух сторон и продолговатого мозга). Была выявлена значимая корреляция между оценкой локализации и уровня поражения по предложенной МРТ-шкале и шкалами комы и исходов Глазго. Результаты исследования показали высокую прогностическую ценность предложенной МРТ-градации уровня и локализации травматического поражения головного мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, магнитно-резонансная томография головного мозга, классификация повреждений мозга, прогноз.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 13-04-12061).

Введение

Механизмы, лежащие в основе сознания и его нарушений, всегда находятся в центре внимания клинических и фундаментальных исследований [1–13]. Тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) – клиническая модель для изучения структурных и функциональных изменений в мозге [13–18]. Современные методы нейровизуализации позволили расширить представления о травматическом диффузном и очаговом поражении головного мозга [19–26]. С помощью специальных последовательностей магнитно-резонансной томографии

(МРТ) (DWI, DTI, SWAN, T2-FLAIR) возможно выявлять микроструктурные геморрагические и негеморрагические поражения различных структур, которые составляют морфологическую основу клинических проявлений травмы мозга [27–34].



ЗАХАРОВА
Наталья Евгеньевна
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ПОТАПОВ
Александр Александрович
академик, профессор, директор Научно-исследовательского института нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



КОРНИЕНКО
Валерий Николаевич
академик, профессор, Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ПРОНИН
Игорь Николаевич
член-корреспондент РАН, профессор, Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



АЛЕКСАНДРОВА
Евгения Владимировна
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ДАНИЛОВ
Глеб Валерьевич
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ГАВРИЛОВ
Антон Григорьевич
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ЗАЙЦЕВ
Олег Семенович
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



КРАВЧУК
Александр Дмитриевич
профессор, Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



СЫЧЕВ
Александр Анатольевич
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко

Каким образом повреждение определенных глубинных структур головного мозга связано с тяжестью травмы мозга? Можно ли предсказать исход ЧМТ на основе данных современной МРТ? Чтобы ответить на эти вопросы, необходимо изучить взаимосвязь между уровнем/локализацией поражения головного мозга с одной стороны, и тяжестью ЧМТ и ее исходами – с другой, используя расширенный спектр высокочувствительных последовательностей МРТ.

Материалы и методы

В период с 2002 по 2014 гг. в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 212 пациентам в остром периоде ЧМТ в дополнение к рутинной компьютерной томографии (КТ) была проведена МРТ головного мозга с использованием современных высокочувствительных режимов. Критериями включения в исследование были: стабилизация жизненно важных параметров, нормализация внутричерепного и церебрального перфузионного давлений, отсутствие возбуждения, возможность адекватного контроля жизненно важных функций, отсутствие полиорганной недостаточности, отсутствие металлических имплантатов, клаустрофобии, возможность транспортировки

пациента. Таким образом, изучаемая группа составила только 12% всех больных с острой ЧМТ в НИИ нейрохирургии.

Тяжесть травмы при поступлении оценивали по шкале комы Глазго (ШКГ) [35], исход ЧМТ – по шкале исходов Глазго (ШИГ) в течение 6 месяцев после травмы [36].

Для детальной оценки очаговых, многоочаговых и диффузных поражений выполняли МРТ в рутинных и высокочувствительных последовательностях (T2-FLAIR, SWAN, DWI, DTI).

Большинству пациентов (48%) МРТ головного мозга проводили в первые 7 дней после травмы, 33% пациентов – на 8–14-й день и 19% – на 15–21-й день (в среднем на 9-е ± 6 сутки).

Результаты и их обсуждение

В исследуемую группу включены 145 мужчин и 67 женщин в возрасте от 8 до 74 лет (средний возраст составил 31 ± 14 лет). Дорожно-транспортные происшествия (механизм ускорения–замедления) были доминирующей причиной травмы. От тяжелой травмы в этой группе пострадало большинство пациентов – 66%, ЧМТ средней тяжести наблюдалась в 21% случаев, легкая травма – у 13% пациентов. Почти каждый второй пациент в выборке имел неблагоприятный исход (48% пациентов).

Первый вопрос, на который мы пытались ответить: какова частота повреждения различных структур головного мозга у больных с разной степенью расстройства сознания?

Как показано на диаграмме (рис. 1), повреждения мозолистого тела, базальных ганглиев и ствола мозга значительно чаще наблюдались у пациентов в

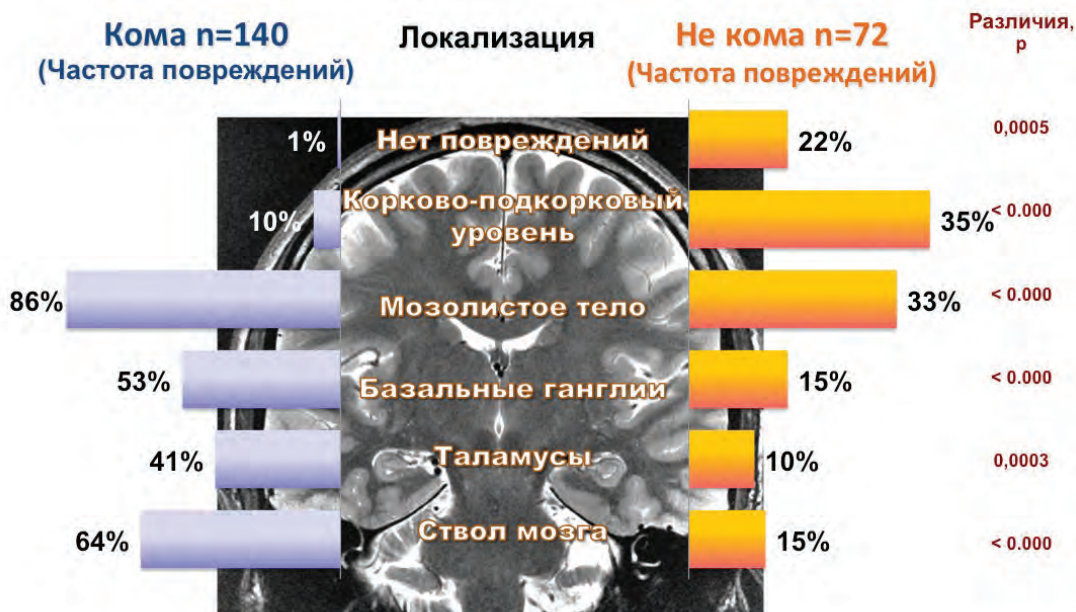


Рис. 1. Частота повреждения различных структур мозга у пациентов в коме и в сопоре/оглушении/ясном сознании (n = 212).



Рис. 2. Частота повреждений различных структур мозга, верифицированных с помощью МРТ, и неблагоприятных исходов.

коме, в то время как у пациентов, угнетение сознания которых не достигало уровня комы, преобладали корково-подкорковые ушибы.

Повреждение каких структур мозга приводит к неблагоприятным исходам чаще всего? Рисунок 2 демонстрирует, что распространение повреждений на мозолистое тело, базальные ганглии, таламус и ствол мозга (расширение зоны поражения в каудальном направлении) было связано с более высокой вероятностью неблагоприятного исхода: глубокой инвалидизации, вегетативного состояния или смерти.

Для определения взаимосвязи между глубиной повреждения головного мозга, тяжестью травмы и ее исходами были предложены 8 градаций на основании данных о локализации повреждений, верифицированных с помощью МРТ (табл. 1).

Первую категорию составили 17 пациентов, у которых при МРТ-исследовании поражения головного мозга выявлено не было. Один из па-

Таблица 1. Градация уровня и локализации повреждений травматических повреждений мозга, верифицированных с помощью МРТ

Градация	Уровень/локализация повреждений	Число пациентов	Доля пациентов в коме (ШКГ ≤ 8)	Частота неблагоприятных исходов (1-3 балла по ШИГ)
1	Отсутствие повреждений	17	6%	0%
2	Кортико-подкорковый уровень	39	36%	15%
3	Мозолистое тело ± 2	28	64%	25%
4	Базальные ядра, внутренняя капсула, таламус ± 2-3	28	64%	46%
5	Одностороннее повреждение ствола на любом уровне ± 2-4	38	84%	55%
6	Двустороннее повреждение среднего мозга ± 2-4	34	91%	88%
7	Двустороннее повреждение моста ± 2-6	26	96%	92%
8	Двустороннее повреждение продолговатого мозга ± 2-7	2	50%	50%
Всего:		212	66%	48%

Примечание. ±2,3,4... означает, что каждый вышележащий уровень может включать признаки предыдущего.

циентов в этой группе был в коме и все пациенты имели благоприятный исход.

Из 39 пациентов с корково-подкорковыми поражениями у 36% развивалась кома и меньшинство пациентов (15%) имели неблагоприятный исход.

Повреждение мозолистого тела значительно ухудшало состояние больных: 64% пациентов из этой категории были в коме. Травма подкорковых образований приводила к неблагоприятному исходу у 46% пациентов (табл. 1).

Каждая последующая градация предполагает повреждение более глубоко расположенных образований мозга, при этом не исключая повреждение более поверхностных структур. Так, наличие повреждений корково-подкорковых структур, а также мозолистого тела соответствует третьей градации по предложенной МРТ-классификации.

Травма стволовых структур мозга приводит к значительному увеличению вероятности комы и неблагоприятных исходов ЧМТ. Таким образом, большинство пациентов с двусторонними повреждениями моста и среднего мозга имели неблагоприятные исходы. Однако, как следует из таблицы 1, повреждение ствола мозга не всегда приводит к коме.

В наших наблюдениях только у двух из 212 пациентов были выявлены повреждения продолговатого мозга при разном сочетании с повреждением других структур, что соответствовало 8-й градации по предложенной МРТ-шкале. Один из этих пациентов с момента травмы находился в коме с последующим восстановлением сознания и исходом в глубокую инвалидизацию с тетрапарезом через 6 месяцев. У другого пациента угнетение уровня сознания с момента травмы соответствовало сопору/глубокому оглушению, и через 6 месяцев наблюдалась умеренная инвалидизация с последующим хорошим восстановлением.

В нашем исследовании мы наблюдали значительную корреляцию между ШКГ и ШИГ ($R = 0.64, p < 0.0001$),

что свидетельствует об адекватности применения обеих шкал при оценке тяжести ЧМТ и ее исходов.

Также была выявлена значимая корреляция между оценками по предложенной МРТ-градации и оценками по ШКГ ($R = -0.65, p < 0.001$) (рис. 3) и ШИГ ($R = -0.65, p < 0.01$) (рис. 4), что указывает на высокую прогностическую ценность предлагаемой балльной оценки и возможность использовать ее в качестве классификации уровня и локализации травматических повреждений мозга.

Для статистической оценки предикторов неблагоприятного прогноза было выполнено логит-моделирование исходов ЧМТ, в результате которого выявлено, что повреждения ствола мозга, а также таламуса и базальных ганглиев были главными прогностически значимыми неблагоприятными факторами ($p < 0.05$). Наличие внутричерепных гематом также увеличивали шансы неблагоприятного исхода.

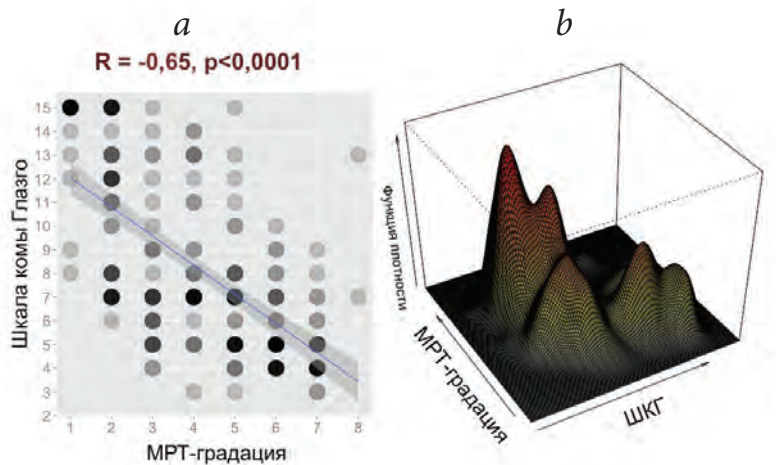


Рис. 3. Двумерное распределение пациентов по шкале комы Глазго и предложенной МРТ-градации травматических повреждений: графики рассеяния (а) и двумерной плотности (b).

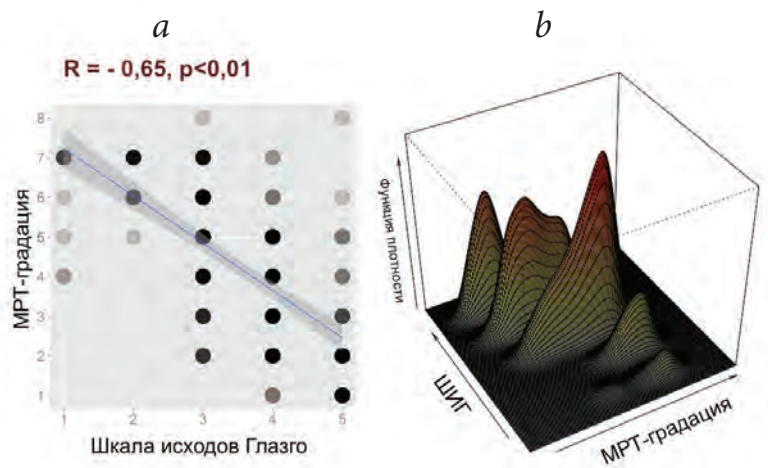


Рис. 4. Двумерное распределение пациентов по шкале исходов Глазго и предложенной МРТ-градации травматических повреждений: графики рассеяния (а) и двумерной плотности (b).



Рис. 5. Частота повреждения различных структур мозга у пациентов с разной степенью компрессии базальных цистерн ($n = 212$).

Все пациенты в нашей группе проходили стандартное КТ-исследование при поступлении и в динамике. Компрессия мезенцефальных цистерн служила индикатором аксиальной дислокации. Таким образом, мы наблюдали три группы пациентов, отличающихся по степени компрессии цистерн (рис. 5). В первой группе не было выявлено признаков компрессии, частота повреждения ствола мозга достигла 29%, мозолистое тело было повреждено у 54%, меньший риск повреждения наблюдался для таламуса и базальных ганглиев (15% и 21% соответственно). Во второй группе обнаружена умеренная или односторонняя компрессия базальных цистерн со значительно более высокой частотой повреждения ствола мозга и таламусов. В третьей группе наблюдалась выраженная компрессия мезенцефальных цистерн и достоверное увеличение риска повреждения ствола мозга, таламусов, мозолистого тела и базальных ганглиев ($p < 0.05$).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в группах пациентов с признаками аксиальной дислокации вероятность вторичного повреждения ствола мозга увеличивается.

Заключение

В проведенном исследовании выявлена взаимосвязь между уровнем/локализацией повреждения мозга и степенью тяжести травмы, а также ее исходами. Предложенная МРТ-градация как классификация уровня и локализации травматического повреждения мозга предназначена для определения тяжести травмы и прогнозирования ее исхода, что делает ее клинически значимой.

Литература

1. **Е.В. Александрова, О.С. Зайцев, В.Д. Тенедиева, А.А. Потапов, Н.Е. Захарова, А.Д. Кравчук, А.В. Ошоров, Е.Ю. Соколова, В.А. Шухрай, Ю.В. Воробьев**
Ж. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова, 2011, №3, 58.
2. **С.С. Augustenborg**
Consciousness and Cognition, 2010, **19**(2), 547.
DOI: 10.1016/j.concog.2010.03.007.
3. **А.Н. Коновалов, А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман, В.Н. Корниенко, А.Д. Кравчук, В.А. Охлопков, Н.Е. Захарова, С.Б. Яковлев**
Реконструктивная и минимально-инвазивная хирургия последствий черепно-мозговой травмы, Москва, Антидор, 2012, 319 с.
4. *Клиническое руководство по черепно-мозговой травме: Практическое пособие в 3-х тт.*, под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова, том 1, Москва, Антидор, 1998, 550 с.
5. **L.F. Marshall, S.B. Marshall, M.R. Klauber, M. van Berkum Clark, H.M. Eisenberg, J.A. Jane, T.G. Luerssen, A. Marmarou, M.A. Foulkes**
Spec. Suppl., 1991, **75**(1), S14. DOI: 10.3171/sup.1991.75.1s.0s14.
6. **Y. Nagai, H.D. Critchley, E. Featherstone, P.B.C. Fenwick, M.R. Trimble, R.J. Dolan**
NeuroImage, 2004, **21**(4), 1232.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.036.
7. **Л.Б. Окшина, Е.В. Шарова, О.С. Зайцев, Н.Е. Захарова, Е.Л. Машиеров, Г.А. Щекунтьев, В.Н. Корниенко, А.А. Потапов**
Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко, 2011, **75**, №3, 19.
8. **J. Parvizi, A.R. Damasio**
Brain, 2003, **126**(7), 1524. DOI: 10.1093/brain/awg166.
9. **А.А. Потапов**
Автореф. диссерт. докт. мед. наук, Киевский науч.-исслед. институт нейрохирургии, Киев, 1989, 43 с.
10. *Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии в 3-х тт.*, под ред. А.Н. Коновалова, том 1, Москва, ИП «Т.А. Алексеева», 2012, 368 с.
11. **В.В. Крылов, А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман, С.В. Царенко, С.С. Петриков, А.Г. Гаврилов**
Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко, 2006, №1, 3.
12. **J.V. Posner, C.B. Saper, N. Schiff, F. Plum**
Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma (Contemporary Neurology Series), 4th edition, UK, Oxford, Oxford University Press, 2007, 401 pp.
13. **О.С. Зайцев**
Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы, Москва, МЕДпресс-информ, 2011, 336 с.
14. **С.Ю. Касумова**
В Мат. Всесоюзн. конф. нейрохирургов, (Одесса, 29 сентября – 1 октября, 1991), Одесса, 1991, с. 52–54.
15. **С.Ю. Касумова, В.Г. Науменко, П.О. Ромодановский**
В Тез. обл. науч.-практ. конф. «Современная периодизация черепно-мозговой травмы», (Харьков, 22–24 ноября, 1989), Харьков, Харьковский науч.-иссл. инст. неврологии и психиатрии им. В.П. Протопопова, 1989, с. 32–34.
16. **N.D. Schiff**
Trends Neurosci., 2010, **33**(1), 1. DOI: 10.1016/j.tins.2009.11.002.
17. **N.D. Schiff**
Ann NY Acad. Sci., 2008, **1129**, 105. DOI: 10.1196/annals.1417.029.
18. **N.D. Schiff, F. Plum**
J. Clin. Neurophysiol., 2000, **17**(5), 438.
19. **R. Firsching, D. Woischneck, S. Klein, S. Reifberg, W. Döhring, B. Peters**
Acta Neurochir. (Wien), 2001, **143**(3), 263. DOI: 10.1007/s007010170106.
20. **В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин**
Диагностическая нейрорадиология в 5-ти тт., том 3, Москва, Видар, 2009, 463 с.
21. **B. Levine**
J. Neurotrauma, 2006, **23**(10), 1394. DOI: 10.1089/neu.2006.23.1394.
22. **А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман, В.Н. Корниенко**
Черепно-мозговая травма: прогноз течения и исходов, Москва, Книга ЛТД, 1993, 299 с.
23. *Доказательная нейротравматология*, под ред. А.А. Потапова, Л.Б. Лихтермана, В.Л. Зельмана, В.Н. Корниенко, А.Д. Кравчука, Москва, ПБОЮЛ Андреева Т.М., 2003, 517 с.
24. **V.N. Kornienko, I.N. Pronin**
Diagnostic Neuroradiology, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009, 1288 pp. DOI: 10.1007/978-3-540-75653-8.
25. **K.E. Saatman, A.-C. Duhaime, R. Bullock, A.I.R. Maas, A. Valadka, G.T. Manley**
J. Neurotrauma, 2010, **25**(7), 719. DOI: 10.1089/neu.2008.0586.
26. **Т.Н. Трофимова, Н.И. Ананьева, Ю.В. Назинкина, А.К. Карпенко, А.Д. Халиков**
Нейрорадиология, Санкт-Петербург, Издательский дом СПбМАПО, 2005, 288 с.
27. **J.J. Bazarian, J. Zhong, B. Blyth, T. Zhu, V. Kavcic, D. Peterson**
J. Neurotrauma, 2007, **24**(9), 1447. DOI: 10.1089/neu.2007.0241.
28. **E.M. Haacke, A.C. Duhaime, A.D. Gean, G. Riedy, M. Wintermark, P. Mukherjee, D.L. Brody, T. DeGraba, T.D. Duncan, E. Elovic, R. Hurley, L. Latour, J.G. Smirniotopoulos, D.H. Smith**
JMRI, 2010, **32**(3), 501. DOI: 10.1002/jmri.22259.
29. **R.J. Mannion, J. Cross, P. Bradley, J.P. Coles, D. Chatfield, A. Carpenter, J.D. Pickard, D.K. Menon, P.J. Hutchinson**
J. Neurotrauma, 2007, **24**(1), 128. DOI: 10.1089/neu.2006.0127.
30. **А.А. Потапов, Н.Е. Захарова, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, Е.В. Александрова, О.С. Зайцев, Л.Б. Лихтерман, А.Г. Гаврилов, Г.В. Данилов, А.В. Ошоров, А.А. Сычев, А.А. Полунав**
Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко, 2014, №1, 4.
31. **Н.Е. Захарова, А.А. Потапов, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, Л.М. Фадеева, А.Г. Гаврилов, А.В. Ошоров, К.М. Горшков, С.В. Такуш**
Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко, 2010, №2, 3.
32. **Н.Е. Захарова, А.А. Потапов, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, О.С. Зайцев, А.Г. Гаврилов, Л.М. Фадеева, А.В. Ошоров, А.А. Сычев, С.В. Такуш**
Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко, 2010, №3, 3.
33. **N. Zakharova, V. Kornienko, A. Potapov, I. Pronin**
Neuroimaging of Traumatic Brain Injury, Switzerland, Cham, Springer International Publishing, 2014, 159 pp.
DOI: 10.1007/978-3-319-04355-5.
34. **N. Zakharova, A. Potapov, V. Kornienko, I. Pronin, A. Gavrillov, A. Kravchuk, E. Alexandrova, G. Danilov, A. Oshorov, A. Sychev**
In Proc. 15th WFNS World Congress of Neurosurgery, (8–13 September 2013, Republic Of Korea, Seoul), Abstract FA1138.
35. **G. Teasdale, B. Jennett**
Lancet, 1974, **304**(78720), 81. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
36. **B. Jennett, M. Bond**
Lancet, 1975, **305**(7905), 480. DOI: 10.1016/S0140-6736(75)92830-5.

References

1. E.V. Aleksandrova, O.S. Zaitsev, V.D. Tenedieva, A.A. Potapov, N.E. Zakharova, A.D. Kravchuk, A.V. Oshorov, E.Iu. Sokolova, V.A. Shukhrai, Iu.V. Vorob'ev
Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2011, № 3, 58. (in Russian).
2. C.C. Augustenborg
Consciousness and Cognition, 2010, 19(2), 547.
DOI: 10.1016/j.concog.2010.03.007.
3. A.N. Konovalov, A.A. Potapov, L.B. Likhberman, V.N. Kornienko, A.D. Kravchuk, V.A. Okhlopkov, N.E. Zakharova, S.B. Yakovlev
Reconstructive and Minimally Invasive Surgery of Traumatic Brain Injury Sequelae [Rekonstruktivnaya i minimalno invazivnaya khirurgiya posledstviy cherepno-mozgovoy travmy], RF, Moscow, Antidor Publ., 2012, 319 pp. (in Russian).
4. *Clinical Practice Guideline on Traumatic Brain Injury: Manual*, 3-Vol. Ed. [Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoy travme: prakticheskoe posobie v 3 tomakh], Eds A.N. Konovalov, B. Likhberman, A.A. Potapov, Vol. 1, RF, Moscow, Antidor Publ., 1998, 550 pp. (in Russian).
5. L.F. Marshall, S.B. Marshall, M.R. Klauber, M. van Berkum Clark, H.M. Eisenberg, J.A. Jane, T.G. Luerksen, A. Marmarou, M.A. Foulkes
Spec. Suppl., 1991, 75(1), S14. DOI: 10.3171/sup.1991.75.1s.0s14.
6. Y. Nagai, H.D. Critchley, E. Featherstone, P.B.C. Fenwick, M.R. Trimble, R.J. Dolan
NeuroImage, 2004, 21(4), 1232.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.036.
7. L.B. Oknina, E.V. Sharova, O.S. Zaitsev, N.E. Zakharova, E.L. Masherov, G.A. Shchekut'ev, V.N. Kornienko, A.A. Potapov
J. "Problems of Neurosurgery" named after N.N. Burdenko [Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" imeni N.N. Burdenko], 2011, №3, 75, 19. (in Russian).
8. J. Parvizi, A.R. Damasio
Brain, 2003, 126(7), 1524. DOI: 10.1093/brain/awg166.
9. A.A. Potapov
Abstr. Thes. Degree of a Doctor of Medical Sciences, Kiev Research Inst. Neurosurgery, USSR, Kiev, 1989, 43 pp. (in Russian).
10. *Modern Technologies and Clinical Research in Neurosurgery [Sovremennye tekhnologii i klinicheskie issledovaniya v neyrokhirurgii]*, 3-Vol. Ed., Ed. A.N. Konovalov, Vol. 1, Moscow, SE "T.A. Alekseeva", 2012, 368 pp. (in Russian).
11. V.V. Krylov, A.A. Potapov, L.B. Likhberman, S.V. Tsarenko, S.S. Petrikov, A.G. Gavrillov
J. "Problems of Neurosurgery" named after N.N. Burdenko [Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" imeni N.N. Burdenko], 2006, №1, 3. (in Russian).
12. J.B. Posner, C.B. Saper, N. Schiff, F. Plum
Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma (Contemporary Neurology Series), 4th edition, UK, Oxford, Oxford University Press, 2007, 401 pp.
13. O.S. Zaytsev
Psychopathology Of Severe Traumatic Brain Injury [Psikhopatologiya tyazhelyy cherepno-mozgovoy travmy], RF, Moscow, MEDpress-inform Publ., 2011, 336 pp. (in Russian).
14. S.Yu. Kasumova
In Proc. USSR Conference of Neurological Surgeons [Vsesoyuznaya konferentsiya neyrokhirurgov], (Ukraine, Odessa, September 29 – October 1, 1991), Ukraine, Odessa, 1991, pp. 52–54. (in Russian).
15. S.Yu. Kasumova, V.G. Naumenko, P.O. Romodanovskiy
In Proc. Reg. Sci. Pract. Conf. "Modern Periodization Of Traumatic Brain Injury" [Oblastnaya nauchno-practicheskaya konferentsiya "Sovremennaya periodizatsiya cherepno-mozgovoy travmy"], (USSR, Kharkiv, November 22–24, 1989), USSR, Kharkiv, Kharkiv Protopyop Research Inst. Neurology and Psychiatry, 1989, pp. 32–34. (in Russian).
16. N.D. Schiff
Trends Neurosci., 2010, 33(1), 1.
DOI: 10.1016/j.tins.2009.11.002.
17. N.D. Schiff
Ann NY Acad. Sci., 2008, 1129, 105. DOI: 10.1196/annals.1417.029.
18. N.D. Schiff, F. Plum
J. Clin. Neurophysiol., 2000, 17(5), 438.
19. R. Firsching, D. Woeschmeck, S. Klein, S. Reiffberg, W. Döhring, B. Peters
Acta Neurochir. (Wien), 2001, 143(3), 263.
DOI: 10.1007/s007010170106.
20. V.N. Kornienko, I.N. Pronin
Diagnostic Neuroradiology [Dokazatel'naya neyroradiologiya], 5-Vol. Ed., Vol. 3, Moscow, Vidar Publ., 2009, 463 pp. (in Russian).
21. B. Levine
J. Neurotrauma, 2006, 23(10), 1394. DOI: 10.1089/neu.2006.23.1394.
22. A.A. Potapov, L.B. Likhberman, V.N. Kornienko
Traumatic Brain Injury: Prognosis of Disease Course and Outcome [Cherepno-mozgovaya travma: prognoz techeniya i ishodov], RF, Moscow, Kniga LTD Publ., 1993, 299 pp. (in Russian).
23. *Evidence-Based Neurotraumatology [Dokazatel'naya neyrotравmatologiya]*, Eds A.A. Potapov, L.B. Likhberman, V.L. Zelman, V.N. Kornienko, A.D. Kravchuk, Moscow, SE Andreeva T.M., 2003, 517 pp. (in Russian).
24. V.N. Kornienko, I.N. Pronin
Diagnostic Neuroradiology, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009, 1288 pp. DOI: 10.1007/978-3-540-75653-8.
25. K.E. Saatman, A.-C. Duhaime, R. Bullock, A.I.R. Maas, A. Valadka, G.T. Manley
J. Neurotrauma, 2010, 25(7), 719. DOI: 10.1089/neu.2008.0586.
26. T.N. Trofimova, N.I. Ananeva, Yu.V. Nazinkina, A.K. Karpenko, A.D. Khalikov
Neuroradiology [Neyroradiologiya], RF, Saint-Petersburg, SPbMAPO Publ., 2005, 288 pp. (in Russian).
27. J.J. Bazarian, J. Zhong, B. Blyth, T. Zhu, V. Kavcic, D. Peterson
J. Neurotrauma, 2007, 24(9), 1447. DOI: 10.1089/neu.2007.0241.
28. E.M. Haacke, A.C. Duhaime, A.D. Gean, G. Riedy, M. Wintermark, P. Mukherjee, D.L. Brody, T. DeGraba, T.D. Duncan, E. Elovic, R. Hurley, L. Latour, J.G. Smirniotopoulos, D.H. Smith
JMRI, 2010, 32(3), 501. DOI: 10.1002/jmri.22259.
29. R.J. Mannion, J. Cross, P. Bradley, J.P. Coles, D. Chatfield, A. Carpenter, J.D. Pickard, D.K. Menon, P.J. Hutchinson
J. Neurotrauma, 2007, 24(1), 128. DOI: 10.1089/neu.2006.0127.
30. A.A. Potapov, N.E. Zakharova, V.N. Kornienko, I.N. Pronin, E.V. Aleksandrova, O.S. Zaitsev, L.B. Likhberman, A.G. Gavrillov, G.V. Danilov, A.V. Oshorov, A.A. Sychev, A.A. Polupan
J. "Problems of Neurosurgery" named after N.N. Burdenko [Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" imeni N.N. Burdenko], 2014, №1, 4. (in Russian).
31. N.E. Zakharova, A.A. Potapov, V.N. Kornienko, I.N. Pronin, L.M. Fadeeva, A.G. Gavrillov, A.V. Oshorov, K.M. Gorshkov, S.V. Takush
J. "Problems of Neurosurgery" named after N.N. Burdenko [Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" imeni N.N. Burdenko], 2010, №2, 3. (in Russian).
32. N.E. Zakharova, A.A. Potapov, V.N. Kornienko, I.N. Pronin, O.S. Zaytsev, A.G. Gavrillov, L.M. Fadeeva, A.V. Oshorov, A.A. Sychev, S.V. Takush
J. "Problems of Neurosurgery" named after N.N. Burdenko [Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" imeni N.N. Burdenko], 2010, №3, 3. (in Russian).
33. N. Zakharova, V. Kornienko, A. Potapov, I. Pronin
Neuroimaging of Traumatic Brain Injury, Switzerland, Cham, Springer International Publishing, 2014, 159 pp.
DOI: 10.1007/978-3-319-04355-5.
34. N. Zakharova, A. Potapov, V. Kornienko, I. Pronin, A. Gavrillov, A. Kravchuk, E. Alexandrova, G. Danilov, A. Oshorov, A. Sychev
In Proc. 15th WFNS World Congress of Neurosurgery, (8–13 September 2013, Republic Of Korea, Seoul), Abstract FA1138.
35. G. Teasdale, B. Jennett
Lancet, 1974, 304(78720), 81.
DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
36. B. Jennett, M. Bond
Lancet, 1975, 305(7905), 480.
DOI: 10.1016/S0140-6736(75)92830-5.

Новые возможности магнитно-резонансной трактографии в нейрорадиологии: модель HARDI-CSD *

А.С. Тоноян, И.С. Агеев, Т.А. Овчаренко, Н.Е. Захарова, Е.А. Александрова, С.А. Горяйнов, А.Е. Быканов, В.А. Шурхай, Е.И. Шульц, И.Н. Пронин

Широко применяемая в современной нейровизуализации диффузионно-тензорная трактография (ДТ-трактография) имеет ряд недостатков в визуализации проводящих путей мозга, для преодоления которых разработаны новые модели магнитно-резонансной трактографии, к которым относится модель HARDI-CSD-трактографии. На сегодняшний день возможности HARDI-CSD-трактографии в клинической нейрорадиологии недостаточно изучены. В настоящей работе изучены возможности HARDI-CSD-трактографии в визуализации проводящих путей головного мозга у здоровых добровольцев и пациентов с различной нейрохирургической патологией, а также проведена сравнительная оценка полученных результатов с данными ДТ-трактографии. Полученные результаты показывают возможности новой методики в преодолении недостатков ДТ-трактографии.

Ключевые слова: магнитно-резонансная трактография, HARDI-CSD-трактография, ДТ-трактография, проводящие пути.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 13-04-40201).

Введение

Одной из главных задач в современных нейронауках является создание полной архитектуры нейронных связей головного мозга. Еще в 1993 г. Крик и Джонс [1] заявили: «Для понимания активности человеческого мозга необходимо детально изучить его нейроанатомию. Для этого срочно нужны новые технологии, поскольку большинство методов, используемых на обезьянах, не могут быть использованы на людях». Введение метода магнитно-резонансной (МР) трактографии стало большим шагом на пути к этой цели [2, 3]. С внедрением в практи-

ку МР-трактографии возрос интерес к изучению проводящих путей головного мозга. МР-трактография позволяет неинвазивно исследовать нервные пучки у живых людей. Использование данной методики в нейронавигационных системах по-



ТОНОЯН
Арам Сергеевич
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



АГЕЕВ
Иван Сергеевич
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова



ОВЧАРЕНКО
Тамара Александровна
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России



ЗАХАРОВА
Наталья Евгеньевна
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



АЛЕКСАНДРОВА
Евгения Владимировна
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ГОРЯЙНОВ
Сергей Алексеевич
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



БЫКАНОВ
Андрей Егорович
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ШУРХАЙ
Всеволод Андреевич
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ШУЛЬЦ
Евгений Игоревич
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ПРОНИН
Игорь Николаевич
член-корреспондент РАН, профессор, Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко

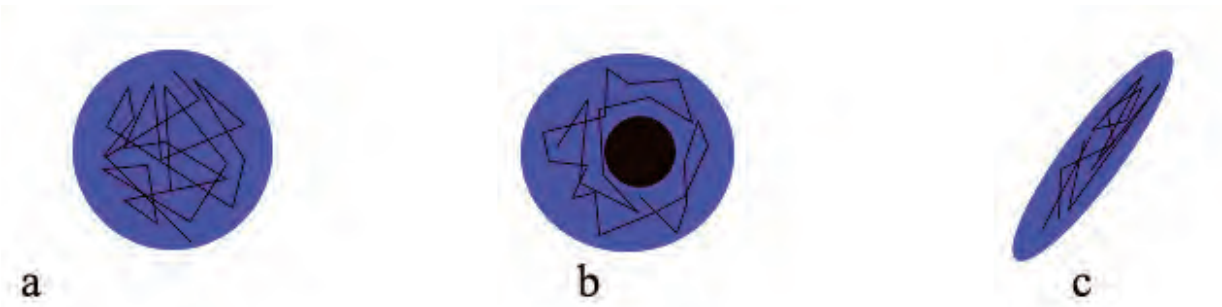


Рис. 1. Схематическое изображение молекулярной диффузии в разных средах. В чистой воде молекулярная диффузия представлена в виде сферы (а). В сером веществе мозга диффузия молекул воды представлена в виде сферы меньшего диаметра, поскольку диффузия затруднена клеточными мембранами и органеллами (b). В белом веществе мозга молекулярная диффузия представлена в виде эллипсоида, длинник которого совпадает с направлением упорядоченно расположенных нервных отростков (с).

зволяет хирургу во время операции оценивать расстояние и степень вовлечения белого вещества головного мозга в патологический процесс [4–6]. Это делает хирургическое вмешательство еще более точным и снижает послеоперационный неврологический дефицит [7]. Кроме того, данная методика позволяет оценить степень повреждения самого тракта. Самым широко распространенным методом МР-трактографии является диффузионно-тензорная трактография (ДТ-трактография).

ДТ-трактография основана на модели диффузионно-тензорной визуализации [8]. Согласно диффузионно-тензорной модели в чистой воде молекулярная диффузия изотропная и представлена в виде сферы (рис. 1а). В сером веществе мозга диффузия молекул также условно принимается изотропной и также представлена в виде сферы, но скорость диффузии меньше из-за наличия клеточных мембран и органелл (рис. 1b). Диффузия в белом веществе мозга является анизотропной вследствие наличия упорядоченно расположенных нервных отростков и представлена в виде эллипса, направление длинной оси которого совпадает с направлением проводящих путей мозга (рис. 1с). ДТ-трактография зависит от величины параметра фракционной анизотропии и пространственной ориентации длинной оси эллипсоида (рис. 2). Фракционная анизотропия характеризует степень неоднородности или анизотропии диффузии.

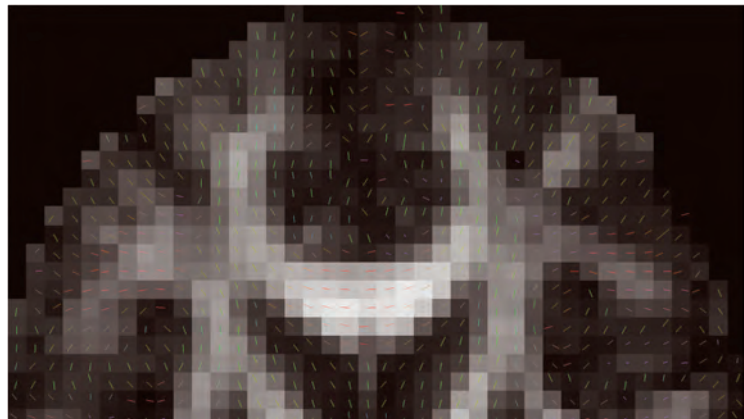


Рис. 2. Схематическое изображение ДТ-трактографии головного мозга. Черточки в пикселях показывают направление эллипсоидов, и если мысленно соединить смежные черточки смежных пикселей, то можно получить визуализацию волокон белого вещества.

ДТ-трактография позволяет визуализировать основные проводящие пути головного мозга в соответствии с их реальным анатомическим расположением [9, 10]. Методика получила широкое распространение в клинической практике благодаря своей доступности и информативности, способности передать нейрохирургу информацию о взаимоотношениях внутримозговых патологических изменений и проводящих трактов белого вещества головного мозга. Это позволяет планировать операционный доступ и объем резекции опухоли в глубине белого вещества, вблизи функционально значимых зон, что имеет важнейшее значение для качества послеоперационного этапа жизни пациента [11].

Сегодня существует более 16 алгоритмов ДТ-МРТ. В НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко наиболее часто применяется вероятностный алгоритм (probabilistic), который строит наиболее вероятные тракты в зоне интереса [12]. Тем не менее ДТ-трактография имеет ряд недостатков, которые зависят от ряда факторов:

1. Зависимость от фракционной анизотропии:
 - из-за низких значений фракционной анизотропии в субкортикальных отделах мозга есть сложности визуализации субкортикальных отрезков проводящих

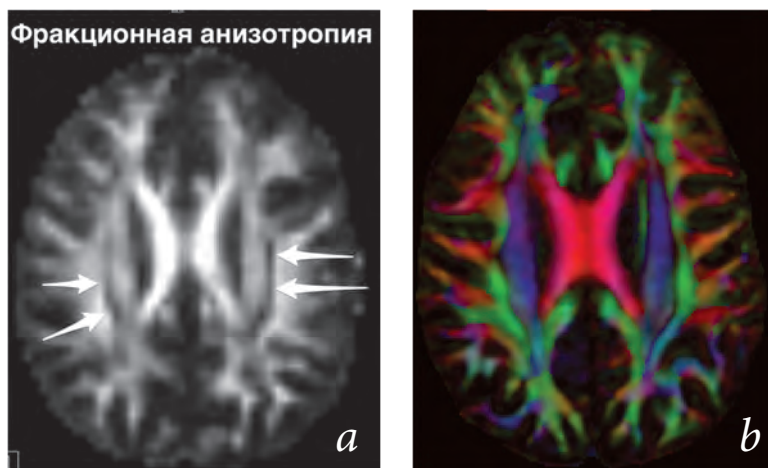


Рис. 3. Фракционная анизотропия в семиовальном центре (следствие перекреста проводящих путей, показаны стрелками) и в субкортикальных отделах мозга: черно-белая (а) и цветная (б) карты фракционной анизотропии.

