



Том 3

№ 6

2023

ISSN 2782-3806

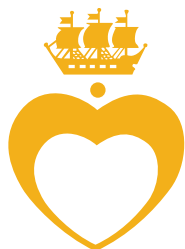
ISSN 2782-3814 (Online)

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович





Том 3

№ 6

2023

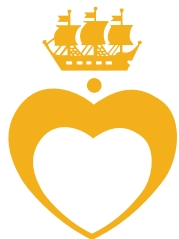
РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ (РУБРИКИ)

- Генетические риски и причины заболеваний
- Эпигенетика
- Биомаркеры болезни и здоровья
- Микробиота и антимикробная терапия
- Таргетная терапия заболеваний
- Фармакогенетика и фармакогеномика
- Генная терапия и технологии редактирования генома
- Искусственный интеллект и машинное обучение как инструмент персонализированной медицины



ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

18+

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Конради А. О.

ОТВ. СЕКРЕТАРЬ: Поспелова М. Л.

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Бабенко А. Ю. (Санкт-Петербург)
Барбараш О. Л. (Кемерово)
Бухановский А. В.
(Санкт-Петербург)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Васин А. В. (Санкт-Петербург)
Васичкина Е. С. (Санкт-Петербург)
Галагудза М. М. (Санкт-Петербург)
Глыбочко П. В. (Москва)
Дмитриев А. В. (Санкт-Петербург)
Драпкина О. М. (Москва)
Ильин И. В. (Санкт-Петербург)
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Каприн А. Д. (Москва)
Карпов О. Э. (Москва)
Коган И. Ю. (Санкт-Петербург)
Копылов Ф. Ю. (Москва)
Куцев С. И. (Москва)
Максимов А. С. (Санкт-Петербург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Мокрышева Н. Г. (Москва)
Нифантьев Н. Э. (Москва)
Омельяновский В. В. (Москва)
Пальцев М. А. (Москва)
Пармон Е. В. (Санкт-Петербург)
Парфенова Е. В. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Румянцев А. Г. (Москва)

Самочерных К. А.
(Санкт-Петербург)
Секачева М. И. (Москва)
Созинов А. С. (Казань)
Синицын В. Е. (Москва)
Стародубова А. В. (Москва)
Суворов А. Н. (Санкт-Петербург)
Сычев Д. А. (Москва)
Танашян М. М. (Москва)
Терновой С. К. (Москва)
Филаретова Л. П. (Санкт-Петербург)
Хатьков И. Е. (Москва)
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)
Шелудько В. Н. (Санкт-Петербург)
Щербина А. Ю. (Москва)
Шестакова М. В. (Москва)
Jeroen J. Вах (Нидерланды)
Roberto Ferrari (Италия)
Michel Komajda (Франция)
Gilbert Massard (Люксембург)
Fausto J. Pinto (Португалия)
Panos Vardas (Греция)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Alberico Catapano (Италия)
Giuseppe Faggian (Италия)
Luigi Fontana (Австралия)
Omry Koren (Израиль)
Béla Merkely (Венгрия)
Mark Pitkin (США)
Noam Shomron (Израиль)
Petr Widimský (Чешская республика)
Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург)
Дячук В. А. (Санкт-Петербург)
Закиян С. М. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Костик М. М. (Санкт-Петербург)
Малашичева А. Б.
(Санкт-Петербург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)
Первунина Т. М. (Санкт-Петербург)
Попова П. В. (Санкт-Петербург)
Софронов Г. А. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Ульрих Е. А. (Санкт-Петербург)
Успенский В. Е. (Санкт-Петербург)
Чехонин В. П. (Москва)
Школьникова М. А. (Москва)
Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован
в Государственном комитете РФ
по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-
80730 от 29 марта 2021 г.

Периодичность — 6 выпусков в год.
Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка
по специалистам.

Верстка — Попова Л. П.
Корректура — Медведева А. В.

Издатель: «ФОНД АЛМАЗОВА»
Адрес: 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2
Тел. издательства: + 7 (812) 702-37-16

Подача рукописей и переписка
с авторами, размещение рекламы
и подписка —
e-mail: pm@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства
«Роспечать»: подписной индекс
79638

Архив номеров: [http://www.
almazovcentre.ru/?page_id=78357](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357)

Все права защищены.

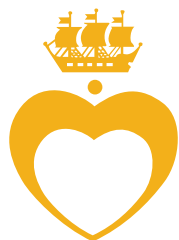
Отпечатано в ООО «Типография Принт24»
Санкт-Петербург, ул. Самойловой, 5

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного
разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

© ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им.
В. А. Алмазова» Минздрава России, 2023.

Выход в свет 29.12.2023



Federal State Budgetary Institution
“Almazov National Medical Research Centre”
of the Ministry of Health of the Russian Federation

18+

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

CHIEF EDITOR: Prof. Evgeny Shlyakhto
DEPUTY CHIEF EDITOR: Alexandra Konradi
EXECUTIVE SECRETARY: Maria Pospelova

EDITORIAL BOARD

A. Yu. Babenko (St. Petersburg)
O. L. Barbarash (Kemerovo)
A. V. Bukhanovsky (St. Petersburg)
A. V. Dmitriev (St. Petersburg)
O. M. Drapkina (Moscow)
L. P. Filaretova (St. Petersburg)
M. M. Galagudza (St. Petersburg)
P. V. Glybochko (Moscow)
I. V. Ilyin (St. Petersburg)
E. N. Imyanitov (St. Petersburg)
A. D. Kaprin (Moscow)
O. E. Karpov (Moscow)
I. E. Khatkov (Moscow)
I. Y. Kogan (Moscow)
F. Yu. Kopylov (Moscow)
S. I. Kutsev (Moscow)
A. S. Maksimov (St. Petersburg)
S. T. Matskeplishvili (Moscow)
N. G. Mokrysheva (Moscow)
N. E. Nifantsev (Moscow)
V. V. Omelyanovskiy (Moscow)
M. A. Paltsev (Moscow)
Yelena V. Parfyonova (Moscow)
E. V. Parmon (St. Petersburg)
S. V. Popov (Tomsk)
K. A. Samochernykh
(St. Petersburg)

A. G. Rumyantsev (Moscow)
M. I. Sekacheva (Moscow)
A. Y. Shcherbina (Moscow)
M. V. Shestakova (Moscow)
V. N. Sheludko (St. Petersburg)
M. A. Shevtsov (St. Petersburg)
V. E. Sinitsyn (Moscow)
A. S. Sozinov (Kazan)
A. V. Starodubova (Moscow)
A. N. Suvorov (St. Petersburg)
D. A. Sychev (Moscow)
M. M. Tanashyan (Moscow)
S. K. Ternovoy (Moscow)
E. S. Vasichkina (St. Petersburg)
A. V. Vasin (St. Petersburg)
T. M. Vavilova (St. Petersburg)
Jeroen J. Bax (Netherlands)
Roberto Ferrari (Italy)
Michel Komajda (France)
Gilbert Massard (Luxembourg)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Panos Vardas (Greece)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Alberico Catapano (Italy)
Giuseppe Faggian (Italy)
Luigi Fontana (Austria)
Omry Koren (Israel)
Béla Merkely (Hungary)
Mark Pitkin (USA)
Noam Shomron (Israel)
Petr Widimský (Czech Republic)
V. P. Chekhonin (Moscow)
V. A. Dyachuk (St. Petersburg)
E. N. Grineva (St. Petersburg)
A. A. Kostareva (St. Petersburg)
M. M. Kostik (St. Petersburg)
A. B. Malashicheva (St. Petersburg)
O. M. Moiseeva (St. Petersburg)
V. M. Moiseenko (St. Petersburg)
T. M. Pervunina (St. Petersburg)
P. V. Popova (St. Petersburg)
M. A. Shkolnikova (Moscow)
G. A. Sofronov (St. Petersburg)
V. A. Tkachuk (Moscow)
E. A. Ulrikh (St. Petersburg)
V. E. Uspensky (St. Petersburg)
S. N. Yanishevsky (St. Petersburg)
S. M. Zakiyan (Novosibirsk)

The Journal is registered by the State Press Committee of the Russian Federation.
Registration Certificate PI No. ФС77-80730 dated March 29, 2021.