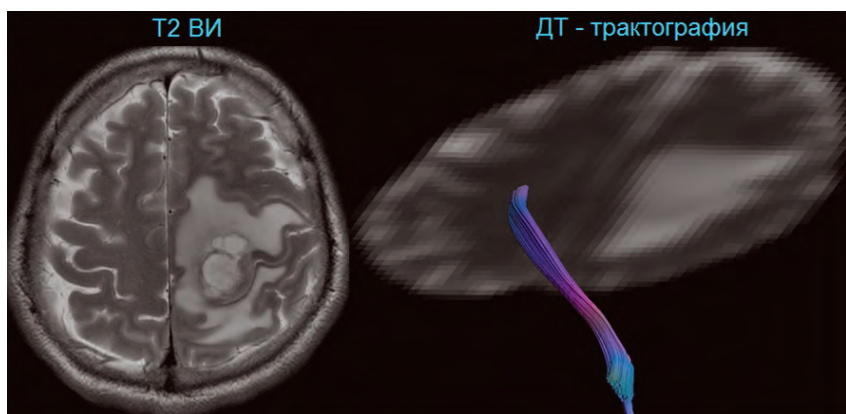


Рис. 4. Визуализация кортикоспинальных трактов у пациента с метастазом рака легкого в левой лобно-теменной области головного мозга. Левый кортикоспинальный тракт отсутствует по данным диффузионно-тензорной МР-трактографии (вследствие снижения фракционной анизотропии в зоне отека), в то время как у пациента в неврологическом статусе имеется лишь легкий гемипарез.

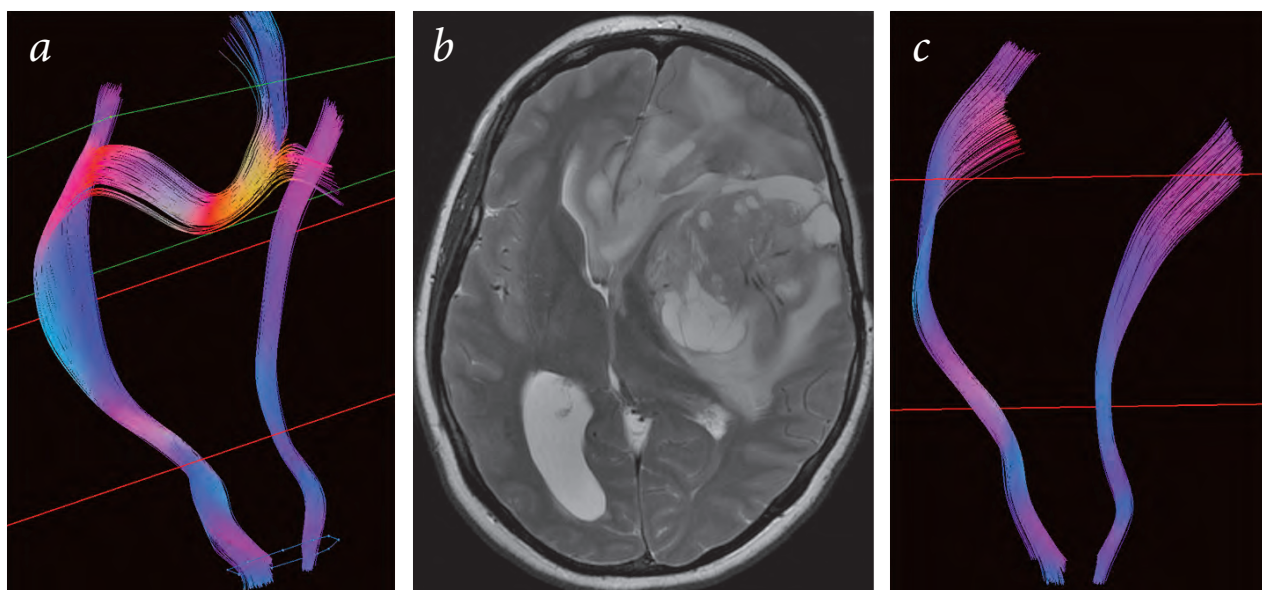


Рис. 5. Кортикоспинальные тракты у пациента с анапластической астроцитомой: построен ложный тракт; правый пирамидный тракт переходит в мозолистое тело вследствие применения неудачного алгоритма трактографии (а); T2-взвешенное изображение (б); при применении правильных алгоритмов трактографии ложных трактов не выявлено (с).

путей с помощью ДТ-трактографии (рис. 3а,б) [13];

- из-за низких значений фракционной анизотропии в области перекреста трактов мозга есть сложности в визуализации перекрещивающихся проводящих путей с помощью ДТ-трактографии (рис. 3а,б) [14, 15];
- низкие значения фракционной анизотропии в области отека мозга также затрудняют визуализацию проводящих путей с помощью ДТ-трактографии (рис. 4) [10,16].

2. Применение неправильных алгоритмов может способствовать построению ложных проводящих путей (рис. 5а-с).

3. Принцип того, что один воксель содержит один диффузионный тензор или эллипс, и, соответственно, одно нервное волокно, не отражает истинное количество аксонов в вокселе и не визуализирует пересекающиеся в вокселе волокна [17].

В последнее время предложена новая модель МР-трактографии – диффузионная визуализация с высоким угловым разрешением (high angular resolution diffusion imaging (HARDI)), которая призвана преодолеть перечисленные недостатки ДТ-трактографии (рис. 6). Существуют два метода построения проводящих путей мозга в данной модели:

1. Ограниченная сферическая деконволюция (*constrained spherical deconvolution (CSD)*).

2. Визуализация Q-шара (*Q-ball imaging*).

Для проведения HARDI применяют высокие значения фактора диффузии b (оптимально 3000 с/мм^2 , желателно не менее 2500 с/мм^2), большое количество направлений диффузионных градиентов (желателно не менее 60, оптимально 120) и новые алгоритмы обработки данных [18]. Модель CSD строит наиболее вероятные волокна из массива данных [19]. Последние исследования показали, что модель CSD более точно оценивает направление волокон в вокселе, чем модель Q-ball [20].

На сегодняшний день в ресурсах PubMed опубликовано мало данных относительно применения HARDI-CSD-трактографии в клинической нейрорадиологии [21–23].

Целью данной работы является изучение возможностей HARDI-CSD-трактографии в визуализации проводящих путей головного мозга у здоровых добровольцев и пациентов с различной нейрохирургической патологией и проведение сравнительной оценки полученных результатов с данными ДТ-трактографии.

Материалы и методы

Исследование одобрено этическим комитетом НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. В работу включены: один здоровый доброволец, три пациента с метастазами в головной мозг, один пациент с глиобластомой головного мозга, один пациент с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Здоровый доброволец в момент включения в исследование не имел в анамнезе неврологических и хронических заболеваний. Все пациенты, включенные в исследование, проходили комплексное лечение в НИИ нейрохирургии. Письменное согласие

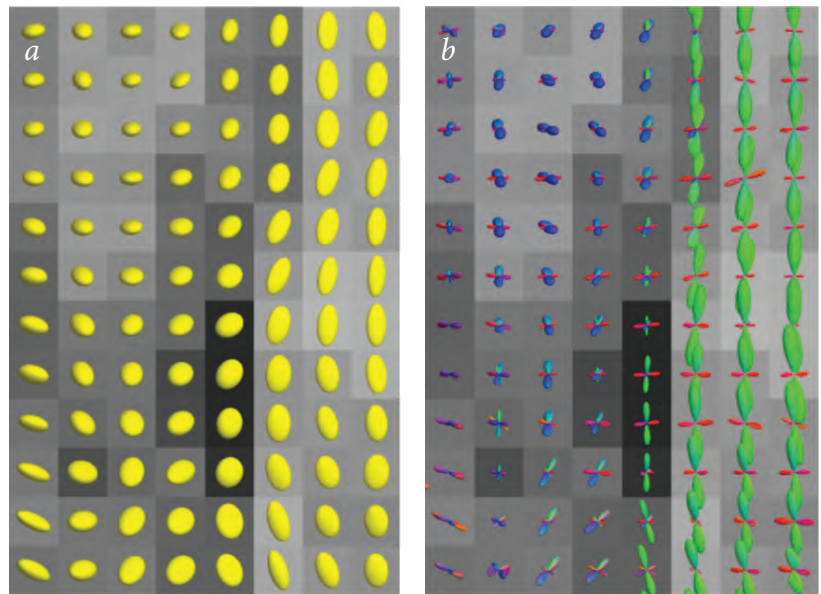


Рис. 6. Модели МР-трактографии: ДТ-модель (каждый воксель характеризуется одним эллипсоидом, или одним нервным волокном) (а); модель диффузионной визуализации с высоким угловым разрешением (каждый воксель характеризуется несколькими пересекающимися эллипсоидами, которые соответствуют нескольким нервным волокнам с разным направлением) (b).

об участии в исследовании было получено от всех участников или их ближайших родственников. Исследование проводили на МР-томографе с величиной вектора магнитной индукции 3 Тл с применением импульсной последовательности SE-EPI и использованием двух значений фактора диффузии b (0 и 3000 с/мм^2). Были использованы 60 и 120 направлений диффузионных градиентов (для пациентов и здорового добровольца соответственно). Время проведения HARDI-CSD-трактографии для пациентов составило 10 мин, для здорового добровольца – 20 мин. Для исследования были выбраны следующие значения приведенных параметров: время TR = 10000 (repetition time), время TE = 103.4 (echo time), FOV = $240 \times 240 \text{ мм}$ (field of view), матрица изображения – 96×96 , толщина срезов 3 мм, NEX = 1 (number of excitation).

Постобработку полученного массива данных осуществляли с использованием программных пакетов MATLAB (MathWorks, США, <http://www.mathworks.com/>), FSL [24, 25] и ряда скриптов собственной разработки. Построение проводящих путей проводили с помощью программного пакета ExploreDTI [26].

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты показывают ряд преимуществ HARDI-CSD-трактографии перед ДТ-трактографией:

1. Визуализация перекрещивающихся нервных волокон в пределах одного вокселя (у здорового

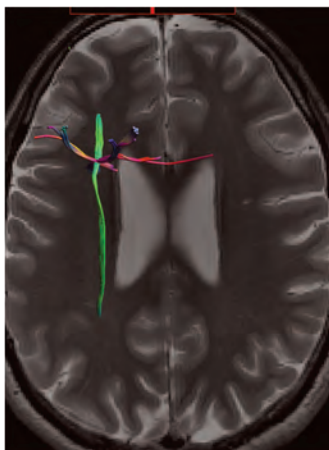


Рис. 7. Перекрещивающиеся волокна в пределах одного вокселя у здорового добровольца при применении HARDI-CSD-трактографии.

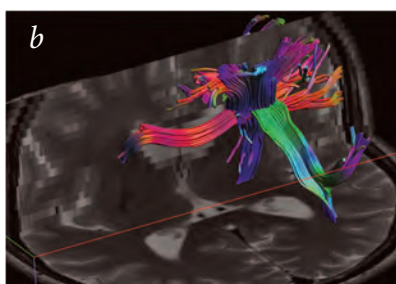
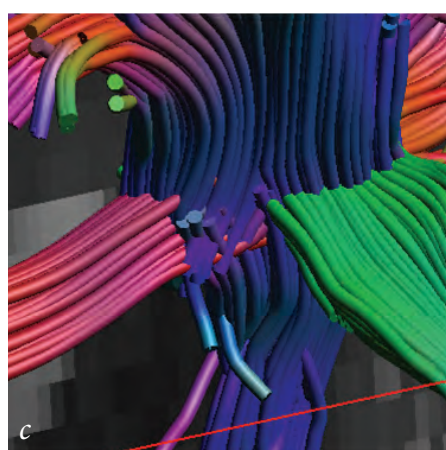
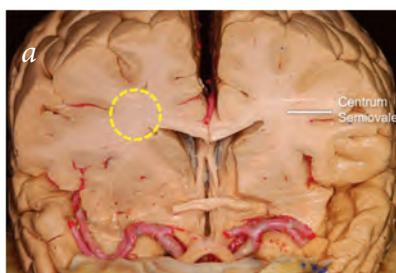


Рис. 8. Семиовальный центр, где идет перекрест верхнего продольного пучка (ассоциативный путь), кортикоспинальных путей (проекционный путь) и мозолистого тела (комиссуральный путь): анатомический препарат (а); HARDI-CSD-трактография (b, c).

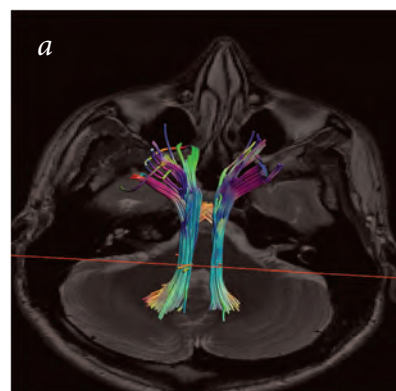


Рис. 9. Верхние мозжечковые ножки: HARDI-CSD-трактография (а, b) и схематическое изображение (с). Нервные волокна в них начинаются от зубчатого, эмболиформного и шарообразного ядер мозжечка. Поднимаясь выше, они делают частичный перекрест, оканчиваясь в контралатеральном красном ядре, а также в ипсилатеральных ядрах таламуса.

добровольца). Модель HARDI-CSD позволяет моделировать два и более нервных волокон в пределах одного вокселя (рис. 6b). Нам удалось построить нервные волокна, которые пересекаются в пределах одного вокселя (рис. 7).

2. Визуализация перекрещивающихся трактов на примере семиовальных центров и верхних ножек мозжечка (у здорового добровольца). С помощью HARDI-CSD-трактографии нам удалось построить пересекающиеся тракты головного мозга в области семиовальных центров и верхних ножек мозжечка.

В семиовальном центре пересекаются три группы проводящих путей головного мозга – ассоциативные, комиссуральные и проекционные, которые идут в переднезаднем, билатеральном и краниокаудальном направлениях соответственно [10]. Этот тройной перекрест невозможно увидеть, используя ДТ-трактографию. Визуализация перекреста проводящих путей мозга с помощью HARDI-CSD-трактографии в области семиовального центра представлена на рисунке 8.

Проводящие пути, которые проходят через верхние ножки мозжечка, начинаются от зубчатых ядер мозжечка и поднимаются в краниальном направлении через верхнюю ножку мозжечка своей стороны. Далее часть волокон перекрещиваются (перекрест Вернекинга) и заканчиваются в красном ядре (*nucleus ruber*) ножки мозга противоположной стороны. Остальная часть волокон верхних ножек мозжечка заканчивается в ядрах таламуса своей стороны. С помощью HARDI-CSD-трактографии нам удалось визуализировать вышеописанный ход проводящих путей, проходящих через верхние ножки мозжечка, а также их перекрест. (рис. 9).

3. Визуализация субкортикальных волокон (у здорового добровольца).

В субкортикальных отделах белого вещества мозга значения фрак-

ционной анизотропии низкие, поэтому с помощью ДТ-трактографии сложно визуализировать субкортикальные отрезки проводящих путей мозга. HARDI-CSD-трактография не зависит от фракционной анизотропии, и нам удалось с помощью этой методики визуализировать субкортикальные отрезки проводящих путей на конвекситальной и базальной поверхностях мозга, где тракты прослеживаются до любых поверхностей мозга, от коры до коры (рис. 10).

4. Визуализация мельчайших проводящих путей мозга (у здорового добровольца).

С помощью HARDI-CSD-трактографии нам удалось визуализировать мельчайшие проводящие пути мозга на примере построения клаустро-кортикальной системы, зрительных путей и корешка тройничного нерва.

Клаустро-кортикальная система. Ограда (*claustrum*) – это тонкая прослойка серого вещества, расположенная несколько глубже коры островка [27]. Гистологические исследования на животных показали наличие связи между оградой и корой, что также было подтверждено у людей с использованием методов диссекции *post mortem* (после смерти) и диффузионно-тензорных изображений [28]. Эта группа длинных проекционных волокон формирует дорсальную часть наружной капсулы. HARDI-CSD-трактография имеет высокую чувствительность в визуализации мельчайших проводящих путей мозга. Нам удалось визуализировать клаустро-кортикальную систему, которая является одним из самых тонких проекционных трактов головного мозга человека (рис. 11).

Зрительные пути человека также являются одними из самых тонких проводящих путей мозга человека [29]. Построение зрительных путей с помощью ДТ-трактографии является сложной задачей. С помощью HARDI-CSD-трактографии нам удалось визуализировать зрительную

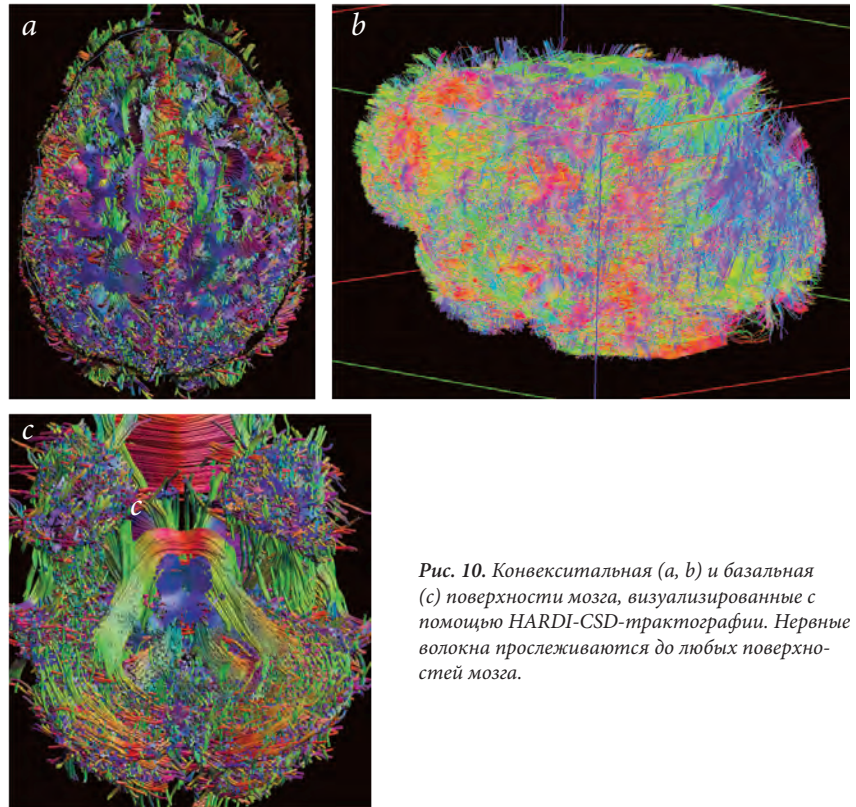


Рис. 10. Конвекситальная (a, b) и базальная (c) поверхности мозга, визуализированные с помощью HARDI-CSD-трактографии. Нервные волокна прослеживаются до любых поверхностей мозга.

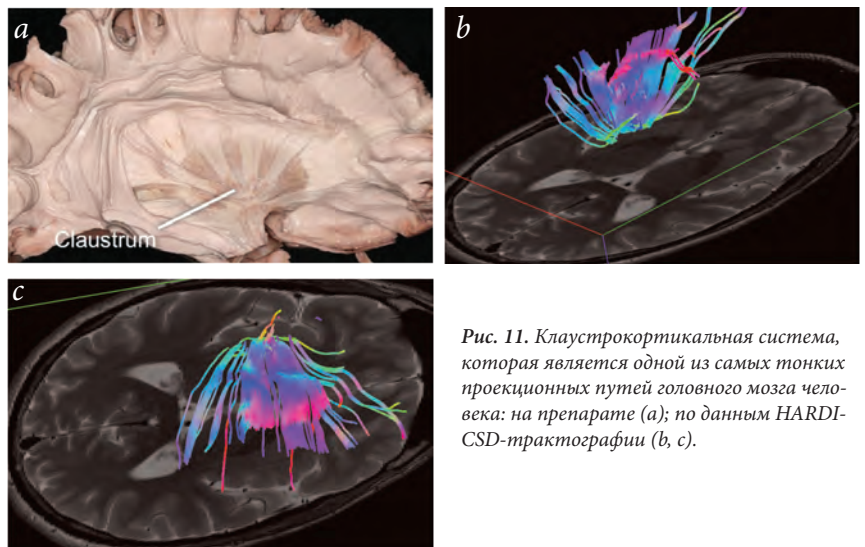
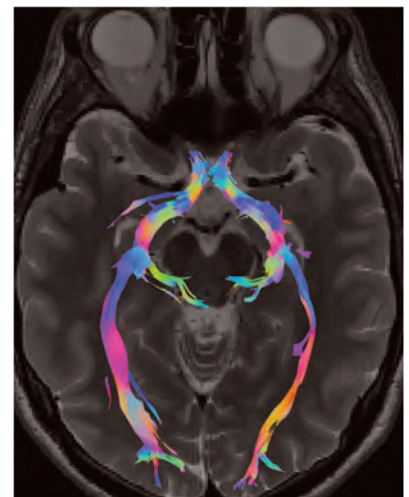


Рис. 11. Клаустрокортикальная система, которая является одной из самых тонких проекционных путей головного мозга человека: на препарате (a); по данным HARDI-CSD-трактографии (b, c).

Рис. 12. HARDI-CSD-трактография зрительных путей. Визуализируются волокна в зрительном перекресте, зрительных трактах, таламусах, откуда часть волокон идет к латеральному коленчатому телу, а остальная часть в составе зрительной лучистости достигает зрительной коры.



систему человека практически на всем протяжении, включая проксимальные отделы зрительных нервов, зрительный перекрест, зрительные тракты, зрительную лучистость, а также зрительные волокна между латеральным коленчатым телом и подушками зрительных бугров (рис. 12).

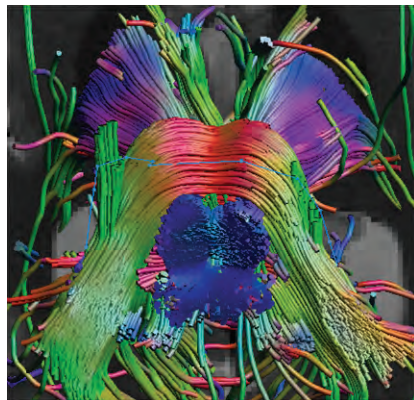


Рис. 13. HARDI-CSD-трактография ствола мозга. Визуализирован V черепно-мозговой нерв.

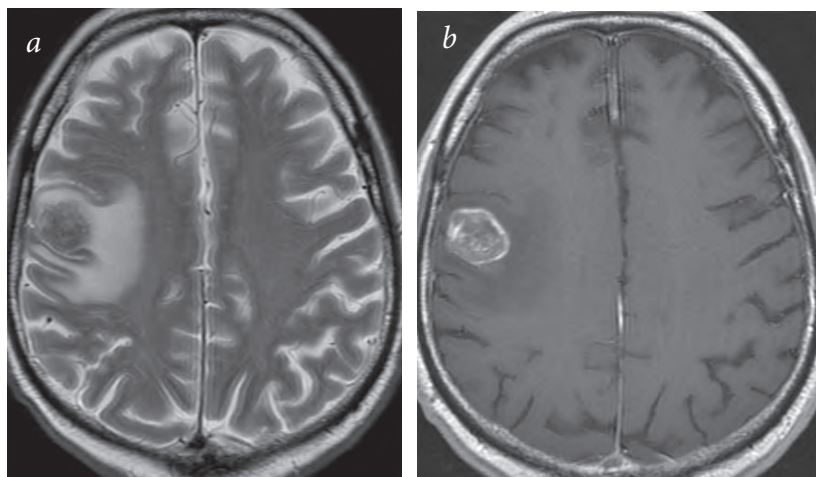
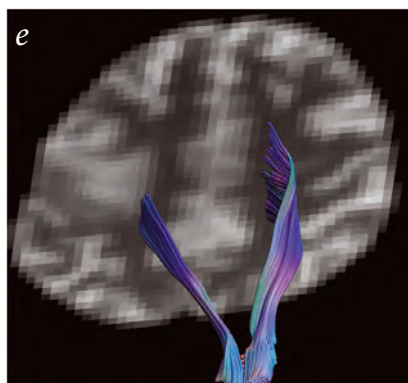
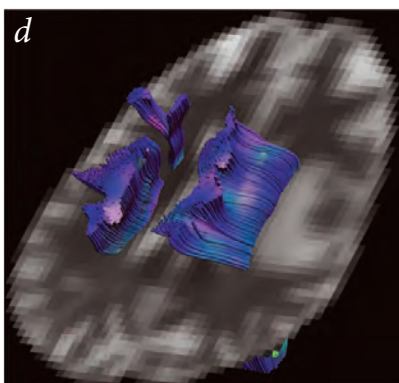
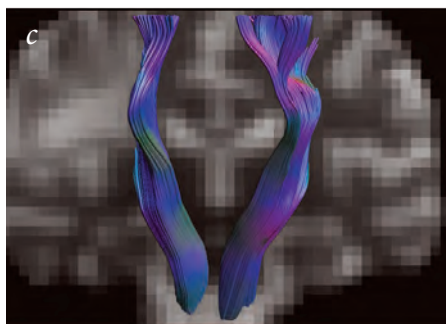


Рис. 14. Кортикоспинальные тракты у пациента с метастазом в правой теменной доле с зоной перитуморального отека: T2-взвешенное изображение (a); T1-взвешенное изображение с внутривенным контрастированием (b); HARDI-CSD-трактография показывает симметричные кортикоспинальные пути (c, d); ДТ-трактография показывает ложную асимметрию кортикоспинальных путей (e).



Тройничный нерв снабжает чувствительными волокнами большую часть структур лицевого скелета человека, при этом имея также двигательные волокна. Корешок тройничного нерва отходит от мозга в области латеральных отделов моста и является крупнейшим из всех черепно-мозговых нервов. Высокая чувствительность HARDI-CSD-трактографии позволяет визуализировать корешки тройничного нерва (рис. 13), в то время как их визуализация с помощью ДТ-трактографии является крайне сложной задачей.

5. Визуализация проводящих путей в перитуморальном отеке (у пациентов с метастазом и глиобластомой головного мозга).

Одним из ограничений ДТ-трактографии является сложность построения трактов в зоне отека мозговой ткани вследствие низких значений фракционной анизотропии. HARDI-CSD-трактография позволяет строить тракты в отеке, поскольку она независима от фракционной анизотропии. У пациента с метастатической опухолью головного мозга кортикоспинальные тракты с помощью HARDI-CSD-трактографии построены симметрично как в области перитуморального отека, так и в здоровом полушарии (рис. 14). В то же время у этого же пациента выявляется ложная асимметрия кортикоспинальных трактов (истончение тракта в области перитуморального отека) при использовании ДТ-трактографии, поскольку последняя зависит от фракционной анизотропии.

Глиобластомы не имеют четких границ и характеризуются инфильтративным ростом в окружающие структуры головного мозга. [5]. Смежные с глиобластомой проводящие пути мозга могут быть смещены, частично или полностью разрушены. В случае относительно продолжительного роста опухоли могут наблюдаться дегенеративные изменения и атрофия тракта

на всем его протяжении. HARDI-CSD-трактография позволяет не только визуализировать описанные патологические изменения проводящих путей, но также количественно оценивать площадь их поперечного сечения, относительную плотность нервных волокон в тракте и сравнивать с контралатеральной здоровой стороной. На рисунке 15 представлена глиобластома правого полушария мозга, которая смещает истонченный вследствие дегенеративных изменений правый нижний лобно-затылочный пучок: на рисунке 16 – глиобластома правого полушария головного мозга и правый

кортикоспинальный тракт, смещенный опухолью, с частичной деструкцией и дегенеративными изменениями на всем протяжении. Расчеты показывают, что в обоих клинических случаях рядом с опухолью отмечается уменьшение как площади поперечного сечения тракта, так и относительной плотности нервных волокон в нем по сравнению с противоположной здоровой стороной.

6. Применение HARDI-CSD-трактографии в динамическом наблюдении проводящих путей головного мозга (у пациента с тяжелой черепно-мозговой травмой).

Тяжелая черепно-мозговая травма сочетается с диффузно-аксональным повреждением головного мозга. Микроразрывы на уровне аксонов со временем приводят к их дегенеративным изменениям и атрофии проводящих путей и головного мозга в

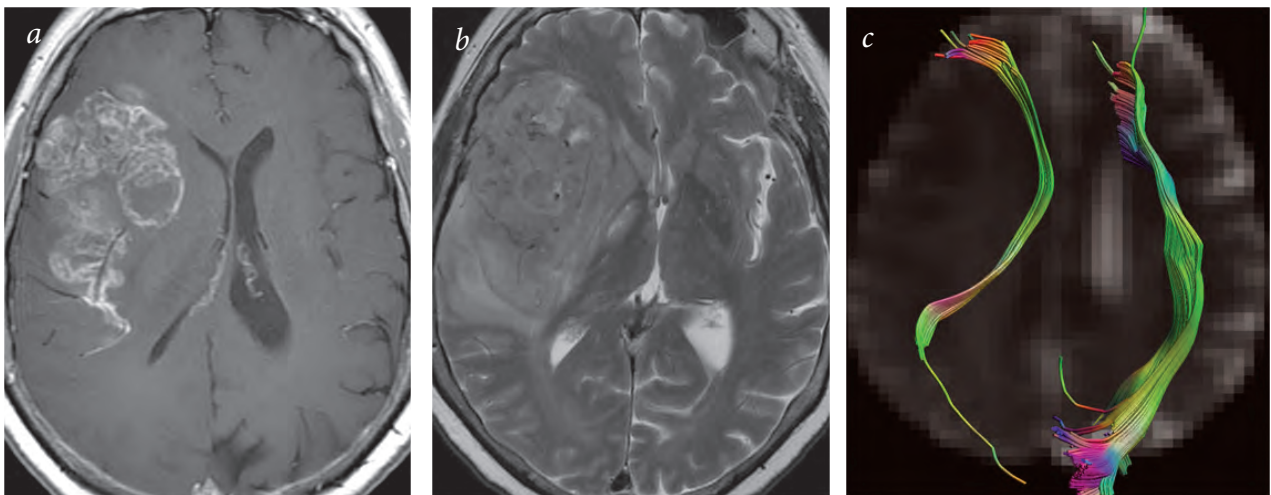


Рис. 15. Глиобластома правого полушария мозга: T2-взвешенное изображение (а); T1-взвешенное изображение с внутривенным контрастированием (b); HARDI-CSD-трактография показывает истонченный и смещенный опухолью правый нижний лобно-затылочный пучок (с).

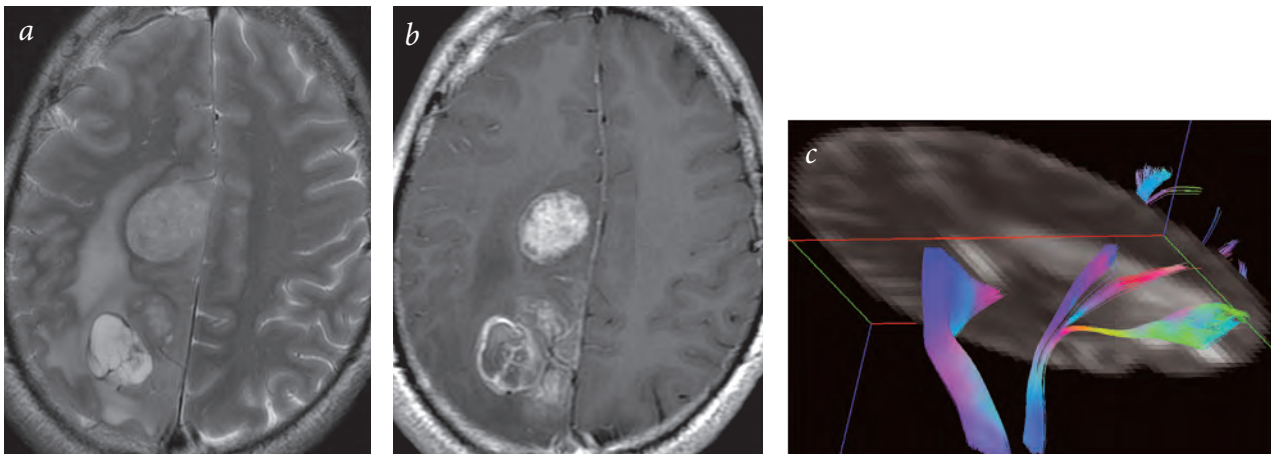


Рис. 16. Глиобластома правого полушария мозга: T2-взвешенное изображение (а); T1-взвешенное изображение с внутривенным контрастированием (b); HARDI-CSD-трактография показывает смещение, частичную деструкцию и протяженное истончение правого пирамидного тракта (с).

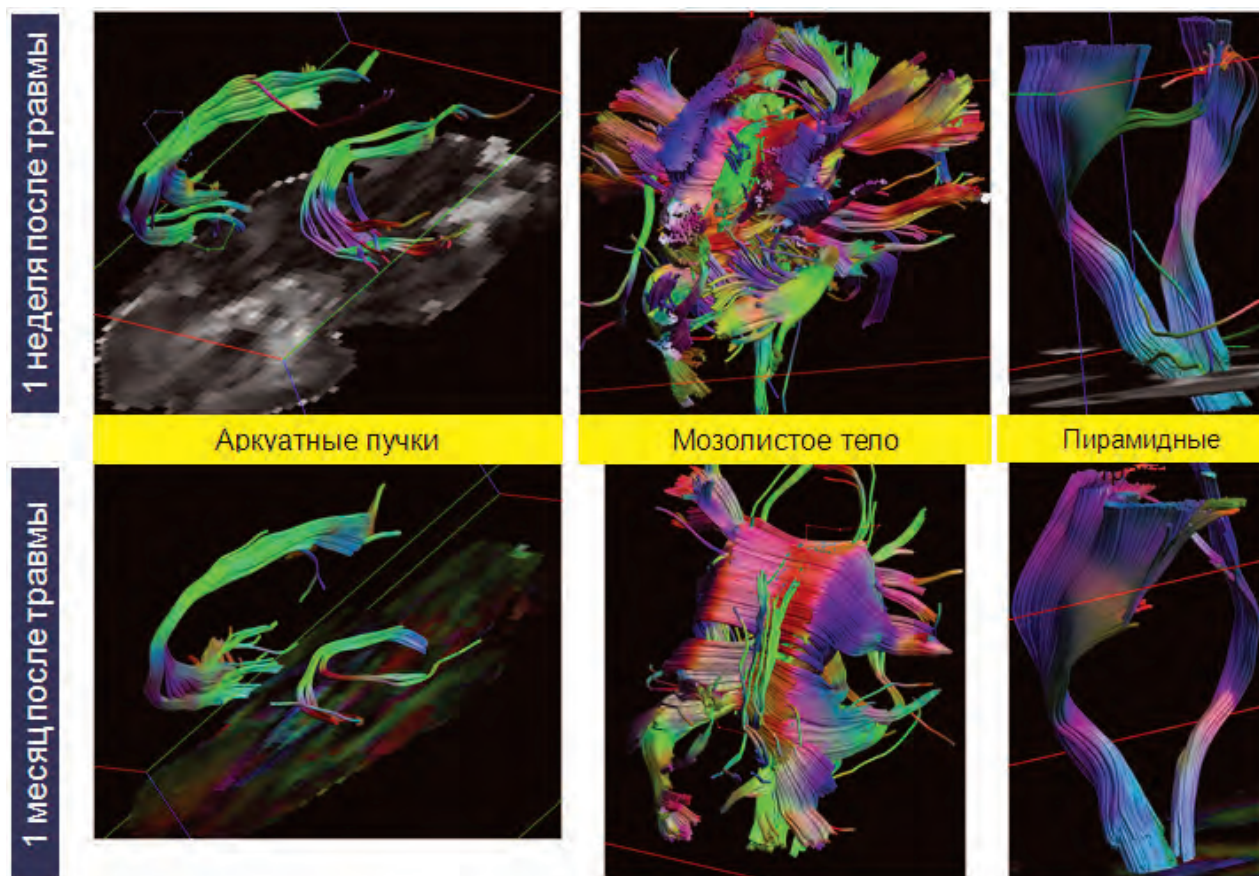


Рис. 17. Проводящие пути мозга при тяжелой черепно-мозговой травме в динамике по данным HARDI-CSD-трактографии. Видна прогрессирующая атрофия волокон левого аркуатного пучка, левого пирамидного тракта, мозолистого тела у пациента.

целом. На рисунке 17 представлены данные HARDI-CSD-трактографии пациента через одну неделю и один месяц после получения тяжелой черепно-мозговой травмы, с визуализацией аркуатных пучков, кортикоспинальных трактов и мозолистого тела. Через неделю после получения травмы заметна легкая асимметрия аркуатных пучков, в то время как уже через месяц отмечаются выраженные дегенеративные изменения и атрофия мозолистого тела, аркуатного пучка и пирамидного тракта правого полушария больного.

Мнение ряда авторов о невозможности *in vivo* исследовать связи между разными структурными единицами человеческого мозга позволило в большинстве случаев считать, что исследования на животных являются золотым стандартом в изучении связей мозга [30, 31]. Важно отметить, что многие структуры головного мозга у обезьяны и других животных значительно отличаются от человеческих, и исследования на животных, в том числе методами авторадииграфии, не могут полностью показать и объяснить связи мозга у человека [32].

В настоящей статье представлены результаты исследования проводящих путей головного мозга человека с помощью методики HARDI-CSD-

трактографии в норме и при различных патологических процессах. Данная технология является значительным научным достижением в области МР-трактографии. HARDI-CSD-трактография позволяет визуализировать тракты и нервные пучки головного мозга, ранее не доступные для неинвазивного анализа. Согласно нашим результатам HARDI-CSD-трактография является эффективным методом для построения проводящих путей в живом человеческом мозге, который может показать начало и конец нервных волокон вплоть до корковых полей, визуализировать сложные перекресты нервных волокон и трактов, а также обладает высокой чувствительностью к визуализации мельчайших проводящих путей мозга. В настоящее время HARDI-CSD-трактография занимает важную роль в проекте изучения полной архитектуры головного мозга человека,

известного как “Human Connectome Project” [33, 34]. Комбинируя методы HARDI-CSD-трактографии, нейрофизиологического мониторинга, функциональной магнитно-резонансной томографии, электроэнцефалографии, электростимуляции возможно будет глубже понять функциональные связи между разными участками мозга. На основе проекта “Human Connectome Project” в будущем возможно создание индивидуальных карт внутримозговых связей, что позволит глубже исследовать широкий спектр неврологических, психиатрических и других патологий [35–37].

HARDI-CSD-трактография показала высокую точность и чувствительность в визуализации проводящих путей не только в норме, но также при опухолевом поражении и тяжелом травматическом повреждении головного мозга. Методика показала возможность визуализации трактов мозга в области отека мозгового вещества, что сопряжено с определенными сложностями при применении стандартных методов МР-трактографии. Точная визуализация проводящих путей в области перитуморального отека позволит на дооперационном этапе более точно представить соотношение опухоли с функционально важными трактами. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг

является золотым стандартом в нейрохирургии для определения локализации функционально значимых зон [36, 38]. Тем не менее эта техника имеет свои ограничения в применении и сильно зависит от профессионализма оператора. Развитие в будущем технологий по внедрению HARDI-CSD-трактографии в интраоперационную нейронавигационную систему и ее совмещение с интраоперационным нейрофизиологическим мониторингом сможет значительно снизить послеоперационный неврологический дефицит у пациентов.

Полученные результаты показывают большие возможности HARDI-CSD-трактографии в динамической качественной и количественной оценке состояния проводящих путей мозга при тяжелой ЧМТ и других диффузных поражениях головного мозга, что несомненно будет иметь значение в прогнозе.

Тем не менее HARDI-CSD-трактография имеет ряд ограничений и недостатков. Методика дает информацию о локализации, форме и размерах трактов, но не дает функциональную информацию о проводящем пути. Недостатками методики также являются высокая чувствительность к шумовым артефактам, артефактам магнитной восприимчивости ($T2^*$ -артефакты), низкое отношение сигнал/шум. Отсутствие рабочих станций со стороны крупных производителей медицинского оборудования для построения трактов по нашему мнению является временным ограничением ввиду новизны метода.

Заключение

HARDI-CSD-трактография имеет ряд преимуществ перед широко распространенной ДТ-трактографией, что делает ее весьма перспективной для изучения проводящих путей мозга в норме и при патологии и для клинического применения.