Publication frequency: 6 issues per year. Circulation: 1,100 copies.

Distribution to specialists.

Layout designer: L.P. Popova,
proofreader: A.V. Medvedeva.

Publisher: ALMAZOV FOUNDATION
Address: 2 Akkuratova street,
Saint Petersburg, 197341

Phone: + 7 (812) 702-37-16

For submission, correspondence,
advertisement and subscription,
please email your inquiry to
pm@almazovcentre.ru.

The subscription code in the
Rospechat catalogue is 79638.

Previous issues: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357

All rights reserved.

Printed by Typography Print24 LLC
5 Samoilova street, St. Petersburg

Materials published in this Journal should not
be reproduced, in full or in part, without the
written permission of the publisher.

The editorial board bears no responsibility
whatsoever for the contents of
advertisements.

© Almazov National Research Centre, 2023.

Published December 29, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

6 Федоров Е. В., Ким А. В.
**ОСОБЕННОСТИ КИНЕТИКИ
РОСТА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ
НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ПРИ РЕЦИДИВЕ**

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКИ И ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ

21 Немыкина И. С., Ткачук А. С., Попова П. В.
**ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА ГЕСТАЦИОННОГО
САХАРНОГО ДИАБЕТА**

29 Чернов А. Н., Галимова Э. С.,
Цапиева А. Н., Суворов А. Н., Шамова О. В.
**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ
ГЛИОБЛАСТОМЫ: ДИФФЕРЕНЦИРОВКА
И АПОПТОЗ**

42 Вохмянина Н. В.
**ЭПИГЕНЕТИКА И МУЛЬТИФАКТОРНЫЕ
БОЛЕЗНИ**

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

50 Сидорина А. С., Шериев С. Р.,
Маслов Н. Е., Ефимцев А. Ю., Труфанов Г. Е.
**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ
В ДИАГНОСТИКЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА В СВЕТЕ НОВОЙ
КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦНС**

61 Шериев С. Р., Сидорина А. С.,
Баев М. С., Рыжков А. В., Фокин В. А.
**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
В КАРДИОЛОГИИ**

ОБЗОРЫ

68 Кириллова Е. А., Сидорина А. С.,
Мащенко И. А., Козлова П. В., Штенцель Р. Э.,
Пармон Е. В., Кухарчик Г. А., Труфанов Г. Е.
**МЕСТО И РОЛЬ ГЕЙМИФИКАЦИИ В
ОБУЧЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ
БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ ПОКОЛЕНИЯ Z**

77 Попов С. В., Рябов В. В.
**СИСТЕМНАЯ МЕДИЦИНА:
ОТ КОНЦЕПЦИИ ДО РЕАЛИЗАЦИИ**

CONTENT

NEUROSURGERY

- 6 Fedorov E. V., Kim A. V.
**GROWTH KINETICS OF BENIGN
NEUROEPITHELIAL BRAIN TUMORS
IN CHILDREN WITH RELAPSE**

GENETIC RISKS AND CAUSES OF DISEASES

- 21 Nemykina I. S., Tkachuk A. S., Popova P. V.
**GENETICS AND EPIGENETICS OF GESTATIONAL
DIABETES MELLITUS**

- 29 Chernov A. N., Galimova E. S., Tsapieva A. N.,
Suvorov A. N., Shamova O. V.
**THE MOLECULAR MECHANISMS OF
DRUG RESISTANCE OF GLIOBLASTOMA:
DIFFERENTIATION AND APOPTOSIS**

- 42 Vokhmyanina N. V.
**EPIGENETICS AND MULTIFACTORIAL
DISEASES**

RADIOLOGY

- 50 Sidorina A. S., Sheriev S. R., Maslov N. E.,
Efimtsev A. Yu., Trufanov G. E.
**MAGNETIC RESONANCE IMAGING
IN THE DIAGNOSIS OF GLIAL BRAIN TUMORS
IN THE LIGHT OF A NEW CLASSIFICATION
OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS**

- 61 Sheriev S. R., Sidorina A. S., Baev M. S.,
Ryzhkov A. V., Fokin V. A.
**MODERN METHODS OF MAGNETIC RESONANCE
IMAGING IN CARDIOLOGY**

REVIEWERS

- 68 Kirillova E. A., Sidorina A. S.,
Mashchenko I. A., Kozlova P. V., Shtentsel R. E.,
Parmon E. V., Kukharchik G. A., Trufanov G. E.
**THE ROLE AND FIELD OF GAMIFICATION
IN TEACHING RADIOLOGY TO GENERATION Z
PHYSICIANS**

- 77 Popov S. V., Ryabov V. V.
**SYSTEMS MEDICINE:
FROM CONCEPT TO REALISATION**

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.831-006:616-053.3/.7

ОСОБЕННОСТИ КИНЕТИКИ РОСТА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ПРИ РЕЦИДИВЕ

Федоров Е. В., Ким А. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ким Александр Вонгиевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: kimoza@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.10.2023
и принята к печати 31.10.2023.

РЕЗЮМЕ

Проблему лечения детей с рецидивом церебральных опухолей невозможно решить без эффективного прогнозирования повторного бластоматозного роста. Основным вопросом будет, помимо возможных рисков рецидива опухоли, когда по времени следует ожидать повторный рост новообразования? Одним из вероятных путей в решении этой проблемы, на наш взгляд, является изучение кинетики роста опухолей и создание на ее основе математической модели. Цель исследования — проанализировать кинетические особенности продолженного роста доброкачественных нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей после хирургического лечения. В исследование включены результаты МРТ 32 пациентов в возрасте до 17 лет. Всем больным впервые проведена резекция опухоли головного мозга в отделении нейрохирургии для детей РНХИ им. проф. А. Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова). У всех пациентов выявлен рецидив/продолженный рост опухоли, а также доброкачественный характер новообразования, подтвержденный патоморфологически. Для построения кинетических кривых использованы волюмометрические показатели опухолей, полученные при виртуальном 3D-моделировании. В зависимости от гистотипа определялась скорость роста опухоли по формуле: $v = (V_T - V_O)/T$, и проводилась графическая оценка изменений объема новообразования — построение кинетических кривых. Далее выявлены наиболее типичные кинетические кривые для каждого гистологического типа доброкачественных нейроэпителиальных опухолей.

Ключевые слова: детская нейроонкология, доброкачественные глиомы у детей, кинетика роста доброкачественных глиом у детей, рецидив опухоли головного мозга у де-

тей, скорость роста доброкачественных глиом, 3D-моделирование опухолей головного мозга.

Для цитирования: Федоров Е.В., Ким А.В. Особенности кинетики роста доброкачественных нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей при рецидиве. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(6):6-20. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-6-20. EDN: ELYQYH

GROWTH KINETICS OF BENIGN NEUROEPITHELIAL BRAIN TUMORS IN CHILDREN WITH RELAPSE

Fedorov E. V., Kim A. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kim Alexander V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: kimoza@mail.ru

Received 16 October 2023; accepted
31 October 2023.

ABSTRACT

The problem of treating children with recurrent cerebral tumors cannot be solved without effective prediction of recurrent blastomatous growth. The main question will be, in addition to the possible risks of tumor recurrence, when should re-growth of the neoplasm be expected in time? In our opinion, one of the probable ways to solve this problem is to study the kinetics of tumor growth and create a mathematical model for it. The aim of the study was to analyze the kinetic features of the continued growth of benign neuroepithelial brain tumors in children after surgical treatment. The study included the results of an MRI of a 32 patients under the age of 17 years. All patients underwent brain tumor resection for the first time in the Department for Children Polenov Neurosurgical Institute (Almazov National Medical Research Centre). All patients had a relapse/continued tumor growth, as well as a benign nature of the neoplasm, which was confirmed pathomorphologically. To construct the kinetic curves, volumetric indicators of tumors obtained by virtual 3D-modeling were used. Depending on the histotype, the tumor growth rate was determined by the formula: $v = (V_T - V_O)/T$, and a graphical assessment of changes in the volume of the neoplasm was carried out — the construction of kinetic curves. Further, the most typical kinetic curves for each histological type of benign neuroepithelial tumors were identified.

Key words: growth kinetics pediatric low-grade gliomas, low-grade glioma growth rate, pediatric low-grade gliomas, pediatric neuro-oncology, recurrent brain tumors in children, 3D modeling of brain tumors.

For citation: Fedorov EV, Kim AV. Growth kinetics of benign neuroepithelial brain tumors in children with relapse. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(6):6-20. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-6-20. EDN: ELYQYH

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественные нейроэпителиальные опухоли головного мозга у детей часто имеют вариативную динамику в клинической картине заболевания, в том числе это связано с характером их роста [1, 2]. Неоднократно в литературе сообщалось о том, что некоторые глиомы низкой степени злокачественности могут длительное время находиться в состоянии покоя, другие имеют постепенный медленный рост, помимо этого отмечаются случаи спонтанного регресса объема узла [3–5].

Для изучения динамических изменений биологических систем в последнее время все чаще применяется метод построения кинетических кривых, представляющий собой графическое изображение изменения некоторой величины F , которая характеризует развитие процесса во времени. При этом под величиной F понимают любое свойство изучаемой системы, которое может быть измерено, а результат представлен в виде числа для каждого заданного момента времени [6]. Данный метод применим и для изучения особенностей роста опухолей. Например, экспоненциальный тип прогрессии неоплазии и связанная с ним концепция времени удвоения клеточной популяции имеет, в том числе, клиническое значение. Для нейроэпителиальных опухолей наиболее распространенной является модель кривой Гомпертца, которая предполагает первоначально ускоренную динамику, но по мере роста опухоли время удвоения объема увеличивается из-за недостатка питательных веществ. Далее происходит гибель клеток, в связи с чем кривая роста становится линейной, а далее и вовсе достигнет фазы плато [5, 7, 8].

В большинстве случаев тотальная резекция опухоли приводит к стабилизации процесса с безрецидивным течением. Однако при невозможности радикальной хирургической интервенции, например, в связи с особенностями расположения узла, возникает необходимость динамического контроля за размерами остаточной патологической ткани и определения дальнейшей тактики ведения боль-

ного исходя из тенденции опухолевой прогрессии. Детальное изучение особенностей опухолевого роста, особенно при рецидиве, позволит прогнозировать возможные исходы и заблаговременно принимать адекватные коррекции в тактике ведения больного.

Данная работа является попыткой проанализировать кинетические особенности продолженного роста доброкачественных нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей после хирургического лечения. В качестве основного метода определения объема новообразования мы использовали прижизненные данные МРТ исследования опухоли с последующим виртуальным 3D-моделированием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены результаты МРТ исследования 32 пациентов в возрасте до 17 лет. Всем больным впервые проведена резекция опухоли головного мозга в отделении нейрохирургии для детей РНХИ им. проф. А. Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова), в период с 2012 по 2019 гг. У всех пациентов выявлен рецидив/продолженный рост опухоли. Доброкачественный характер новообразования был подтвержден патоморфологическими методами исследования операционного материала.

Кинетика роста опухоли описывалась с использованием двух параметров: статического — определение объема опухоли путем построения виртуальной 3D-модели на момент исследования, и динамического — определение скорости роста опухоли, а также проводилось графическое построение кривых волюмометрических изменений.

Определение объема опухоли

Для определения волюмометрического показателя опухоли использовались системы полуавтоматического режима 3D-моделирования анатомических объектов InVesalius®, 3D-Slicer® на платформе Windows®. В процессе создания вир-

туальной 3D-модели выделен ряд основных этапов аппаратно-программного комплекса:

1. На первом этапе была сформирована база данных результатов изображений МРТ пациентов с опухолями головного мозга до операции, через 24–48 часов после вмешательства, далее в динамике через каждые 3–6–12 месяцев.

2. Второй этап включал в себя импортирование (загрузку) полученных 2D-изображений в используемое для 3D-моделирования ПО. В связи с тем, что опухоли разной гистологической природы имеют разную специфику визуализационного отклика на МР-изображениях, для сегментации отбирались режимы последовательностей с наиболее отчетливой визуализацией границ зоны интереса — опухоли.

3. Сегментация выполнялась в полуавтоматическом режиме, в связи с тем, что в настоящий момент не существует полностью автоматизированной системы, которая способна строго дифференцировать границы солидного компонента нейроэпителиальных опухолей от окружающей ткани головного мозга и других морфологических изменений онкологического процесса (перитуморозный отек, некрозы, кровоизлияния, кисты). Далее при помощи графического планшета проводилась ручная коррекция сегментации, отграничивая солидный компонент опухоли от окружающей ткани. После чего при помощи функции «создать поверхность» получили виртуальную 3D-модель опухоли (рис. 1).

4. Вычисление объема опухоли (в мм³, с дальнейшим переводом в см³) произведено ав-

томатическим подсчетом количества вокселей в зоне интереса.

Определение скорости роста опухоли и графическая оценка изменений объема опухоли в динамике

После определения волюмометрических показателей опухоли путем виртуального 3D-моделирования всей серии МР-снимков для каждого пациента выборки создавалась таблица измерений объема опухоли в динамике.

Далее определялась скорость роста опухоли по формуле:

$$V = (V_T - V_O) / T,$$

где V_T — конечный размер опухоли (см³); V_O — исходный размер опухоли (см³); T — промежуток времени (сут.).

Конечный размер опухоли (V_T) определялся по данным МР-исследования перед повторным лечением или в случае выжидательной тактики или смерти больного по данным последнего МР-исследования. Исходный размер опухоли (V_O) определялся по данным первого МР-исследования после первого хирургического лечения. Промежуток времени (T) рассчитывался путем вычисления разницы дат между МР-исследованиями, которые использовались для определения V_T и V_O в данном случае.

Визуальную оценку характера волюмометрических изменений опухоли проводили построением графической диаграммы с маркерами, используя данные таблицы измерений объема опухоли в динамике.