Литература

1. F. Crick, E. Jones
Nature, 1993, **361**(6408), 109. DOI:10.1038/361109a0.
2. P.J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda, A. Aldroubi
Magn. Reson. Med., 2000, **44**(4), 625.
DOI: 10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::AID-MRM17>3.0.CO;2-O.
3. S. Mori
CNS Spectr., 2002, **7**(7), 529. DOI: 10.1017/S1092852900018083.
4. M. Bucci, M.L. Mandelli, J.I. Berman, B. Amirbekian, C. Nguyen, M.S. Berger, R.G. Henry
NeuroImage Clin., 2013, **3**, 361. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.08.008.
5. J.C. Fernandez-Miranda, S. Pathak, J. Engh, K. Jarbo, T. Verstynen, F.-C. Yeh, Y. Wang, A. Mintz, F. Boada, W. Schneider, R. Friedlander
Neurosurgery, 2012, **71**(2), 430.
DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182592faa.
6. S. Xie, N. Zuo, L. Shang, M. Song
PLoS ONE, 2015, **10**(3), e0120773. DOI: 10.1371/journal.pone.0120773.
7. G. D'Andrea, A. Angelini, A. Romano, A. Di Lauro, G. Sessa, A. Bozza, L. Ferrante
Neurosurg Rev., 2012, **35**(3), 401. DOI: 10.1007/s10143-012-0373-6.
8. А.С. Тоноян, И.Н. Пронин, Д.И. Пицхелаури, Н.Е. Захарова, Н.В. Хачанова, Л.М. Фадеева, Э.Л. Погосбекян, А.А. Потапов, Е.И. Шульц, Е.В. Александрова, А.Г. Гаврилов, В.Н. Корниенко
Мед. физика, 2014, №4(64), 57.
9. M. Catani, R.J. Howard, S. Pajevic, D.K. Jones
NeuroImage, 2002, **17**(1), 77. DOI: 10.1006/nimg.2002.1136.
10. J.C. Fernandez-Miranda, A.L. Rhoton Jr, J. Alvarez-Linera, Y. Kakizawa, C. Choi, E. Oliveira
Neurosurgery, 2008, **62**(6, Suppl.), SHC989.
DOI: 10.1227/01.NEU.00002297076.98175.67
11. R.G. Henry, J.I. Berman, S.S. Nagarajana, P. Mukherjee, M.S. Berger
NeuroImage, 2004, **21**(2), 616. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.09.047.
12. E. Caruyer, L. Bloy, B. Tunc, J. Lecoq, V. Shankar, R. Verma
In Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med. Sci. Meet. Exhib. (Milan, May 10–16, 2014), Milan, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213546/pdf/nihms599803.pdf>).
13. K. Yamada, O. Kizu, T. Kubota, H. Ito, S. Matsushima, H. Oouchi, T. Nishimura
J. Magn. Reson. Imag., 2007, **26**(3), 519. DOI: 10.1002/jmri.21006.
14. D.C. Alexander, G.J. Barker
NeuroImage, 2005, **27**(2), 357. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.008.
15. D. Le Bihan, C. Poupon, A. Amadon, F. Lethimonnier
JMRI, 2006, **24**(3), 478. DOI: 10.1002/jmri.20683.
16. J.M. Provenzale, P. McGraw, P. Mhatre, A.C. Guo, D. Delong
Radiology, 2004, **232**(2), 451. DOI: 10.1148/radiol.2322030959.
17. S. Farquharson, J.-D. Tournier, F. Calamante, G. Fabin, M. Schneider-Kolsky, G.D. Jackson, A. Connelly
J. Neurosurg., 2013, **118**(6), 1367. DOI: 10.3171/2013.2.JNS121294.
18. A.W. Anderson
Magn. Reson. Med., 2005, **54**(5), 1194. DOI: 10.1002/mrm.20667.
19. K.M. Jansons, D.C. Alexander
Lect. Notes Comp. Sci., 2003, **2372**, 672. DOI: 10.1007/978-3-540-45087-0_56.
20. J.D. Tournier, C.H. Yeh, F. Calamante, K.H. Cho, A. Connelly, C.P. Lin
NeuroImage, 2008, **42**(2), 617. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.002.
21. N.D. Kurniawan, K.L. Richards, Z. Yang, D. She, J.F.P. Ullmann, R.X. Moldrich, S. Liu, J.U. Yaksic, G. Leanage, I. Kharatishvili, V. Wimmer, F. Calamante, G.J. Galloway, S. Petrou, D.C. Reutens
NeuroImage, 2014, **87**(15), 465. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.030.
22. B. Jeurissen, A. Leemans, D.K. Jones, J.-D. Tournier, J. Sijbers
Hum. Brain Mapp., 2011, **32**(3), 461. DOI: 10.1002/hbm.21032.
23. E. Mormina, M. Longo, A. Arrigo, C. Alafaci, F. Tomasello, A. Calamuneri, S. Marino, M. Gaeta, S.L. Vinci, F. Granata
AJNR, 2015, **36**(10), 1853. DOI: 10.3174/ajnr.A4368.
24. S.M. Smith, M. Jenkinson, M.W. Woolrich, C.F. Beckmann, T.E.J. Behrens, H. Johansen-Berg, P.R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D.E. Flitney, R.K. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J.M. Brady, P.M. Matthews
NeuroImage, 2004, **23**(Suppl. 1), S208.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.
25. M.W. Woolrich, S. Jbabdi, B. Patenaude, M. Chappell, S. Makni, T. Behrens, C. Beckmann, M. Jenkinson, S.M. Smith
NeuroImage, 2009, **45**(Suppl. 1), S173.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.055.
26. A. Leemans, B. Jeurissen, J. Sijbers, D.K. Jones
In Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 2009, **17**, 3537.
(<http://cds.ismrm.org/protected/09MProceedings/files/03537.pdf>).
27. F.C. Crick, C. Koch
Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., 2005, **360**(1458), 1271.
DOI: 10.1098/rstb.2005.1661.
28. J.C. Fernández-Miranda, A.L. Rhoton Jr, Y. Kakizawa, C. Choi, J. Álvarez-Linera
J. Neurosurg., 2008, **108**(4), 764. DOI: 10.3171/2015.2.JNS142707.
29. C. Choi, P.A. Rubino, J.C. Fernandez-Miranda, H. Abe, A.L. Rhoton
J. Neurosurgery, 2006, **59** (Operat. Neurosurg. Suppl. 2 4), ONS-228.
DOI: 10.1227/01.NEU.0000223374.69144.81.
30. H. Johansen-Berg, M.F.S. Rushworth
Annu. Rev. Neurosci., 2009, **32**, 75.
DOI: 10.1146/annurev.neuro.051508.135735.
31. J.D. Schmahmann, D.N. Pandya
Fiber Pathways of the Brain. USA, New-York, Oxford University Press Inc. Publ., 2006, 654 pp.
DOI: 10.1093/acprof:oso/9780195104233.001.0001.
32. J.K. Rilling, M.F. Glasser, T.M. Preuss, X. Ma, T. Zhao, X. Hu, T.E.J. Behrens
Na. Neurosci., 2008, **11**(4), 426. DOI: 10.1038/nn2072.
33. P. Hagmann, L. Cammoun, X. Gigandet, R. Meuli, C.J. Honey, V.J. Wedeen, O. Sporns
PLoS Biol., 2008, **6**(7), e159, 1479.
DOI: 10.1371/journal.pbio.0060159.
34. A.W. Toga, K.A. Clark, P.M. Thompson, D.W. Shattuck, J.D. Van Horn
Neurosurg., 2012, **71**(1), 1. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318258e9ff.
35. O. Sporns
Ann NY Acad. Sci., 2011, **1224**, 109.
DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05888.x.
36. H. Duffau
J. Neurooncol., 2006, **79**, 77. DOI: 10.1007/s11060-005-9109-6.
37. M.-M. Mesulam
Ann Neurol., 1990, **28**(5), 597. DOI: 10.1002/ana.410280502.
38. N. Sanai, M.S. Berger
Neurosurg. Focus, 2010, **28**(2), Page E1.
DOI: 10.3171/2009.12.FOCUS09266.

English

New Capabilities of Magnetic Resonance Tractography in Neuroradiology: HARDI-CSD Model *

Aram S. Tonoyan –

N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str., Moscow, 125047, Russia
e-mail: atonoyan@nsi.ru

Ivan S. Ageev –

A.I. Evdokimov Moscow State University
of Medicine and Dentistry
20-1, Delegatskaya str.,
Moscow, 127473, Russia
e-mail: vanogt@gmail.com

Tamara A. Ovcharenko –

N.I. Pirogov Russian National Research
Medical University
1, Ostrovityanov str.
Moscow, 117997, Russia
e-mail: vkbelzenev@yandex.ru

Natalya E. Zakharova –

N.N. Burdenko Neurosurgery
Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str.,
Moscow, 125047, Russia
e-mail: nzakharova@nsi.ru

Evgeniya V. Alexandrova –

N.N. Burdenko Neurosurgery
Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str.,
Moscow, 125047, Russia
e-mail: ealexandrova@nsi.ru

Sergey A. Goryaynov –

N.N. Burdenko Neurosurgery
Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str.,
Moscow, 125047, Russia
e-mail: Sgoraynov@nsi.ru

Andrey E. Bykanov –

N.N. Burdenko Neurosurgery
Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str.,
Moscow, 125047, Russia
e-mail: abykanov@nsi.ru

Vsevolod A. Shurkhay –

N.N. Burdenko Neurosurgery
Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str.,
Moscow, 125047, Russia
e-mail: vash.nsi@gmail.com

Evgeniy I. Shults –

N.N. Burdenko Neurosurgery
Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str.,
Moscow, 125047, Russia
e-mail: EShults@nsi.ru

Igor N. Pronin –

RAS Corresponding Member, Professor,
N.N. Burdenko Neurosurgery
Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str.,
Moscow, 125047, Russia
e-mail: pronin@nsi.ru

Abstract

Diffusion-tensor tractography (DT-tractography), which is widely used in modern neuroimaging, has a number of deficiencies in neural tracts visualization. To overcome these limitations new models of magnetic resonance tractography, including HARDI-CSD-tractography, have been developed. Up till now the capabilities of HARDI-CSD-tractography in clinical neuroradiology are poorly understood. This investigation deals with the possibility of HARDI-CSD-tractography implementation for the visualization of cerebral neural tracts in healthy volunteers and patients with different neurosurgical pathologies. A comparative evaluation of the obtained results and the data of DT-tractography was also carried out. The new technique is shown to be capable to overcome the disadvantages of DT-tractography.

Keywords: MR-tractography, HARDI-CSD-tractography, DT-tractography, neural tracts.

* *The work was financially supported by RFBR (project 13-04-40201).*

References

1. F. Crick, E. Jones
Nature, 1993, **361**(6408), 109. DOI:10.1038/361109a0.
2. P.J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda, A. Aldroubi
Magn. Reson. Med., 2000, **44**(4), 625.
DOI: 10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::AID-MRM17>3.0.CO;2-O.
3. S. Mori
CNS Spectr., 2002, **7**(7), 529. DOI: 10.1017/S1092852900018083.
4. M. Bucci, M.L. Mandelli, J.I. Berman, B. Amirbekian, C. Nguyen, M.S. Berger, R.G. Henry
NeuroImage Clin., 2013, **3**, 361. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.08.008.
5. J.C. Fernandez-Miranda, S. Pathak, J. Eng, K. Jarbo, T. Verstynen, F.-C. Yeh, Y. Wang, A. Mintz, F. Boada, W. Schneider, R. Friedlander
Neurosurgery, 2012, **71**(2), 430.
DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182592faa.
6. S. Xie, N. Zuo, L. Shang, M. Song
PLoS ONE, 2015, **10**(3), e0120773. DOI: 10.1371/journal.pone.0120773.
7. G. D'Andrea, A. Angelini, A. Romano, A. Di Lauro, G. Sessa, A. Bozzao, L. Ferrante
Neurosurg Rev., 2012, **35**(3), 401. DOI: 10.1007/s10143-012-0373-6.
8. A.S. Tonoyan, I.N. Pronin, D.I. Pitskhelauri, N.E. Zakharova, N.V. Khachanova, L.M. Fadeeva, E.L. Pogosbekyan, A.A. Potapov, E.I. Shults, E.V. Alexandrova, A.G. Gavrilov, V.N. Kornienko
Zhurnal «Meditsinskaya Fizika» [J. «Medical Physics»], 2014, №4(64), 57. (in Russian)
9. M. Catani, R.J. Howard, S. Pajevic, D.K. Jones
NeuroImage, 2002, **17**(1), 77. DOI: 10.1006/nimg.2002.1136.
10. J.C. Fernandez-Miranda, A.L. Rhoton Jr, J. Alvarez-Linera, Y. Kakizawa, C. Choi, E. Oliveira
Neurosurgery, 2008, **62**(6, Suppl.), SHC989.
DOI: 10.1227/01.NEU.0000297076.98175.67
11. R.G. Henry, J.I. Berman, S.S. Nagarajana, P. Mukherjee, M.S. Berger
NeuroImage, 2004, **21**(2), 616. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.09.047.
12. E. Caruyer, L. Bloy, B. Tunc, J. Lecoq, V. Shankar, R. Verma
In Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med. Sci. Meet. Exhib. (Milan, May 10–16, 2014), Milan, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213546/pdf/nihms599803.pdf>).
13. K. Yamada, O. Kizu, T. Kubota, H. Ito, S. Matsushima, H. Oouchi, T. Nishimura
J. Magn. Reson. Imag., 2007, **26**(3), 519. DOI: 10.1002/jmri.21006.
14. D.C. Alexander, G.J. Barker
NeuroImage, 2005, **27**(2), 357. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.008.
15. D. Le Bihan, C. Poupon, A. Amadon, F. Lethimonnier
JMRI, 2006, **24**(3), 478. DOI: 10.1002/jmri.20683.
16. J.M. Provenzale, P. McGraw, P. Mhatre, A.C. Guo, D. Delong
Radiology, 2004, **232**(2), 451. DOI: 10.1148/radiol.2322030959.
17. S. Farquharson, J.-D. Tournier, F. Calamante, G. Fabinyi, M. Schneider-Kolsky, G.D. Jackson, A. Connelly
J. Neurosurg., 2013, **118**(6), 1367. DOI: 10.3171/2013.2.JNS121294.
18. A.W. Anderson
Magn. Reson. Med., 2005, **54**(5), 1194. DOI: 10.1002/mrm.20667.
19. K.M. Jansons, D.C. Alexander
Lect. Notes Comp. Sci., 2003, **2372**, 672. DOI: 10.1007/978-3-540-45087-0_56.
20. J.D. Tournier, C.H. Yeh, F. Calamante, K.H. Cho, A. Connelly, C.P. Lin
Neuroimage, 2008, **42**(2), 617. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.002.
21. N.D. Kurniawan, K.L. Richards, Z. Yang, D. She, J.F.P. Ullmann, R.X. Moldrich, S. Liu, J.U. Yaksic, G. Leanage, I. Kharatishvili, V. Wimmer, F. Calamante, G.J. Galloway, S. Petrou, D.C. Reutens
NeuroImage, 2014, **87**(15), 465. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.030.
22. B. Jeurissen, A. Leemans, D.K. Jones, J.-D. Tournier, J. Sijbers
Hum. Brain Mapp., 2011, **32**(3), 461. DOI: 10.1002/hbm.21032.
23. E. Mormina, M. Longo, A. Arrigo, C. Alafaci, F. Tomasello, A. Calamuneri, S. Marino, M. Gaeta, S.L. Vinci, F. Granata
AJNR, 2015, **36**(10), 1853. DOI: 10.3174/ajnr.A4368.
24. S.M. Smith, M. Jenkinson, M.W. Woolrich, C.F. Beckmann, T.E.J. Behrens, H. Johansen-Berg, P.R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D.E. Flitney, R.K. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J.M. Brady, P.M. Matthews
NeuroImage, 2004, **23**(Suppl. 1), S208.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.
25. M.W. Woolrich, S. Jbabdi, B. Patenaude, M. Chappell, S. Makni, T. Behrens, C. Beckmann, M. Jenkinson, S.M. Smith
NeuroImage, 2009, **45**(Suppl. 1), S173.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.055.
26. A. Leemans, B. Jeurissen, J. Sijbers, D.K. Jones
In Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 2009, **17**, 3537.
(<http://cds.ismrm.org/protected/09MProceedings/files/03537.pdf>).
27. F.C. Crick, C. Koch
Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., 2005, **360**(1458), 1271.
DOI: 10.1098/rstb.2005.1661.
28. J.C. Fernández-Miranda, A.L. Rhoton Jr, Y. Kakizawa, C. Choi, J. Álvarez-Linera
J. Neurosurg., 2008, **108**(4), 764. DOI: 10.3171/2015.2.JNS142707.
29. C. Choi, P.A. Rubino, J.C. Fernandez-Miranda, H. Abe, A.L. Rhoton
J. Neurosurgery, 2006, **59** (Operat. Neurosurg. Suppl. 2 4), ONS-228.
DOI: 10.1227/01.NEU.0000223374.69144.81.
30. H. Johansen-Berg, M.F.S. Rushworth
Annu. Rev. Neurosci., 2009, **32**, 75.
DOI: 10.1146/annurev.neuro.051508.135735.
31. J.D. Schmahmann, D.N. Pandya
Fiber Pathways of the Brain, USA, New-York, Oxford University Press Inc. Publ., 2006, 654 pp.
DOI: 10.1093/acprof:oso/9780195104233.001.0001.
32. J.K. Rilling, M.F. Glasser, T.M. Preuss, X. Ma, T. Zhao, X. Hu, T.E.J. Behrens
Na. Neurosci., 2008, **11**(4), 426. DOI: 10.1038/nn2072.
33. P. Hagmann, L. Cammoun, X. Gigandet, R. Meuli, C.J. Honey, V.J. Wedeen, O. Sporns
PLoS Biol., 2008, **6**(7), e159, 1479.
DOI: 10.1371/journal.pbio.0060159.
34. A.W. Toga, K.A. Clark, P.M. Thompson, D.W. Shattuck, J.D. Van Horn
Neurosurg., 2012, **71**(1), 1. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318258e9ff.
35. O. Sporns
Ann NY Acad. Sci., 2011, **1224**, 109.
DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05888.x.
36. H. Duffau
J. Neurooncol., 2006, **79**, 77. DOI: 10.1007/s11060-005-9109-6.
37. M.-M. Mesulam
Ann Neurol., 1990, **28**(5), 597. DOI: 10.1002/ana.410280502.
38. N. Sanai, M.S. Berger
Neurosurg. Focus, 2010, **28**(2), Page E1.
DOI: 10.3171/2009.12.FOCUS09266.

Кровоток в стволе головного мозга у пациентов с черепно-мозговой травмой *

Г.В. Данилов, Н.Е. Захарова, А.А. Потапов, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, А.Г. Гаврилов, Е.В. Александрова, А.В. Ошоров, А.А. Сычев, А.А. Полупан

Современные методы нейровизуализации позволяют получать большое количество комплексных данных о состоянии головного мозга, значимых для лечения и прогноза черепно-мозговой травмы (ЧМТ). В настоящей работе исследован кровоток в стволе мозга у больных с ЧМТ с помощью компьютерной томографии в режиме перфузии (КТ-перфузии). Выявлены факторы расстройств кровотока в стволе головного мозга и установлена его зависимость от сохранности ауторегуляции мозгового кровообращения и наличия геморрагических повреждений ствола. Наибольшая вариабельность значений кровотока наблюдалась у больных с тяжелой ЧМТ и неблагоприятными исходами. КТ-перфузия оказалась удобным инструментом оценки кровотока на уровне среднего мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, КТ-перфузия, кровоток в стволе мозга, магнитно-резонансная томография, ауторегуляция.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 13-04-12061).

Введение

Первые клинические исследования мозгового кровотока с применением инвазивных методов были проведены в середине XX в. [1]. Несмотря на большой арсенал современных методов нейровизуализации для изме-

рения церебрального кровотока, кровоток в стволе мозга по-прежнему остается плохо изученным [2–5].

На модели черепно-мозговой травмы (ЧМТ) традиционно изучаются фундаментальные механизмы повреждения головного мозга [6–12]. В клинических условиях компьютерная томография (КТ) в режиме перфузии (КТ-перфузия) является одним из наиболее удобных способов измерения параметров кровотока у пациентов с ЧМТ благодаря широкой доступности и относительной скорости этой методики.

В научной литературе последних 15 лет можно найти публикации, посвященные оценке кровотока в полушариях мозга у пациентов с ЧМТ, выполненные с помощью КТ-перфузии с ксеноном или кон-



ДАНИЛОВ
Глеб Валерьевич
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ЗАХАРОВА
Наталья Евгеньевна
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ПОТАПОВ
Александр Александрович
академик, профессор, директор Научно-исследовательского института нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



КОРНИЕНКО
Валерий Николаевич
академик, профессор, Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ПРОНИН
Игорь Николаевич
член-корреспондент РАН, профессор, Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ГАВРИЛОВ
Антон Григорьевич
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



АЛЕКСАНДРОВА
Евгения Владимировна
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ОШОРОВ
Андрей Васильевич
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



СЫЧЕВ
Александр Анатольевич
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ПОЛУПАН
Александр Александрович
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко

трастным веществом [9,13–21]. Однако с момента внедрения этого метода в клиническую практику в 1980-х гг. он был крайне редко использован для изучения кровотока в стволе мозга [22, 23].

Пионерские исследования перфузии ствола мозга при ЧМТ были проведены с помощью КТ со стабильным ксеноном [24–26]. Авторы [26] предположили, что параметры кровотока в стволе мозга имеют прогностическое значение. Тем не менее в данной работе была допущена методологическая ошибка, связанная с включением крупных сосудов в область интереса при измерении кровотока.

Идеи исследования кровотока в полушарных и стволовых структурах получили свое развитие в работах сотрудников НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Авторы настоящей статьи исследовали кровоток в стволе на уровне среднего мозга. Была определена значительная корреляция между уровнем кровотока в стволе мозга и оценкой по шкале комы Глазго у пациентов с благоприятным исходом [2, 9, 13–15, 21, 27–29].

Цель данного исследования заключалась в изучении параметров КТ-перфузии в стволе головного мозга у пациентов с ЧМТ во взаимосвязи со структурными изменениями ствола и состоянием ауторегуляции мозгового кровотока.

Материалы и методы

КТ-перфузию проводили пациентам со стабильной и контролируемой гемодинамикой при отсутствии реакций на йодсодержащие препараты, возможности транспортировки пациента и с учетом рекомендаций по безопасному проведению КТ-перфузии [11, 30] после утверждения аннотации и протокола исследования этическим комитетом и ученым советом НИИ нейрохирургии, только с письменного согласия близких родственников пациента. Решение о проведении перфузионной КТ принимали после совместного клинического обсуждения с участием нейрохирургов, неврологов, нейрореаниматологов и нейрорентгенологов, предполагая, что данные о состоянии регионарного объемного мозгового кровотока и его параметрах будут полезны для выявления скрытых зон гипо- или гиперперфузии, дополнительной оценки тяжести повреждения мозга и оптимизации лечебной тактики. У пациентов в коме проводили мониторинг артериального, внутричерепного, церебрального перфузионного давлений с вычислением индекса реактивности давления (PRx) в соответствии с международными протоколами [30–32].

При удовлетворении вышеперечисленным критериям пациенты были обследованы на компьютер-

ном томографе с последующей обработкой результатов КТ-перфузии на одной и той же рабочей станции. Для количественной оценки тканевой перфузии использовали традиционные параметры: объемную скорость мозгового кровотока (СВФ, от англ. cerebral blood flow, мл/100 г/мин), объем крови в единице вещества мозга (СВУ, от англ. cerebral blood volume, мл/100 г), среднее время транзита контрастного вещества (МТТ, с).

Перфузию в стволе измеряли на уровне среднего мозга. Стандартизированные зоны интереса устанавливались на одном уровне симметрично в правой и левой ножках мозга, а также в покрывке среднего мозга.

Результаты и их обсуждение

Результаты измерения регионарного мозгового кровотока в период с 2005 по 2014 гг. были проанализированы для 76 пациентов с ЧМТ. Исследуемая группа состояла из 53 мужчин и 23 женщин возрасте 15–72 лет (средний возраст 30 лет). Подавляющее большинство больных (73.8%) получило ЧМТ в результате дорожно-транспортных происшествий, 13.2% пациентов пострадали от нападений, 11.8% были травмированы при падении, у 3% пациентов наблюдались другие механизмы травмы.

Тяжесть ЧМТ при поступлении оценивали по шкале комы Глазго (ШКГ) [33]. На момент госпитализации 39 (51.3%) пациентов находились в коме (ШКГ ≤ 8). Исход черепно-мозговой травмы был оценен по шкале исходов Глазго (ШИГ) [34] в первые 6 месяцев после травмы. Благоприятный исход (ШИГ = 4, 5) был достигнут у 32 (42.1%) пациентов, неблагоприятный (ШИГ = 1–3) наблюдался в 44 (57.9%) случаях.

Хирургические вмешательства в исследованной группе были выполнены у 38 пациентов с целью декомпрессии мозга (одно- и двусторонние декомпрессивные краниоэктомии, удаление внутримозговых гематом,

устранение вдавленных переломов костей черепа и т.д.).

КТ-перфузию проводили на 1–19-е сутки после травмы (в среднем на $5\text{-е} \pm 4$ сутки). Более половины пациентов – 39 (51.3%) – были исследованы в первые три дня острого периода ЧМТ. Какой-либо тенденции в изменении уровней кровотока в зависимости от сроков проведения исследований установлено не было. Например, статистически значимой разницы между данными, полученными в первые четыре дня, в последние 15 дней мы не наблюдали.

В *таблице 1* показаны средние уровни кровотока, объема крови и среднего времени транзита контрастного вещества, а также стандартные отклонения и диапазоны значений. Средние значения для СВФ оказались практически идентичны в правой (29.33 ± 11.98 мл/100 г/мин) и левой (29.74 ± 11.05 мл/100 г/мин) ножках мозга и в покрывке среднего мозга (27.10 ± 10.20 мл/100 г/мин). Параметры СВВ и МТТ были схожи во всех трех зонах интереса.

В то же время каждый параметр КТ-перфузии в стволе мозга варьировал в довольно широком диапазоне значений (*табл. 1*). Этот диапазон значений различался при разной степени тяжести травмы (*рис. 1*). Наибольший разброс значений СВФ на-

Таблица 1. Средние значения (\pm стандартное отклонение (СО)) и диапазоны значений СВФ, СВВ и МТТ в стандартизированных зонах интереса на уровне среднего мозга

Зона	СВФ (мл/100 г/мин)	СВВ (мл/100 г)	МТТ (с)
Правая ножка мозга	28.43 ± 12.05	1.76 ± 0.74	3.96 ± 1.12
	4.03–76.38	0.25–5.47	0.70–7.30
Левая ножка мозга	28.72 ± 11.26	1.81 ± 0.70	4.11 ± 1.11
	6.67–69.87	0.44–5.60	1.63–6.51
Покрывка среднего мозга	26.68 ± 10.27	1.77 ± 0.73	4.45 ± 1.34
	6.32–63.55	0.16–5.29	0.93–9.12

блюдался у 39 пациентов в коме (ШКГ ≤ 8), пациенты с ЧМТ средней степени тяжести (ШКГ=9–13) имели менее широкий диапазон значений, а у пациентов с легкой ЧМТ наблюдалась минимальная изменчивость кровотока в стволе (*рис. 1*).

Чем объясняется такая изменчивость параметров кровотока в стволе мозга и какие факторы вносят вклад в эту изменчивость?

В физиологических условиях постоянство крови, протекающей через мозг, поддерживается сложной системой регуляции мозгового кровообращения, в частности механизмом ауторегуляции, в рамках ауторегуляторного диапазона оно не зависит от колебаний артериального давления. В клинических условиях состояние ауторегуляции можно оценить с помощью одновременного мониторинга внутричерепного давления и среднего артериального давления [9] с расчетом индекса реактивности PRx (от англ. pressure reactivity index) [32]. Показатель PRx отражает степень сохранности ауторегуляции. Если

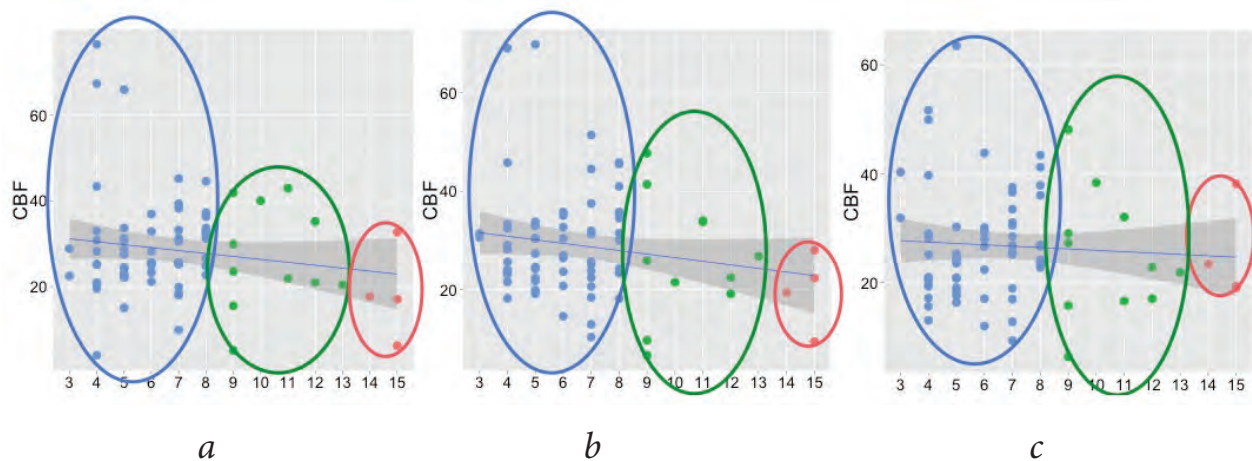


Рис. 1. Кровоток в стволе мозга в правой (а) и левой (б) ножках мозга и покрывке среднего мозга (с) в зависимости от тяжести ЧМТ. Синим цветом обозначена тяжелая степень ЧМТ, зеленым – средняя степень ЧМТ, красным – легкая ЧМТ.

ауторегуляция мозгового кровотока страдает, внутричерепное давление может пассивно реагировать на колебания артериального давления с высоким коэффициентом PRx. Значение PRx больше 0.2 указывает на срыв механизмов ауторегуляции.

Пример зависимости кровотока в стволе мозга от состояния ауторегуляции показан на *рисунке 2* для одной из стандартизированных зон интереса. Сохранность ауторегуляции исследовали у 39 (51.3%) пациентов, для каждого из которых на графике показаны соответствующие значения CBF в правой ножке мозга и индекса реактивности PRx. Вертикальная пунктирная линия на уровне PRx = 0.2 разделяет значения кровотока, полученные у пациентов с сохранной (30 человек, точки голубого цвета) и нарушенной (9 пациентов, точки красного цвета) ауторегуляцией. При сохранности ауторегуляции зависимости между уровнем CBF и PRx не выявлено. При срыве ауторегуляции кровотоков тем интенсивнее, чем больше степень ее нарушения (*рис. 2*)

Аналогичная тенденция наблюдалась для значений CBV. Параметр МТТ оставался без существенных изменений, независимо от степени нарушения ауторегуляции.

Было показано, что увеличение объема прохождения крови в стволе головного мозга (CBV) несуще-

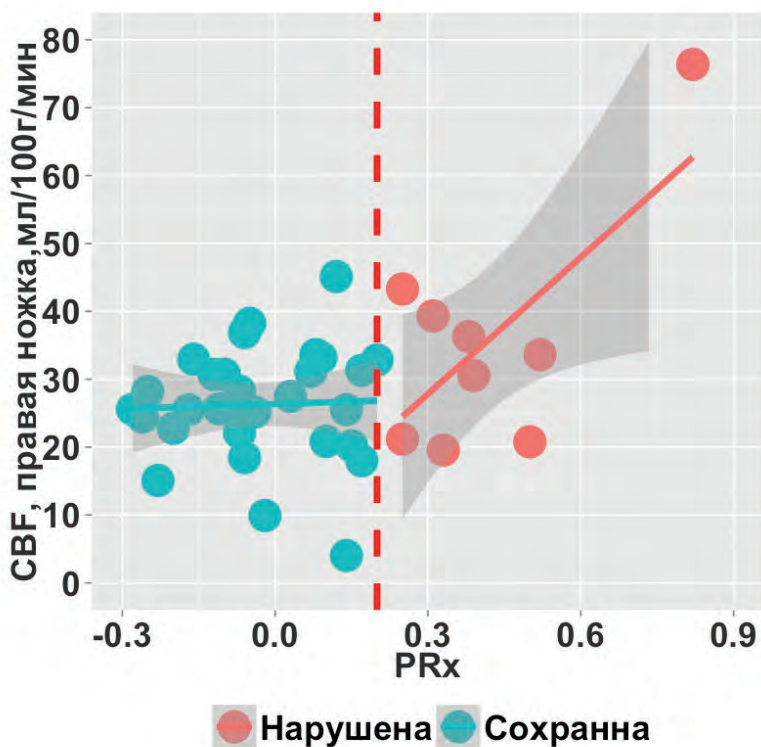


Рис. 2. Зависимость объемной скорости кровотока CBF в стволе мозга от состояния ауторегуляции у 39 пациентов (пояснения в тексте).

ственно, но статистически значимо связано с большей вероятностью неблагоприятного исхода. Самый широкий разброс значений CBF был характерен для пациентов со смертельным исходом. Тем не менее потенциальное прогностическое значение параметров кровотока головного мозга является предметом для дальнейшего тщательного исследования.

В данной работе 46 (60.5%) пациентам была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в высокочувствительных режимах (T2-FLAIR, SWAN, DWI, DTI). Первичные или вторичные поражения ствола головного мозга были выявлены у 27 (58.7%) пациентов.

Мы наблюдали значительное снижение кровотока у пациентов с очаговыми поражениями ствола мозга, если очаг попадал в стандартизированную зону интереса (*рис. 3*).

На *рисунке 4* показан пример диффузного аксонального повреждения с поражением ствола головного мозга. Этот пациент находился в коме в течение 37 дней и остался глубоким инвалидом. Уровень кровотока в очаге повреждения был крайне низким (4.03 мл/100 г/мин).

Максимальные значения CBF получены у пациента со вторичным повреждением ствола головного мозга. На карте кровотока (*рис. 5*) показана диффузная гиперемия в обоих полушариях и стволе головного мозга. За два дня до проведения КТ-перфузии у пациента произошла внезапная остановка сердечной деятельности. Высокие значения CBF объясняются расстройством ауторегуляции (PRx = 0.78) в результате этого эпизода. Пациент умер на четвертый день после травмы в результате декомпенсации сердечной деятельности.

Как меняется кровотоков в стволе мозга у пациентов при восстановлении сознания после комы?

Нам удалось выполнить повторную КТ-перфузию у 14 (18.4%) пациентов после выхода из комы. Значе-

ния СВФ, полученные при повторной КТ-перфузии, были несколько ниже по сравнению с первым исследованием, однако статистически значимой разницы выявлено не было.

Заключение

В настоящее время изучение фундаментальных механизмов травмы головного мозга, в том числе патофизиологии бессознательных состояний, невозможно без мультимодальной нейровизуализации. Современные методы нейровизуализации позволяют обнаруживать микроструктурные и патофизиологические изменения в мозге, количественно оценивать состояние тканевой микроциркуляции, от которой зависит функциональная сохранность мозга.

У пациентов с ЧМТ могут наблюдаться расстройства кровотока в стволе головного мозга. Направленность изменений кровотока зависит от сохранности ауторегуляции мозгового кровообращения (тенденция к гиперемии при срыве ауторегуляции) и наличия повреждений ствола головного мозга (тенденция к снижению кровотока). Наибольшая вариабельность значений кровотока в стволе мозга наблюдается у больных с тяжелой ЧМТ и неблагоприятными исходами. Дальнейшие исследования диапазона и клинически значимых изменений кровотока в стволе мозга важны для улучшения представлений о патогенезе ЧМТ и оптимизации показаний к специальным лечебным мерам, в том числе хирургическим.

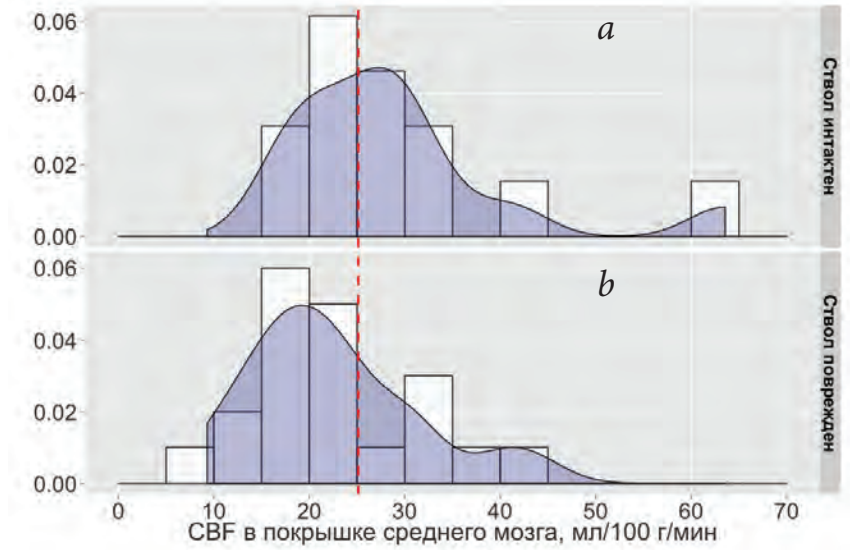


Рис. 3. Распределение CBF в стволе головного мозга в зависимости от наличия (а) и отсутствия (б) его очаговых повреждений (верификация у 46 пациентов с помощью МРТ).

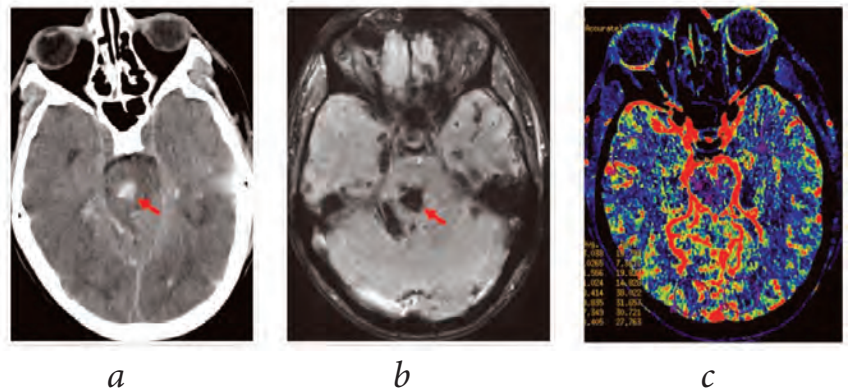


Рис. 4. Пример диффузного аксонального повреждения с первичным геморрагическим очагом в стволе головного мозга: компьютерная томография (а); МРТ (режим SWAN) (б); карта CBF (с). Значение CBF в зоне геморрагического очага в стволе – 4.0 мл/100 г/мин.

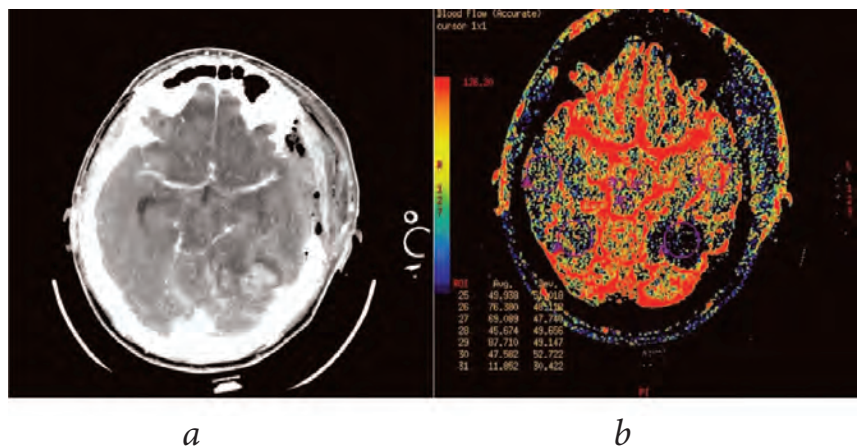


Рис. 5. Пример вторичного повреждения ствола мозга на фоне декомпенсации механизмов ауторегуляции: КТ-ангиография (а) и карта CBF (б). Повышение интенсивности кровотока CBF в среднем мозге – до 76.38 мл/100 г/мин.