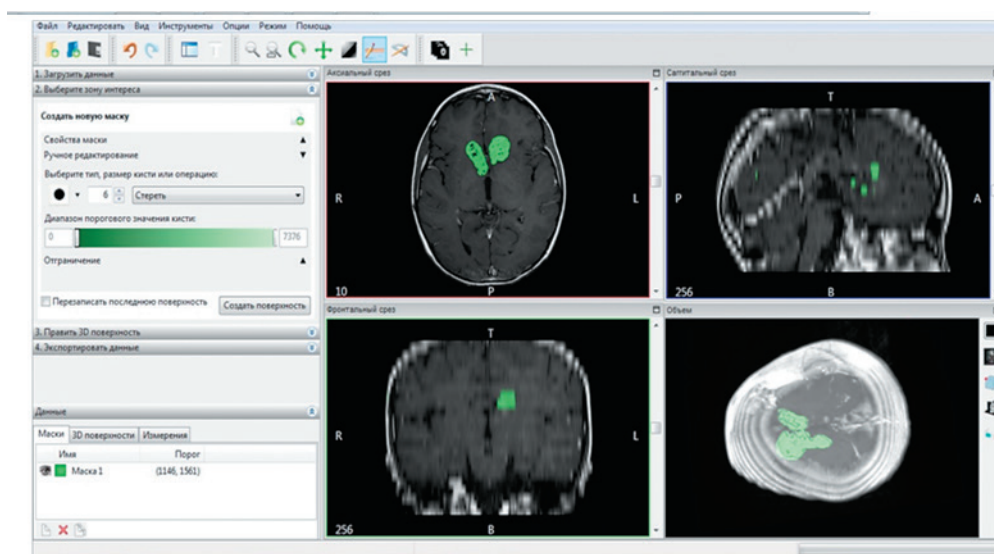


Рис. 1. Построение виртуальной 3D-модели опухоли

Figure 1. Building a virtual tumor 3D-model

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки пациентов

Из 32 пациентов, включенных в это исследование: 15 мальчиков (46,8 %) и 17 (53,2 %) девочек. Медиана возраста — 5 лет. В зависимости от патоморфологической природы новообразования было выделено 4 группы: пилоцитарные астроцитомы ($n = 15$), группа диффузных и олигодендроглиальных опухолей ($n = 8$), нейронально-глиальные опухоли ($n = 5$), пиломиксоидные астроцитомы ($n = 4$).

Кинетические кривые роста доброкачественных нейроэпителиальных опухолей:

1. Пилоцитарные астроцитомы

Для самой многочисленной гистологической группы нашего исследования были определены

наиболее типичные варианты гистологических кривых роста опухоли после хирургического лечения. В данной группе ни один из пациентов не проходил в послеоперационном периоде адъювантную терапию, в связи с этим кривые отражают рост опухоли после хирургического удаления без влияния агрессивной онкостатической терапии.

Вариант степенной кривой демонстрирует достаточно медленный прирост опухоли без резких скачков увеличения объема (рис. 2). На данном графике можно выделить начальную фазу роста — приближенная к плато, занимающая около 1/3 времени наблюдения, а затем фазу более выраженного увеличения объема опухоли. За 46 месяцев наблюдения данная опухоль увеличилась в 2,5 раза.

Также отмечались графики скорости роста пилоцитарной астроцитомы, напоминающие логистическую кривую. В данном наблюдении после

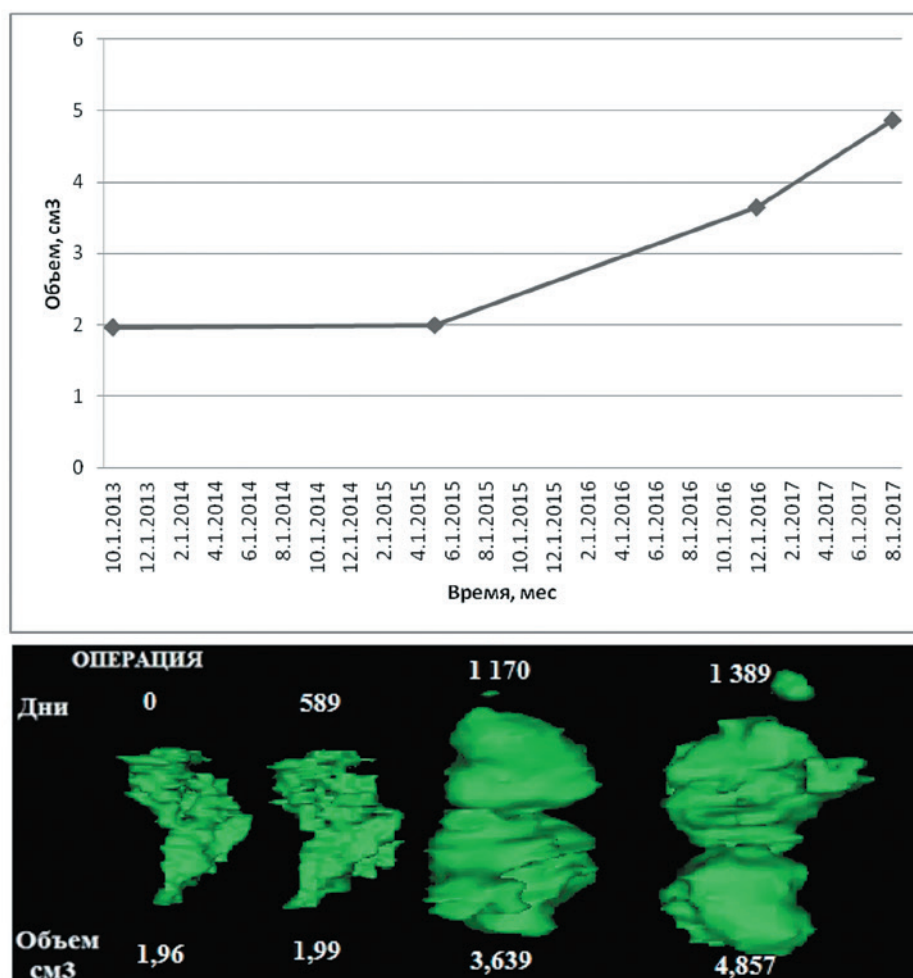


Рис. 2. Кинетическая кривая роста рецидива пилоцитарной астроцитомы и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 2. Kinetic growth curve of recurrent pilocytic astrocytoma and corresponding series of virtual 3D-models

хирургической интервенции отмечается относительно интенсивный рост опухоли, занимающий примерно $\frac{1}{2}$ всего времени. Максимальная скорость роста достигает «точки перегиба», после которой замедляется увеличение объема опухоли с переходом в плато. Такое прогрессивное замедление роста по мере увеличения размеров опухоли получило название «рост Гомпертца» (рис. 3). В представленном на графике случае за 15,5 месяца наблюдения опухоль увеличилась в 2,7 раза.

Также в нашей выборке пилоцитарных астроцитом имеется наблюдение замедления скорости роста опухоли после повторной хирургической субтотальной резекции. На представленной кривой (рис. 4) можно выделить два участка. Начальный участок отражает интенсивный рост опухоли — до момента ее повторного удаления. Средняя скорость роста на данном отрезке составила $0,07 \text{ см}^3/\text{сут}$. На втором участке кривой — по-

сле повторной операции, отмечается замедление темпов роста бластоматозной ткани в среднем до $0,01 \text{ см}^3/\text{сут}$, данный вариант ее прогрессии имеет черты степенной кривой и сопоставим с примером на рисунке 2.

Для пилоцитарных астроцитом средняя скорость роста составила $0,0006 \text{ см}^3/\text{сут}$.

2. Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли

Все пациенты, вошедшие в группу диффузных астроцитом и олигодендроглиальных опухолей, также проходили только хирургический этап лечения. Хочется отметить высокую вариабельность кинетических кривых роста опухолей данной гистологической группы. Несмотря на это, нам удалось выделить некоторые схожие формы кривых.

Представленный на рисунке 5 вариант кривой роста диффузной астроцитомы имеет преимуще-

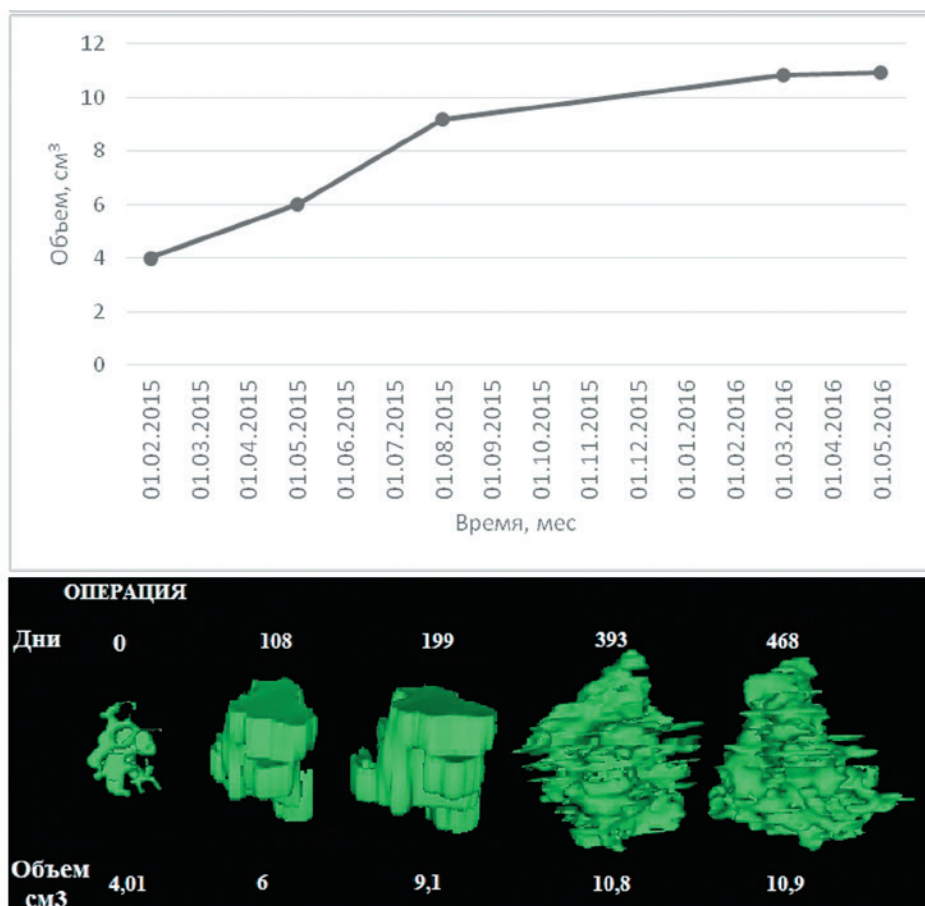


Рис. 3. Вариант кинетической кривой рецидива пилоцитарной астроцитомы по типу Гомпертца и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 3. A variant kinetic curve of the recurrence of pilocytic astrocytoma by the Gompertz type and the corresponding series of virtual 3D-models

ственно линейное возрастание объема опухоли на протяжении $\frac{3}{4}$ времени наблюдения. Такой характер роста кривой наблюдался в 3 случаях данной гистологической группы. Однако обращает на себя внимание регресс роста узла, на последнем измерении объема, что отмечается только в представленном случае. Данный вариант кинетической кривой имеет сходства с участком кривой модели Гомпертца. За весь период наблюдения представленного на кривой случая — 57 месяцев, опухоль увеличилась 2,3 раза, с учетом участка регрессии роста.

Для олигоастроцитом характерен вариант степенной кривой, с переходом в более крутой подъем скорости роста (рис. 6). На представленном графике $\frac{1}{2}$ времени наблюдения кривая имеет линейный характер с переходом «хвоста» в более интенсивное увеличение объема опухоли. В данном случае за 38 месяцев размер опухоли увеличился в 33 раза.

В одном случае у пациента из данной группы отмечена малигнизация опухоли.

На графике отображена кинетика роста опухоли в разные периоды времени по данным регулярных МРТ исследований (рис. 7). Первый сегмент отражает скорость опухоли до периода малигнизации, которая, по нашим расчетам, составляла $0,002 \text{ см}^3/\text{сут}$. После операции сохраняется плато в течение 4 месяцев, далее отмечается незначительный рост объема новообразования. Через 6 месяцев появляется «точка излома» кривой и дальнейший резко экспоненциальный рост (вероятный период злокачественной трансформации диффузной астроцитомы до высокой степени злокачественности). В этот период скорость роста опухоли увеличилась в 25 раз и достигла средних показателей роста высокозлокачественных опухолей — $0,1 \text{ см}^3/\text{сут}$.

В группе «диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли» средняя скорость роста составила $0,039 \text{ см}^3/\text{сут}$.

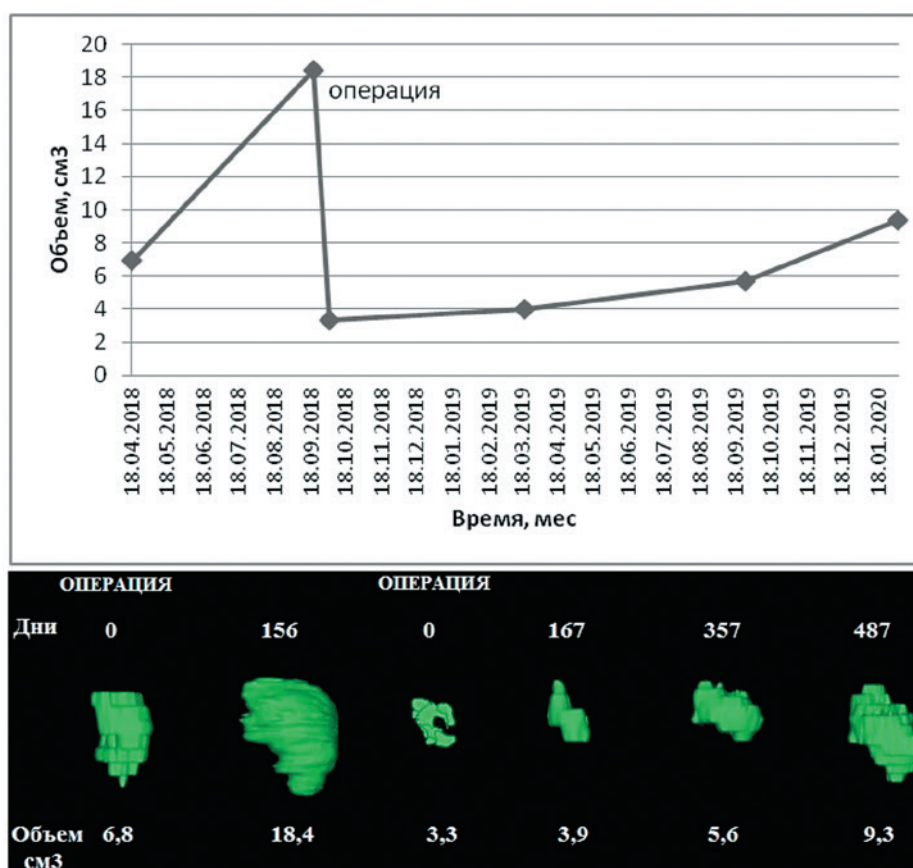


Рис. 4. График кинетической кривой замедления роста рецидива пилоцитарной астроцитомы после хирургического лечения и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 4. Deceleration of the growth of recurrent pilocytic astrocytoma after surgical treatment and the corresponding series of virtual 3D-models

3. Нейронально-глиальные опухоли

В группе нейронально-глиальных опухолей также ни одному пациенту не проводился этап адъювантной терапии после удаления опухоли.