Литература

1. S.S. Kety, C.F. Schmidt
J. Clin. Invest., 1948, 27(4), 476. DOI: 10.1172/JCI101994.
2. N. Zakharova, V. Kornienko, A. Potapov, I. Pronin
Neuroimaging of Traumatic Brain Injury, Springer International Publishing Switzerland, 2014, 159 pp. DOI: 10.1007/978-3-319-04355-5.
3. D.B. Davalos, T.L. Bennett
Appl. Neuropsychol., 2002, 9(2), 92. DOI: 10.1207/S15324826AN0902_4.
4. J.A. Detre, H. Rao, D.J.J. Wang, Y.F. Chen, Z. Wang
JMRI, 2012, 35(5), 1026. DOI: 10.1002/jmri.23581.
5. T.R. Harrington, K. Manwaring, J. Hodak
In *Intracranial Pressure VI: Proc. of the Sixth Int. Symp. on Intracranial Pressure (Glasgow, Scotland, June 9–13, 1985)*, Eds J.D. Miller, G.M. Teasdale, J.O. Rowan, S.L. Galbraith, A.D. Mendelow, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag Publ., 1986, pp. 680–686.
6. А.А. Потапов, Н.Е. Захарова, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, Е.В. Александрова, О.С. Зайцев, Л.Б. Лихтерман, А.Г. Гаврилов, Г.В. Данилов, А.В. Ошоров, А.А. Сычев, А.А. Полуван
Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко, 2014, 78, №1, 4.
7. Л.Ю. Глазман, А.А. Потапов, Д. Томас
Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко, 1988, №4, 35.
8. О.А. Максакова
Автореф. дисс. канд. мед. наук, НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, 1978, 26 с.
9. А.В. Ошоров, И.А. Савин, А.С. Горячев, К.А. Попугаев, А.А. Полуван, А.А. Сычев, А.Г. Гаврилов, А.Д. Кравчук, Н.Е. Захарова, Г.В. Данилов, А.А. Потапов
Анестезиология и реаниматология, 2013, №4, 44.
10. А.А. Потапов, А.Н. Коновалов, В.Н. Корниенко, А.Д. Кравчук, Л.Б. Лихтерман, И.Н. Пронин, Н.Е. Захарова, Е.В. Александрова, А.Г. Гаврилов, С.А. Горяинов, Г.В. Данилов
Вестник Российской Академии Наук, 2015, 85(4), 299.
11. И.Н. Пронин, Л.М. Фадеева, Н.Е. Захарова, М.Б. Долгушин, В.Н. Корниенко
Медицинская визуализация, 2007, №3, 8.
12. А.Р. Шахнович, Л.С. Милованова
В *Нейрохирургическая патология сосудов головного мозга*, под ред. А.Н. Коновалова, А.П. Ромоданова, Ю.М. Филатова, Ф.М. Лясса, Н.Я. Васина, Москва, Институт нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, 1974, с. 9–17.
13. Н.Е. Захарова, В.Н. Корниенко, А.А. Потапов, И.Н. Пронин
Нейровизуализация структурных и гемодинамических нарушений при травме мозга, Москва, Изд. ИП «Т.А. Алексеева», 2013, 156 с.
14. Н.Е. Захарова, А.А. Потапов, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, О.С. Зайцев, А.Г. Гаврилов, А.Д. Кравчук, А.В. Ошоров, А.А. Сычев, Е.В. Александрова, Л.М. Фадеева, С.В. Такуш, А.А. Полуван
Лучевая диагностика и терапия, 2012, 3(3), 79.
15. А.А. Потапов, Н.Е. Захарова, И.Н. Пронин, В.Н. Корниенко, А.Г. Гаврилов, А.Д. Кравчук, А.В. Ошоров, А.А. Сычев, О.С. Зайцев, Л.М. Фадеева, С.В. Такуш
Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко, 2011, 75, №3, 3.
16. P. Kaloustian, C. Robertson, S.P. Gopinath, M. Stippler, C.C. King, C. Qualls, H. Yonas, E.M. Nemoto
J. Neurotrauma, 2012, 29(5), 727. DOI: 10.1089/neu.2011.2147.
17. J.F. Soustiel, E. Mahamid, D. Goldsher, M. Zaaroor
Neuroradiology, 2008, 50(2), 189. DOI: 10.1007/s00234-007-0337-7.
18. M. Wintermark, J.-P. Thiran, P. Maeder, P. Schnyder, R. Meuli
AJNR, 2001, 22(5), 905.
19. M. Wintermark, P. Maeder, J.-P. Thiran, P. Schnyder, R. Meuli
Eur. Radiology, 2001, 11(7), 1220. DOI: 10.1007/s003300000707.
20. M. Wintermark, G. van Melle, P. Schnyder, J.-P. Revelly, F. Porchet, L. Regli, R. Meuli, P. Maeder, R. Chioléro
Radiology, 2004, 232(1), 211. DOI: 10.1148/radiol.2321030824.
21. N. Zakharova, A. Potapov, V. Kornienko, I. Pronin, A. Gavrillov, A. Kravchuk, E. Alexandrova, G. Danilov, A. Oshorov, A. Sychev
In *Proc. 15th WFNS World Congress of Neurosurgery, (8–13 September 2013, Republic Of Korea, Seoul)*, Abstract FA1154.
22. L. Axel
Radiology, 1980, 137(3), 679. DOI: 10.1148/radiology.137.3.7003648.
23. H. Segawa
Neurosurgical Review, 1985, 8(1), 27. DOI: 10.1007/BF01744875.
24. D.W. Marion, J. Darby, H. Yonas
J. Neurosurg., 1991, 74(3), 407. DOI: 10.3171/jns.1991.74.3.0407.
25. G.J. Bouma, J.P. Muizelaar, W.A. Stringer, S.C. Choi, P. Fatouros, H.F. Young
J. Neurosurgery, 1992, 77(3), 360. DOI: 10.3171/jns.1992.77.3.0360.
26. A.M. Ritter, J.P. Muizelaar, T.M.S. Barnes, S. Choi, P. Fatouros, J. Ward, M.R. Bullock
Neurosurgery, 1999, 44(5), 941.
27. Г.В. Данилов, Н.Е. Захарова, А.А. Потапов, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, А.Г. Гаврилов, Е.В. Александрова, А.В. Ошоров, А.А. Сычев, А.А. Полуван, И.В. Мацковский
В Сб. мат. IV Междунар. конф. «Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход» (Санкт-Петербург, 03–04 октября, 2014), Санкт-Петербург, Изд. «Человек и его здоровье», 2014, с. 27–28.
28. V.N. Kornienko, I.N. Pronin
Diagnostic Neuroradiology, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009, 1288 pp. DOI: 10.1007/978-3-540-75653-8.
29. N. Zakharova, A. Potapov, I.N. Pronin, L.M. Fadeeva, D. Gunba, V.N. Kornienko
Neuroradiology, 2006, 48(Suppl. 2), 164. DOI: 10.1007/s00234-006-0139-3.
30. M. Wintermark, P. Maeder, F.R. Verdun, J.-P. Thiran, J.-F. Valley, P. Schnyder, R. Meuli
AJNR, 2000, 21(10), 1881.
31. А.А. Потапов, В.В. Крылов, Л.Б. Лихтерман, С.В. Царенко, А.Г. Гаврилов, С.С. Петриков
Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко, 2006, №1, 3.
32. M. Czosnyka, P. Smielewski, P. Kirkpatrick, R.J. Laing, D. Menon, J.D. Pickard
Neurosurgery, 1997, 41(1), 11.
33. G. Teasdale, B. Jennett
Lancet, 1974, 304(7872), 81. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
34. B. Jennett, M. Bond
Lancet, 1975, 305(7905), 480. DOI: 10.1016/S0140-6736(75)92830-5.

References

1. S.S. Kety, C.F. Schmidt
J. Clin. Invest., 1948, 27(4), 476. DOI: 10.1172/JCI101994.
2. N. Zakharova, V. Kornienko, A. Potapov, I. Pronin
Neuroimaging of Traumatic Brain Injury, Springer International Publishing Switzerland, 2014, 159 pp. DOI: 10.1007/978-3-319-04355-5.
3. D.B. Davalos, T.L. Bennett
Appl. Neuropsychol., 2002, 9(2), 92. DOI: 10.1207/S15324826AN0902_4.
4. J.A. Detre, H. Rao, D.J.J. Wang, Y.F. Chen, Z. Wang
JMRI, 2012, 35(5), 1026. DOI: 10.1002/jmri.23581.
5. T.R. Harrington, K. Manwaring, J. Hodak
In *Intracranial Pressure VI: Proc. of the Sixth Int. Symp. on Intracranial Pressure (Glasgow, Scotland, June 9–13, 1985)*, Eds J.D. Miller, G.M. Teasdale, J.O. Rowan, S.L. Galbraith, A.D. Mendelow, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag Publ., 1986, pp. 680–686.
6. A.A. Potapov, N.E. Zakharova, V.N. Kornienko, I.N. Pronin, E.V. Aleksandrova, O.S. Zaitsev, L.B. Likhтерman, A.G. Gavrillov, G.V. Danilov, A.V. Oshorov, A.A. Sychev, A.A. Polupan
J. "Problems of Neurosurgery" named after N.N. Burdenko [Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" imeni N.N. Burdenko], 2014, №1, 4. (in Russian).
7. L.Y. Glazman, A.A. Potapov, J. Thomas
J. "Problems of Neurosurgery" named after N.N. Burdenko [Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" imeni N.N. Burdenko], 1988, №4, 35. (in Russian).
8. O.A. Maksakova
Abstr. PhD Thesis in Medical Sciences [Abst. Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences], Burdenko Neurosurgery Research Institute, RF, Moscow, 1978, 26 pp. (in Russian).
9. A.V. Oshorov, I.A. Savin, A.S. Goryachev, K.A. Popugaev, A.A. Polupan, A.A. Sychev, A.G. Gavrillov, A.D. Kravchuk, N.E. Zakharova, G.V. Danilov, A.A. Potapov
J. Anaesthesiology and Reanimatology [Anesteziologiya i Reanimatologiya], 2013, №4, 44. (in Russian).
10. A.A. Potapov, A.N. Kononov, V.N. Kornienko, A.D. Kravchuk, L.B. Likhтерman, I.N. Pronin, N.E. Zakharova, E.V. Aleksandrova, A.G. Gavrillov, S.A. Goryainov, G.V. Danilov
Herald of the Russian Academy of Sciences [Vestnik Rossiyskoy Akademii Nauk], 2015, 85(2), 112. DOI: 10.1134/S1019331615020124.
11. I.N. Pronin, L.M. Fadeeva, N.E. Zaharova, M.B. Dolgushin, V.N. Kornienko
J. Medical Visualization [Meditsinskaya vizualizatsiya], 2007, №3, 8. (in Russian).
12. A.R. Shakhnovich, L.S. Milovanova
In *Neurosurgical pathology of cerebral blood vessels [Neyrokhirurgicheskaya patologiya sosudov golovnoy mozga]*, Eds A.N. Kononov, A.P. Romodanov, Yu.M. Filatov, F.M. Lyass, N.Ya. Vasin, RF, Moscow, Burdenko Neurosurgery Research Institute Publ., 1974, pp. 9–17. (in Russian).
13. N.E. Zakharova, V.N. Kornienko, A.A. Potapov, I.N. Pronin
Neuroimaging of structural and haemodynamic disorders at traumatic brain injury [Neyrovizualizatsiya strukturnykh i gemodinamicheskikh narusheniy pri travme mozga], RF, Moscow, T.A. Alekseeva Publ., 2013, 156 pp. (in Russian).
14. N.E. Zakharova, A.A. Potapov, V.N. Kornienko, I.N. Pronin, O.S. Zaitsev, A.G. Gavrillov, A.D. Kravchuk, A.V. Oshorov, A.A. Sychev, E.V. Alexandrova, L.M. Fadeeva, S.V. Takush, A.A. Polupan
J. Diagnostic Radiol. Radiother. [Luchevaya diagnostika i terapiya], 2012, 3(3), 79. (in Russian).
15. A.A. Potapov, N.E. Zakharova, I.N. Pronin, V.N. Kornienko, A.G. Gavrillov, A.D. Kravchuk, A.V. Oshorov, A.A. Sychev, O.S. Zaitsev, L.M. Fadeeva, S.V. Takush
J. "Problems of Neurosurgery" named after N.N. Burdenko [Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" imeni N.N. Burdenko], 2011, №3, 3. (in Russian).
16. P. Kaloostian, C. Robertson, S.P. Gopinath, M. Stippler, C.C. King, C. Qualls, H. Yonas, E.M. Nemoto
J. Neurotrauma, 2012, 29(5), 727. DOI: 10.1089/neu.2011.2147.
17. J.F. Soustiel, E. Mahamid, D. Goldsher, M. Zaaroor
Neuroradiology, 2008, 50(2), 189. DOI: 10.1007/s00234-007-0337-7.
18. M. Wintermark, J.-P. Thiran, P. Maeder, P. Schnyder, R. Meuli
AJNR, 2001, 22(5), 905.
19. M. Wintermark, P. Maeder, J.-P. Thiran, P. Schnyder, R. Meuli
Eur. Radiology, 2001, 11(7), 1220. DOI: 10.1007/s00330000707.
20. M. Wintermark, G. van Melle, P. Schnyder, J.-P. Revelly, F. Porchet, L. Regli, R. Meuli, P. Maeder, R. Chioldero
Radiology, 2004, 232(1), 211. DOI: 10.1148/radiol.2321030824.
21. N. Zakharova, A. Potapov, V. Kornienko, I. Pronin, A. Gavrillov, A. Kravchuk, E. Alexandrova, G. Danilov, A. Oshorov, A. Sychev
In *Proc. 15th WFNS World Congress of Neurosurgery, (8–13 September, 2013, Republic Of Korea, Seoul)*, Abstract FA1154.
22. L. Axel
Radiology, 1980, 137(3), 679. DOI: 10.1148/radiology.137.3.7003648.
23. H. Segawa
Neurosurgical Review, 1985, 8(1), 27. DOI: 10.1007/BF01744875.
24. D.W. Marion, J. Darby, H. Yonas
J. Neurosurg., 1991, 74(3), 407. DOI: 10.3171/jns.1991.74.3.0407.
25. G.J. Bouma, J.P. Muizelaar, W.A. Stringer, S.C. Choi, P. Fatouros, H.F. Young
J. Neurosurgery, 1992, 77(3), 360. DOI: 10.3171/jns.1992.77.3.0360.
26. A.M. Ritter, J.P. Muizelaar, T.M.S. Barnes, S. Choi, P. Fatouros, J. Ward, M.R. Bullock
Neurosurgery, 1999, 44(5), 941.
27. G.V. Danilov, N.E. Zakharova, A.A. Potapov, V.N. Kornienko, I.N. Pronin, A.G. Gavrillov, E.V. Alexandrova, A.V. Oshorov, A.A. Sychev, A.A. Polupan, I.V. Matskovski
In *Proc. IV Int. Conf. «Mental Recovery After Traumatic Brain Injury: A Multidisciplinary Approach»*, (RF, Saint-Petersburg, October 3–4, 2014), RF, Saint-Petersburg, «Chelovek i ego zdorove» Publ., 2014, pp. 28–29.
28. V.N. Kornienko, I.N. Pronin
Diagnostic Neuroradiology, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009, 1288 pp. DOI: 10.1007/978-3-540-75653-8.
29. N. Zakharova, A. Potapov, I.N. Pronin, L.M. Fadeeva, D. Gunba, V.N. Kornienko
Neuroradiology, 2006, 48(Suppl. 2), 164. DOI: 10.1007/s00234-006-0139-3.
30. M. Wintermark, P. Maeder, F.R. Verdun, J.-P. Thiran, J.-F. Valley, P. Schnyder, R. Meuli
AJNR, 2000, 21(10), 1881.
31. A.A. Potapov, V.V. Krylov, L.B. Likhтерman, S.V. Tsarenko, A.G. Gavrillov, S.S., Petrikov
J. «Problems of Neurosurgery» named after N.N. Burdenko [Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" imeni N.N. Burdenko], 2006, №1, 3. (in Russian).
32. M. Czosnyka, P. Smielewski, P. Kirkpatrick, R.J. Laing, D. Menon, J.D. Pickard
Neurosurgery, 1997, 41(1), 11.
33. G. Teasdale, B. Jennett
Lancet, 1974, 304(7872), 81. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
34. B. Jennett, M. Bond
Lancet, 1975, 305(7905), 480. DOI: 10.1016/S0140-6736(75)92830-5.

Активность симпато-адреналовой системы в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы: значение нейроанатомических факторов *

Е.В. Александрова, А.С. Тоноян, А.А. Сычев, К.К. Крюкова

В данной статье изложены результаты изучения взаимосвязи локализации повреждения мозга (ствола, подкорковых структур, лобных долей) с активностью двух звеньев симпато-адреналовой системы в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), оцененной по соотношениям уровней норадреналина/адреналина и норадреналина/дофамина в плазме крови.

Обследовано 34 пациента с тяжелой ЧМТ, всем пациентам проведена магнитно-резонансная томография и определены уровни катехоламинов в первые–третьи сутки после травмы. У пациентов без структурных повреждений ствола головного мозга отмечалась гиперактивация центрального (норадреналинового) звена симпатической системы, тогда как при наличии стволового повреждения гиперактивация этих систем не наблюдалась. При повреждении двух основных центральных регуляторных структур симпатической нервной системы (лобных долей и ствола головного мозга) ответ на травму протекал преимущественно по периферическому типу с повышением уровня адреналина и снижением коэффициента норадреналин/адреналин. Таким образом, для активации центрального звена симпатической системы, вероятно, необходима сохранность стволовых структур.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, симпатическая система, норадреналин, дофамин, адреналин, ствол, лобные доли.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты №№ 13-04-120-61 и 16-04-01472).

Введение

В настоящее время значительно улучшились показатели выживаемости среди пациентов с диагнозом «тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ)», что связано с оптимизацией качества оказания нейрохирургической и нейрореанимационной помощи. Однако несмотря на высокий уровень современной высокотехнологичной медицины по-прежнему остро стоит вопрос дальнейшего ведения таких пациентов, поскольку параллельно со снижением летальности среди пациентов с тяжелой ЧМТ увеличивается число пациентов, длительное время остающихся в бессоз-

нательном состоянии, продолжительность которого отрицательно коррелирует с дальнейшим восстановлением функциональной активности таких больных. Таким образом, проблема сокращения длительности пребывания в бессознательном состоянии пациентов с тяжелой ЧМТ с каждым днем становится все более значимой [1].

В ряде работ доказано наличие выраженной дисфункции различных нейромедиаторных систем мозга при ЧМТ [2–5]. Показано, что острый период травмы сопровождается гиперактивацией нейротрансмиттерных систем. Избыточное количество нейромедиаторов постепенно снижается в течение первых недель после травмы [6, 7], однако точные временные рамки этого процесса не определены.

Известно, что существует два основных источника катехоламинов (КА) в крови – симпатическая и адрено-медулярная системы. При этом норадреналин (НА) выделяется преимущественно центральной, а адреналин (АН) – периферической симпатической системой. Поэтому соотношение уровней норадреналина и адреналина (НА/АН) позволяет судить о преимущественной активации той или иной системы. При повышении коэффициента НА/АН (более 5) отмечается гиперак-



**АЛЕКСАНДРОВА
Евгения Владимировна**
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



**ТОНОЯН
Арам Сергеевич**
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



**СЫЧЕВ
Александр Анатольевич**
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



**КРЮКОВА
Ксения Константиновна**
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

тивация центрального или истощение периферического звена симпатической системы, а при его снижении (менее 2) – наоборот, гиперактивация периферического или истощение центрального звена. В данной статье будут рассмотрены соотношения уровней НА/АН и НА/дофамин (ДА) в остром периоде у пациентов с тяжелой ЧМТ в зависимости от повреждения ключевых регуляторных структур мозга: ствола, базальных ядер, таламуса и лобных долей мозга.

Цель данного исследования – изучение взаимосвязи локализации повреждения мозга (ствола, подкорковых структур, лобных долей) по данным методов нейровизуализации с активностью симпато-адреналовой системы в остром периоде тяжелой ЧМТ; активность оценивали по соотношениям уровней норадреналина/адреналина и норадреналина/дофамина в плазме крови.

Материалы и методы

Было обследовано 34 пациента (9 женщин и 25 мужчин) с тяжелой ЧМТ в возрасте 31.8 ± 13.8 лет. Всем пациентам было проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в режимах T1, T2, FLAIR, T2*, SWAN [8,9] и определены уровни КА в остром периоде ЧМТ (1–3 сутки).

Оценку тяжести ЧМТ осуществляли в соответствии с принятыми критериями [10]. Для оценки глубины комы использовали шкалу комы Глазго (ШКГ) [11] и классификацию нарушений сознания А.Н. Коновалова (1982): умеренная кома (кома I, 6–7 баллов), глубокая кома (кома II, 4–5 баллов), терминальная кома (кома III, 3 балла).

Среди данных нейромониторинга, проводившегося всем пациентам с тяжелой ЧМТ, поступавшим в Институт нейрохирургии в остром периоде в отделение реанимации, при анализе принимали во внимание длительность и степень внутричерепной гипертензии, нарушения гемодинамики, гипертермию.

Концентрации катехоламинов (НА, ДА, АН) и аминокислот (глутамата, аспартата) в плазме крови, взятой из периферической вены у всех пациентов, и ликворе (у части пациентов) были измерены методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором (для КА).

Согласно требованиям к взятию анализов крови на КА венозную кровь объемом около 4 мл отбирали у пациента в положении лежа в охлажденную льдом пробирку с гепарином, охлаждение льдом проводили от момента взятия крови до начала центрифугирования, которое осуществляли в течение 20 мин при 4 °С и 2500 об/мин.

Обработку данных проводили в пакете программ Statistica 6.0. и 8.0. (StatSoft, США). Во всех случаях

для статистической оценки были использованы непараметрические критерии: для анализа качественных признаков – критерий Фишера (F), для сравнения двух зависимых наблюдений – критерий Уилкоксона (z), двух независимых наблюдений – критерий Манна–Уитни (U). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Влияние повреждения ствола головного мозга на соотношения уровней катехоламинов плазмы крови

Повреждение ствола головного мозга было отмечено у 26 пострадавших (двустороннее – у 17 из них (65.4%)), повреждение только на уровне среднего мозга – у половины из них.

Был проведен сравнительный анализ соотношений уровней КА в двух группах пациентов: с повреждением (26 человек) и без повреждения (8 человек) ствола. У пациентов с отсутствием повреждения ствола отмечалось статистически незначимое повышение коэффициента НА/АН ($p = 0.15$). Уровни адреналина не различались между двумя обследованными группами, а уровень НА был выше у пациентов с интактным (неповрежденным) стволом ($p = 0.07$) (табл. 1).

Таким образом, у пациентов с интактным стволом в остром периоде травмы отмечалась гиперактивация центрального звена симпатической системы с повышением уровня НА на фоне нормальной активности дофаминергической системы. У пациентов с повреждением ствола отсутствовал ответ на травму в виде гиперактивации симпатической системы в остром периоде травмы.

Соотношение катехоламинов при повреждении различных отделов ствола головного мозга

Сравнительный анализ соотношений КА проводили в группах пациентов с повреждением различных

отделов ствола: среднего мозга (13 человек в возрасте 29.1 ± 12.6 лет), моста (13 человек в возрасте 32.6 ± 15.5 лет) и интактным стволом (8 человек в возрасте 34.8 ± 13.8 лет). Следует отметить, что у всех пациентов с повреждением моста, кроме одного, выявлялись очаги в среднем мозге: у трех человек они были односторонними, у девяти (69.2%) – двусторонними. В группе пациентов с повреждением среднего мозга двусторонние очаги отмечены у 7 человек (58.3%).

Наименьшее значение коэффициента НА/АН выявлено у пациентов с повреждением среднего мозга. Однако его значение не различалось у пациентов с повреждением среднего мозга и моста. У пациентов с отсутствием повреждения ствола отмечалось более высокое соотношение НА/АН, чем у пациентов с повреждением среднего мозга ($p = 0.08$). Соотношение НА/ДА находилось у нижней границы нормы, но не различалось в обследованных группах пациентов. Уровни адреналина и дофамина были одинаковы у трех обследованных групп, а уровень НА был несколько выше у пациентов с интактным стволом ($p = 0.08$) (табл. 2).

Таким образом, у пациентов с повреждением ствола не происходило повышения активности центрального звена симпатической и дофаминергической систем в острейшем периоде травмы. Уровень повреждения ствола не оказывал выраженного влияния на изменение активности этих систем в обследованной группе пациентов.

Соотношение катехоламинов при дву- и односторонних повреждениях ствола головного мозга

Обследованы две группы пациентов: с двусторонними повреждениями (17 человек в возрасте 32.1 ± 16.1 лет) и односторонним повреждением ствола головного мозга (9 человек в возрасте 30.0 ± 8.5 лет). Значимых отличий в уровнях КА в крови и их соотношении

Таблица 1. Уровни катехоламинов и соотношения НА/АН и НА/ДА в остром периоде (1–3 сутки) у пациентов с тяжелой ЧМТ в зависимости от наличия повреждения ствола головного мозга

Повреждение ствола	Катехоламин, пг/мл				
	НА (N = 95-446)	АН (N = 10-67)	ДА (N > 20)	НА/АН (N = 2-5)	НА/ДА (N > 4)
Есть	221 (172-292)*	79 (42-100)	47 (27-174)	3.2 (1.6-6.0)	4.7 (1.2-11.3)
Нет	535 (245-580)	74 (61-119)	66 (38-167)	6.0 (4.1-6.5)	5.7 (2.2-9.8)
<i>p</i>	0.07	0.68	0.63	0.15	0.98

Примечание. Здесь и далее во всех таблицах N обозначает нормальные значения; * – в скобках указаны значения медианы (25–75 перцентили).

Таблица 2. Уровни катехоламинов и соотношения НА/АН и НА/ДА у пациентов с тяжелой ЧМТ в остром периоде (1–2 сутки) травмы в зависимости от наличия повреждения различных отделов ствола головного мозга

Повреждение ствола, в том числе:	Катехоламин, пг/мл				
	НА (N = 95-446)	АН (N = 10-67)	ДА (N > 20)	НА/АН (N = 2-5)	НА/ДА (N > 4)
среднего мозга	202* (122-247)	74 (63-100)	50 (30-111)	2.1* (1.6-6.0)	5.0 (1.0-9.8)
моста	222 (175-338)	65 (32-91)	42 (21-174)	3.9 (2.6-6.0)	4.4 (1.5-15.9)
Интактный ствол	535* (245-580)	74 (61-119)	66 (38-167)	6.0* (4.1-6.5)	5.7 (2.2-9.8)
<i>p</i>	0.08	>0.05	>0.05	0.08	>0.05

* – группы, для которых указано *p*.

Таблица 3. Уровни катехоламинов и соотношения НА/АН и НА/ДА в остром периоде (1–3 сутки) тяжелой ЧМТ в зависимости от распространенности повреждения ствола головного мозга

Повреждение ствола	Катехоламин, пг/мл				
	НА (N = 95-446)	АН (N = 10-67)	ДА (N > 20)	НА/АН (N = 2-5)	НА/ДА (N > 4)
Двустороннее	193 (140-259)	67 (32-92)	52 (30-193)	2.1 (1.0-6.0)	4.4 (0.7-11.3)
Одностороннее	228 (195-424)	71 (58-97)	37 (25-111)	2.0 (2.0-11.4)	5.6 (3.1-10.5)
<i>p</i>	0.21	0.68	0.51	0.63	0.47

яч между группами выявлено не было (табл. 3).

Таким образом, распространенность повреждения ствола также не оказывала выраженного влияния на изменение активности симпатической системы в обследованной группе пациентов.

Дополнительно было проведено сравнительное исследование соотношения уровней КА у пациен-

тов с повреждением ствола только на уровне среднего мозга (14 человек). Группы сравнения составили пациенты с двусторонним (7 человек в возрасте 30.7 ± 15.6 лет) и односторонним (5 человек в возрасте 29.2 ± 8.5 лет) повреждением среднего мозга.

У пациентов с двусторонним и односторонним повреждениями среднего мозга не отмечено различий в уровнях НА и АН и их соотношениях. Значения коэффициентов НА/АН находились в пределах нормы (на нижней ее границе). У пациентов с двусторонним повреждением ствола на уровне среднего мозга выявлена тенденция к большему повышению уровня ДА в крови и выраженное снижение коэффициента НА/ДА до 1 (при норме более 4) (табл. 4).

Таким образом, двустороннее повреждение среднего мозга не оказывает значимого влияния на активность симпато-адреналовой системы в остром периоде травмы (1–3 сутки), но ассоциировано с повышением активности дофаминергической системы.

С учетом того, что в среднем мозге расположены основные ядра дофаминергической системы мозга (черная субстанция и вентральное ядро покрышки), была

проведена дополнительная оценка пациентов с повреждением ствола (26 человек). Оказалось, что у 20 пациентов (76.9%) на МРТ присутствовало повреждение дофаминергических ядер – черной субстанции и/или вентромедиальной части покрышки среднего мозга (области расположения вентрального ядра покрышки). При этом у 12 из них повреждения носили двусторонний характер. Далее был проведен сравнительный анализ пациентов трех групп: 1) без повреждения ядер дофаминергической системы (6 человек); 2) с односторонним повреждением (8 человек); 3) с двусторонним повреждением указанных ядер (12 человек).

Проведенный анализ показал, что у пациентов с повреждением дофаминергических ядер среднего мозга отмечались значимо более низкие уровни ДА в крови и более высокие значения коэффициента НА/ДА в остром периоде травмы по сравнению с уровнями ДА у пациентов без повреждения последних ($p = 0.02$) (табл. 5). Отмечена тенденция к более низкому содержанию ДА в крови и повышению коэффициента НА/ДА с увеличением выраженности повреждения дофаминергических ядер среднего мозга. Интересно, что у пациентов с односторонним повреждением дофаминергических ядер наблюдались наиболее высокие уровни адреналина и низкое соотношение НА/АН, что может свидетельствовать о гиперактивации адрено-медуллярного (периферического) звена симпатической системы (табл. 5).

Влияние сочетанного повреждения лобных долей и ствола головного мозга на соотношения уровней катехоламинов плазмы крови

Анализ ранговых корреляций показал наличие корреляции между степенью повреждения лобных долей и значениями коэффициента НА/АН ($r = -0.38, p = 0.02$), НА/ДА ($r = -0.26, p = 0.12$) в остром периоде травмы (1–3 сутки). Степень по-

Таблица 4. Уровни катехоламинов и соотношения НА/АН и НА/ДА в остром периоде (1–3 сутки) тяжелой ЧМТ в зависимости от распространенности повреждения среднего мозга

Повреждение ствола	Катехоламин, пг/мл				
	НА (N = 95–446)	АН (N = 10–67)	ДА (N > 20)	НА/АН (N = 2–5)	НА/ДА (N > 4)
Двустороннее	191 (68–247)	67 (37–92)	111 (50–471)	2.1 (1.0–6.0)	6.7 (4.6–10.1)
Одностороннее	202 (188–494)	94 (65–100)	30 (27–45)	2.0 (2.0–11.4)	1.0 (0.2–5.9)
<i>p</i>	0.34	0.34	0.09	0.64	0.08

Таблица 5. Уровни катехоламинов и соотношения НА/АН и НА/ДА в остром (1–3 сутки) периоде тяжелой ЧМТ в зависимости от наличия и распространенности повреждения дофаминергических ядер среднего мозга

Повреждение ствола	Катехоламин, пг/мл				
	НА (N = 95–446)	АН (N = 10–67)	ДА (N > 20)	НА/АН (N = 2–5)	НА/ДА (N > 4)
Нет	197 (115–222)	79 (58–92)	171 (111–223)	2.6 (2.0–3.8)	1.1 (0.6–1.5)
Одностороннее	182 (131–290)	109 (63–177)	44 (33–291)	1.3 (0.9–4.0)	4.3 (1.1–4.9)
Двустороннее	240 (207–403)	64 (32–83)	36 (19–55)	5.5 (2.8–9.8)	10.5 (5.3–16.4)
<i>p</i>	0.85* 0.18**	0.22* 0.03**	0.34* 0.18**	0.28* 0.04**	0.34* 0.03**

* – различия между группой с интактными ядрами дофаминергической системы и группой с односторонним повреждением последней;

** – различия между группами с одно- и двусторонним повреждением дофаминергической системы.

вреждения ствола слабо и незначимо коррелировала со значениями НА/АН ($r = -0.18, p = 0.29$), НА/ДА ($r = -0.11, p = 0.54$). Однако при учете степени сочетанного повреждения ствола и лобных долей корреляция с коэффициентом НА/ДА стала более очевидной ($r = -0.23, p = 0.19$), сохранялась (но была несколько менее выраженной) корреляция с коэффициентом НА/АН ($r = -0.30, p = 0.07$). Поэтому был проведен подробный анализ уровней КА и их соотношений у пациентов в зависимости от степени и сочетанности повреждения этих структур мозга.

В анализ были включены 34 пациента, которые составили три группы. В первую группу вошли пациенты, у которых сочетанное повреждение лобных долей и ствола отсутствовало – 13 человек в возрасте 34.3 ± 13.8 лет: у четырех из них (30.8%) отмечалось повреждение ствола, у девяти (69.2%) – повреждение лобных долей. В третью группу вошли пациенты с двусторонними повреждениями лобных долей и ствола – 12 человек в возрасте 31.9 ± 16.9 лет. Оставшиеся пациенты составили вторую группу – 9 человек (средний возраст 28.0 ± 8.9 лет), среди которых у четырех человек (44.4%) отмечено двустороннее повреждение лобных долей и одностороннее повреждение ствола, у пяти (55.6%) – одностороннее повреждение лобных долей и двустороннее повреждение ствола.

Пациенты с двусторонними повреждениями лобных долей и ствола имели самые высокие уровни ДА и АН и самые низкие значения коэффициентов НА/АН и НА/ДА в остром периоде тяжелой ЧМТ. Более низкое соотношение НА/АН у них было обусловлено не только более низким уровнем НА, но и повышением уровня АН. У пациентов без сочетанного повреждения лобных долей и ствола отмечались значительно более высокие уровни НА и повышенное соотношение НА/АН (табл. 6).

Таблица 6. Уровни катехоламинов и соотношения НА/АН и НА/ДА в остром периоде (1–3 сутки) тяжелой ЧМТ в зависимости от наличия и распространенности сочетанного повреждения лобных долей и ствола головного мозга

Повреждение	Катехоламин, пг/мл				
	НА (N = 95-446)	АН (N = 10-67)	ДА (N > 20)	НА/АН (N = 2-5)	НА/ДА (N > 4)
Нет (изолированно лобные доли или ствол) (n = 13)	355 (225–568)	68 (59–100)	57 (38–120)	5.9 (2.3–6.6)	6.71 (2.4–10.1)
Одностороннее (n = 9)	193 (172–233)	65 (42–76)	42 (22–57)	3.1 (1.9-5.9)	4.6 (3.0–16.8)
Двустороннее (n = 12)	206 (129–253)	86 (50–116)	113 (31–307)	2.6 (1.0–5.6)	2.7 (0.5–7.8)
<i>p</i>	0.01* 0.77**	0.85* 0.32**	0.53* 0.15**	0.05* 0.67*	0.16* 0.2**

Примечание. N обозначает границы нормальных значений, n – количество пациентов. Жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия; * – различия между группами пациентов без повреждений и пациентов с односторонним повреждением; ** – различия между группами пациентов с односторонним повреждением и пациентов с двусторонним повреждением.

Таким образом, у пациентов с двусторонними повреждениями лобных долей и ствола выявлена повышенная активность дофаминергической системы и тенденция к повышению активности периферического звена симпатической системы в остром периоде травмы (1–3 сутки). У пациентов без сочетанного повреждения этих структур мозга отмечена повышенная активность центрального звена симпатической системы в первые сутки после травмы.

Обсуждение результатов

Анализ активности центрального (симпатического) или периферического (адрено-медулярного) звена симпатической системы в 1–3 сутки после тяжелой ЧМТ показал ее связь с повреждением ключевых регуляторных структур мозга – ствола, базальных ядер, таламуса и лобных долей мозга. Известно, что острый стресс характеризуется повышением плазматических уровней всех КА, т.е. происходит увеличение активности как симпатической (отвечающей преимущественно выбросом НА), так и адрено-медулярной (ответ которой связан с выбросом АН) систем. При хроническом нескомпенсированном стрессе происходит сдвиг в сторону адрено-медулярного звена с повышением уровня АН и снижением коэффициента НА/АН. При хроническом скомпенсированном стрессе повышается актив-

ность симпатического звена с повышением уровня НА и увеличением коэффициента НА/АН [12].

У пациентов с интактным стволом в первые–третьи сутки после травмы отмечалась гиперактивация центрального (норадренинового) звена симпатической системы на фоне нормальной активности дофаминергической системы. В группе пациентов с повреждением ствола в целом гиперактивации норадренергической и дофаминергической систем не отмечалось. При сочетанном повреждении обеих лобных долей и ствола выявлена повышенная активность дофаминергической системы и тенденция к повышению активности периферического (адренинового) звена симпатической системы. При отсутствии сочетанного повреждения этих структур мозга отмечена повышенная активность центрального звена симпатической системы. Таким образом, для активации центрального звена симпатической системы, вероятно, необходима сохранность стволовых структур. При повреждении двух основных центральных регуляторных структур симпатической нервной системы (лобных долей и ствола головного мозга) ответ на ЧМТ протекает преимущественно по периферическому типу с повышением уровня АН и снижением коэффициента НА/АН. Известно, что регуляция центрального звена симпатической системы осуществляется посредством взаимодействия лобных долей с норадренергическим центром моста (А5- и А6-ядра). Периферическое звено симпатической системы также имеет свой центральный регуляторный центр, расположенный в продолговатом мозге (адренергические С1-ядра) и находящийся под ингибиторным контролем голубого пятна (*locus coeruleus*, LC) [13; 14]. Можно предположить, что такое расположение регуляторного центра обуславливает его большую сохранность при травме ввиду более редкого первичного повреждения продолговатого мозга или его несовместимости с жизнью. Поэтому у выживших пациентов с повреждениями ствола более вероятны повреждения центрального звена, и, следовательно, протекание ответа на травму через активацию периферического звена симпатической системы, как и было отмечено в обследованной выборке пациентов. Подобные изменения были выявлены в работе М.В. Пясецкой (1986) [2], где при исследовании КА в моче у пациентов с ЧМТ было показано, что повреждение срединно-стволовых структур головного мозга сопровождается выраженной, но кратковременной реакцией активации симпатической системы с последующим быстрым истощением (в течение первых двух суток). При этом активация симпатической системы также происходила, главным образом, за счет периферическо-

го звена с выраженным повышением экскреции АН. Для корково-полушарных повреждений была характерна сбалансированная активация всех звеньев симпато-адреналовой системы, которая не истощалась и сохранялась до 2–3 недель. Полушарно-подкорковые повреждения характеризовались выраженной и длительной (до одной недели) активацией всех звеньев симпато-адреналовой системы, однако более длительная активация отмечалась со стороны центрального звена [2].

Полученные в настоящей работе данные представляют интерес с точки зрения нейрогуморальных механизмов регуляции, поскольку разные пути активации симпатической системы запускают различные патогенетические механизмы (нейроиммунные и гормональные) ответа и могут оказывать разное влияние на течение и исход ЧМТ, что требует дальнейшего более подробного изучения. Так, активация периферического звена чаще ассоциирована с повышением уровней серотонина, кортизола, адренокортикотропного, соматотропного гормонов, эстрогенов и повышением Th2-гуморального иммунитета, тогда как активация центрального звена связана с повышением уровней пролактина, гонадотропного рилизинг-фактора, лютеинизирующего, фолликулолизирующего гормонов, андрогенов и Th1-клеточного иммунитета [12].

У пациентов с повреждением среднего мозга в области дофаминергических ядер (черной субстанции и вентролатеральной области покрышки) отмечались значительно более низкие уровни ДА в крови и более высокие значения коэффициента НА/ДА в 1–3 сутки после травмы по сравнению с уровнями ДА у пациентов с повреждением ствола не в области дофаминергических ядер. Наблюдалась тенденция к более низкому содержанию ДА в крови и повышению коэффициента НА/ДА с увеличением выраженности повреждения

дофаминергических ядер среднего мозга. Учитывая это, можно предположить, что полученное снижение уровня ДА в первые трое суток после травмы отражает в целом снижение дофаминергической трансмиссии в мозге в условиях повреждения дофаминергических нейронов ствола и при наличии возможного нарушения гематоэнцефалического барьера. Эти данные могут служить патогенетическим обоснованием назначения таким пациентам дофаминергических препаратов. Показано, что эта терапия оказывается наиболее эффективной для восстановления сознания именно у пациентов с наличием сопутствующих симптомов паркинсонизма, признаков повреждения дофаминергических структур по данным МРТ головного мозга. Кроме того, есть работы, указывающие на снижение уровней свободного ДА в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [15] и моче [16, 17] у пациентов на развернутых стадиях болезни Паркинсона, при которой происходит дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции. На начальных стадиях этого заболевания снижения свободного ДА в плазме крови не отмечается, однако выявляется повышение уровня НА [18], что, вероятно, обусловлено сохранностью компенсаторных механизмов на начальных стадиях заболевания. Показано также, что тяжесть клинических проявлений при нелеченной болезни Паркинсона коррелирует со степенью снижения в ЦСЖ метаболитов ДА – дигидроксифенилуксусной и гомованилиновой кислот [19]. В другом исследовании показано, что снижение уровня ДА в ЦСЖ коррелирует с тяжестью заболевания по шкале Хен–Яра, выраженностью ригидности, акинезии и деменции [20].

Интересно, что у пациентов с односторонним повреждением дофаминергических ядер отмечались наиболее высокие уровни адреналина и низкое соотношение НА/АН, что свидетель-

ствует о гиперактивации адрено-медуллярного (периферического) звена симпатической системы. При отсутствии повреждения дофаминергических ядер наблюдались нормальные соотношения НА/АН, при двустороннем их повреждении – тенденция к активации центрального звена симпатической системы. Таким образом, вероятно, дофаминергическая система оказывает выраженное активирующее или ингибирующее (в зависимости от рецептора и концентрации ДА) влияние на активность ЛС, приводя к изменению его реципрокных взаимодействий с адренергическими нейронами С1. Так, двустороннее повреждение дофаминергических ядер приводит к выраженному снижению концентрации ДА, который будет связываться преимущественно с активирующим D1-рецептором за счет его в 10 раз большего сродства к ДА, чем у D2-рецептора. Стимуляция нейронов ЛС через D1-рецепторы вызовет повышение уровня НА за счет активации центрального звена симпатической системы и уменьшение уровня АН вследствие ингибирования периферического звена, что, возможно, является механизмом преимущественной активации центрального звена симпатической системы при двустороннем повреждении ядер ствола, содержащих ДА. При одностороннем повреждении дофаминергических ядер может происходить компенсаторное повышение синтеза и высвобождения ДА, что приведет к его связыванию с D1- и D2-рецепторами. При связывании компенсаторно повышенного ДА с D2-рецепторами происходит ингибирование нейронов ЛС и растормаживание адренергических нейронов С1, что, возможно, является механизмом преимущественной активации периферического звена симпатической системы при одностороннем повреждении дофаминергических ядер ствола.