Среди нейронально-глиальных опухолей в большинстве случаев отмечался вариант кинетической кривой по типу участка функции Гомпертца (рис. 8), с постепенным снижением скорости увеличения объема опухоли. Однако проследить плато роста ни в одном наблюдении не удалось, в связи с необходимостью повторного хирургического лечения. Период наблюдения представленного на рисунке 8 случая составил 26 месяцев, за это время опухоль увеличилась в 1,8 раза.

В данной гистологической группе стоит отметить случай послеоперационного спонтанного регресса опухоли (рис. 9), с формированием единичного пика продолженного роста. За весь период наблюдения — 49 месяцев, объем опухоли умень-

шился в 2,2 раза, несмотря на отсутствие какой-либо противоопухолевой терапии.

Нейронально-глиальные опухоли, по нашим данным, имеют среднюю скорость роста $0,0003 \text{ см}^3/\text{сут.}$

4. Пиломиксоидные астроцитомы

В группе пиломиксоидных астроцитом один пациент проходил курс онкостатической терапии после повторного субтотального удаления опухоли. Кривые роста опухолей данного гистологического ряда не отличались высокой вариабельностью.

На графике кривой (рис. 10) пиломиксоидной астроцитомы после первичного удаления опухоли отмечается скачок ее роста, но за относительно длительный период, который составил в данном случае 17 месяцев. После повторной субтотальной резекции начата химиотерапия. На фоне комбинированного лечения отмечается «изолиния» — плато роста опухоли в течение 21 месяца.

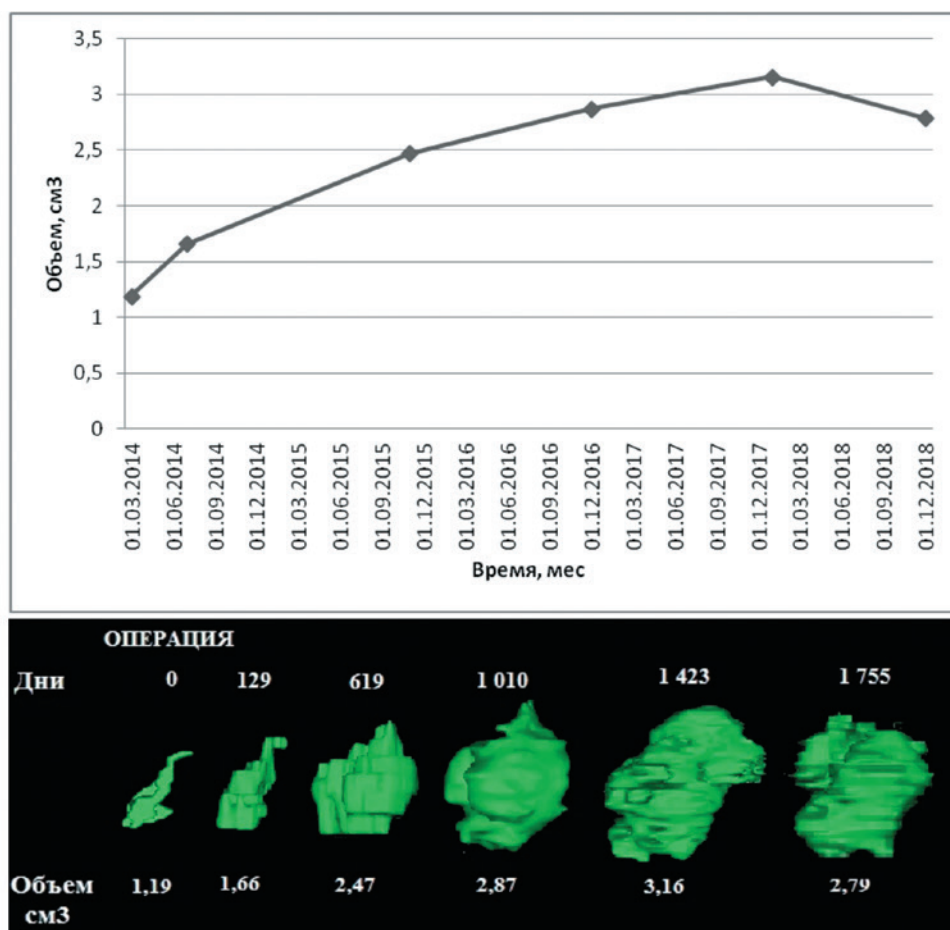


Рис. 5. Вариант кинетической кривой диффузной астроцитомы по типу модели Гомпертца и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 5. Kinetic curve of diffuse astrocytoma according to the Gompertz model and the corresponding series of virtual 3D models

Средняя скорость роста пиломиксоидных астроцитом составила 0,045 см³/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

В предложенном обзорном анализе кинетики роста доброкачественных нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей мы сделали попытку выявить, хоть и на крайне разнообразной по гистологическим формам и при этом немногочисленной группе, некоторые закономерности течения онкологического процесса в условиях рецидива.

Тип математической функции, называемой кинетической кривой роста, описывает увеличение и уменьшение количества клеток с течением времени. С помощью подобных кривых можно оценить связь скорости появления новых мутаций с темпом клинического течения заболевания [9]. Большинство авторов, стремясь отобразить через математические модели, объединяющие экспери-

ментальную и теоретическую составляющие, поведение бластоматозного процесса, сходятся в ряде случаев к единому выводу: темп роста опухоли зависит от баланса между митотической активностью, кровоснабжением, субклональной пролиферацией и гибелью (апоптоз или некроз). Существующие модели роста опухоли часто не учитывают влияние экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на сдвиг баланса в ту или иную сторону, что влечет за собой изменение динамики роста опухоли. Такие кинетические модели, базируясь на данных полученных в «стерильных» условиях пролиферативной активности клеток опухоли, при попытке сопоставления с результатами конкретной клинической ситуации могут быть неточны и даже ошибочны. В связи с этим встает необходимость рассматривать онкологический процесс через понятийное поле фундаментальных основ термодинамики как сложную открытую самоорганизующуюся систему, то есть систему непрерывного