Таким образом, в настоящей работе была впервые выявлена зависимость реакции симпато-адреналовой системы от повреждения основных центральных регуляторных структур симпатической системы (ствола и лобных долей) в первые сутки после тяжелой травмы мозга в рамках синдрома ретикуло-фронтального разобщения.

Заключение

Таким образом, в рамках настоящей работы установлено, что активация симпато-адреналовой системы в ответ на травму в острейшем периоде зависит от повреждения определенных структур мозга:

- преимущественная активация периферического (адреналового) звена симпатической системы отмечается при повреждении лобных долей и ствола

головного мозга и сопровождается повышением уровня адреналина, дофамина и снижением коэффициента норадреналин/адреналин;

- наиболее низкие уровни дофамина в крови наблюдаются при двустороннем повреждении среднего мозга в области дофаминергических ядер (черной субстанции и вентролатеральной области покрышки);
- для определения сохранности регуляции функций симпатической системы со стороны лобных

долей и ствола головного мозга желателен мониторинг уровней катехоламинов плазмы крови с вычислением коэффициентов НА/АН и НА/ДА, позволяющими выявить преимущественное звено активации симпатической системы в остром периоде тяжелой ЧМТ и провести специфическую корригирующую терапию.

Литература

1. **Е.В. Александрова, О.С. Зайцев, В.Д. Тенедиева, А.А. Потапов, Н.Е. Захарова, А.Д. Кравчук, А.В. Ошоров, Е.Ю. Соколова, В.А. Шухрай, Ю.В. Воробьев**
Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2011, **111**(3), 58.
2. **М.В. Пясецкая**
Автореф. диссерт. канд. мед. наук, Москва, 1986, 28 с.
3. **Т.К. McIntosh**
Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., 1994, **6**(2), 109.
4. **Т.К. McIntosh, М. Juhler, Т. Wieloch**
J. Neurotrauma, 1998, **15**(10), 731. DOI: 10.1089/neu.1998.15.731.
5. **T.W. Mcallister, L.A. Flashman, M.B. Sparling, A.J. Saykin**
Brain Injury, 2004, **18**(4), 331. DOI: 10.1080/02699050310001617370.
6. **М. Markianos, А. Seretis, S. Kotsou, I. Baltas, H. Sacharogiannis**
Acta Neurol. Scand., 1992, **86**(2), 190.
DOI: 10.1111/j.1600-0404.1992.tb05064.x.
7. **М. Markianos, А. Seretis, А. Kotsou, М. Christopoulos**
Acta Neurochir., 1996, **138**(1), 57. DOI: 10.1007/BF01411725.
8. **N. Zakharova, V. Kornienko, A. Potapov, I. Pronin**
Neuroimaging of Traumatic Brain Injury, Switzerland, Cham, Springer International Publishing, 2014, 159 pp.
DOI: 10.1007/978-3-319-04355-5.
9. **Н.Е. Захарова, В.Н. Корниенко, А.А. Потапов, И.Н. Пронин**
Нейровизуализация структурных и гемодинамических нарушений при травме мозга, Москва, Изд. Андреева Т.М. 2013, 160 с.
10. **Клиническое руководство по черепно-мозговой травме: Практическое пособие в 3-х тт.**, под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова, том 1, Москва, Изд. «Антидор», 1998, 550 с.
11. **G. Teasdale, B. Jennett**
Lancet, 1974, **304**(7872), 81.
DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
12. **F. Lechin, B. van der Dijs, M.E. Lechin**
Neurocircuitry and Neuroautonomic Disorders: Reviews and Therapeutic Strategies, Switzerland, Basel, Karger AG, 2002, 134 pp.
DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-00842-5.
13. **M. Li, J.W. West, Y. Lai, T. Scheuer, W.A. Catterall**
Neuron, 1992, **8**(6), 1151. DOI: 10.1016/0896-6273(92)90135-Z.
14. **P.G. Guyenet**
Brain Res., 1984, **303**(1), 31. DOI: 10.1016/0006-8993(84)90207-5.
15. **H. Tohgi, H. Suzuki, K. Tamura, B. Kimura**
Stroke, 1991, **22**(1), 17. DOI: 10.1161/01.STR.22.1.17.
16. **R.R. Tercafs, E. Schoffeniels**
Science, 1961, **133**(3465), 1706. DOI: 10.1126/science.133.3465.1706.
17. **E. Kott, B. Bornstein, F. Eichhorn**
N. Engl. J. Med., 1971, **284**(7), 395.
DOI: 10.1056/NEJM197102182840725.
18. **R. J. Uitti, J. E. Ahlskog**
CNS Drugs, 1996, **5**(5), 369. DOI: 10.2165/00023210-199605050-00006.
19. **L.-G. Chia, F.-C. Cheng, J.-S. Kuo**
J. Neurol. Sci., 1993, **116**(2), 125.
DOI: 10.1016/0022-510X(93)90316-Q.
20. **H. Tohgi, T. Abe, S. Takahashi, J. Takahashi, Y. Nozaki, M. Ueno, T. Kikuchi**
J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect., 1993, **5**(1), 17.
DOI: 10.1007/BF02260911.

English

The Activity of Sympathoadrenal System in the Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury: the Importance of Neuroanatomical Factors *

Evgeniya V. Alexandrova –

N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str., Moscow, 125047, Russia
e-mail: ealexandrova@nsi.ru

Aram S. Tonoyan –

N.N. Burdenko Neurosurgery
Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str.,
Moscow, 125047, Russia
e-mail: atonoyan@nsi.ru

Alexandr A. Sychev –

N.N. Burdenko Neurosurgery
Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str.,
Moscow, 125047, Russia
e-mail: asichev@nsi.ru

Kseniya K. Kryukova –

I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University
8-2, Trubetskaya str.,
Moscow, 119991, Russia
e-mail: Ks.k.kryukova@gmail.com

Abstract

This paper considers the interrelation of craniocerebral trauma localization (brainstem, subcortical structures, frontal lobes) with the activity of two parts of the sympathoadrenal system in acute phase of traumatic brain injury. The activity was evaluated by the ratio of the level of norepinephrine / epinephrine and norepinephrine / dopamine in the blood plasma.

Thirty-four patients with severe traumatic brain injury were surveyed, for all the patients magnetic resonance imaging was carried out and catecholamines levels were defined during the acute phase (1st – 3rd days) of the injury.

In patients without brainstem structural damage the hyperactivity of central (norepinephrine) segment of the sympathetic system was observed, whereas upon the brainstem lesion the hyperactivity of these systems did not occur.

In case the two major central regulatory structures of the sympathetic nervous system (the frontal lobes and brain stem) were simultaneously damaged, the response to the injury occurs predominantly of the peripheral type with increased levels of epinephrine and with decreased “norepinephrine / epinephrine” factor.

Thus, for the activation of the sympathetic system central segment the intact brainstem structures are probably required.

Keywords: traumatic brain injury, sympathetic system, norepinephrine, dopamine, epinephrine, brainstem, frontal lobes.

References

1. E.V. Aleksandrova, O.S. Zaitsev, V.D. Tenedieva, A.A. Potapov, N.E. Zakharova, A.D. Kravchuk, A.V. Oshorov, E.Iu. Sokolova, V.A. Shukhraï, Iu.V. Vorob'ev
Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2011, 111(3), 58. (in Russian).
2. M.V. Pyasetskaya
Abstr. PhD Thesis in Medical Sciences [Abstr. Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences], RF, Moscow, 1986, 28 pp. (in Russian).
3. T.K. McIntosh
Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., 1994, 6(2), 109.
4. T.K. McIntosh, M. Juhler, T. Wieloch
J. Neurotrauma, 1998, 15(10), 731. DOI: 10.1089/neu.1998.15.731.
5. T.W. Mcallister, L.A. Flashman, M.B. Sparling, A.J. Saykin
Brain Injury, 2004, 18(4), 331. DOI: 10.1080/02699050310001617370.
6. M. Markianos, A. Seretis, S. Kotsou, I. Baltas, H. Sacharogiannis
Acta Neurol. Scand., 1992, 86(2), 190. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1992.tb05064.x.
7. M. Markianos, A. Seretis, A. Kotsou, M. Christophoulos
Acta Neurochir., 1996, 138(1), 57. DOI: 10.1007/BF01411725.
8. N. Zakharova, V. Kornienko, A. Potapov, I. Pronin
Neuroimaging of Traumatic Brain Injury, Switzerland, Cham, Springer International Publishing, 2014, 159 pp. DOI: 10.1007/978-3-319-04355-5.
9. N.E. Zakharova, V.N. Kornienko, A.A. Potapov, I.N. Pronin
Neuroimaging of Structural and Hemodynamic Disorders in Brain Injury [Neyrovizualizatsiya strukturnykh i gemodinamicheskikh narusheniy pri travme mozga], RF, Moscow, Andreeva T.M. Publ., 2013, 160 pp. (in Russian).
10. *Clinical Guidelines For Traumatic Brain Injury [Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoy travme]*, Eds A.N. Kononov, L.B. Likhterman, A.A. Potapov, vol. 1, Moscow, «Antidor» Publ., 1998, 550 pp. (in Russian).
11. G. Teasdale, B. Jennett
Lancet, 1974, 304(7872), 81. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
12. F. Lechin, B. van der Dijs, M.E. Lechin
Neurocircuitry and Neuroautonomic Disorders: Reviews and Therapeutic Strategies, Switzerland, Basel, Karger AG, 2002, 134 pp. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-00842-5.
13. M. Li, J.W. West, Y. Lai, T. Scheuer, W.A. Catterall
Neuron, 1992, 8(6), 1151. DOI: 10.1016/0896-6273(92)90135-Z.
14. P.G. Guyenet
Brain Res., 1984, 303(1), 31. DOI: 10.1016/0006-8993(84)90207-5.
15. H. Tohgi, H. Suzuki, K. Tamura, B. Kimura
Stroke, 1991, 22(1), 17. DOI: 10.1161/01.STR.22.1.17.
16. R.R. Tercafs, E. Schoffeniels
Science, 1961, 133(3465), 1706. DOI: 10.1126/science.133.3465.1706.
17. E. Kott, B. Bornstein, F. Eichhorn
N. Engl. J. Med., 1971, 284(7), 395. DOI: 10.1056/NEJM197102182840725.
18. R. J. Uitti, J. E. Ahlskog
CNS Drugs, 1996, 5(5), 369. DOI: 10.2165/00023210-199605050-00006.
19. L.-G. Chia, F.-C. Cheng, J.-S. Kuo
J. Neurol. Sci., 1993, 116(2), 125. DOI: 10.1016/0022-510X(93)90316-Q.
20. H. Tohgi, T. Abe, S. Takahashi, J. Takahashi, Y. Nozaki, M. Ueno, T. Kikuchi
J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect., 1993, 5(1), 17. DOI: 10.1007/BF02260911.

* The work was financially supported by RFBR (projects 13-04-120-61 and 16-04-01472).

Опыт использования флуоресцентной навигации и лазерной спектроскопии с применением 5-аминолевулиновой кислоты в хирургии опухолей головного мозга *

А.А. Потапов, С.А. Горяйнов, В.А. Охлопков, В.Ю. Жуков, А.П. Чумакова, Л.В. Шишкина, В.Б. Лоценов, Т.А. Савельева, М.Д. Варюхина, М.Ф. Гольдберг

В данной статье оценены преимущества интраоперационной флуоресцентной навигации с применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и лазерной спектроскопии в хирургии различных видов внутримозговых опухолей (глиальные опухоли, менингиомы, метастатические поражения) разной степени злокачественности. Показано, что флуоресцентная диагностика с использованием 5-АЛК является крайне чувствительным и высокоэффективным методом интраоперационной нейронавигации для глиом головного мозга высокой степени злокачественности, рецидивирующих глиом и менингиом. Лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с видимой флуоресценцией.

Ключевые слова: флуоресцентная навигация, спектроскопия, глиома, менингиома, метастазы, 5-аминолевулиновая кислота.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты №№ 13-00-40200 и 13-00-40201).

Введение

Использование флуоресцентной диагностики (ФД) в хирургии опухолей головного мозга впервые было описано в 1948 г. [1], еще до наступления эпохи современной нейровизуализации. Эффект накопления флуоресцина в тканях опухоли головного мозга, причиной которого, вероятно, послужило нарушение гематоэнцефалического барьера, помогало точнее визуализировать границы опухоли. Однако данный препарат обладал выраженным местным и общим токсическим действием на организм, вызы-

вал аллергические реакции и имел длительный период полувыведения. Новый пик интереса к фотодинамическим технологиям в нейроонкологии был вызван появлением нового фотосенсибилизатора – 5-аминоле-



ПОТАПОВ
Александр Александрович
академик, профессор,
директор Научно-исследовательского
института нейрохирургии им. академика
Н.Н. Бурденко



ГОРЯЙНОВ
Сергей Алексеевич
Научно-исследовательский
институт нейрохирургии
им. академика Н.Н. Бурденко



ОХЛОПКОВ
Владимир Александрович
Научно-исследовательский
институт нейрохирургии
им. академика Н.Н. Бурденко



ЖУКОВ
Вадим Юрьевич
Научно-исследовательский
институт нейрохирургии
им. академика Н.Н. Бурденко



ЧУМАКОВА
Анастасия Петровна
Научно-исследовательский
институт нейрохирургии
им. академика Н.Н. Бурденко



ШИШКИНА
Людмила Валентиновна
Научно-исследовательский
институт нейрохирургии
им. академика Н.Н. Бурденко



ЛОЦЕНОВ
Виктор Борисович
профессор,
Институт общей физики
им. А.М. Прохорова РАН



САВЕЛЬЕВА
Татьяна Александровна
Институт общей физики
им. А.М. Прохорова РАН



ВАРЮХИНА
Мария Дмитриевна
Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова
Минздрава России



ГОЛЬДБЕРГ
Мария Феликсовна
Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России

вулиновой кислоты (5-АЛК), естественного предшественника протопорфирина IX (PpIX), обладающего флуоресцентными свойствами. Было обнаружено, что PpIX более интенсивно накапливается в опухолевых клетках по сравнению с нормальными тканями. Несколько причин были предложены в качестве объяснения данного явления [2–4]: повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера для 5-АЛК; избирательный захват 5-АЛК опухолевыми клетками; изменение активности плазменных ферментов, ответственных за синтез гема; снижение активности феррохелатазы (фермента, катализирующего превращение PpIX в гем).

Проект, в котором приняли участие 17 медицинских центров в Германии, стал первым важным клиническим исследованием в области флуоресцентной навигации в хирургии опухолей головного мозга. Результаты этого исследования показали высокую частоту радикальной резекции глиальных опухолей (до 65%), а также высокую шестимесячную выживаемость пациентов при использовании данного метода [5]. В то же время значительного влияния на общую выживаемость выявлено не было. Тем не менее данная технология привлекает повышенное внимание нейрохирургов, о чем можно судить по большому количеству сообщений о применении флуоресцентной навигации в лечении опухолей центральной нервной системы, включая внутричерепные менингиомы [6–9], метастатические поражения головного мозга [10], опухоли спинного мозга [11]. Кроме того, флуоресцентная навигация нашла свое применение в детской нейроонкологии [12]. Однако до сих пор не была представлена четкая оценка чувствительности и специфичности метода флуоресцентной навигации, в частности, не было проведено сравнение данных, полученных при видимой флуоресценции и лазерной биоспектроскопии в глиальных опу-

холях различных степеней злокачественности по классификации ВОЗ, менингиомах и метастазах в головной мозг.

Метод лазерной спектроскопии позволяет получать дополнительную информацию о состоянии ткани головного мозга во время нейрохирургической операции. Результаты его применения в нейроонкологии показывают, что лазерная спектроскопия способна повысить чувствительность и специфичность интраоперационной метаболической навигации [13–18].

Целью данного исследования является оценка преимуществ интраоперационной флуоресцентной навигации в хирургии различных видов внутричерепных опухолей у пациентов, которые были прооперированы в Институте нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

Материалы и методы

В исследование были включены 245 пациентов с опухолями головного мозга в период с 2010 по 2014 гг. В состав группы вошли 175 пациентов с глиальными опухолями I–IV степени злокачественности по ВОЗ: Grade I – 2 пациента, Grade II – 26 пациентов, Grade III – 27 пациентов, Grade IV – 120 пациентов. Первичные глиальные опухоли были выявлены у 144 пациентов, рецидивы – у 31 пациента. В подгруппу опухолей с низкой степенью злокачественности (LGG) вошли: 13 диффузных астроцитом, 9 олигоастроцитом, 2 пиллоидных астроцитомы, 9 гемистоцитарных астроцитомы, 1 олигодендроглиома, 1 десмопластическая инфантильная ганглиоглиома. Подгруппа с Grade III включала в себя: 13 пациентов с анапластическими олигоастроцитомами, 13 – с анапластическими астроцитомами и 1 пациента с анапластической олигодендроглиомой. По результатам гистологического исследования в подгруппу Grade IV вошли 116 пациентов с глиобластомами и 4 пациента с глиосаркомами.

Группа также включала в себя 42 пациента с менингиомами (Grade I – 36, Grade II – 6) и 28 пациентов с метастатическими поражениями головного мозга с очагами в молочной железе (9), в легком (9), в почке (3), меланоме (3), толстом кишечнике и прямой кишке (3), щитовидной железе (1).

После получения информированного согласия и данных об отсутствии значимой патологии со стороны печени и почек пациенты получали раствор гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты («Аласенс®», ГНЦ «НИОПИК», Российская Федерация) в дозе 20 мг/кг. Препарат назначали за 2 ч до оперативного вмешательства.

Все операции проводили с использованием микроскопа «Carl Zeiss Pentero» с флуоресцентным мо-

дулем. Интенсивность видимой флуоресценции оценивали по результатам визуального наблюдения по следующей шкале: 0 – отсутствие флуоресценции, 1 – бледно-розовое свечение, 2 – ярко-красное свечение, 3 – интенсивное алое свечение. В России 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) зарегистрирована под названием «Аласенс®» с 2001 г. и производится ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» в соответствии с запатентованной оригинальной технологией.

Спектральный анализатор имеет волоконно-оптический зонд, состоящий из центрального освещающего и шести располагающихся по кругу приемных волокон, воспринимающих флуоресцентное и диффузно отраженное лазерное излучение, в металлической оболочке с диаметром сердцевины 200 мкм. Расстояние между центральными точками волокон составляет 250 мкм, а общий диаметр наконечника зонда – 1.8 мм. Центральное волокно связано с гелий-неоновым лазером (632.8 нм) с выходной мощностью 10 мВт на конце зонда. Одна часть лазерного излучения отражается тканями навстречу приемным волокнам, в то время как другая часть поглощается эндогенными хромофорами и АЛК-индуцированным протопорфирином IX и флуоресцирует уже с другой длиной волны. Добавление соответствующего светового фильтра в работе спектрометра позволило выявить помимо флуоресцирующего компонента еще и компонент рассеивающегося флуоресцентного излучения (АО «БИОСПЕК», Россия). Индекс флуоресценции рассчитывали в относительных единицах как отношение интенсивности флуоресценции протопорфирина IX в области 690–730 нм к интенсивности рассеяния лазерного излучения. Измерения накопления PpIX проводили во время оперативного вмешательства вместе с заборами нескольких биоптатов. Морфологический анализ биоптатов из различных участков опухоли был осуществлен в 114 случаях, в остальном 131 случае проводили гистологическое исследование материала, взятого из одного участка опухоли. Лазерную спектроскопию для оценки количественного накопления протопорфирина IX проводили 114 пациентам с глиомами головного мозга (Grade I – 1 пациент; Grade II – 16 пациентов; Grade III – 1 пациент; Grade IV – 79 пациентов; из них первичных глиом – 95, рецидивов – 19) и 15 пациентам с внутричерепными менигиомами Grade I и II по классификации ВОЗ.

Результаты

Осложнений, связанных с использованием протопорфирина IX, отмечено не было. У трех пациентов наблюдалось двукратное переходящее повышение пе-

ченочных ферментов, регрессировавшее в течение 72 ч после операции. Видимая флуоресценция наблюдалась у 80% пациентов с глиальными опухолями головного мозга (в 42.9% случаев у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности (рис. 1) и в 87.1% случаев у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности), у 95.2% пациентов с менигиомами и у 71.4% пациентов с метастатическими поражениями головного мозга.

Глиомы низкой степени злокачественности (LGG). Из 13 диффузных астроцитом 10 не имели видимой флуоресценции, у трех наблюдалось легкое видимое свечение. Из девяти олигоастроцитом шесть также не имели видимой флуоресценции и у трех наблюдалось легкое и умеренное видимое свечение (рис. 1). Другие типы LGG (десмопластическая инфантильная ганглиоглиома (1), пилоидные астроцитомы (2), гемистоцитарные астроцитомы (2) и олигодендроглиома (1) оказались флуоропозитивными и показали умеренное или яркое свечение.

Фокусный тип флуоресценции был обнаружен у 8 из 12 флуоропозитивных LGG (рис. 2), диффузный тип – у 4 из 12 флуоропозитивных LGG (рис. 3).

Факторы, связанные с видимой интраоперационной флуоресценцией глиом низкой степени злокачественности, включают в себя повышение контрастирования в режиме T1 на МРТ и отсутствие приема противосудорожных препаратов до операции ($p < 0.05$). Кроме того, конфокальная микроскопия показала более интенсивную клеточную плотность в флуоропозитивных глиомах (LGG) по сравнению с опухолями, не дававшими свечения. Мы не нашли какой-либо корреляции между антигеном-маркером пролиферации опухолевых клеток Ki-67 (MIB-1), олигодендроглиальным компонентом в опухоли, присутствием кистозного компонента, размером опухоли, использованием дексаметазона (его дозой и продолжительностью получения до операции).

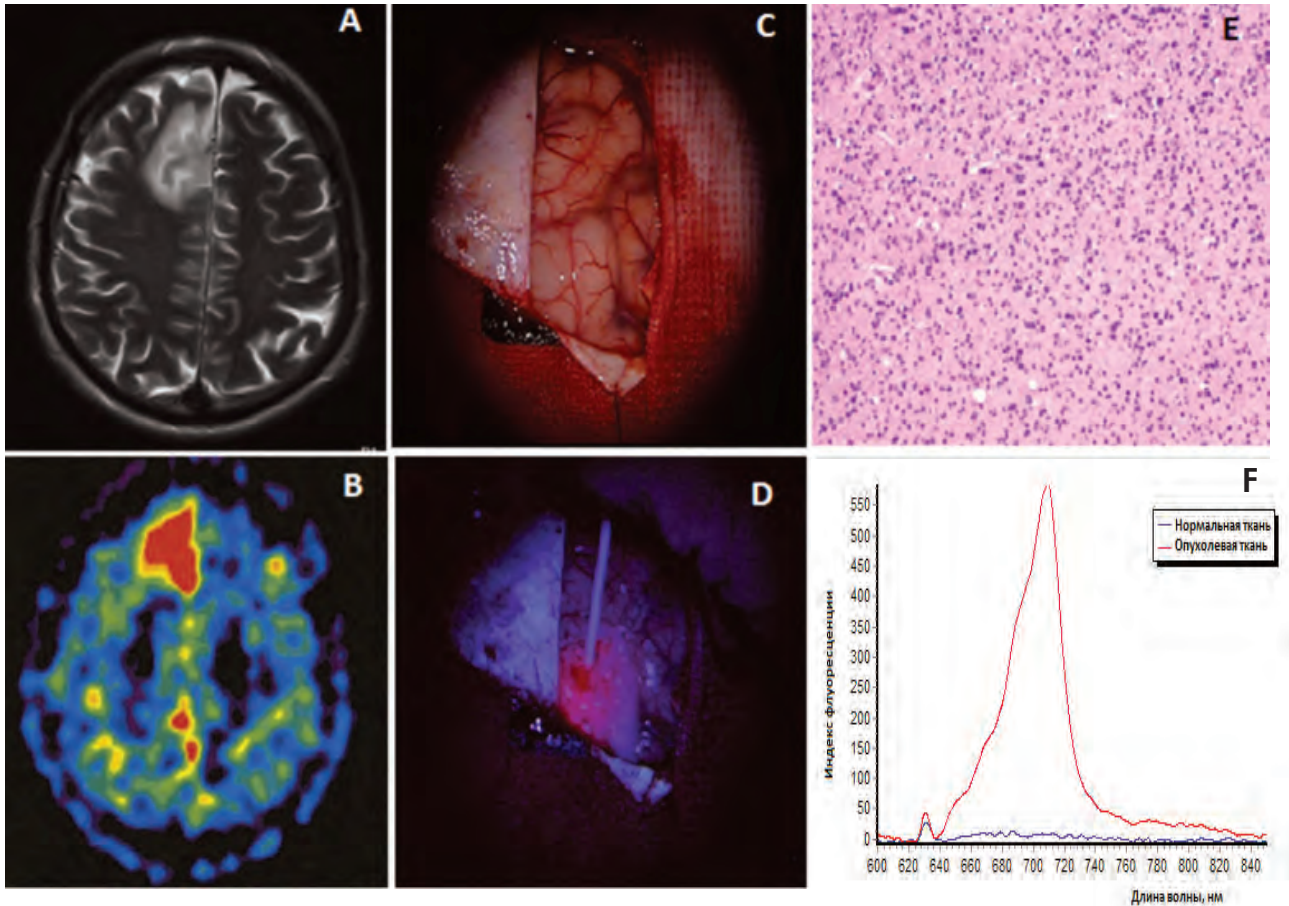


Рис. 1. Флуоресцентная диагностика у пациента с олигоастроцитомой правой лобной доли Grade II: предоперационные магнитно-резонансная (А) и позитронно-эмиссионная (В) томограммы (индекс накопления метионина равен 1.5) и интраоперационные изображения в белом свете (С) и в режиме флуоресценции (D); E – гистологическая картина; F – пик накопления PPIX (спектроскопия).

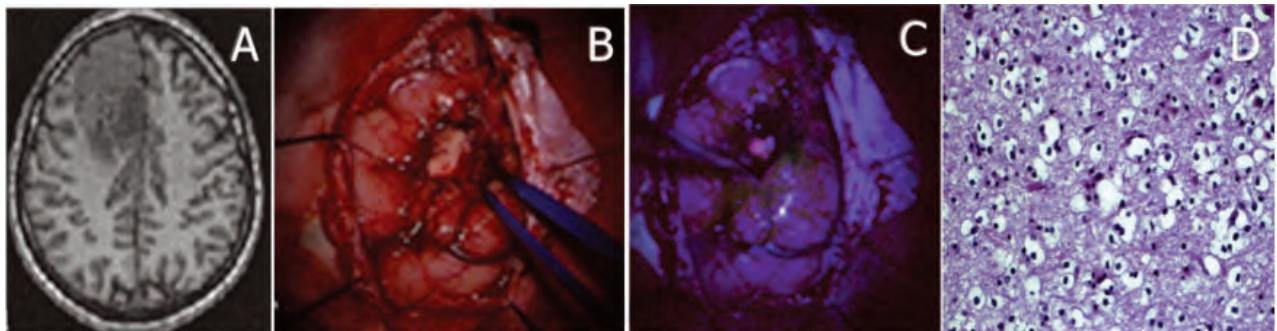


Рис. 2. Фокусный тип флуоресценции в хирургии глиом низкой степени злокачественности (пациент Ф., 22 года, олигоастроцитома правой лобной доли): А – предоперационная магнитно-резонансная томограмма (здесь и далее – МРТ); В – интраоперационные изображения в белом свете (В) и в режиме флуоресценции (С); D – гистологическая картина.

Глиомы высокой степени злокачественности (HGG). Видимая флуоресценция была выявлена у 16 из 27 пациентов с глиомами Grade III (59.2%); из них видимая флуоресценция была отмечена у 7 из 13 пациентов с анапластическими олигоастроцитомами (яркая – в двух случаях, умеренная – в двух случаях и слабая – в трех случаях); у 9 из 13 пациентов с анапластическими астроцитомами

яркое свечение наблюдалось в шести случаях и слабое – в трех. У одного пациента с анапластической олигодендроглиомой отсутствовала видимая флуоресценция.

Видимая флуоресценция была обнаружена у 108 (93.1%) из 116 пациентов с глиобластомами: у 38 из них (32.8%) наблюдалось слабое свечение, у 18 (15.5%) – умеренное и у 52 (44.8%) – яркое (рис. 4). Флуоресценция отсутствовала у 8 пациентов с глиобластомами (6.9%). У четырех пациентов с глиосаркомами отмечалась слабая флуоресценция.

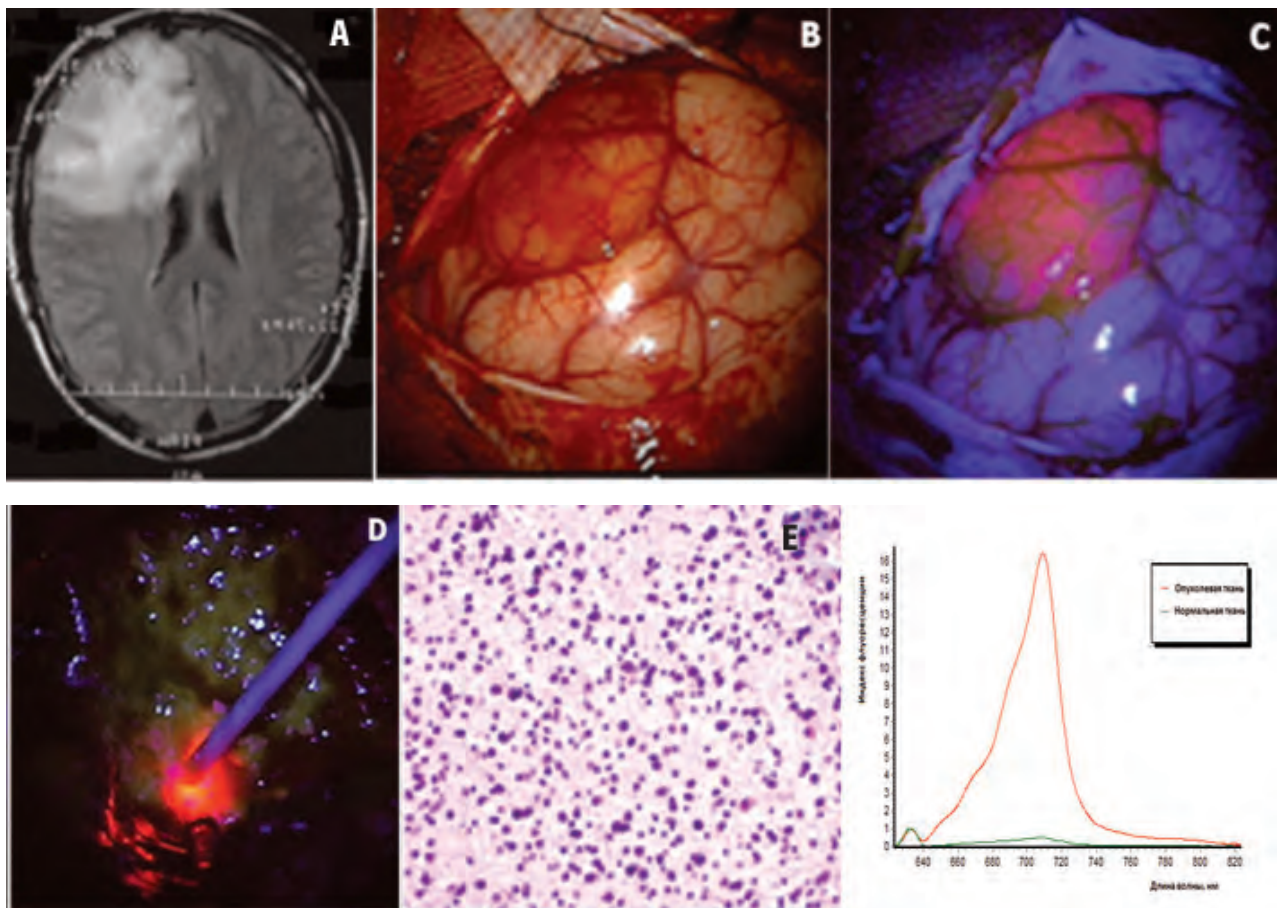


Рис. 3. Диффузный тип флуоресценции в хирургии глиом низкой степени злокачественности (пациент М., 31 год, олигоастроцитома правой лобной доли): А – предоперационная МРТ; В – интраоперационные фотографии в белом свете перед удалением опухоли; С – интраоперационное изображение в режиме BL 400, начало операции, отмечается яркая флуоресценция опухоли; D – интраоперационное изображение в режиме BL 400, середина операции, отсутствие видимой флуоресценции в операционной ране; E – гистологическая картина; F – данные о накоплении RrIX в опухоли в момент, показанный на рисунке D.

Видимая флуоресценция была обнаружена у 29 пациентов из 31 с рецидивами глиом головного мозга (93.5%). В хирургии глиом значительная корреляция отмечалась между степенью накопления контраста в режиме T1 на МРТ и степенью видимой интраоперационной флуоресценции ($p < 0.05$).

Метастазы в головной мозг. Видимая флуоресценция (эффект флуоресценции) была обнаружена в 20 из 28 случаев (71.4%). Флуоресценция отмечалась в 9 из 9 случаев рака молочной железы, 7 из 9 случаев рака легкого, в одном случае из трех опухолей почек, в одном

случае из трех случаев меланомы, в одном случае из трех случаев рака толстого кишечника и у одного пациента с раком щитовидной железы. Интенсивная видимая флуоресценция отмечалась у 7 пациентов с раком молочной железы, у 7 пациентов с раком легкого и у одного пациента с раком толстого кишечника. Умеренная видимая флуоресценция наблюдалась в двух случаях у пациентов, прооперированных

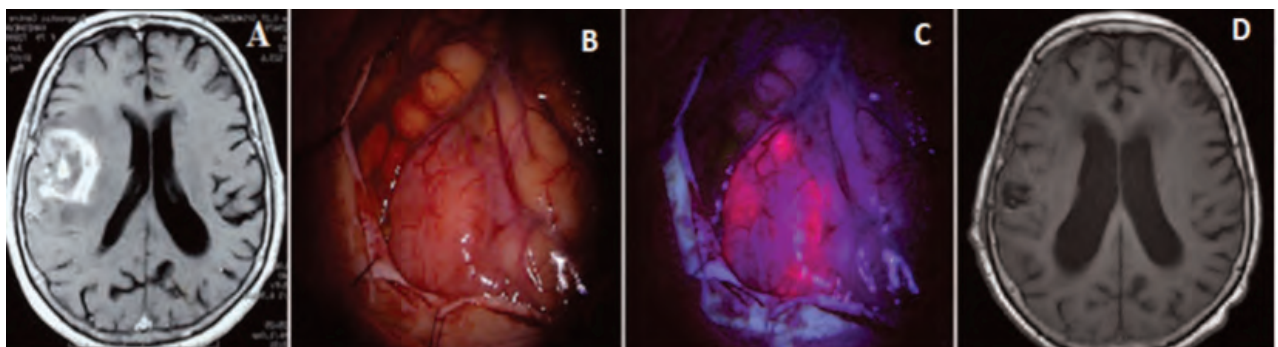


Рис. 4. Видимая флуоресценция у пациента Ф., 69 лет с глиобластомой правой теменной области: пред- и послеоперационные МРТ (А и D), интраоперационные изображения в белом свете (В) и в режиме флуоресценции (С).

по поводу рака молочной железы, у одного пациента с метастазами рака щитовидной железы и у одного пациента, прооперированного по поводу рака почки. Слабая флуоресценция отмечалась у пациента с метастазами меланомы. Большинство флуоропозитивных метастазов имели характерное яркое однородное свечение. После удаления метастатических узлов в ряде случаев наблюдалось слабое свечение перифокальной коры (рис. 5).

Менингиомы. Флуоресценция наблюдалась у 40 (95.2%) из 42 пациентов с внутримозговыми менингиомами Grade I и II по классификации ВОЗ. Видимая флуоресценция была отмечена у 35 из 36 пациентов с менингиомами Grade I: из них у 15 пациентов (42.8%) она была слабой, у 6 (17.2%) пациентов – умеренной, у 14 пациентов (40%) – интенсивной. У 6 пациентов с менингиомами Grade II видимая флуоресценция отмечалась в 5 случаях: в одном случае – яркая, в двух – умеренная и в остальных двух случаях – слабая. В группе фибропластических менингиом отмечалось преобладание пациентов со слабой флуоресценцией. В 9 случаях флуоресценции наблюдалось свечение кости, и при дальнейшем гистологическом анализе была подтверждена ее инфильтрация опухолью (рис. 6 и 7). Таким образом, в 8 случаях пораженную кость резецировали, а в одном случае кость была тщательно обработана фрезой с целью удаления тканей опухоли. Видимая флуоресценция наблюдалась в двух случаях высоко-васкуляризированных конвексимальных менингиом затылочной и лобной областей (Grade I и II по классификации ВОЗ), которые дали сильное интраоперационное кровотечение.

Лазерная спектроскопия. При сравнении результатов лазерной спектроскопии, выполненной у 114 пациентов с глиомами головного мозга, и данных визуальной оценки эффекта флуоресценции с использованием оценки Grade I–IV по ВОЗ было установлено,

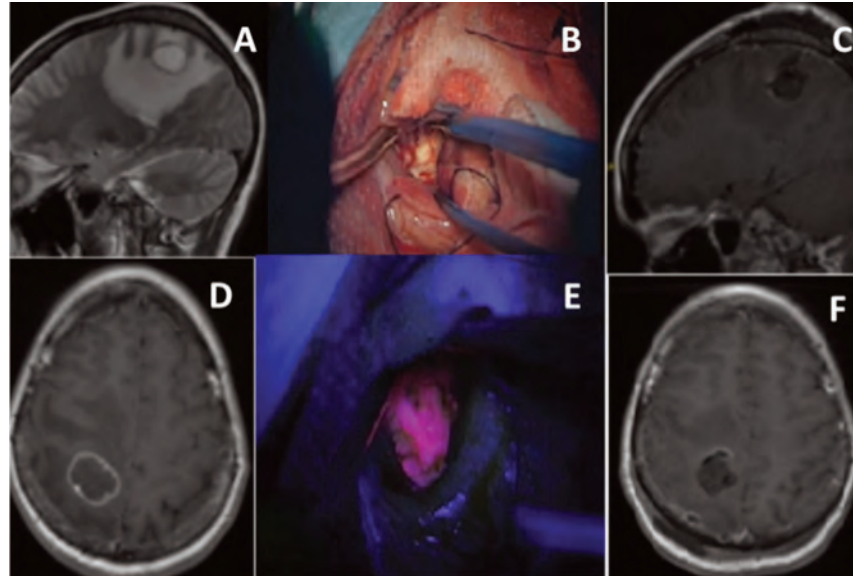


Рис. 5. Флуоресценция у пациентки Ф., 60 лет, метастазы рака молочной железы в головной мозг: А и D – предоперационные МРТ; интраоперационная картина в белом свете (В) и в режиме флуоресценции (Е); С и F – послеоперационные МРТ.

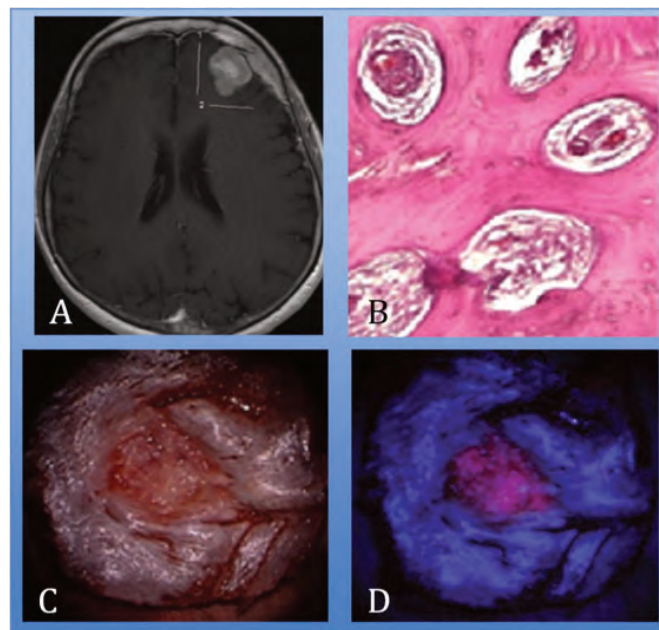


Рис. 6. Опухолевая инвазия кости (пациент Ф., 62 года, конвексимальная менингиома левой лобной доли): А – предоперационная МРТ; В – гистологическая картина; инфильтрация кости в белом свете (С) и в режиме флуоресценции (D).

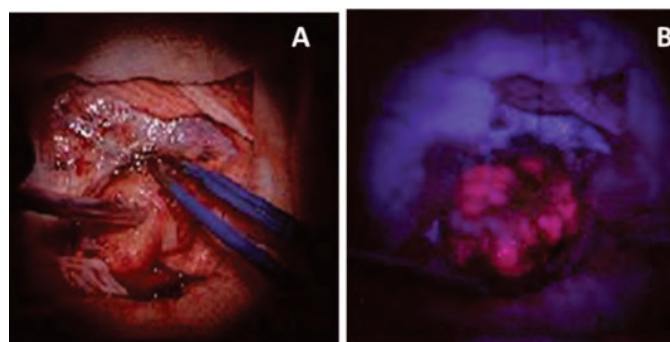


Рис. 7. Флуоресценция солидной части опухоли (пациент Ф., 62 года, конвексимальная менингиома левой лобной доли): изображение в белом свете (А) и в режиме флуоресценции (В).

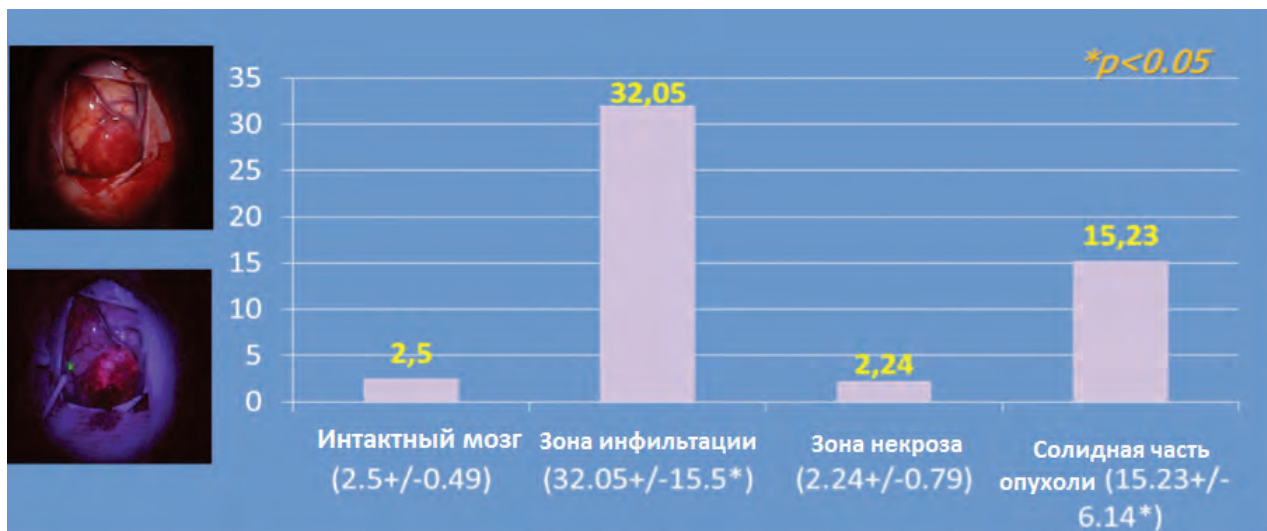


Рис. 8. Спектры накопления PrIX в различных частях глиобластомы.

что существует доказанная тесная корреляция между этими данными ($p = 0.01$). В соответствии с данными гистологических исследований 78 биоптатов общая чувствительность метода интраоперационной флуоресцентной диагностики (с помощью микроскопии) составила 78%, тогда как специфичность – 60%. Чувствительность и специфичность лазерной спектроскопии с протопорфирином IX – 88% и 82% соответственно (количество биоптатов 289). В группе глиобластом максимальное накопление PrIX происходило в зоне инфильтрации ($p < 0.05$) (рис. 8). Степень злокачественности опухоли по классификации ВОЗ коррелировала со спектром накопления PrIX ($p < 0.05$).

В хирургии менингиом в одном случае нефлуоресцирующей затылочной опухоли Grade I по ВОЗ спектральный анализ выявил значительное повышение уровня сигнала протопорфирина IX. В 12 случаях флуоресцентный спектр измеряли в различных участках опухоли. Спектральные характеристики различных опухолей варьировали в широком диапазоне – от 9.39 до 121.93 (в среднем 32.64), однако повышение значений спектра наблюдалось во всех случаях. Интраоперационные данные биоспектроскопии оказались полезны для определения объема максимально полной резекции опухоли.

При сочетании спектроскопии с одновременной оценкой количественного накопления PrIX, рассеяния света, сатурации кислорода и уровня гемоглобина чувствительность спектрального анализа, использовавшегося для выявления опухолевой ткани при хирургии глиом головного мозга, составила 96% [18].

Обсуждение результатов

Одним из направлений в нейрохирургии является разработка способов флуоресцентной диагностики

с применением 5-АЛК и модифицированных микроскопов [5, 19], эндоскопов [16, 20, 21], экзоскопов [22] и биопсийных игл [23]. Использование 5-АЛК для флуоресцентной навигации при резекции глиом высокой степени злокачественности широко распространено во всем мире с целью увеличения объема резекции опухоли [24–27]. Было показано, что 5-АЛК превосходит как интраоперационную МРТ с гадолиниевым контрастированием для обнаружения опухолевой ткани в процессе резекции глиом высокой степени злокачественности [28, 29], так и позитронно-эмиссионную томографию с использованием аминокислот (^{18}F -FET ПЭТ) в хирургии глиобластом [30]. Недавно было показано, что интраоперационная флуоресцентная спектрометрия при использовании 5-АЛК является более чувствительной, но менее специфичной, чем видимая флуоресценция.

Пионерские работы лауреата Нобелевской премии А.М. Прохорова в области лазерной физики и оптики, а также работы его учеников и последователей указывают на будущую значимость флуоресцентной диагностики и биоспектроскопии в различных областях медицины [31–34].

В последнее время появились публикации, посвященные флуоресцентной диагностике с применением лазерной спектроскопии в хирур-

гии глиальных опухолей головного мозга. Лазерная спектроскопия считается высокочувствительным и эффективным методом интраоперационной нейронавигации для большинства опухолей головного мозга [5, 13, 16, 17, 19, 33, 34].

Был обнаружен большой разброс данных спектроскопии, полученных из участков опухоли, видимая флуоресценция которых оценивалась хирургами как очень яркая (соответствует цифровому коду 3 в нашем рассмотрении). Это может быть связано с несколькими особенностями индивидуальных различий в зрительном восприятии и может снижать точность анализа высокофлуоресцирующих участков опухолей. Очевидно, обработка цифрового видеосигнала могла бы обеспечить большее количество цветов при флуоресценции.

5-АЛК и хирургия глиом низкой степени злокачественности. 5-АЛК полезна только при резекции глиом высокой степени злокачественности [5, 35]. При использовании интраоперационной конфокальной микроскопии и интраоперационной флуоресцентной диагностики с применением 5-АЛК возможно визуализировать клеточность глиом низкой степени злокачественности [36]. По данным различных авторов интраоперационно LGG всегда оказывались флуоронегативными, но данный метод может быть полезен для обнаружения очагов анаплазии [37–40]. По нашему мнению, метод флуоресцентной диагностики может быть использован в хирургии глиом головного мозга низкой степени злокачественности, но его эффективность значительно ниже, чем при использовании при хирургии глиом высокой степени злокачественности.

5-АЛК и хирургия глиом высокой степени злокачественности. Принципы использования флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга были тщательно изучены [5, 41]. По данным авторов

работы [42] чувствительность метода флуоресцентной диагностики с применением 5-АЛК в хирургии глиом высокой степени злокачественности достигла 80%. Согласно другим источникам чувствительность данного метода в хирургии злокачественных глиом колеблется в пределах от 80% до 90% [43]. Было показано, что при неоднородном накоплении Рr IX опухоли чувствительность выше в участках анаплазии, обладающих более высоким пролиферативным потенциалом. Таким образом, флуоресцентная диагностика давала возможность идентифицировать наиболее агрессивные участки глиом [17].

5-АЛК и рецидивирующие глиомы головного мозга. Возникновение видимой флуоресценции очевидно (значительно) выше в хирургии глиом с продолженным ростом отчасти из-за неспецифического накопления РrIX в зонах лучевого поражения. [44]. В связи с этим чувствительность и специфичность интраоперационной метаболической навигации с применением 5-АЛК требует уточнения для этой подгруппы опухолей. При анализе 354 биоптатов из зон видимой флуоресценции у 40 пациентов опухолевые клетки не были выявлены в 3.4% случаев [45]. В литературе описаны случаи видимой флуоресценции при демиелинизирующих заболеваниях и радиационных некрозах после лучевой терапии [44, 46]. Причиной ложноположительных результатов может быть присутствие в перифокальных зонах накапливающих 5-АЛК реактивных астроцитов и макрофагов [47].

5-АЛК и хирургия менингиом головного мозга. Данные исследований небольших серий пациентов с менингиомами, которые были оперированы с применением флуоресцентной навигации, показали, что этот метод может быть полезен для обнаружения

Таблица 1. 5-АЛК в хирургии внутрочерепных менингиом

Автор, год	Использование метода	N
Bekelis K. et al., (2011) [48]	ФД при менингиомах основания черепа	1
Whitson W. et al., (2011) [49]	Конфокальная микроскопия с 5-АЛК для резекции атипичных менингиом	1
Coluccia D. et al., (2010) [7]	ФД у пациентов с менингиомами; повышает степень резекции опухоли	33
Morofuji Y. et al., (2008) [3]	Полезен при менингиомах с опухолевой инвазией кости	1
Kajimoto Y. et al., (2007) [6]	Резекция менингиом с высоким риском рецидивирования	27
Потапов и соавт.(2012) [8]	5-АЛК в хирургии внутрочерепных менингиом различной локализации	21
Cornelius et al. (2014) [54]	5-АЛК в хирургии внутрочерепных менингиом. Строгая корреляция между свечением и степенью злокачественности	31

Примечание. N – количество наблюдений.

опухолевой инвазии визуально не измененной твердой мозговой, паутинной оболочек и подлежащей кости (табл. 1). Интраоперационная навигация с применением 5-АЛК может использоваться в хирургии внутричерепных менингиом, особенно в случае инфильтрации подлежащей кости.

5-АЛК в хирургии метастазов в головной мозг. В нашем исследовании эффект флуоресценции в хирургии внутримозговых метастазов наблюдался в 20 случаях из 28 (71.4%). Согласно данным других авторов [10] видимая флуоресценция наблюдалась в 32 случаях из 52 (62%). Основываясь на своих исследованиях, М.И. Куржупов указывает на необычно высокую эффективность флуоресцентной диагностики у 32 из 34 пациентов с метастазами в головной мозг [50]. Таким образом, вопрос о чувствительности и специфичности флуоресцентной диагностики в хирургии метастатических опухолей головного мозга остается открытым.

Лазерная спектроскопия в хирургии опухолей головного мозга. Первое упоминание об использовании лазерной спектроскопии у пациентов с глиомами головного мозга приведено в работе [19]. Согласно данным авторов статьи [13] чувствительность метода лазерной спектроскопии для идентификации солидных участков глиомы (количество наблюдений 24, Grade II, III, IV по ВОЗ) составила 80%, специфичность – 89%, а аналогичные данные для зоны инфильтрации составили 94% и 93% соответственно. По данным авторов работы [17] эффективность оценки Рr IX в хирургии различных опухолей головного мозга с использованием флуоресцентной спектроскопии составляет 87% по сравнению с визуальной оценкой флуоресценции в 66%. По нашим данным применение лазерной спектроскопии в хирургии глиом головного мозга повысила чувствительность флуоресцентной диагностики

с 78% до 88%, а ее специфичность с 60% до 82% [44, 51]. Метод лазерной спектроскопии позволяет обнаруживать границу инфильтрации опухоли даже в тех случаях, когда стандартные методы флуоресценции не применимы [17, 52, 53].

Комбинированная спектроскопия. Кроме оценки концентрации Рr IX спектральный анализ позволяет одновременно оценивать рассеяние света в тканях и концентрацию гемоглобина в его окисленной и восстановленной формах. В литературе суммарный анализ этих параметров называется оптической биопсией [23].

Заключение

Флуоресцентная диагностика с использованием 5-АЛК считается крайне чувствительным и высокоэффективным методом интраоперационной нейронавигации в случае глиом головного мозга высокой степени злокачественности, рецидивирующих глиом и менингиом. Метод ФД должен быть изучен в хирургии глиом низкой степени злокачественности и метастазов. Лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с видимой флуоресценцией. Максимальное накопление Рr IX было выявлено в инфильтративной зоне опухолей.

Литература

1. G.E. Moore, W.T. Peyton, L.A. French, W.W. Walker *J. Neurosurgery*, 1948, 5(4), 392. DOI: 10.3171/jns.1948.5.4.0392.
2. Q. Peng, T. Warloe, K. Berg, J. Moan, M. Kongshaug, K.E. Giercksky, J.M. Nesland *Cancer*, 1997, 79(12), 2282. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970615)79:12<2282::AID-CNCR2>3.0.CO;2-O.
3. Y. Morofuji, T. Matsuo, Y. Hayashi, K. Suyama, I. Nagata *Neurosurgery*, 2008, 62(3), 102. DOI: 10.1227/01.neu.0000317378.22820.46.
4. M. Hefti, F. Hostenstein, I. Albert, H. Looser, V. Luginbuehl *Photochemistry and Photobiology*, 2011, 87(1), 235. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2010.00821.x.
5. W. Stummer, U. Pichlmeier, T. Meinel, O.D. Wiestler, F. Zanella, H.J. Reulen *The Lancet Oncology*, 2006, 7(5), 392. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9.
6. Y. Kajimoto, T. Kuroiwa, S.I. Miyatake, T. Ichioka, M. Miyashita, H. Tanaka, M. Tsuji *J. Neurosurgery*, 2007, 106(6), 1070. DOI: 10.3171/jns.2007.106.6.1070.
7. D. Coluccia, J. Fandino, M. Fujioka, S. Cordovi, C. Muroi *Acta Neurochir*, 2010, 152(10), 1711. DOI: 10.1007/s00701-010-0708-4.
8. А.А. Потапов, А.Г. Гаврилов, В.А. Охлопков, Л.В. Шишкина, С.А. Горяинов, В.А. Шурхай, П.В. Зеленков, В.Б. Лощенов, Т.А. Савельева, П.В. Грачев, М.Н. Холодцова, С.Г. Кузьмин, Д.А. Гольбин *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*, 2012, №4, 12.
9. A. Motekallemi, H.R. Jeltema, J.D.M. Metzemaekers, G.M. van Dam, L.M.A. Crane, R.J.M. Groen *Neurosurg. Rev.*, 2015, 38(4), 619. DOI: 10.1007/s10143-015-0615-5.
10. M.A. Kamp, P. Gresser, J. Felsberg, P.J. Slotty, H.J. Steiger, G. Reifemberger, M. Sabel *Acta Neurochir*, 2012, 154(2), 223. DOI: 10.1007/s00701-011-1200-5.

11. R. De la Garza-Ramos, M. Bydon, M. Macki, J. Huang, R.J. Tamargo, A. Bydon
Neurolog. Res., 2014, **36**(10), 928.
DOI: 10.1179/1743132814Y.0000000340.
12. G.M.V. Barbagallo, F. Certo, K. Heiss, V. Albanese
Brit. J. Neurosurgery, 2014, **28**(6), 750.
DOI: 10.3109/02688697.2014.913779.
13. S.A. Toms, P.E. Konrad, W.Ch. Lin, R.J. Weil
Technol. Cancer Res. Treat., 2006, **5**(3), 231.
DOI: 10.1177/153303460600500306.
14. T. Ando, E. Kobayashi, H. Liao, T. Maruyama, Y. Muragaki, H. Iseki, O. Kubo, I. Sakuma
Brain Tumor Pathology, 2011, **28**(1), 43.
DOI: 10.1007/s10014-010-0002-4.
15. N. Haj-Hosseini, S. Andersson-Engels, K. Wårdell
Lasers in Surgery and Medicine, 2010, **42**(1), 9.
DOI: 10.1002/lsm.20868.
16. A.A. Potapov, S.A. Goryainov, A.G. Gavrillov, D.A. Golbin, V.A. Okhlopkov, V.A. Shurkhai, V.Y. Zhukov, A.P. Chumakova, T.A. Savelieva, V.B. Loschenov, S.G. Kuzmin
In *Proc. Int. Conf. Materials of 14th European Congress of Neurosurgery (Rome, Italy, October 9-14, 2011)*, Rome, 2011, p. 838.
17. P.A. Valdés, A. Kim, F. Leblond, O.M. Conde, B.T. Harris, K.D. Paulsen, B.C. Wilson, D.W. Roberts
J. Biomed. Opt., 2011, **16**(11), 116007. DOI: 10.1117/1.3646916.
18. Т.А. Савельева
Автореф. дисс. канд. физ.-мат. наук, ФГБУН ИОФ РАН, Москва, 2013, 22 с.
19. W. Stummer, A. Novotny, H. Stepp, C. Goetz, K. Bise, H.J. Reulen
J. Neurosurgery, 2000, **93**(6), 1003. DOI: 10.3171/jns.2000.93.6.1003.
20. A.A. Potapov, D.J. Usachev, V.A. Loshakov, V.A. Cherekaev, V.N. Kornienko, I.N. Pronin, G.L. Kobiakov, P.L. Kalinin, A.G. Gavrillov, W. Stummer, D.A. Golbin, P.V. Zelenkov
Med. Laser Appl., 2008, **23**(4), 202. DOI: 10.1016/j.mla.2008.07.006.
21. A.A. Potapov, A.G. Gavrillov, S.A. Goryainov, D.A. Golbin, P.V. Zelenkov, V.A. Okhlopkov, V.A. Shurkhai, V.Y. Zhukov, T.A. Saveleva, V.B. Loschenov, S.G. Kuzmin
In *Materials of 9th Asian Congress of Neurosurgery*, Instambul, Turkey, September 3-5, 2012.
22. J.P. Belloch, V. Rovira, J.L. Llácer, P.A. Riesgo, A. Cremades
Acta Neurochir., 2014, **156**(4), 653. DOI: 10.1007/s00701-013-1976-6.
23. А.А. Потапов, А.Г. Гаверилов, С.А. Горяйнов, П.В. Зеленков, Д.Н. Гольбин, В.Б. Лощенко, Т.А. Савельева, П.В. Грачёв, М.Н. Холодцова, Л.В. Шишкина, Г.Л. Кобяков, В.А. Охлопков, В.Ю. Жуков, В.А. Шурхай, С.Г. Кузьмин, Г.Н. Ворожцов
Пат. РФ, 2497558, 2013.
24. G. Aldave, S. Tejada, E. Pay, M. Marigil, B. Bejarano, M.A. Idoate, R. Díez-Valle
Neurosurgery, 2013, **72**(6), 915. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31828c3974.
25. Ph. Schucht, J. Beck, J. Abu-Isa, L. Andereggen, M. Murek, K. Seidel, L. Stieglitz, A. Raabe
Neurosurgery, 2012, **71**(5), 927. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31826d1e6b.
26. M.S. Berger, B.S. Carter
Neurosurgical Focus, 2013, **34**(2), 1. DOI: 10.3171/2012.12.FOCUS12407.
27. S. Marbacher, E. Klinger, L. Schwyzer, I. Fischer, E. Nevzati, M. Diepers, U. Roelcke, A.-R. Fathi, D. Coluccia, J. Fandino
Neurosurgical Focus, 2014, **36**(2), E10. DOI: 10.3171/2013.12.FOCUS13464.
28. J. Coburger, J. Engelke, A. Scheuerle, D.R. Thal, M. Hlavac, Ch.R. Wirtz, R. König
Neurosurgical Focus, 2014, **36**(2), E3. DOI: 10.3171/2013.11.FOCUS13463.
29. A.V. Moiyadi, W. Stummer
Neurology India, 2015, **63**(4), 155. DOI: 10.4103/0028-3886.156275.
30. K. Roessler, A. Becherer, M. Donat, M. Cejna, I. Zachenhofer
Neurological Research, 2012, **34**(3), 314.
DOI: 10.1179/1743132811Y.0000000078.
31. V.B. Loschenov, R. W. Steiner
Proc. SPIE: Optical Biopsy, 1994, **2081**, 96. DOI: 10.1117/12.166835.
32. V.B. Loschenov, V.I. Konov, A.M. Prokhorov
Laser Physics, 2000, **10**(6), 1188.
33. T.A. Savelieva, N.A. Kalyagina, M.N. Kholodtsova, V.B. Loschenov, S.A. Goryainov, A.A. Potapov
Proc. SPIE: Biomedical Applications of Light Scattering VI, 2012, **8230**, 82300L. DOI: 10.1117/12.907444.
34. T.A. Savelieva, V.B. Loshchenov, V.V. Volkov, K.G. Linkov, S.A. Goryainov, A.A. Potapov
Proc. SPIE: Photonics: Photonic Solutions for Better Health Care IV, 2014, **9129**, 91290T. DOI: 10.1117/12.2052480.
35. P.A. Valdés, V. Jacobs, B.T. Harris, B.C. Wilson, F. Leblond, K.D. Paulsen, D.W. Roberts
J. Neurosurgery, 2015, **123**(3), 771. DOI: 10.3171/2014.12.JNS14391.
36. N. Sanai, L. A. Snyder, N.J. Honea, S.W. Coons, J.M. Eschbacher, K.A. Smith, R.F. Spetzler
J. Neurosurgery, 2011, **115**(4), 740. DOI: 10.3171/2011.6.JNS11252.
37. Ch. Ewelt, F.W. Floeth, J. Felsberg, H.J. Steiger, M. Sabel, K.-J. Langen, G. Stoffels, W. Stummer
Clin. Neurol. Neurosurg., 2011, **113**(7), 541.
DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.03.008.
38. F.W. Floeth, M. Sabel, C. Ewelt, W. Stummer, J. Felsberg, G. Reifenberger, H.J. Steiger, G. Stoffels, H.H. Coenen, K.-J. Langen
Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag., 2011, **38**(4), 731.
DOI: 10.1007/s00259-010-1690-z.
39. G. Widhalm, S. Wolfsberger, G. Minchev, A. Woehrer, M. Krssak, T. Czech, D. Prayer, S. Asenbaum, J.A. Hainfellner, E. Knosp
Cancer, 2010, **116**(6), 1545. DOI: 10.1002/cncr.24903.
40. G. Widhalm, G. Minchev, A. Woehrer, M. Preusser, B. Kiesel, J. Furtner, A. Mert, A. Di Ieva, B. Tomanek, D. Prayer, C. Marosi, J.A. Hainfellner, E. Knosp, S. Wolfsberger
Neurosurg. Rev., 2012, **35**(3), 381. DOI: 10.1007/s10143-012-0374-5.
41. W. Stummer, J.-C. Tonn, C. Goetz, W. Ullrich, H. Stepp, A. Bink, T. Pietsch, U. Pichlmeier
Neurosurgery, 2014, **74**(3), 310. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000267.
42. M.S. Eljamel
Technol. Cancer Res. Treat., 2003, **2**(4), 303.
DOI: 10.1177/153303460300200404.
43. Sh.-I. Miyatake, Y. Kajimoto, T. Kuroiwa
Brain Nerve, 2009, **61**(7), 835.
44. С.А. Горяйнов, А.А. Потапов, Д.И. Пицхелаури, Г.Л. Кобяков, В.А. Охлопков, А.Г. Гаверилов, В.А. Шурхай, В.Ю. Жуков, Л.В. Шишкина, В.Б. Лощенко, Т.А. Савельева, С.Г. Кузьмин, А.П. Чумакова, А. Спаллоне
Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко, 2014, №2, 22.
45. A. Nabavi, H. Thurm, B. Zountsas, T. Pietsch, H. Lanfermann, U. Pichlmeier, M. Mehdorn
Neurosurgery, 2009, **65**(6), 1070.
DOI: 10.1227/01.NEU.0000360128.03597.C7.
46. S.-I. Miyatake, T. Kuroiwa, Y. Kajimoto, M. Miyashita, H. Tanaka, M. Tsuji
Neurosurgery, 2007, **61**(5), E1101.
DOI: 10.1227/01.neu.0000303209.38360.e6.
47. S. Utsuki, H. Oka, S. Sato, S. Suzuki, S. Shimizu, S. Tanaka, K. Fujii
J. Neurosurgery, 2006, **104**(4), 618. DOI: 10.3171/jns.2006.104.4.618.
48. K. Bekelis, P.A. Valdés, K. Erkmén, F. Leblond, A. Kim, B.C. Wilson, B.T. Harris, K.D. Paulsen, D.W. Roberts
Neurosurgical Focus, 2011, **30**(5), E8. DOI: 10.3171/2011.2.FOCUS1112.
49. W.J. Whitson, P.A. Valdes, B.T. Harris, K.D. Paulsen, D.W. Roberts
Neurosurgery, 2011, **68**(6), E1768. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318217163c.
50. М.И. Куржупов, В.А. Лошаков, Е.В. Филоненко, А.М. Зайцев, А.Г. Ханмурзаева
Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко, 2012, №2, 50.
51. С.А. Горяйнов
Автореф. дисс. канд. мед. наук, ФГБНУ НИИ нейрохир. им. Н.Н. Бурденко, Москва, 2013, 27 с.
52. L. Marcu, J.A. Jo, P.V. Butte, W.H. Yong, B.K. Pikul, K.L. Black, R.C. Thompson
Photochemistry and photobiology, 2004, **80**(1), 98.
DOI: 10.1111/j.1751-1097.2004.tb00055.x.
53. T. Uzuka, H. Takahashi, Y. Fuji
No shinkei geka. Neurological surgery, 2007, **35**(6), 557.
54. J.F. Cornelius, P.J. Lotty, M.A. Kamp, T.M. Schneiderhan, H.J. Steiger, M. El-Khatib
Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2014, **11**(4), 481.
DOI: 10.1016/j.pdpdt.2014.07.008.

References

- G.E. Moore, W.T. Peyton, L.A. French, W.W. Walker
J. Neurosurgery, 1948, 5(4), 392. DOI: 10.3171/jns.1948.5.4.0392.
- Q. Peng, T. Warloe, K. Berg, J. Moan, M. Kongshaug, K.E. Giercksky, J.M. Nesland
Cancer, 1997, 79(12), 2282.
DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970615)79:12<2282::AID-CNCR2>3.0.CO;2-O.
- Y. Morofuji, T. Matsuo, Y. Hayashi, K. Suyama, I. Nagata
Neurosurgery, 2008, 62(3), 102.
DOI: 10.1227/01.neu.0000317378.22820.46.
- M. Hefti, F. Hostenstein, I. Albert, H. Looser, V. Luginbuehl
Photochemistry and Photobiology, 2011, 87(1), 235.
DOI: 10.1111/j.1751-1097.2010.00821.x.
- W. Stummer, U. Pichlmeier, T. Meinel, O.D. Wiestler, F. Zanella, H.J. Reulen
The Lancet Oncology, 2006, 7(5), 392.
DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9.
- Y. Kajimoto, T. Kuroiwa, S.I. Miyatake, T. Ichioka, M. Miyashita, H. Tanaka, M. Tsuji
J. Neurosurgery, 2007, 106(6), 1070. DOI: 10.3171/jns.2007.106.6.1070.
- D. Coluccia, J. Fandino, M. Fujitoka, S. Cordovi, C. Muroi
Acta Neurochir., 2010, 152(10), 1711. DOI: 10.1007/s00701-010-0708-4.
- A.A. Potapov, A.G. Gavrilov, V.A. Okhlopov, L.V. Shishkina, S.A. Goriainov, V.A. Shurkhai, P.V. Zelenkov, V.B. Loshchenov, T.A. Savel'eva, P.V. Grachev, M.N. Kholodtsova, S.G. Kuz'min, D.A. Gol'bin
J. «Problems of Neurosurgery» named after N.N. Burdenko [Zhurnal 'Voprosy neyrokhirurgii' imeni N.N. Burdenko], 2012, №4, 12. (in Russian).
- A. Motekallemi, H.R. Jeltema, J.D.M. Metzemaekers, G.M. van Dam, L.M.A. Crane, R.J.M. Groen
Neurosurg. Rev., 2015, 38(4), 619. DOI: 10.1007/s10143-015-0615-5.
- M.A. Kamp, P. Grosser, J. Felsberg, P.J. Slotty, H.J. Steiger, G. Reifenberger, M. Sabel
Acta Neurochir., 2012, 154(2), 223. DOI: 10.1007/s00701-011-1200-5.
- R. De la Garza-Ramos, M. Bydon, M. Macki, J. Huang, R.J. Tamargo, A. Bydon
Neurolog. Res., 2014, 36(10), 928.
DOI: 10.1179/1743132814Y.0000000340.
- G.M.V. Barbagallo, F. Certo, K. Heiss, V. Albanese
Brit. J. Neurosurgery, 2014, 28(6), 750.
DOI: 10.3109/02688697.2014.913779.
- S.A. Toms, P.E. Konrad, W.Ch. Lin, R.J. Weil
Technol. Cancer Res. Treat., 2006, 5(3), 231.
DOI: 10.1177/153303460600500306.
- T. Ando, E. Kobayashi, H. Liao, T. Maruyama, Y. Muragaki, H. Iseki, O. Kubo, I. Sakuma
Brain Tumor Pathology, 2011, 28(1), 43.
DOI: 10.1007/s10014-010-0002-4.
- N. Haj-Hosseini, J. Richter, S. Andersson-Engels, K. Wårdell
Lasers in Surgery and Medicine, 2010, 42(1), 9.
DOI: 10.1002/lsm.20868.
- A.A. Potapov, S.A. Goryaynov, A.G. Gavrilov, D.A. Golbin, V.A. Okhlopov, V.A. Shurkhai, V.Y. Zhukov, A.P. Chumakova, T.A. Savelieva, V.B. Loschenov, S.G. Kuzmin
In Proc. Int. Conf. Materials of 14th European Congress of Neurosurgery (Rome, Italy, October 9-14, 2011), Rome, 2011, p. 838.
- P.A. Valdés, A. Kim, F. Leblond, O.M. Conde, B.T. Harris, K.D. Paulsen, B.C. Wilson, D.W. Roberts
J. Biomed. Opt., 2011, 16(11), 116007. DOI: 10.1117/1.3646916.
- T.A. Saveleva
Abstr. PhD Thesis in Phys.-Math. Scien. [Abstr. Dissertation for the degree of Candidate of Physical-Mathematical Sciences], Prokhorov General Physics Institute, RAS, RF, Moscow, 2013, pp. 22. (in Russian).
- W. Stummer, A. Novotny, H. Stepp, C. Goetz, K. Bise, H.J. Reulen
J. Neurosurgery, 2000, 93(6), 1003. DOI: 10.3171/jns.2000.93.6.1003.
- A.A. Potapov, D.J. Usachev, V.A. Loshakov, V.A. Cherekaev, V.N. Kornienko, I.N. Pronin, G.L. Kobiakov, P.L. Kalinin, A.G. Gavrilov, W. Stummer, D.A. Golbin, P.V. Zelenkov
Med. Laser Appl., 2008, 23(4), 202. DOI: 10.1016/j.mla.2008.07.006.
- A.A. Potapov, A.G. Gavrilov, S.A. Goryaynov, D.A. Golbin, P.V. Zelenkov, V.A. Ohlopov, V.A. Shurhay, V.Y. Zhukov, T.A. Saveleva, V.B. Loschenov, S.G. Kuzmin
In Materials of 9th Asian Congress of Neurosurgery, Instambul, Turkey, September 3-5, 2012.
- J.P. Belloch, V. Rovira, J.L. Llacer, P.A. Riesgo, A. Cremades
Acta Neurochir., 2014, 156(4), 653. DOI: 10.1007/s00701-013-1976-6.
- A.A. Potapov, A.G. Gavrilov, S.A. Goryaynov, P.V. Zelenkov, D.N. Golbin, V.B. Loshchenov, T.A. Saveleva, P.V. Grachev, M.N. Kholodtsova, L.V. Shishkina, G.L. Kobayakov, V.A. Okhlopov, V.Yu. Zhukov, V.A. Shurkhai, S.G. Kuzmin, G.N. Vorozhtsov
Pat. RU, 2497558, 2013. (in Russian).
- G. Aldave, S. Tejada, E. Pay, M. Marigil, B. Bejarano, M.A. Idoate, R. Díez-Valle
Neurosurgery, 2013, 72(6), 915. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31828c3974.
- Ph. Schucht, J. Beck, J. Abu-Isa, L. Andereggen, M. Murek, K. Seidel, L. Stieglitz, A. Raabe
Neurosurgery, 2012, 71(5), 927. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31826d1e6b.
- M.S. Berger, B.S. Carter
Neurosurgical Focus, 2013, 34(2), 1. DOI: 10.3171/2012.12.FOCUS12407.
- S. Marbacher, E. Klinger, L. Schwyzer, I. Fischer, E. Nevzati, M. Diepers, U. Roelcke, A.-R. Fathi, D. Coluccia, J. Fandino
Neurosurgical Focus, 2014, 36(2), E10. DOI: 10.3171/2013.12.FOCUS13464.
- J. Coburger, J. Engelke, A. Scheuerle, D.R. Thal, M. Hlavac, Ch.R. Wirtz, R. König
Neurosurgical Focus, 2014, 36(2), E3. DOI: 10.3171/2013.11.FOCUS13463.
- A.V. Moiyadi, W. Stummer
Neurology India, 2015, 63(2), 155. DOI: 10.4103/0028-3886.156275.
- K. Roessler, A. Becherer, M. Donat, M. Cejna, I. Zachenhofer
Neurological Research, 2012, 34(3), 314.
DOI: 10.1179/1743132811Y.00000000078.
- V.B. Loschenov, R.W. Steiner
Proc. SPIE: Optical Biopsy, 1994, 2081, 96. DOI: 10.1117/12.166835.
- V.B. Loschenov, V.I. Konov, A.M. Prokhorov
Laser Physics, 2000, 10(6), 1188.
- T.A. Savelieva, N.A. Kalyagina, M.N. Kholodtsova, V.B. Loschenov, S.A. Goryaynov, A.A. Potapov
Proc. SPIE: Biomedical Applications of Light Scattering VI, 2012, 8230, 82300L. DOI: 10.1117/12.907444.
- T.A. Savelieva, V.B. Loshchenov, V.V. Volkov, K.G. Linkov, S.A. Goryaynov, A.A. Potapov
Proc. SPIE: Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care IV, 2014, 9129, 91290T. DOI: 10.1117/12.2052480.
- P.A. Valdés, V. Jacobs, B.T. Harris, B.C. Wilson, F. Leblond, K.D. Paulsen, D.W. Roberts
J. Neurosurgery, 2015, 123(3), 771. DOI: 10.3171/2014.12.JNS14391.
- N. Sanai, L. A. Snyder, N.J. Honea, S.W. Coons, J.M. Eschbacher, K.A. Smith, R.F. Spetzler
J. Neurosurgery, 2011, 115(4), 740. DOI: 10.3171/2011.6.JNS11252.
- Ch. Ewelt, F.W. Floeth, J. Felsberg, H.J. Steiger, M. Sabel, K.-J. Langen, G. Stoffels, W. Stummer
Clin. Neurol. Neurosurg., 2011, 113(7), 541.
DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.03.008.
- F.W. Floeth, M. Sabel, C. Ewelt, W. Stummer, J. Felsberg, G. Reifenberger, H.J. Steiger, G. Stoffels, H.H. Coenen, K.-J. Langen
Europ. J. Nucl. Med. Mol. Imag., 2011, 38(4), 731.
DOI: 10.1007/s00259-010-1690-z.
- G. Widhalm, S. Wolfsberger, G. Minchev, A. Woehrer, M. Krssak, T. Czech, D. Prayer, S. Asenbaum, J.A. Hainfellner, E. Knosp
Cancer, 2010, 116(6), 1545. DOI: 10.1002/cncr.24903.
- G. Widhalm, G. Minchev, A. Woehrer, M. Preusser, B. Kiesel, J. Furtner, A. Mert, A. Di Ieva, B. Tomanek, D. Prayer, C. Marosi, J.A. Hainfellner, E. Knosp, S. Wolfsberger
Neurosurg. Rev., 2012, 35(3), 381. DOI: 10.1007/s10143-012-0374-5.
- W. Stummer, J.-C. Tonn, C. Goetz, W. Ullrich, H. Stepp, A. Bink, T. Pietsch, U. Pichlmeier
Neurosurgery, 2014, 74(3), 310.
DOI: 10.1227/NEU.0000000000000267.

42. **M.S. Eljamel**
Technol. Cancer Res. Treat., 2003, **2**(4), 303.
DOI: 10.1177/153303460300200404.
43. **Sh.-I. Miyatake, Y. Kajimoto, T. Kuroiwa**
Brain Nerve, 2009, **61**(7), 835.
44. **S.A. Goriaĭnov, A.A. Potapov, D.I. Pitskhelauri, G.L. Kobiakov, V.A. Okhlopkov, A.G. Gavrilov, V.A. Shurkhai, V.Iu. Zhukov, L.V. Shishkina, V.B. Loshchenov, T.A. Savel'eva, S.G. Kuz'min, A.P. Chumakova, A. Spallone**
J. «Problems of Neurosurgery» named after N.N. Burdenko [Zhurnal «Voprosy nevrokhirurgii» imeni N.N. Burdenko], 2014, №2, 22. (in Russian).
45. **A. Nabavi, H. Thurm, B. Zountsas, T. Pietsch, H. Lanfermann, U. Pichlmeier, M. Mehdorn**
Neurosurgery, 2009, **65**(6), 1070.
DOI: 10.1227/01.NEU.0000360128.03597.C7.
46. **S.-I. Miyatake, T. Kuroiwa, Y. Kajimoto, M. Miyashita, H. Tanaka, M. Tsuji**
Neurosurgery, 2007, **61**(5), E1101.
DOI: 10.1227/01.neu.0000303209.38360.e6.
47. **S. Utsuki, H. Oka, S. Sato, S. Suzuki, S. Shimizu, S. Tanaka, K. Fujii**
J. Neurosurgery, 2006, **104**(4), 618. DOI: 10.3171/jns.2006.104.4.618.
48. **K. Bekelis, P.A. Valdés, K. Erkmen, F. Leblond, A. Kim, B.C. Wilson, B.T. Harris, K.D. Paulsen, D.W. Roberts**
Neurosurgical Focus, 2011, **30**(5), E8. DOI: 10.3171/2011.2.FOCUS11112.
49. **W.J. Whitson, P.A. Valdes, B.T. Harris, K.D. Paulsen, D.W. Roberts**
Neurosurgery, 2011, **68**(6), E1768. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318217163c.
50. **M.I. Kurzhupov, V.A. Loshakov, E.V. Filonenko, A.M. Zaitsev, A.G. Khanmurzaeva**
J. «Problems of Neurosurgery» named after N.N. Burdenko [Zhurnal «Voprosy nevrokhirurgii» imeni N.N. Burdenko], 2012; №2, 50. (in Russian).
51. **S.A. Goryaynov**
Abstr. PhD Thesis in Med. Scien., [Abstr. Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences], Scientific Research Neurosurgery Institute named N.N. Burdenko, Moscow, 2013, pp. 27. (in Russian).
52. **L. Marcu, J.A. Jo, P.V. Butte, W.H. Yong, B.K. Pikul, K.L. Black, R.C. Thompson**
Photochemistry and photobiology, 2004, **80**(1), 98.
DOI: 10.1111/j.1751-1097.2004.tb00055.x.
53. **T. Uzuka, H. Takahashi, Y. Fujii**
No shinkei geka. Neurological surgery, 2007, **35**(6), 557.
54. **J.F. Cornelius, P.J. Iotty, M.A. Kamp, T.M. Schneiderhan, H.J. Steiger, M. El-Khatib**
Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2014, **11**(4), 481.
DOI: 10.1016/j.pdpdt.2014.07.008.

Белок синаптонемного комплекса SCP3 в глиальных опухолях головного мозга *

А.В. Ревущин, А.В. Нерадовский, Л.В. Шишкина, Г.В. Павлова

Методом иммуногистохимии исследована локализация раково-тестикулярного белка синаптонемного комплекса SCP3 в глиальных опухолях головного мозга человека. Структуры, позитивно окрашиваемые антителами против SCP3, найдены в 15 из 24 исследованных биоптатах глиальных опухолей. В четырех биоптатах найдены клетки с ядрами, окрашенными на SCP3. В остальных образцах белок содержался вне ядер. Большинство опухолей с высоким содержанием SCP3 были глиобластомы, в большей части которых обнаружен этот белок. Посредством двойного мечения показана сококализация SCP3 в глиобластомах с раково-тестикулярным белком DAZL, который участвует в трансляции SCP3. Экспрессия белка SCP3 в митотических клетках может способствовать хромосомной нестабильности раковых клеток, что имеет большое значение для выбора методов противоопухолевой терапии. Таким образом, синаптонемный белок наряду с другими тестикулярными белками содержится не только в соматических, но и в мозговых опухолях. Дальнейшие исследования с использованием молекулярных методов могут выявить прогностическое и диагностическое значения экспрессии белка синаптонемного комплекса SCP3 в глиальных опухолях мозга.

Ключевые слова: белок синаптонемного комплекса, SCP3, раково-тестикулярный белок, DAZL, иммуногистохимия, глиальные опухоли.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты №№ 13-00-40114, 13-04-40200 и 13-00-40200) и Президиума РАН (программа фундаментальных исследований «Молекулярная и клеточная биология»).

Введение

Поиск новых белков, экспрессирующихся исключительно или предпочтительно в раковых опухолях, имеет большое значение для диагностики и терапии. Перспективными в этом отношении являются так называемые раково-тестикулярные белки [1, 2]. В здоровом организме они локализуются в тестикулах и яичниках. Вместе с тем многие из этих белков найдены в некоторых раковых опухолях. Примером может служить белок синаптонемного комплекса SCP3 (альтернативная аббревиатура SYCP3). Он является компонентом

супрамолекулярной белковой структуры – синаптонемного комплекса, обеспечивающего синапсис гомологичных хромосом в мейозе [3, 4]. В норме он локализуется в ядрах мейотических клеток в семенниках. В то же время его экспрессия была найдена в биоптатах ткани рака шейки матки и рака легких [5, 6]. Показано его ингибирующее влияние на активность опухолевого супрессора BRCA2 (breast cancer 2). Это в свою очередь нарушает процесс внутренней репарации в процессе митотической гомологичной рекомбинации [7]. Таким образом, его присутствие в соматических клетках может способствовать хромосомной нестабильности.