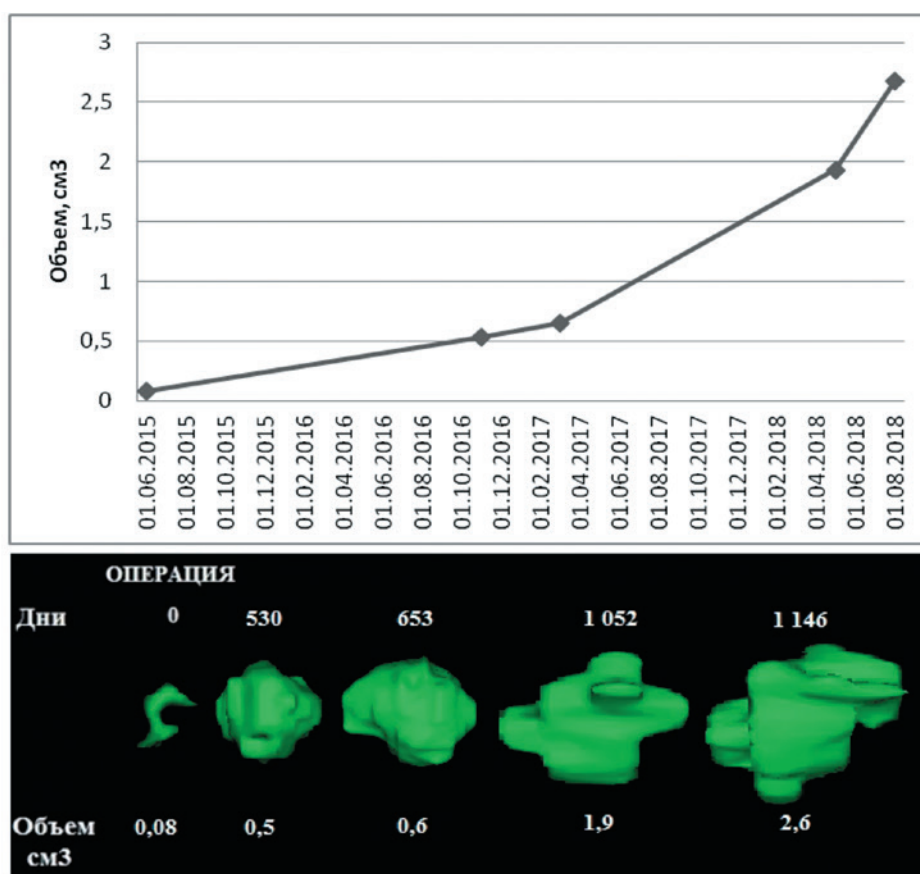


Рис. 6. График роста рецидива олигоастроцитомы в виде степенной кривой и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 6. Graph of growth recurrent oligoastrocytoma in the form of a power curve and a corresponding series virtual 3D models

взаимодействия внутренних процессов и внешних условий.

Кинетическое моделирование развития опухолей имеет давнюю историю. Большинство таких моделей являются регрессиями и основаны на подгоночных параметрах [10]. Далее мы рассмотрим наиболее часто встречающиеся в литературе кинетические модели роста опухолей для неоплазий глиального происхождения.

Одну из первых кинетических моделей предложили Skipper с соавторами (Skipper-Schabel-Wilcox Model) на основе данных наблюдения за экспериментальной серией мышей с лейкемией L1210. Они установили, что прогрессию этого неопластического процесса со временем можно описать экспоненциальным законом:

$$F = F_0 \exp(rt),$$

где F — текущий размер опухоли, F_0 — начальное значение F , r — параметр Мальтуса. Величина r характеризует данный вид опухоли до того момен-

та, когда она достигнет летального объема 1 см^3 ($\sim 10^9$ клеток). Однако прогностические показатели данной модели в дальнейшем оказались несостоятельны, так как не соответствовали результатам фактического наблюдения [11, 12].

Одна из первых попыток исследовать рост опухоли человека количественно была проведена в 1956 году Collins и соавторами. Они отслеживали динамические изменения размеров метастазов различных гистологических групп в легкое с помощью подсчета их диаметров на рентгенологических снимках. Метастазы в легком по скорости роста были разделены на три класса: быстрые, промежуточные и медленные [13]. В 1960-х годах вслед за Коллинзом Schwar M. в своей работе впервые описал на большом материале рентгенологических снимков рака легких линейный экспоненциальный рост опухоли, отраженный в фиксированном времени удвоения размеров опухоли, что являлось основным паттерном неопластической

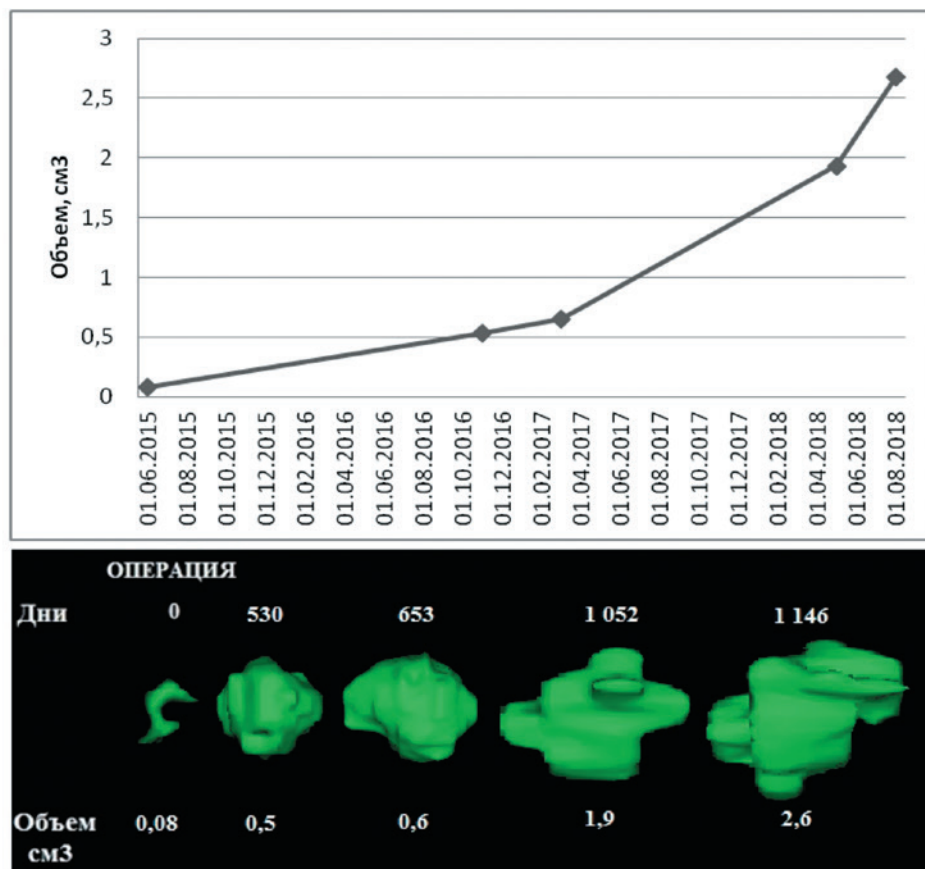


Рис. 7. Вид кинетической кривой при малигнизации и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 7. An example of a kinetic curve in malignant neoplasm and a corresponding series of virtual 3D-models

пролиферации на протяжении всего клинического течения опухоли [14]. Экспоненциальный тип роста для опухолей нейроэпителиального ряда ранее установили в 1983 году Yamashita T. и Kuwabara T. По данным снимкам, выполненным на компьютерном томографе, они подтвердили справедливость принципов, заложенных Schwar M. для глиом высокой степени злокачественности. В своей работе они отнесли злокачественные глиомы к быстрорастущим опухолям по классификации Коллинза [15]. На нашем материале мы не обнаруживаем признаки экспоненциального роста рецидива опухолей в группе доброкачественных глиом. Lazareff J. A., Suwinski R. также отмечают в своих исследованиях, что кинетика роста доброкачественных глиом у детей не носит экспоненциальный характер [16]. Rees J. и коллеги в работе, посвященной исследованию кинетики роста LGG, резюмируют —

прогностически значимым критерием того, будет ли конкретная глиома низкой степени анаплазии претерпевать злокачественную трансформацию, является переход ее медленного роста в резко экспоненциальный [17]. Что находит подтверждение в описанном нами случае малигнизации диффузной астроцитомы в глиобластома. Озлокачествление опухоли в данном случае было подтверждено результатами патогистологического исследования операционного материала.