Митогенная и колониестимулирующая активность SCP3 установлена в исследованиях на неопухолевых мышечных клетках линии NIH3T3, а также опухолевых клетках рака шейки матки человека линии CaSki. На клетках линии NIH3T3 показали, что С-концевая область SCP3 участвует в активации и повышении онкогенного потенциала протеинкиназы АКТ (alpha serine/threonine-protein kinase). Гиперэкспрессия SCP3 коррелирует с коротким временем выживания у больных раком шейки матки [6].



РЕВУЩИН
Александр Владимирович
Институт биологии гена РАН



НЕРАДОВСКИЙ
Артеми́й Влади́мирович
Институт биологии гена РАН



ШИШКИНА
Людмила Валентиновна
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ПАВЛОВА
Галина Валериевна
Институт биологии гена РАН

В герминальных клетках мышцы трансляция SCP3 зависит от регуляторного белка DAZL, также специфически экспрессирующегося в герминальных клетках [8].

В настоящей работе нами методом иммуногистохимии выявлено наличие белка SCP3 в некоторых глиальных опухолях головного мозга человека и показаны два варианта его локализации.

Материалы и методы

Имуногистохимическое исследование проведено на парафиновых срезах опухолей головного мозга 23 больных, прооперированных в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Срезы получены в патологоанатомическом отделении института, где сделано нейропатоморфологическое заключение. Срезы депарафинировали и инкубировали в течение 24 ч при 4° С в растворе мышинных моноклональных антител против SCP3 («Abcam») разведенных 1:100 в растворе 0.01 М фосфатного буфера (pH 7.4), содержащего 0.3% детергента Triton X100 и 2% нормальной сыворотки осла для блокировки неспецифического связывания антител. Затем после промывки срезы инкубировали в растворе вторичных ослиных антимышинных антител («Jackson ImmunoResearch»), конъюгированных с флуоресцентным красителем Cy2, разведенных в соотношении 1:100 в течение 1 ч при комнатной температуре. Срезы опухолей пятерых больных подвергали двойному иммуногистохимическому окрашиванию. Для этого срезы инкубировали в смеси упомянутых выше мышинных антител против SCP3 и кроличьих антител против DAZL («Abcam»), также разведенных в соотношении 1:100 в том же растворителе в тех же условиях. В дальнейшем срезы инкубировали в смеси антител осла против иммуноглобулина мыши, конъюгированных с флуоресцентным красителем Cy2, а также антител осла против иммуноглобулина кролика, конъюгированных с флуоресцентным красителем

Texas Red. После иммуногистохимической окраски срезы подкрашивали ядерным флуоресцентным красителем бисбензимидам («Sigma», США) и исследовали с помощью флуоресцентного микроскопа. Экспрессию SCP3 оценивал неинформированный наблюдатель по 5-балльной шкале на основе визуального наблюдения и разделяли на три группы: образцы с сильной (3–5 баллов), слабой (1–2 балла) и отсутствующей экспрессией.

Результаты и их обсуждение

В работе исследованы срезы глиальных опухолей различных отделов головного мозга 23 больных со следующими диагнозами: глиобластома (13 больных), олигоastroцитомы (6 больных), а также глиосаркома, эпендимомы, липоидная астроцитомы и анапластическая астроцитомы (по одному больному каждого диагноза). В *таблице 1* представлены данные визуального анализа окраски на SCP3 срезов опухолей, полученных от больных с различными диагнозами. Балльную оценку давали на основании оценки площади среза, которую занимает область, содержащая клетки и их фрагменты, окрашенные на SCP3. При этом приходилось учитывать, что области с окрашенными структурами располагались вблизи краев фрагментов ткани опухоли из-за неглубокого проникновения формальдегида внутрь ткани и, следовательно, неудовлетворительной фиксации внутренних частей.

Наблюдали три варианта окраски:

1) окраска только ядер клеток (два случая, *рис. 1А и 2*);

2) окраска цитоплазмы с отсутствием окраски ядер (девять случаев, *рис. 1В и 3*);

3) комбинация окраски ядер с окраской цитоплазмы (четыре случая).

В третьем варианте окраски в одних фрагментах опухоли были окрашены преимущественно ядра, а в других – преимущественно цитоплазма. В обоих случаях с первым вариантом

Таблица 1. Распределение опухолей по группам экспрессии белка SCP3 согласно балльной оценке (сильная экспрессия – 3–5 баллов, слабая – 1–2 балла и 0 – экспрессия отсутствует)

Опухоль	Группы экспрессии SCP3			Всего
	Сильная	Слабая	0	
Глиобластома	5	4	5	14
Глиосаркома	1	-	-	1
Олигоastroцитомы	1	3	2	6
Эпендимомы	-	1	-	1
Липоидная астроцитомы	-	1	-	1
Анапластическая астроцитомы	-	-	1	1
Всего	7	8	8	24

окраски опухоль диагностирована как глиобластома.

Двойное иммуногистохимическое окрашивание с помощью мышиных моноклональных антител против SCP3 и кроличьих антител против DAZL показало, что в случаях, где SCP3 содержится только в ядрах клеток, там же локализуется и DAZL (рис. 2). В образцах с цитоплазматической локализацией SCP3 также наблюдается солокализация этих антигенов (рис. 3). При исследовании срезов трех опухолей, в которых реакция на SCP3 отсутствовала, окрашивания на DAZL также не обнаружено.

Заключение

С помощью иммуногистохимического исследования срезов глиальных опухолей мозга нами показано, что в некоторых глиальных опухолях детектируются раково-тестикулярные белки: белок синаптонемного комплекса, а также белок, возможно участвующий в управлении его трансляции DAZL. Этот факт может иметь большое диагностическое и прогностическое значения. Показано, что экспрессия SCP3 коррелирует с ускоренным ростом некоторых соматических опухолей и уменьшением продолжительности жизни больных [6]. Экспериментальная экспрессия SCP3 в клетках опухолей *in vitro* ведет к анеуплоидии и другим нарушениям ДНК, обусловленным ингибирующим влиянием этого белка на супрессор BRCA2. Этим обосновывается предположение, что опухоли, экспрессирующие SCP3, могут быть более чувствительны к воздействиям, увеличивающим синтетическую летальность клеток, например при использовании радиотерапии и ингибиторов ДНК-репаративных процессов [7].

Дальнейшие когортные исследования с применением молекулярных методов могут выявить прогностическое и диагностическое значения экспрессии белка синаптонемного комплекса SCP3 в глиальных опухолях мозга.

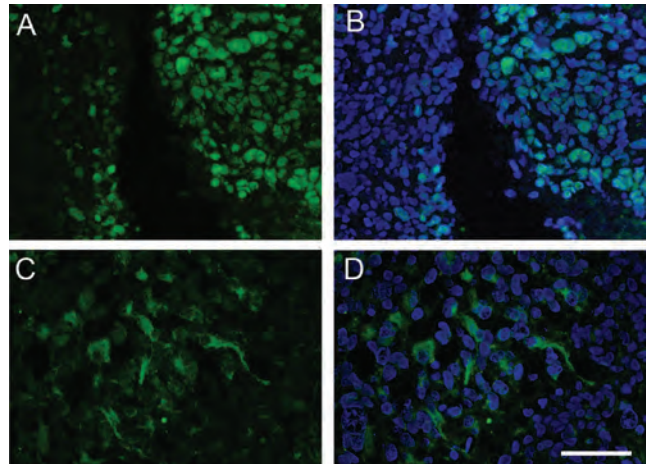


Рис. 1. Два варианта локализации белка SCP3 в клетках глиобластомы: исключительно в ядрах клеток (A и B) и в цитоплазме (C и D). На рисунках A и C – окраска антителами против SCP3, выявленная с помощью вторичных антител, конъюгированных с красителем Cy2 (зеленая флуоресценция); на рисунках B и D – на флуоресценцию Cy2 наложена окраска ядер с помощью красителя бисбензида (голубая флуоресценция). Масштаб на рисунке D – 50 мкм.

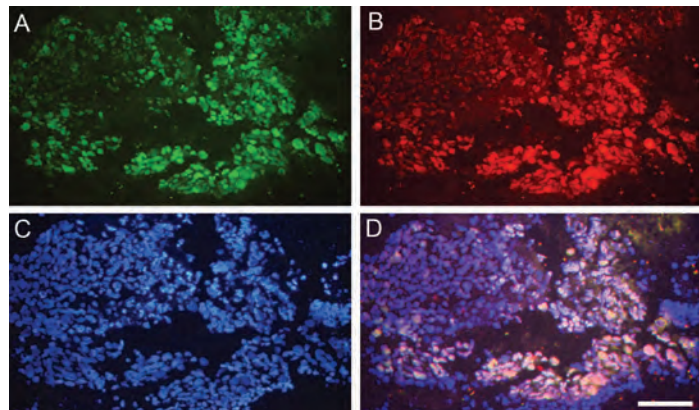


Рис. 2. Двойная иммуногистохимическая окраска на белки SCP3 (A), DAZL (B) и окраска ядер бисбензидом (C) среза глиобластомы с ядерной солокализацией белков SCP3 и DAZL. Наложение трех флуоресцентных микрофотографий показано на рисунке D (масштаб – 50 мкм).

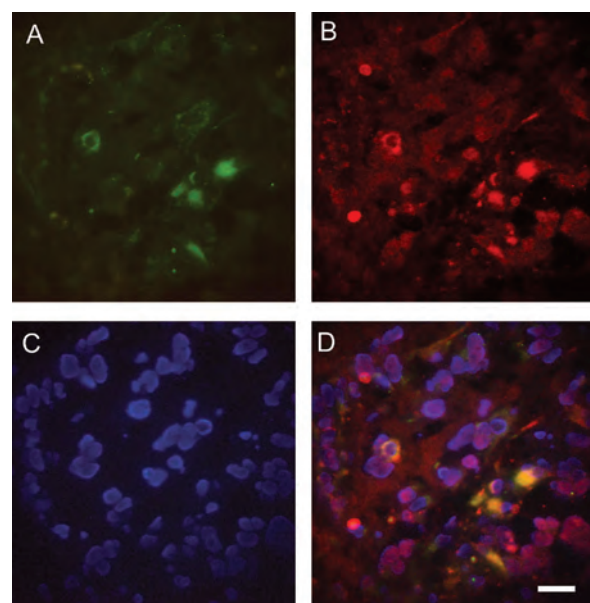


Рис. 3. Двойная иммуногистохимическая окраска на белки SCP3 (A), DAZL (B) и окраска ядер бисбензидом (C) среза глиобластомы с цитоплазматической солокализацией белков SCP3 и DAZL. Наложение трех флуоресцентных микрофотографий показано на рисунке D (масштаб – 20 мкм).

Изучение экспрессии генетических маркеров глиом человека разной степени злокачественности *

К.А. Яковлева, Н.А. Пустогаров, Е.Ю. Рыбалкина, С.А. Горяйнов, Г.В. Павлова, А.М. Копылов

В связи с растущей в настоящее время необходимостью в генетической характеристике стадий злокачественности глиом мы проанализировали динамику экспрессии выбранных нами онкомаркеров, маркеров стволовости и нейральной дифференцировки на 27 образцах глиом человека от второй до четвертой стадии, а также в клеточных культурах, полученных из этих образцов опухолей мозга. Результаты исследования демонстрируют, как меняется профиль экспрессии выбранных нами генов от начальных стадий развития заболевания до его конечных этапов, а также при культивировании *in vitro* клеток тканей глиом различной степени злокачественности. Сделан вывод о том, что клеточные культуры потенциально могут использоваться в качестве моделей для изучения опухоли мозга, но результаты, полученные на клеточных культурах, необходимо обобщать и интерпретировать с осторожностью ввиду гетерогенности как самих глиом, так и, как следствие, гетерогенности клеточных культур, получаемых из образцов ткани. На основании полученных данных предложен комплекс факторов, который может служить негативным прогнозом выживаемости.

Ключевые слова: глиома, клеточная культура глиомы, полимеразная цепная реакция в реальном времени, профиль экспрессии.

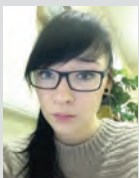
* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты №№ 13-04-120-61, 16-04-01472 и 13-00-40200).

Введение

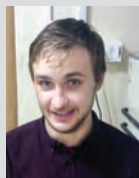
Диффузная и анапластическая глиомы (II и III стадии по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) соответственно) на сегодняшний день именуется в литературе как глиомы низкой степени злокачественности. Они являются инфильтративными новообразованиями, возникающими чаще всего в полусферах головного мозга взрослых. Из-за их высокой инвазивной природы полная нейрохирургическая резекция невозможна, наличие остаточной опухоли может привести к рецидиву и

злокачественной прогрессии. Часть этих глиом будет прогрессировать до глиобластомы (IV класс ВОЗ) в течение нескольких месяцев, в то время как другие остаются стабильными в течение многих лет. Аналогично выживаемость больных колеблется в разных пределах: от 1 года до 15 лет. Некоторые из глиом низкой степени злокачественности имеют впечатляющую терапевтическую чувствительность [1]. Современное лечение зависит от степени резекции, гистологической стадии глиомы, результатов вспомогательного тестирования и включает в себя клинические наблюдения, химиотерапию, лучевую терапию [2–4].

Хотя гистологическая классификация классов глиом проверена временем, она страдает от вариабельности результатов исследователя и неадекватно предсказывает клинический исход. Следовательно, все



ЯКОВЛЕВА
Ксения Александровна
Институт биологии гена РАН



ПУСТОГАРОВ
Николай Андреевич
Институт биологии гена РАН



РЫБАЛКИНА
Екатерина Юрьевна
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России



ГОРЯЙНОВ
Сергей Алексеевич
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко



ПАВЛОВА
Галина Валериевна
Институт биологии гена РАН



КОПЫЛОВ
Алексей Михайлович
профессор, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

больше возникает необходимость в генетической характеристике стадий глиом [5, 6]. Биомаркеры в настоящее время становятся признанным компонентом нейрпатологической диагностики глиом, так как молекулярные изменения в патологических тканях могут быть полезными при классификации, прогнозировании и предсказании терапевтического ответа [7].

В настоящее время большой шаг в мировой науке сделан относительно установления роли таких генов, как IDH, TP53, ATRX, а также делеции хромосомных плечей 1p и 19q в предсказании клинического поведения пациентов с диагнозом «глиома» [8–10]. В этом исследовании мы использовали метод полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с целью дальнейшей характеристики профиля экспрессии генов по каждой стадии развития глиомных форм в 26 образцах тканей человеческих глиом, а также в полученных из них клеточных культурах, содер-

жащих три различных стадии глиом, выделяемых ВОЗ (2000 г.): диффузная астроцитома (II стадия), анапластическая астроцитома (III стадия), глиобластома (IV стадия). Для проведения молекулярно-генетического анализа тканей глиом человека, а также полученных из них клеточных культур, была подобрана панель генов – маркеров стволовости (*NANOG*, *OCT4*, *SOX2*, *CD133*, *NESTIN*, *MELK*, *NOTCH2*). Следует отметить, что под понятием «маркеры стволовости» мы понимали маркеры, характерные для стволовых и прогениторных клеток. Также была подобрана панель маркеров нейральной дифференцировки (*GDNF*, *OLIG2*, *GFAP*, *MAP2*, β -*TUBULIN*) и онкомаркеров (*CDK4*, *CDK6*, *EGFR*, *PDGFR α* , *FGFR*, *MDM2*). Опираясь на литературные данные, были выбраны гены, экспрессия которых изменена в тканях глиом.

Материалы и методы

Образцы. Образцы ткани опухоли были проанализированы от 26 взрослых с установленным диагнозом глиомы, среди них пять диффузных астроцитом, две анапластические астроцитомы, 19 глиобластом. Материал, полученный после биопсии с клиническими данными для исследования, любезно предоставили нам нейрохирурги НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. От каждого пациента было получено письменное согласие на обработку его биоматериала. Образцы, использованные в работе, представлены в *таблице 1*. Детские глиомы были исключены из анализа, их молекулярный патогенез отличается от патогенеза глиом взрослых [11, 12].

Получение и ведение клеточных культур из тканей глиом человека. Образец ткани опухоли переносили в чашку Петри, измельчали, удаляли сосуды и промывали раствором Версена. Затем добавляли раствор трипсина с концентрацией 0.25% («ПанЭко», Россия) и выдерживали

Таблица 1. Использованные в работе образцы

Шифр ткани	Шифр культуры (3-й пассаж)	Шифр культуры (5-й пассаж)	Патология (стадия)	Катамнез
g7	-	-	Глиобластома (IV)	Жив
g8	-	-	Глиобластома (IV)	Жив
g9	-	g9k5	Диффузная астроцитома (II)	Жив
g11	-	-	Анапластическая астроцитома (III)	Жив
g12	g12p3	g12p5	Диффузная астроцитома (II)	Жив
g13	g13k3	-	Диффузная астроцитома (II)	Жив
g14	g14k3	-	Глиобластома (IV)	Жив
g16	-	-	Диффузная астроцитома (II)	Жив
g20	-	-	Глиобластома (IV)	Жив
g22	g22p3	g22p5	Глиобластома (IV)	Жив
g23	g23p3	g23p5	Глиобластома (IV)	Жив
g24	g24p3	-	Глиобластома (IV)	Жив
g25	-	-	Глиобластома (IV)	Жив
g26	g26p3	-	Глиобластома (IV)	Жив
g27	-	-	Глиобластома (IV)	Жив
g28	-	-	Глиобластома (IV)	Жив
g29	g29p3	g29p5	Глиобластома (IV)	Жив
i16	-	-	Глиобластома (IV)	Жив
i17	i17k3	-	Диффузная астроцитома (II)	Жив
i18	g18p3	-	Глиобластома (IV)	Смерть
N1	-	-	Глиобластома (IV)	Смерть
N2	-	-	Глиобластома (IV)	Смерть
N5	-	-	Глиобластома (IV)	Смерть
N9	-	-	Анапластическая астроцитома (III)	Жив
N15	-	-	Глиобластома (IV)	Жив
N17	-	-	Глиобластома (IV)	Смерть

на шейкере 40 мин при 37 °С. Троекратно диссоциировали, отбирали надосады, центрифугировали 5 мин при скорости 1000 об/мин. Отфильтрованные и отцентрифугированные клетки обрабатывали избытком DMEM/F12 («Gibco», США) с 10%-ным содержанием FBS (Gibco, США) и высаживали во флаконах. Через сутки меняли среду и сливали неприкрепившиеся клетки. Далее среду меняли раз в трое суток. Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе при 37 °С и концентрации CO₂ 5%. Клеточные культуры проходили до 40 пассажей, при этом на каждом этапе часть клеток криоконсервировали.

Анализ профиля экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени. РНК из тканей глиом и клеточных культур выделяли реагентом TRI («MRC», США) в соответствии с протоколом производителя. Образцы РНК далее обрабатывали дезоксирибонуклеазой DNase I («Fermentas», Литва) в соответствии с протоколом производителя. Ферментативной реакции подвергали 2 мкг тотальной РНК, при этом использовали одну единицу активности фермента. Инактивацию проводили при 65 °С в течение 10 мин в присутствии 5 мМ раствора ЭДТА. Для получения комплементарной ДНК (кДНК) использовали ревертазу MMLV («Евроген», Россия) в соответствии с протоколом производителя с использованием oligo(dt)16 праймера.

Полученный образец кДНК выступал в качестве матрицы для количественного ПЦР в реальном времени. При этом применяли набор реагентов для проведения ПЦР в реальном времени в присутствии SYBR Green I («Синтол», Россия). Реакцию проводили в объеме 25 мкл, реакционная смесь состояла из 2.5 мкл dNTP (концентрация 2.5 ммоль/л), 10-кратного ПЦР-буфера Б, MgCl₂ (25 ммоль/л), смеси праймеров (конечная концентрация каждого праймера 0.25 ммоль/л), одной единицы Taq ДНК-полимеразы. Олигонуклеотидные праймеры под-

бирали на основании литературных данных с использованием баз данных RTPrimerDB и PrimerBank. Специфичность праймеров проверяли с помощью программы BLAST (NCBI). Анализ олигонуклеотидных праймеров на предмет образования вторичных структур и димеров праймеров проводили с использованием программы Oligo Analyzer 3.1., а также проверяли с помощью метода ПЦР и анализа ПЦР-продуктов в агарозном геле. Олигонуклеотидные затравки представлены в *таблице 2*.

Параметры ПЦР-амплификации: 1) денатурация: 94 °С, 20 с; 2) отжиг праймеров: 60 °С, 20 с; 3) элонгация: 72 °С, 30 с. Количество циклов амплификации – 45. Считывание уровня флуоресценции проводили после третьего шага. После окончания циклов

Таблица 2. *Использованные в работе олигонуклеотидные праймеры.*

Исследуемый ген	Нуклеотидная последовательность праймеров	Температура отжига праймеров, °С	Длина амплифицируемого фрагмента, bp
Гены - онкомаркеры			
<i>MDM2</i>	MDM2_F ACCTCACAGATTCAGCTTCG MDM2_R TTTCATAGTATAAGTGTCTTTT	55	108
<i>CDK4</i>	CDK4_F AGAGTGTGAGAGTCCCAATG CDK4_R CGCCTCAGTAAAGCCACCT	62	82
<i>CDK6</i>	CDK6_F CTGAATGCTCTTGCTCCTTT CDK6_R AAAGTTTGGTGGTCTTGA	62	140
<i>EGFR</i>	EGFR_F GTGACCGTTTGGGAGTTGATGA EGFR_R GGCTGAGGGAGCGTCTCTC	62	104
<i>PDGFRα</i>	PDGFR_F GGCATTCTTTGCAATACTGCTTAA PDGFR_R CATCTGCCGATAGCACAGTGA	62	89
<i>FGFR</i>	FGFR1_F: CCTCTATGTGGGCATGGTTT FGFR1_R: TACAGGAAGGACGATCTGGG	60	131
Гены - маркеры стволовости			
<i>NANOG</i>	NANOG_F AATACCTCAGCCTCCAGCAGATG NANOG_R TGCGTCACACCATTGCTATTCTTC	62	148
<i>OCT4</i>	OCT4_F: CGAAAGAGAAAGCGAACCAG OCT4_R: AACCACACTCGGACCACATC	62	146
<i>SOX2</i>	SOX2_F: ACACCAATCCCATCCACACT SOX2_R: CCTCCCCAGGTTTCTCTGT	62	117

Продолжение таблицы 2.

MELK	MELK_F: GCTGCAAGGTATAATTGATGGA MELK_R: CAGTAACATAATGACAGATGGGC	62	80
CD133	CD133_F TGGATGCAGAACTTGACAACGT CD133_R ATACCTGCTACGACAGTCGTGGT	62	133
NESTIN	NESTIN_F1 CGTTGGAACAGAGTTGGAG NESTIN_R1 TAAGAAAGGCTGGCACAGGT	62	145
NOTCH2	NOTCH2_F GATCACCCGAATGGCTATGAAT NOTCH2_R CAATGCAGCGACCATCGTTC	62	226
Гены - маркеры нейральной дифференцировки			
GDNF	GDNF_F GCAGACCCATCGCCTTTGAT GDNF_R CCACACCTTTTAGCGGAATGC	62	91
OLIG2	OLIG2_F1 CCAGAGCCCGATGACCTTTTT OLIG2_R1 CACTGCCTCCTAGCTTGCC	62	178
GFAP	GFAP_F ACATCGAGATCGCCACCTAC GFAP_R ACATCACATCCTTGTGCTCC	62	209
MAP2	MAP2_F CCAATGGATTCCCATACAGG MAP2_R TCCTTGACAGACCTCCTCT	60	145
TUBB3 (<i>B-III-TUBBULIN</i>)	TUBB3_F GCGAGATGTACGAAGACGAC TUBB3_R TTTAGACACTGCTGGCTTCG	60	115
Гены домашнего хозяйства, используемые в качестве референсных генов			
HPRT	HPRT_F TGAGGATTTGGAAAGGGTGT HPRT_R GAGCACACAGAGGGCTACAA	62	118

амплификации строили кривые плавления (Melt Curve) для подтверждения однородности продукта ПЦР-амплификации.

Обработку результатов количественного ПЦР в реальном времени проводили с использованием программного обеспечения, поставляемого с прибором CFX96 («BioRad», США). В результате были получены молекулярно-генетические профили тканей глиом и клеточных культур. В качестве образца сравнения использовали мозг человека без патологии.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе по подобранной панели генов нами был проанализирован профиль экспрессии в

образцах тканей глиом второй и третьей стадий (рис. 1 и 2). Здесь можно выделить ряд отличительных черт. На общем фоне экспрессии маркеров стволовости стоит отметить активную экспрессию генов *OCT4*, *SOX2* и *NANOG* по сравнению с генами *CD133*, *MELK*, *NESTIN*. Среди опухолевых маркеров в глиомах низкой степени злокачественности (II и III стадии) следует отметить повышенный уровень экспрессии генов *EGFR* и *FGFR1*. Интересно отметить, что на этом этапе развития опухоли уровень экспрессии гена рецептора фактора роста тромбоцитов альфа (*PDGFRα*) по сравнению с рецепторами вышеописанных факторов роста близка к нулю. При анализе профиля экспрессии онкомаркеров в диффузной и анапластической астроцитомах мы обратили внимание на экспрессию генов циклин-зависимых киназ: *CDK4* и *CDK6*. Среди маркеров нейральной дифференцировки значительная экспрессия в образцах тканей глиом низкой степени злокачественности (II и III стадии) наблюдалась для гена *OLIG2*.

На следующем этапе работы нами была проанализирована экспрессия той же панели маркеров на образцах ткани глиобластомы (IV стадия). В профиле экспрессии маркеров стволовости (рис. 3) по-прежнему лидерами являются гены *OCT4*, *SOX2* и *NANOG*. Но следует отметить, что уровень экспрессии этих генов в глиобластоме стал выше, чем в глиомах низкой степени злокачественности, в исключительных случаях уровень экспрессии выше в десятки раз. Аналогичное поведение характерно и для профиля экспрессии онкомаркеров (рис. 4) и маркеров нейральной дифференцировки (рис. 5): лидеры экспрессии сохраняют свои позиции, в ряде случаев экспрессия генов возрастает в 10–100 раз по сравнению с экспрессией этих же маркеров в тканях глиом II и III стадий. Отметим, что начинает проявляться экспрессия гена рецептора фактора роста тромбоцитов *PDGFRα*. В ряду марке-

ров нейральной дифференцировки в ряде образцов отчетливее заметна экспрессия гена *TUBB3*.

В исследуемых образцах уровень экспрессии по отдельным маркерам показывает довольно высокую степень гетерогенности в образцах ткани глиобластом. Так, ген *NANOG* демонстрирует высокий уровень экспрессии в образце g20 и в десятки раз меньший уровень экспрессии в остальных образцах данной группы (рис. 3). В этом же образце g20 активно экспрессируется ген *OCT4*, в десятки раз ниже уровень его экспрессии в образце g7 и в сотни раз уровень экспрессии падает в остальных образцах ткани IV стадий опухолей. Среди онкомаркеров высокую гетерогенность по уровню экспрессии демонстрируют гены *EGFR* и *FGFR1*. Маркер *EGFR* показал значительное повышение экспрессии в образцах g7 и g8 в отличие от других образцов. Уровень экспрессии маркера *FGFR* в образце g7 в сотни раз превосходит экспрессию этого же гена в других образцах данной группы. Гены нейральной дифференцировки *GDNF* и *MAP2* имеют значительный уровень экспрессии только в образце g7. Ген *OLIG2* имеет самый высокий уровень экспрессии также в образце g7, ниже в десятки раз в образце g8, ниже в сотни раз в остальных образцах.

С целью анализа возможности использования клеточных культур, полученных из тканей глиом, для

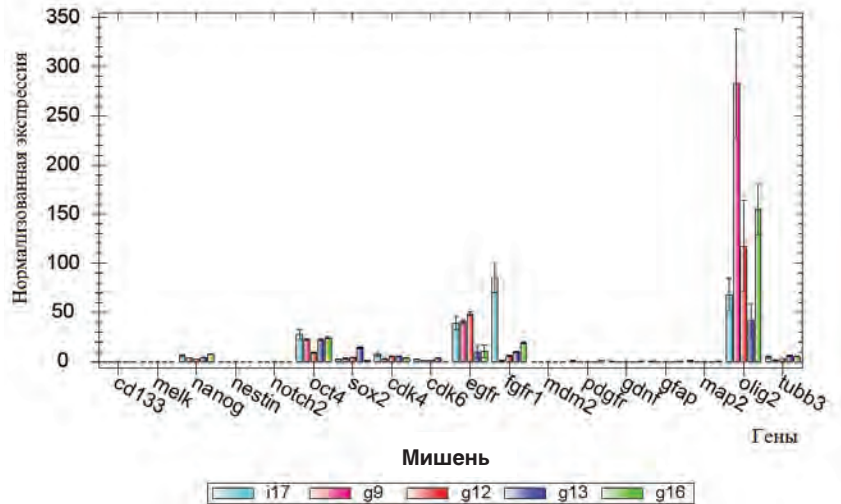


Рис. 1. Нормализованная экспрессия целевых генов в образцах ткани диффузной астроцитомы (II стадия).

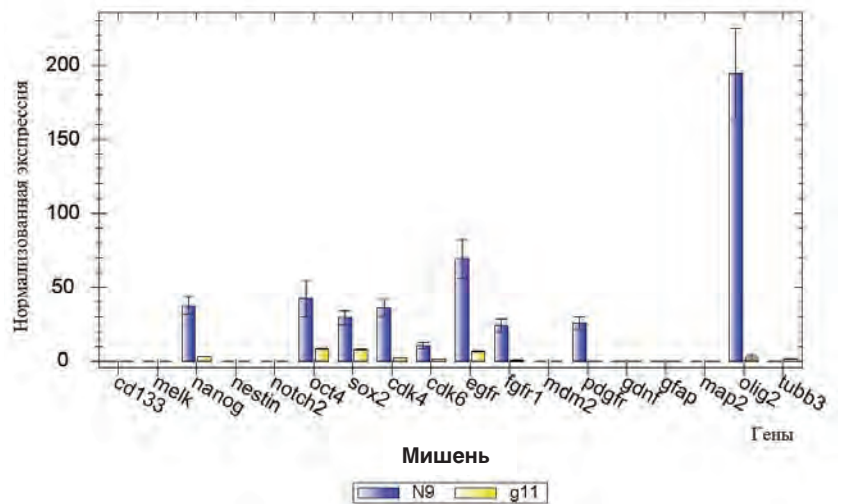


Рис. 2. Нормализованная экспрессия целевых генов в образцах ткани анапластической астроцитомы (III стадия).

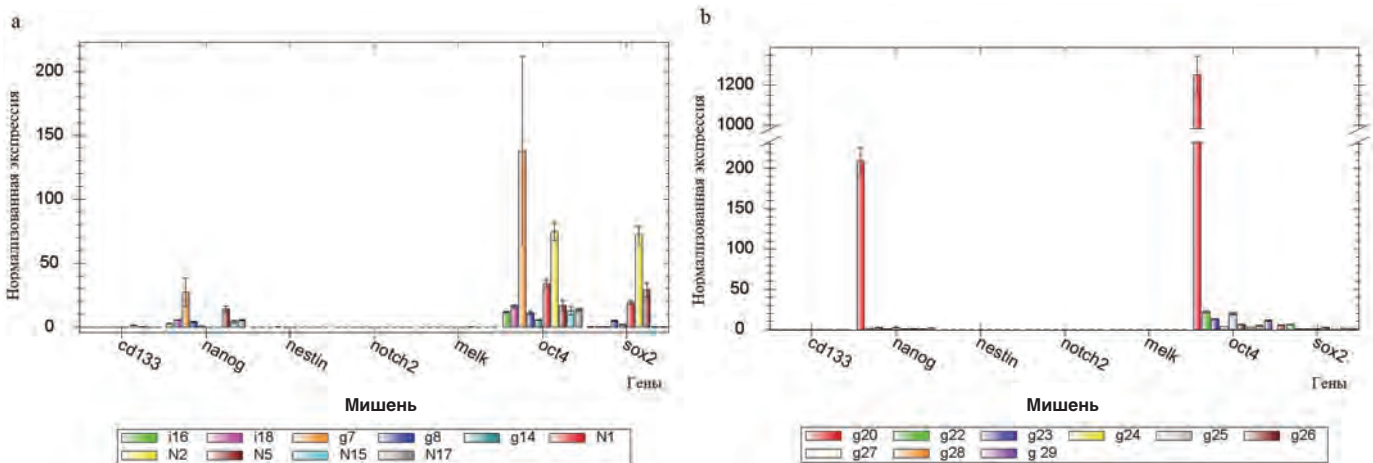


Рис. 3. Нормализованная экспрессия генов стволовости в образцах ткани глиобластомы (IV стадия): а – образцы i16, i18, g7, g8, g14, N1, N2, N5, N15, N17; б – образцы g20, g22, g23, g24, g25, g26, g27, g28, g29.

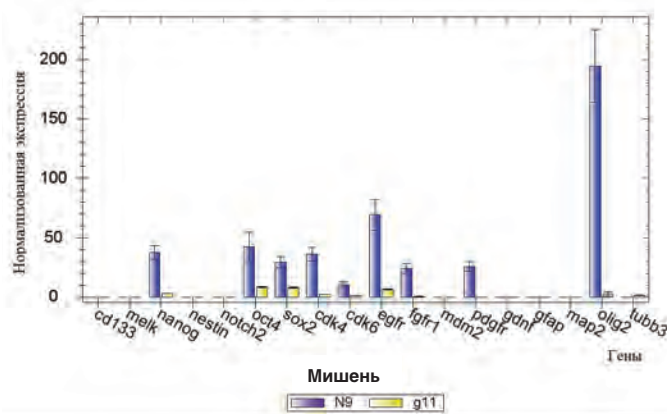
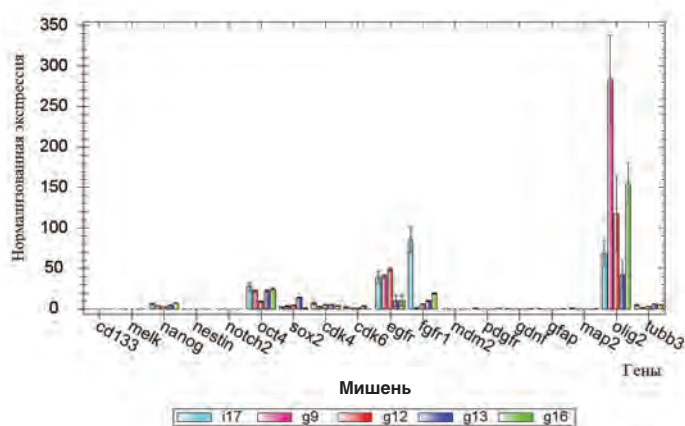


Рис. 4. Нормализованная экспрессия опухолевых генов в образцах ткани глиобластомы (IV стадия): а – образцы i16, i18, g7, g8, g14, N1, N2, N5, N15, N17; б – образцы g20, g22, g23, g24, g25, g26, g27, g28, g29.

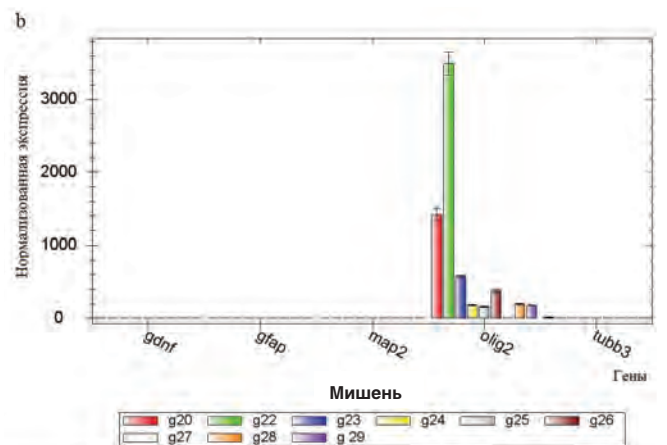
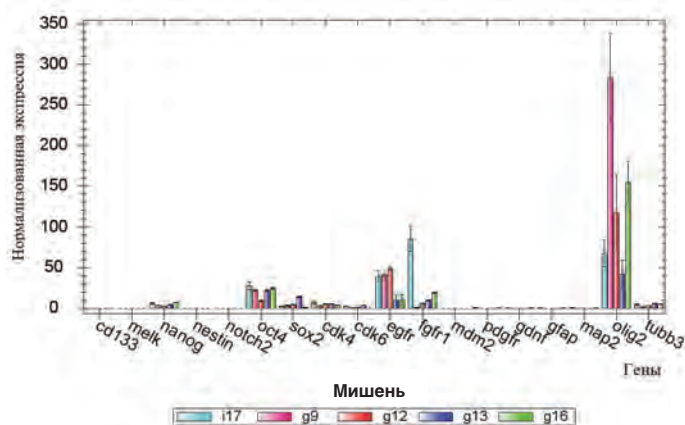


Рис. 5. Нормализованная экспрессия генов нейральной дифференцировки в образцах ткани глиобластомы (IV стадия): а – образцы i16, i18, g7, g8, g14, N1, N2, N5, N15, N17; б – образцы g20, g22, g23, g24, g25, g26, g27, g28, g29.

дальнейших исследований были получены культуры клеток и на них проанализирована панель маркеров. Сразу обратим внимание, что не из всех образцов тканей нам удалось получить клеточные культуры, в точности как и не каждую полученную культуру удалось вывести на стабильный уровень поддержания. При анализе полученных клеточных культур проводили сравнение паттернов экспрессии генов-маркеров с таковыми в исходных образцах тканей. В исследованных образцах клеточных культур профиль экспрессии онкомаркеров, маркеров стволовости и нейральной дифференцировки в целом оказался схожим с профилем экспрессии генов-мишеней в тканях глиом. Но есть и некоторые отличия.

Так, в образцах клеточных культур, полученных из тканей диффузных астроцитом (II стадия), наблюдается снижение уровня экспрессии генов, бывших активными в тканях, но они сохраняют свое лидерство в пределах рассматриваемой группы генов (рис. 6). Сюда можно отнести такие гены, как NANOG, SOX2, OCT4, EGFR, OLIG2. Уровень экспрессии циклин-

зависимых киназ сохраняется примерно на том же уровне, что и в тканях. В пятом пассаже культуры образца g12 появляется экспрессия гена MAP2 и вырастает экспрессия генов FGFR1 и OLIG2 по сравнению с экспрессией этих маркеров в ткани образца g12, чего нельзя сказать в отношении экспрессии этой пары генов в третьем пассаже образца g12.

В образцах клеточных культур, полученных из тканей глиобластом (IV стадия), в рамках маркеров стволовости при культивировании сохраняется лидерство генов NANOG, SOX2, OCT4, но уровень их экспрессии в культуре клеток снижается по сравнению с уровнем экспрессии в тканях соответствующих образцов (рис. 7). Незначительное повышение экспрессии в культуре относительно

ткани наблюдается для гена *OCT4* к пятому пассажу образца *g23*. Среди онкомаркеров в культуре клеток, как и в тканях глиобластом, экспрессируются циклинзависимые киназы, рецепторы факторов роста *EGFR* и *FGFR1*, не наблюдается экспрессии генов *PDGFRα* и *MDM2* (рис. 8). Мы обнаружили, что уровни экспрессии генов *CDK4* и *EGFR* ведут себя гетерогенно при переходе от ткани к клеточной культуре. В частности, экспрессия гена *CDK4* повышается к третьему пассажу образца *g24* и к пятому пассажу образца *g23*; экспрессия этого же гена снижается к пятому пассажу образца *g22* по сравнению с уровнем экспрессии в тканях соответствующих образцов. Экспрессия гена *EGFR* повышается к пятому пассажу образца *g23*, но значительно понижается к пятому пассажу образца *g22* по сравнению с уровнем экспрессии в тканях соответствующих образцов. Гены циклинзависимой киназы *CDK6* и рецептора фактора роста *FGFR* сохраняют примерно тот же уровень экспрессии в культуре, который был присущ им в тканях. Среди маркеров нейральной дифференцировки при переходе от ткани к культуре клеток значительно снижаются уровни экспрессии генов *GDNF* и *GFAP*, особенно резкое снижение демонстрирует экспрессия гена *OLIG*. Ген *MAP2* начинает экспрессироваться к пятому пассажу образца *g23* и к третьему пассажу образца *g22*, но к пятому пассажу образца *g22* его экспрессия сводится к нулю (рис. 9).

Белок *OCT4* является одним из главных регуляторов плюрипотентности [13]; определенное количество белка требуется для поддержания способности к самообновлению стволовых клеток; повышение или понижение уровня вызывает противоречивые программы развития. Белок *SOX2* в свою очередь регулирует экспрессию гена *OCT3/4* [14]. *OCT4*, *SOX2* и *NANOG* – три из четырех факторов, необходимых для перепрограммирования человеческих

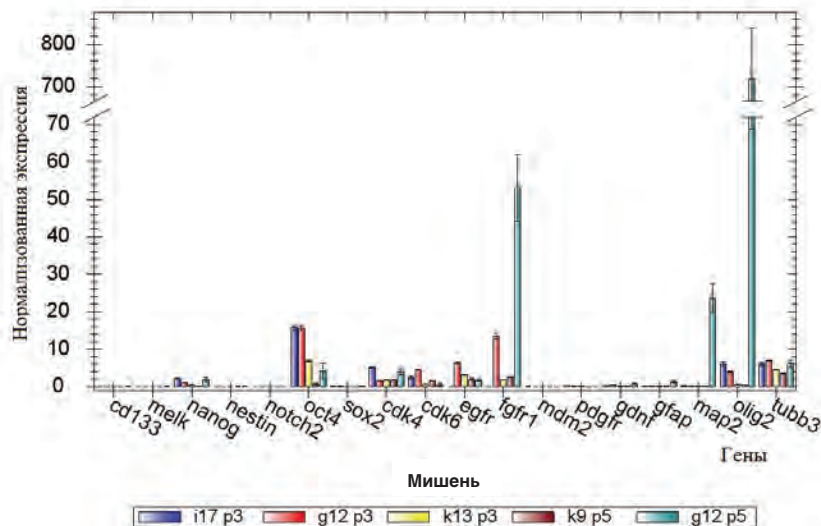


Рис. 6. Нормализованная экспрессия генов-мишеней в образцах клеточных культур, полученных из тканей диффузных астроцитом (II стадия).

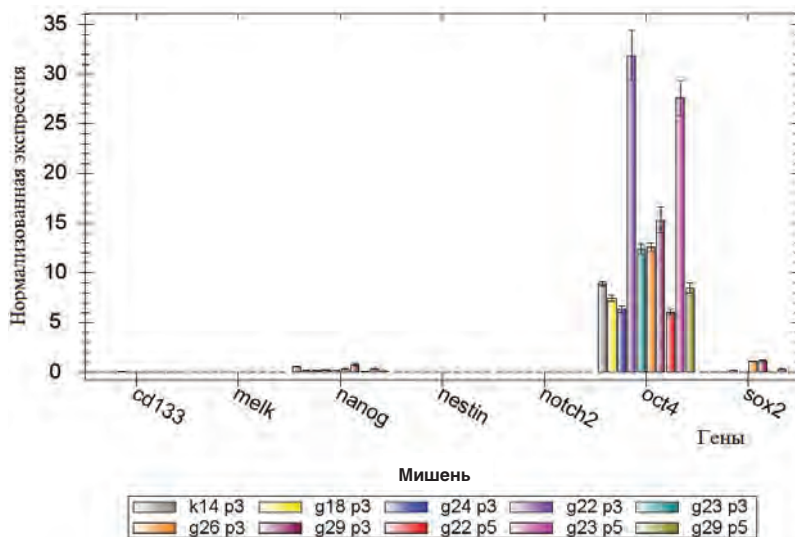


Рис. 7. Нормализованная экспрессия генов стволовости в образцах клеточных культур, полученных из тканей глиобластом (IV стадия).

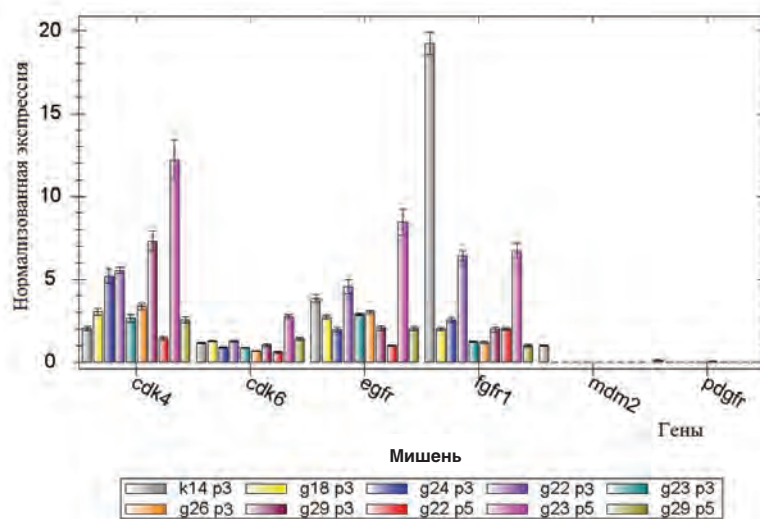


Рис. 8. Нормализованная экспрессия генов онкомаркеров в образцах клеточных культур, полученных из тканей глиобластом (IV стадия).

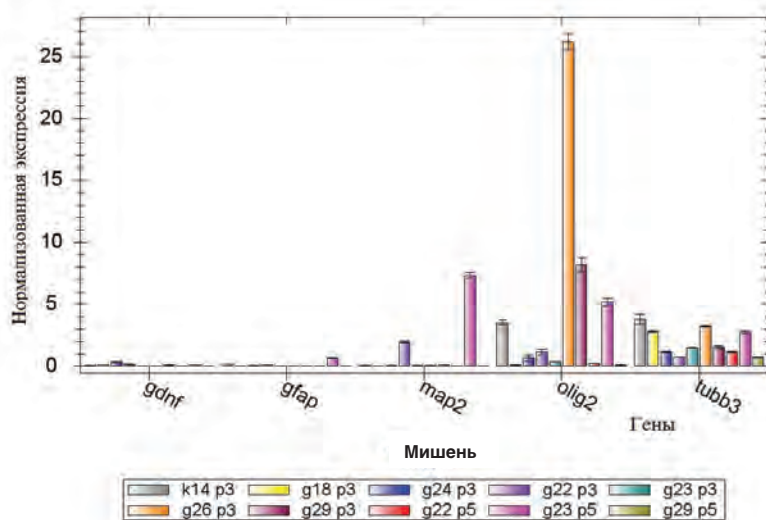


Рис. 9. Нормализованная экспрессия генов нейральной дифференцировки в образцах клеточных культур, полученных из тканей глиобластом (IV стадия).

соматических клеток в плюрипотентные стволовые клетки, которые будут обладать нужными характеристиками эмбриональных стволовых клеток [15]. Высокий уровень экспрессии этой тройки генов по сравнению с другими анализируемыми генами стволовости свидетельствует о том, что клетки ткани глиом низкой степени злокачественности, которые при отсутствии патологии должны быть дифференцированы, вступают на путь приобретения свойств стволовых/прогениторных клеток, в частности способности к самоподдержанию и плюрипотентности. Мы отмечаем развитие этих тенденций в ткани при переходе от глиом низкой степени злокачественности (II, III стадий) к глиобластомам (IV стадия).

Сверхэкспрессия рецептора фактора роста позволяет опухолевым клеткам приобрести сверхчувствительность к его лиганду, что является важным фактором клональной экспансии. Оба рецептора EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) и FGFR (рецептор фактора роста фибробластов) стимулируют схожие наборы внутриклеточных сигнальных путей. Тем не менее в то время как активированные рецепторы EGF функционируют в качестве основной платформы для привлечения сигнальных белков, сигналинг через FGF-рецепторы опосредует прежде всего сборку мультидомена белков. Кроме того, сигналинг через EGF-рецепторы является предметом дополнительных вне- и внутриклеточных механизмов контроля, которые не влияют на EGFR [16]. Анализируя вышесказанное, можно заключить, что в клетках тканей глиом различными способами запускаются схожие сигнальные пути, увеличивающие клональную экспансию клеток.

Интересно отметить, что на ранних этапах развития опухоли уровень экспрессии рецептора фактора

роста тромбоцитов альфа (*PDGFRα*) по сравнению с рецепторами вышеописанных факторов роста по нашим данным близок к нулю за исключением образца N9 (анапластическая астроцитома, II стадия). Но на стадии глиобластомы (IV стадия) некоторые образцы демонстрируют экспрессию этого гена. Таким образом, наши результаты противостоят утверждению авторов многих работ о том, что сверхэкспрессия и амплификация гена *PDGFRα* наблюдается в основном в глиомах низкой степени дифференцировки [17, 18]. Как известно, аутокринный сигналинг PDGF вовлечен в развитие глиом [19], сарком [20] и рака молочной железы [21]. Активированный фактор *PDGFRα* индуцирует активацию белков PI3K и PLC-γ, что в свою очередь включает сигнальные пути, приводящие к росту, выживанию, хемотаксису клеток, реорганизации их актина и к клеточной подвижности [22]. Все эти клеточные изменения вносят неоспоримый вклад в увеличение степени злокачественности ткани, что объясняет, почему именно на IV стадии глиом наблюдается проявление экспрессии данного маркера. Интересную закономерность мы получили при рассмотрении пары онкомаркеров *PDGFRα* и *EGFR* на стадии глиобластомы (IV стадия). Образцы N1, N2, N5, N17 демонстрируют экспрессию как гена *PDGFRα*, так и высокую экспрессию гена *EGFR* (рис. 10). Данная четверка образцов характеризуется катамнезом «смерть». Мы предполагаем, что подобная парная экспрессия этих генов может являться негативным прогнозом выживаемости, но подтверждение данного предположения нуждается в дополнительных исследованиях. Образец g22 имеет похожий профиль экспрессии по этой паре онкомаркеров, но характеризуется катамнезом «жив». Исходя из нашей гипотезы, можно предположить о близком летальном исходе.

При анализе профиля экспрессии онкомаркеров в глиомах раз-

ных стадий мы обратили внимание на экспрессию циклинзависимых киназ: *CDK4* и *CDK6*. Эта пара киназ участвует в регуляции перехода клеточного цикла из стадии G1 в стадию S, являясь основными каталитическими партнерами циклинов D и образуя с ними функциональные комплексы, обладающие специфичностью для белка Rb [23]. Экспрессия генов *CDK4* и *CDK6* в рассматриваемых образцах глиом свидетельствует о подготовке клеток к активному делению.

Среди маркеров нейральной дифференцировки значительная экспрессия в образцах ткани глиом низкой степени злокачественности наблюдалась для гена *OLIG2*. В 2007 г. с помощью методов иммуногистохимического анализа и проточной цитометрии было показано [24], что ген *OLIG2* экспрессируется в клетках глиобластомы и клетках-предшественниках глиомы. Мы, в свою очередь, методом ПЦР в реальном времени продемонстрировали наличие экспрессии гена *OLIG2* в клетках глиом низкой степени злокачественности. Тем самым мы опровергли предложенный ранее диагностический потенциал маркера *OLIG* для идентификации олигодендроглиальных опухолей [25], показав высокий уровень экспрессии данного транскрипционного фактора в клетках диффузной и анапластической астроцитомы.

В ряду маркеров нейральной дифференцировки в ряде образцов отчетливее заметна экспрессия гена *TUBB3*. III класс β -тубулина в норме экспрессируется в нейробластах и незрелых нейронах нервной ткани. Повышение уровня его экспрессии придает большую динамичность микротрубочкам, тем самым обеспечивая для клетки способ преодоления эффектов антимикротрубочковых агентов.

Таким образом, клетки патологической ткани, экспрессируя рассмотренные гены, приобретают следующие свойства и способности:

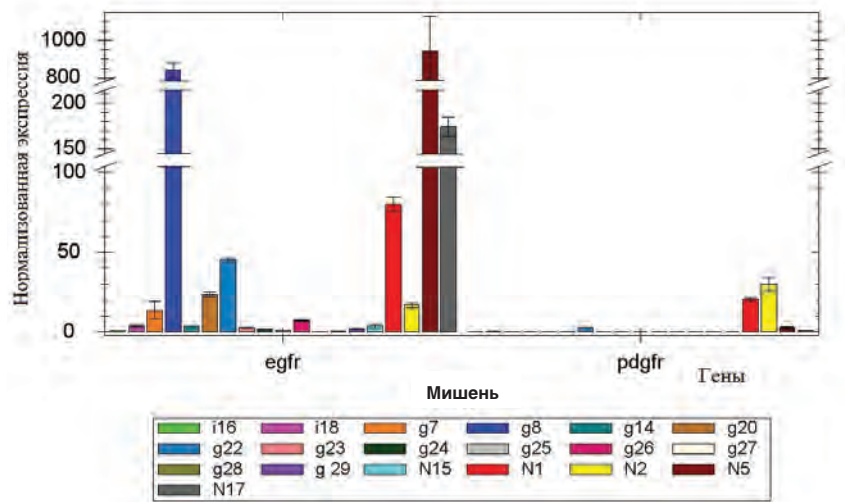


Рис. 10. Нормализованная экспрессия генов PDGFR и EGFR в образцах ткани глиобластомы (IV стадия).

способность к самоподдержанию и плюрипотентности, росту, выживанию, хемотаксису клеток, реорганизации их актина, к клеточной подвижности, увеличению клональной экспансии. Как мы отмечали выше, уровень экспрессии рассмотренных генов возрастает в большинстве случаев с увеличением степени злокачественности глиом. Особенно негативным прогнозом выживаемости пациентов с диагностируемой глиобластомой по нашим наблюдениям является парная экспрессия генов *PDGFR α* и *EGFR*.

При получении клеточных культур из ткани глиом мы наблюдали сохранение позиций уровней экспрессии генов относительно друг друга в общем профиле, но изменение уровня экспрессии в рамках одного гена для разных культур или для разных пассажей одного и того же образца довольно гетерогенно. Для большинства изученных генов наблюдается снижение уровня экспрессии при культивировании по сравнению с экспрессией в тканях. Часть генов характеризуются примерно схожим уровнем экспрессии: как в тканях, так и в культуре клеток. И небольшое количество генов проявляет двойственное поведение: снижение или повышение уровня экспрессии в ряде клеточных культур относительно экспрессии в соответствующей ткани. Таким образом, мы делаем вывод о том, что клеточные культуры глиом можно использовать в качестве модели для изучения данных видов опухолей, но результаты, полученные на клеточных культурах, необходимо обобщать и интерпретировать с осторожностью ввиду гетерогенности как самих глиом, так и, как следствие, гетерогенности клеточных культур из образцов ткани.

Литература

1. M.J. van den Bent
Neuro Oncol., 2014, 16(12), 1570. DOI: 10.1093/neuonc/nou297.
2. T.D. Bourne, D. Schiff
Nat. Rev. Neurology, 2010, 6(12), 695. DOI: 10.1038/nrneuro.2010.159.
3. N. Sanai, S. Chang, M.S. Berger
J. Neurosurg., 2011, 115(5), 948. DOI: 10.3171/2011.7.JNS101238.
4. A.S. Jakola, K.S. Myrmet, R. Kloster, S.H. Torp, S. Lindal, G. Unsgård, O. Solheim
JAMA, 2012, 308(18), 1881. DOI: 10.1001/jama.2012.12807.
5. S.W. Coons, P.C. Johnson, B.W. Scheithauer, A.J. Yates, D.K. Pearl
Cancer, 1997, 79(7), 1381. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970401)79:7<1381::AID-CNCR16>3.0.CO;2-W.
6. M.J. van den Bent
Acta Neuropathol., 2010, 120(3), 297. DOI: 10.1007/s00401-010-0725-7.
7. C.L. Appin, D.J. Brat
Mol. Asp. Med., 2015, 45, 87. DOI: 10.1016/j.mam.2015.05.002.
8. M.J. van den Bent, A.A. Brandes, M.J.B. Taphoorn, J.M. Kros, M.C.M. Kouwenhoven, J.-Y. Delattre, H.J.J.A. Bernsen, M. Freney, C.C. Tjissen, W. Grisold, L. Sipos, R.H. Enting, P.J. French, W.N.M. Dinjens, C.J. Vecht, A. Allgeier, D. Lacombe, T. Gorlia, K. Hoang-Xuan
JCO, 2013, 31(3), 344. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2229.
9. D.J. Brat, R.G. Verhaak, K.D. Aldape, W.K. Yung, S.R. Salama, L.A. Cooper, E. Rheinbay, C.R. Miller, M. Vitucci, O. Morozova, A.G. Robertson, H. Nounshamer, P.W. Laird, A.D. Cherniack, R. Akbani, J.T. Huse, G. Ciriello, L.M. Poisson, J.S. Barnholtz-Sloan, M.S. Berger, C. Brennan, R.R. Colen, H. Colman, A.E. Flanders, C. Giannini, M. Grifford, A. Iavarone, R. Jain, I. Joseph, J. Kim, K. Kasaiian, T. Mikkelsen, B.A. Murray, B.P. O'Neill, L. Pachter, D.W. Parsons, C. Sougnez, E.P. Sulman, S.R. Vandenberg, E.G. Van Meir, A. von Deimling, H. Zhang, D. Crain, K. Lau, D. Mallery, S. Morris, J. Paulauskis, R. Penny, T. Shelton, M. Sherman, P. Yena, A. Black, J. Bowen, K. Dicostanzo, J. Gastier-Foster, K.M. Leraas, T.M. Lichtenberg, C.R. Pierson, N.C. Ramirez, C. Taylor, S. Weaver, L. Wise, E. Zmuda, T. Davidsen, J.A. Demchok, G. Eley, M.L. Ferguson, C.M. Hutter, K.R. Mills Shaw, B.A. Ozenberger, M. Sheth, H.J. Sofia, R. Tarnuzzer, Z. Wang, L. Yang, J.C. Zenklusen, B. Ayala, J. Baboud, S. Chudamani, M.A. Jensen, J. Liu, T. Pihl, R. Raman, R. Wan, Y. Wu, A. Ally, J.T. Auman, M. Balasundaram, M. Balu, S.B. Baylin, R. Beroukhi, M.S. Bootwalla, R. Bowlby, C.A. Bristow, D. Brooks, Y. Butterfield, R. Carlsen, S. Carter, L. Chin, A. Chu, E. Chuah, K. Cibulskis, A. Clarke, S.G. Coetzee, N. Dhalla, T. Fennell, S. Fisher, S. Gabriel, G. Getz, R. Gibbs, R. Guin, A. Hadjipanayis, D.N. Hayes, T. Hinoue, K. Hoadley, R.A. Holt, A.P. Hoyle, A.P. Jefferys, S. Jones, C.D. Jones, R. Kucherlapati, P.H. Lai, E. Lander, S. Lee, L. Lichtenstein, Y. Ma, D.T. Maglinte, H.S. Mahadeshwar, M.A. Marra, M. Mayo, S. Meng, M.L. Meyerson, P.A. Mieczkowski, R.A. Moore, L.E. Mose, A.J. Mungall, A. Pantazi, M. Parfenov, P.J. Park, J.S. Parker, C.M. Perou, A. Protopopov, X. Ren, J. Roach, T.S. Sabetod, J. Schein, S.E. Schumacher, J.G. Seidman, S. Seth, H. Shen, J.V. Simons, P. Sipahimalani, M.G. Soloway, X. Song, H. Sun, B. Tabak, A. Tam, D. Tan, J. Tang, N. Thiessen, T. Triche, Jr., D.J. Van Den Berg, U. Veluvolu, S. Waring, D.J. Weisenberger, M.D. Wilkerson, T. Wong, J. Wu, L. Xi, A.W. Xu, L. Yang, T.I. Zack, J. Zhang, B.A. Aksoy, H. Arachchi, C. Benz, B. Bernard, D. Carlin, J. Cho, D. DiCara, S. Frazer, G.N. Fuller, J. Gao, N. Gehlenborg, D. Haussler, D.I. Heiman, L. Iype, A. Jacobsen, Z. Ju, S. Katzman, H. Kim, T. Knijnenburg, R.B. Kreisberg, M.S. Lawrence, W. Lee, K. Leinonen, P. Lin, S. Ling, W. Liu, Y. Liu, Y. Liu, Y. Lu, G. Mills, S. Ng, M.S. Noble, E. Paull, A. Rao, S. Reynolds, G. Saksena, Z. Sanborn, C. Sander, N. Schultz, Y. Senbabaoglu, R. Shen, I. Shmulevich, R. Sinha, J. Stuart, S.O. Sumer, Y. Sun, N. Tasman, B.S. Taylor, D. Voet, N. Weinhold, J.N. Weinstein, D. Yang, K. Yoshihara, S. Zheng, W. Zhang, L. Zou, T. Abel, S. Sadeghi, M.L. Cohen, J. Eschbacher, E.M. Hattab, A. Raghunathan, M.J. Schmeiderjan, D. Aziz, G. Barnett, W. Barrett, D.D. Bigner, L. Boice, C. Brewer, C. Calatozzolo, B. Campos, C.G. Carlotti, Jr., T.A. Chan, L. Cuppini, E. Curley, S. Cuzzubbo, K. Devine, F. DiMeco, R. Duell, J.B. Elder, A. Fehrenbach, G. Finocchiaro, W. Friedman, J. Fulop, J. Gardner, B. Hermes, C. Herold-Mende, C. Jungk, A. Kendler, N.L. Lehman, E. Lipp, O. Liu, R. Mandt, M. McGraw, R. Mclendon, C. McPherson, L. Nader, P. Nguyen, A. Noss, R. Nunziata, Q.T. Ostrom, C. Palmer, A. Perin, B. Pollo, A. Potapov, O. Potapova, W.K. Rathmell, D. Rotin, L. Scarpace, C. Schiller, K. Senecal, K. Shimmel, V. Shurkhay, S. Sifri, R. Singh, A.E. Sloan, K. Smolenski, S.M. Staugaitis, R. Steele, L. Thorne, D.P. Tirapelli, A. Unterberg, M. Vallurupalli, Y. Wang, R. Warnick, F. Williams, Y. Wolinsky, S. Bell, M. Rosenberg, C. Stewart, F. Huang, J.L. Grimsby, A.J. Radenbaugh, J. Zhang
N. Engl. J. Med., 2015, 372(26), 2481. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121.
10. Y. Liu, N. Gerges, A. Korshunov, N. Sabha, D.-A. Khuong-Quang, A.M. Fontebasso, A. Fleming, D. Hadjadj, J. Schwartzentruber, J. Majewski, Z. Dong, P. Siegel, S. Albrecht, S. Croul, D.T.W. Jones, M. Kool, M. Tonjes, G. Reifenberger, D. Faury, G. Zadeh, S. Pfister, N. Jabado
Acta Neuropathol., 2012, 124(5), 615. DOI: 10.1007/s00401-012-1031-3.
11. J. Zhang, G. Wu, C.P. Miller, R.G. Tatevossian, J.D. Dalton, B. Tang, W. Orisme, C. PUNCHIHEWA, M. Parker, I. Qaddoumi, F.A. Boop, C. Lu, C. Kandath, L. Ding, R. Lee, R. Huether, X. Chen, E. Hedlund, P. Nagahawatte, M. Rusch, K. Boggs, J. Cheng, J. Becksfort, J. Ma, G. Song, Y. Li, L. Wei, J. Wang, S. Shurtleff, J. Easton, D. Zhao, R.S. Fulton, L.L. Fulton, D.J. Dooling, B. Vadodaria, H.L. Mulder, C. Tang, K. Ochoa, C.G. Mullighan, A. Gajjar, R. Kriwacki, D. Sheer, R.J. Gilbertson, E.R. Mardis, R.K. Wilson, J.R. Downing, S.J. Baker, D.W. Ellison
Nat. Genet., 2013, 45(6), 602. DOI: 10.1038/ng.2611.
12. F.J. Rodriguez, T. Tihan, D. Lin, W. McDonald, J. Nigro, B. Feuerstein, S. Jackson, K. Cohen, P.C. Burger
Am. J. Surg. Pathol., 2014, 38(8), 1058. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000221.
13. H. Niwa, J. Miyazaki, A.G. Smith
Nature Genet., 2000, 24(4), 372. DOI: 10.1038/74199.
14. S. Masui, Y. Nakatake, Y. Toyooka, D. Shimosato, R. Yagi, K. Takahashi, H. Okochi, A. Okuda, R. Matoba, A.A. Sharov, M.S.H. Ko, H. Niwa
Nat. Cell Biol., 2007, 9(6), 625. DOI: 10.1038/ncb1589.
15. J. Yu, M.A. Vodyanik, K. Smuga-Otto, J. Antosiewicz-Bourget, J.L. Frane, S. Tian, J. Nie, G.A. Jonsdottir, V. Ruotti, R. Stewart, I.I. Slukvin, J.A. Thomson
Science, 2007, 318(5858), 1917. DOI: 10.1126/science.1151526.
16. J. Schlessinger
Science, 2004, 306(5701), 1506. DOI: 10.1126/science.1105396.
17. O. Martinho, A. Longatto-Filho, M.B.K. Lambros, A. Martins, C. Pinheiro, A. Silva, F. Pardal, J. Amorim, A. Mackay, F. Milanezi, N. Tamber, K. Fenwick, A. Ashworth, J.S. Reis-Filho, J.M. Lopes, R.M. Reis
Br. J. Cancer, 2009, 101(6), 973. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605225.
18. K.-W. Liu, B. Hu, S.-Y. Cheng
Chin. J. Cancer, 2011, 30(9), 581. DOI: 10.5732/cjc.011.10300.
19. M. Hermanson, K. Funa, M. Hartman, L. Claesson-Welsh, C.-H. Heldin, B. Westermark, M. Nistér
Cancer Res., 1992, 52(11), 3213.
20. A. Smits, K. Funa, F.S. Vassbotn, M. Beausang-Linder, F. af Ekenstam, C.H. Heldin, B. Westermark, M. Nistér
Am. J. Pathol., 1992, 140(3), 639.
21. L. Seymour, D. Dajee, W.R. Bezwoda
Breast Cancer Res. Treat., 1993, 26(3), 247. DOI: 10.1007/BF00665802.
22. C.-H. Heldin, A. Östman, L. Rönnstrand
Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Reviews on Cancer, 1998, 1378(1), F79. DOI: 10.1016/S0304-419X(98)00015-8.
23. J.W. Harbour, R.X. Luo, A. Dei Santi, A.A. Postigo, D.C. Dean
Cell, 1999, 98(6), 859. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81519-6.
24. K.L. Ligon, E. Huillard, S. Mehta, S. Kesari, H. Liu, J.A. Alberta, R.M. Bachoo, M. Kane, D.N. Louis, R.A. DePinho, D.J. Anderson, C.D. Stiles, D.H. Rowitch
Neuron, 2007, 53(4), 503. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.01.009.
25. Q.R. Lu, J.K. Park, E. Noll, J.A. Chan, J. Alberta, D. Yuk, M.G. Alzamora, D.N. Louis, C.D. Stiles, D.H. Rowitch, P.M. Black
PNAS, 2001, 98(19), 10851. DOI: 10.1073/pnas.181340798.

English

Study of Expression of Human Glioma Genetic Markers under Different Degrees of Gliomas Malignancy*

Kseniya A. Yakovleva –
Institute of Gene biology,
Russian Academy of Sciences
34/5, Vavilov str.,
Moscow, 119334, Russia
e-mail: Pasyukovaka@gmail.com

Nikolay A. Pustogarov –
Institute of Gene biology,
Russian Academy of Sciences
34/5, Vavilov str.,
Moscow, 119334, Russia
e-mail: pustogarov@gmail.com

Ekaterina Yu. Rybalkina –
N.N. Blokhin Russian
Cancer Research Center
24, Kashirskoe road,
Moscow, 115487, Russia
e-mail: Kate_Rybalkina@mail.ru

Sergey A. Goryaynov –
N.N. Burdenko Neurosurgery
Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str.,
Moscow, 125047, Russia
e-mail: Sgoraynov@nsi.ru

Galina V. Pavlova –
Institute of Gene biology,
Russian Academy of Sciences
34/5, Vavilov str.,
Moscow, 119334, Russia
e-mail: lkorochkin@mail.ru

Aleksey M. Kopylov –
Professor
M.V. Lomonosov Moscow
State University
1–3, Leninskie Gory, GSP-1,
Moscow, 119991, Russia
Kopylov.alex@gmail.com

Abstract

In view of increasing necessity to establish the genetic characteristics of glioma stage, expression dynamics of selected tumor markers as well as markers of stem cells and neural differentiation were investigated. 27 samples of human gliomas of 2–4 stages and cell cultures from these samples were studied. The study results demonstrate how the expression profile of selected genes changes from the initial phases of the disease to its final stages both in humans and in glioma cell cultures in vitro. It was concluded that glioma cell cultures could be used as models for glioma studies, but results of these studies must be applied with caution because of heterogeneity of both the gliomas and cell cultures derived from gliomas tissue. Based on obtained data, authors offer a range of factors, which may predict poor clinical outcome.

Keywords: glioma, glioma cell culture, polymerase chain reaction in real time (PCR-RT), expression profile.

References

1. **M.J. van den Bent**
Neuro Oncol., 2014, **16**(12), 1570. DOI: 10.1093/neuonc/nou297.
2. **T.D. Bourne, D. Schiff**
Nat. Rev. Neurology, 2010, **6**(12), 695. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.159.
3. **N. Sanai, S. Chang, M.S. Berger**
J. Neurosurg., 2011, **115**(5), 948. DOI: 10.3171/2011.7.JNS101238.
4. **A.S. Jakola, K.S. Myrmet, R. Kloster, S.H. Torp, S. Lindal, G. Unsgård, O. Solheim**
JAMA, 2012, **308**(18), 1881. DOI: 10.1001/jama.2012.12807.
5. **S.W. Coons, P.C. Johnson, B.W. Scheithauer, A.J. Yates, D.K. Pearl**
Cancer, 1997, **79**(7), 1381. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970401)79:7<1381::AID-CNCR16>3.0.CO;2-W.
6. **M.J. van den Bent**
Acta Neuropathol., 2010, **120**(3), 297. DOI: 10.1007/s00401-010-0725-7.
7. **C.L. Appin, D.J. Brat**
Mol. Asp. Med., 2015, **45**, 87. DOI: 10.1016/j.mam.2015.05.002.
8. **M.J. van den Bent, A.A. Brandes, M.J.B. Taphoorn, J.M. Kros, M.C.M. Kouwenhoven, J.-Y. Delattre, H.J.J.A. Bernsen, M. Frenay, C.C. Tijssen, W. Grisold, L. Sipos, R.H. Enting, P.J. French, W.N.M. Dinjens, C.J. Vecht, A. Allgeier, D. Lacombe, T. Gorlia, K. Hoang-Xuan**
JCO, 2013, **31**(3), 344. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2229.
9. **D.J. Brat, R.G. Verhaak, K.D. Aldape, W.K. Yung, S.R. Salama, L.A. Cooper, E. Rheinbay, C.R. Miller, M. Vitucci, O. Morozova, A.G. Robertson, H. Nouseh, P.W. Laird, A.D. Cherniack, R. Akbani, J.T. Huse, G. Ciriello, L.M. Poisson, J.S. Barnholtz-Sloan, M.S. Berger, C. Brennan, R.R. Colen, H. Colman, A.E. Flanders, C. Giannini, M. Grifford, A. Iavarone, R. Jain, I. Joseph, J. Kim, K. Kasaian, T. Mikkelsen, B.A. Murray, B.P. O'Neill, L. Pachter, D.W. Parsons, C. Sougnez, E.P. Sulman, S.R. Vandenberg, E.G. Van Meir, A. von Deimling, H. Zhang, D. Crain, K. Lau, D. Mallery, S. Morris, J. Paulauskis, R. Penny, T. Shelton, M. Sherman, P. Yena, A. Black, J. Bowen, K. Dicostanzo, J. Gastier-Foster, K.M. Leraas, T.M. Lichtenberg, C.R. Pierson, N.C. Ramirez, C. Taylor, S. Weaver, L. Wise, E. Zmuda, T. Davidsen, J.A. Demchok, G. Eley, M.L. Ferguson, C.M. Hutter, K.R. Mills Shaw, B.A. Ozenberger, M. Sheth, H.J. Sofia, R. Tarnuzzer, Z. Wang, L. Yang, J.C. Zenklusen, B. Ayala, J. Baboud, S. Chudamani, M.A. Jensen, J. Liu, T. Pihl, R. Raman, R. Wan, Y. Wu, A. Ally, J.T. Auman, M. Balasundaram, M. Balu, S.B. Baylin, R. Beroukhim, M.S. Bootwalla, R. Bowlby, C.A. Bristow, D. Brooks, Y. Butterfield, R. Carlsen, S. Carter, L. Chin, A. Chu, E. Chuah, K. Cibulskis, A. Clarke, S.G. Coetzee, N. Dhalla, T. Fennell, S. Fisher, S. Gabriel, G. Getz, R. Gibbs, R. Guin, A. Hadjipanayis, D.N. Hayes, T. Hinoue, K. Hoadley, R.A. Holt, A.P. Hoyle,**

* The work was financially supported by RFBR (projects 13-04-120-61, 16-04-01472 and 13-00-40200).

- A.P. Jefferys, S. Jones, C.D. Jones, R. Kucherlapati, P.H. Lai, E. Lander, S. Lee, L. Lichtenstein, Y. Ma, D.T. Maglinte, H.S. Mahadeshwar, M.A. Marra, M. Mayo, S. Meng, M.L. Meyerson, P.A. Mieczkowski, R.A. Moore, L.E. Mose, A.J. Mungall, A. Pantazi, M. Parfenov, P.J. Park, J.S. Parker, C.M. Perou, A. Protopopov, X. Ren, J. Roach, T.S. Sabetod, J. Schein, S.E. Schumacher, J.G. Seidman, S. Seth, H. Shen, J.V. Simons, P. Sipahimalani, M.G. Soloway, X. Song, H. Sun, B. Tabak, A. Tam, D. Tan, J. Tang, N. Thiessen, T. Triche, Jr., D.J. Van Den Berg, U. Veluvolu, S. Waring, D.J. Weisenberger, M.D. Wilkerson, T. Wong, J. Wu, L. Xi, A.W. Xu, L. Yang, T.I. Zack, J. Zhang, B.A. Aksoy, H. Arachchi, C. Benz, B. Bernard, D. Carlin, J. Cho, D. DiCara, S. Frazer, G.N. Fuller, J. Gao, N. Gehlenborg, D. Haussler, D.I. Heiman, L. Iype, A. Jacobsen, Z. Ju, S. Katzman, H. Kim, T. Knijnenburg, R.B. Kreisberg, M.S. Lawrence, W. Lee, K. Leinonen, P. Lin, S. Ling, W. Liu, Y. Liu, Y. Liu, Y. Lu, G. Mills, S. Ng, M.S. Noble, E. Paull, A. Rao, S. Reynolds, G. Saksena, Z. Sanborn, C. Sander, N. Schultz, Y. Senbabaoglu, R. Shen, I. Shmulevich, R. Sinha, J. Stuart, S.O. Sumer, Y. Sun, N. Tasman, B.S. Taylor, D. Voet, N. Weinhold, J.N. Weinstein, D. Yang, K. Yoshihara, S. Zheng, W. Zhang, L. Zou, T. Abel, S. Sadeghi, M.L. Cohen, J. Eschbacher, E.M. Hattab, A. Raghunathan, M.J. Schniederjan, D. Aziz, G. Barnett, W. Barrett, D.D. Bigner, L. Boice, C. Brewer, C. Calatozolo, B. Campos, C.G. Carlotti, Jr., T.A. Chan, L. Cuppini, E. Curley, S. Cuzzubbo, K. Devine, F. DiMeco, R. Duell, J.B. Elder, A. Fehrenbach, G. Finocchiaro, W. Friedman, J. Fulop, J. Gardner, B. Hermes, C. Herold-Mende, C. Jungk, A. Kendler, N.L. Lehman, E. Lipp, O. Liu, R. Mandt, M. McGraw, R. Mclendon, C. McPherson, L. Neder, P. Nguyen, A. Noss, R. Nunziata, Q.T. Ostrom, C. Palmer, A. Perin, B. Pollo, A. Potapov, O. Potapova, W.K. Rathmell, D. Rotin, L. Scarpace, C. Schilero, K. Senecal, K. Shimmel, V. Shurkhay, S. Sifri, R. Singh, A.E. Sloan, K. Smolenski, S.M. Staugaitis, R. Steele, L. Thorne, D.P. Tirapelli, A. Unterberg, M. Vallurupalli, Y. Wang, R. Warnick, F. Williams, Y. Wolinsky, S. Bell, M. Rosenberg, C. Stewart, F. Huang, J.L. Grimsby, A.J. Radenbaugh, J. Zhang
N. Engl. J. Med., 2015, 372(26), 2481. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121.
10. Y. Liu, N. Gerges, A. Korshunov, N. Sabha, D.-A. Khuong-Quang, A.M. Fontebasso, A. Fleming, D. Hadjadj, J. Schwartzentruber, J. Majewski, Z. Dong, P. Siegel, S. Albrecht, S. Croul, D.T.W. Jones, M. Kool, M. Tonjes, G. Reifenberger, D. Faury, G. Zadeh, S. Pfister, N. Jabado
Acta Neuropathol., 2012, 124(5), 615. DOI: 10.1007/s00401-012-1031-3.
11. J. Zhang, G. Wu, C.P. Miller, R.G. Tatevossian, J.D. Dalton, B. Tang, W. Orisme, C. Punchihewa, M. Parker, I. Qaddoumi, F.A. Boop, C. Lu, C. Kandoth, L. Ding, R. Lee, R. Huether, X. Chen, E. Hedlund, P. Nagahawatte, M. Rusch, K. Boggs, J. Cheng, J. Becksfort, J. Ma, G. Song, Y. Li, L. Wei, J. Wang, S. Shurtleff, J. Easton, D. Zhao, R.S. Fulton, L.L. Fulton, D.J. Dooling, B. Vadodaria, H.L. Mulder, C. Tang, K. Ochoa, C.G. Mullighan, A. Gajjar, R. Kriwacki, D. Sheer, R.J. Gilbertson, E.R. Mardis, R.K. Wilson, J.R. Downing, S.J. Baker, D.W. Ellison
Nat. Genet., 2013, 45(6), 602. DOI: 10.1038/ng.2611.
12. F.J. Rodriguez, T. Tihan, D. Lin, W. McDonald, J. Nigro, B. Feuerstein, S. Jackson, K. Cohen, P.C. Burger
Am. J. Surg. Pathol., 2014, 38(8), 1058. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000221.
13. H. Niwa, J. Miyazaki, A.G. Smith
Nature Genet., 2000, 24(4), 372. DOI: 10.1038/74199.
14. S. Masui, Y. Nakatake, Y. Toyooka, D. Shimosato, R. Yagi, K. Takahashi, H. Okochi, A. Okuda, R. Matoba, A.A. Sharov, M.S.H. Ko, H. Niwa
Nat. Cell Biol., 2007, 9(6), 625. DOI: 10.1038/ncb1589.
15. J. Yu, M.A. Vodyanik, K. Smuga-Otto, J. Antosiewicz-Bourget, J.L. Frane, S. Tian, J. Nie, G.A. Jonsdottir, V. Ruotti, R. Stewart, I.I. Slukvin, J.A. Thomson.
Science, 2007, 318(5858), 1917. DOI: 10.1126/science.1151526.
16. J. Schlessinger
Science, 2004, 306(5701), 1506. DOI: 10.1126/science.1105396.
17. O. Martinho, A. Longatto-Filho, M.B.K. Lambros, A. Martins, C. Pinheiro, A. Silva, F. Pardal, J. Amorim, A. Mackay, F. Milanezi, N. Tamber, K. Fenwick, A. Ashworth, J.S. Reis-Filho, J.M. Lopes, R.M. Reis
Br. J. Cancer, 2009, 101(6), 973. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605225.
18. K.-W. Liu, B. Hu, S.-Y. Cheng
Chin. J. Cancer, 2011, 30(9), 581. DOI: 10.5732/cjc.011.10300.
19. M. Hermanson, K. Funa, M. Hartman, L. Claesson-Welsh, C.-H. Heldin, B. Westermark, M. Nistér
Cancer Res., 1992, 52(11), 3213.
20. A. Smits, K. Funa, F.S. Vassbotn, M. Beausang-Linder, F. af Ekenstam, C.H. Heldin, B. Westermark, M. Nistér
Am. J. Pathol., 1992, 140(3), 639.
21. L. Seymour, D. Dajee, W.R. Bezwoda
Breast Cancer Res. Treat., 1993, 26(3), 247. DOI: 10.1007/BF00665802.
22. C.-H. Heldin, A. Östman, L. Rönnstrand
Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Reviews on Cancer, 1998, 1378(1), F79. DOI: 10.1016/S0304-419X(98)00015-8.
23. J.W. Harbour, R.X. Luo, A. Dei Santi, A.A. Postigo, D.C. Dean
Cell, 1999, 98(6), 859. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81519-6.
24. K.L. Ligon, E. Huillard, S. Mehta, S. Kesari, H. Liu, J.A. Alberta, R.M. Bachoo, M. Kane, D.N. Louis, R.A. DePinho, D.J. Anderson, C.D. Stiles, D.H. Rowitch
Neuron, 2007, 53(4), 503. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.01.009.
25. Q.R. Lu, J.K. Park, E. Noll, J.A. Chan, J. Alberta, D. Yuk, M.G. Alzamora, D.N. Louis, C.D. Stiles, D.H. Rowitch, P.M. Black
PNAS, 2001, 98(19), 10851. DOI: 10.1073/pnas.181340798.

**Подписано в печать 23.06.2016. Формат 60 x 90 ¹/₈.
Печ. л. 10. Тираж 300 экз.**

Оригинал-макет ЗАО «ИТЦ МОЛНЕТ»
123104, г. Москва, Малый Палашевский пер., д. 6
Тел./факс: (495) 927-01-98,
e-mail: info@molnet.ru
Печать ООО «ЛАЙФ»
105264, г. Москва,
7-я Парковая ул., д. 24, офис 100