Стоит отметить, что после повторного хирургического лечения скорость роста опухолей LGG в нашей группе снижается, однако, по данным Lazareff J. A., продолженный рост опухоли может происходить быстрее после частичной ее резекции, чем до операции. Авторы предполагают, что механизмы ускоренного продолженного роста клеток, сохраняющихся в хирургически нарушенном слое опухоли,

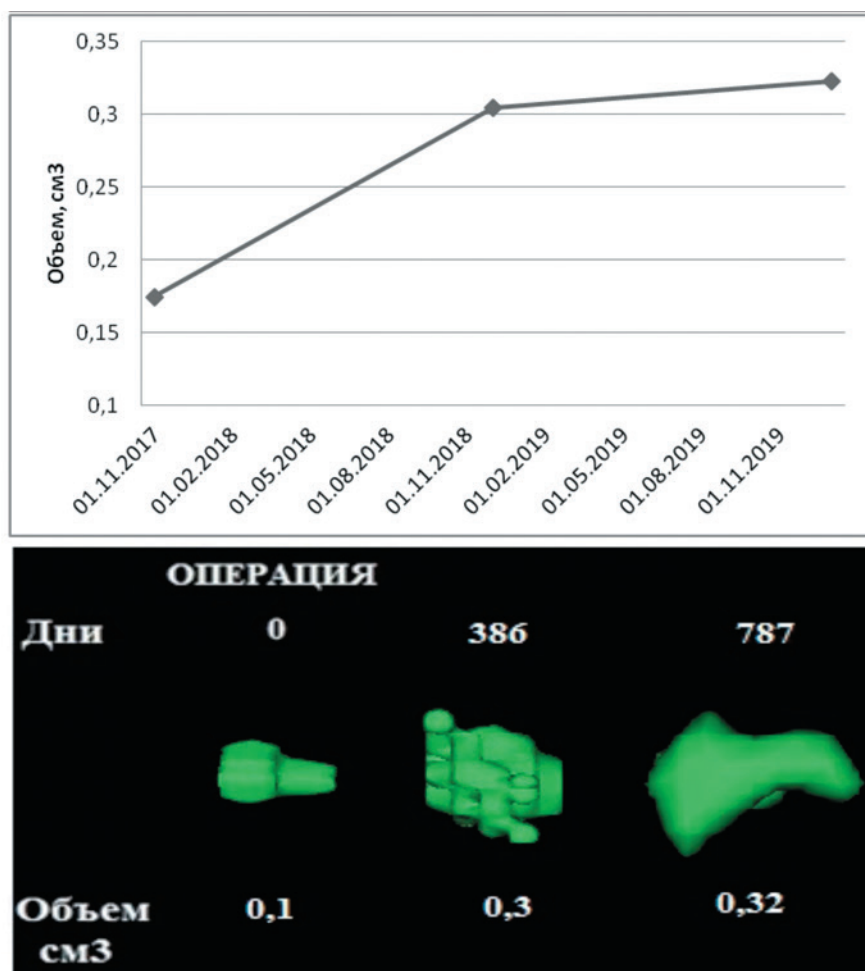


Рис. 8. Кинетическая кривая по типу Гомпертца в случае рецидива нейронально-глиальной опухоли и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 8. Gompertz-type kinetic curve in the case of neuronal-glial tumor recurrence and the corresponding series of virtual 3D-models

могут быть связаны с функциональной структурой опухоли и окружающей нормальной тканью. Хирургическое уменьшение объема опухоли может привести к лучшему доступу цитокинов, кислорода и питательных веществ к остаточным опухолевым клеткам и, следовательно, к более быстрой пролиферации [16]. Однако существует иная точка зрения о влиянии хирургической агрессии на опухолевый процесс, которая учитывает современное оборудование, применяемое хирургом. В ходе оперативного вмешательства хирург исключает опухоль из процесса кровоснабжения, проводя электрокоагуляцию патологических сосудов, питающих бластоматозную ткань, разрушает полностью или частично матрикс опухоли, подвергает клетки опухоли воздействию ультразвукового дезинтегратора, что приводит к разобщению и некрозу ткани. Хирургическая атака нарушает благоприятную среду опухоли, что приводит к замедлению и частичному прекращению биохимических процессов в оставшихся после инвазии опухолевых клетках.

В последующем, применяя экспоненциальную модель роста опухолей в клинических наблюдениях, с развитием методов цитокинетического анализа, убедились, что многие опухоли человека не растут экспоненциально, потому что у них нет постоянного времени удвоения. В связи с этим интерес цитокинетиков сместился на давно известную модель кривой Гомпертца. Еще в 1825 году Benjamin Gompertz описал математическую модель для временных рядов, где рост медленнее в начале и в конце периода. Изначально она описывала, что уровень смертности экспоненциально снижается с возрастом человека, и использовалась в качестве функциональной модели смертности [18]. В 1960-х годах Laird A. K. впервые успешно применил кривую Гомпертца для аппроксимации данных о росте опухолей [19]. Фактически, опухоли — это клеточные популяции, растущие в ограниченном пространстве, где доступность питательных веществ также ограничена [20]. Кривая Гомпертца напоминает несимметричную логистическую кри-

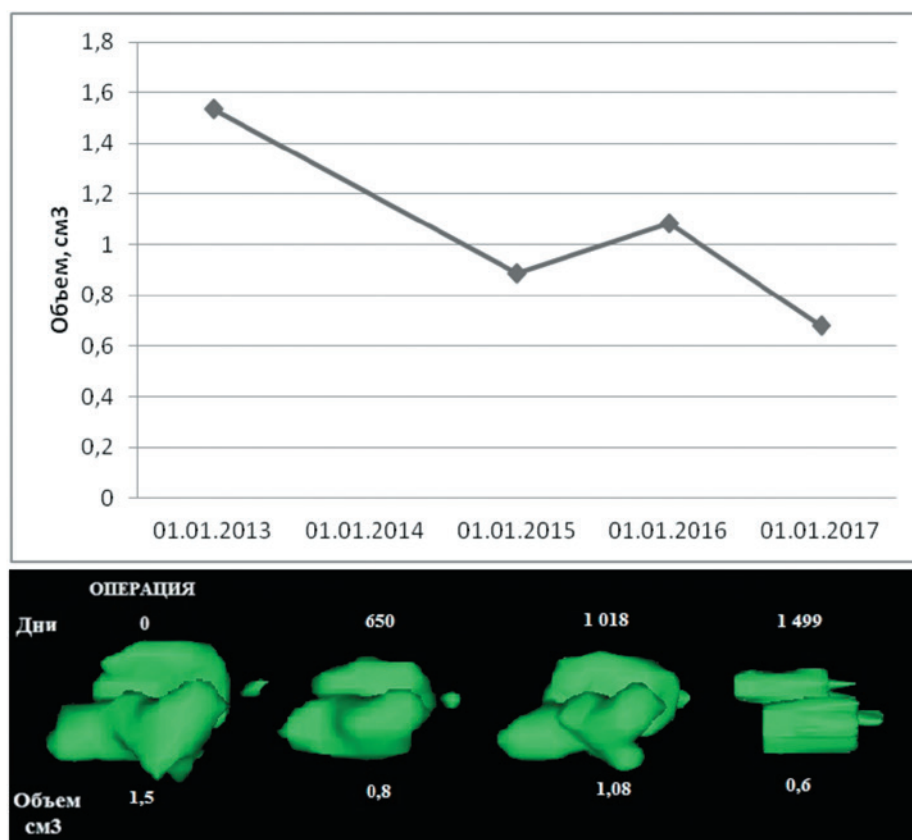


Рис. 9. Кривая послеоперационного спонтанного регресса опухолевого роста и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 9. Postoperative regression curve of tumor growth and the corresponding series of virtual 3D-models

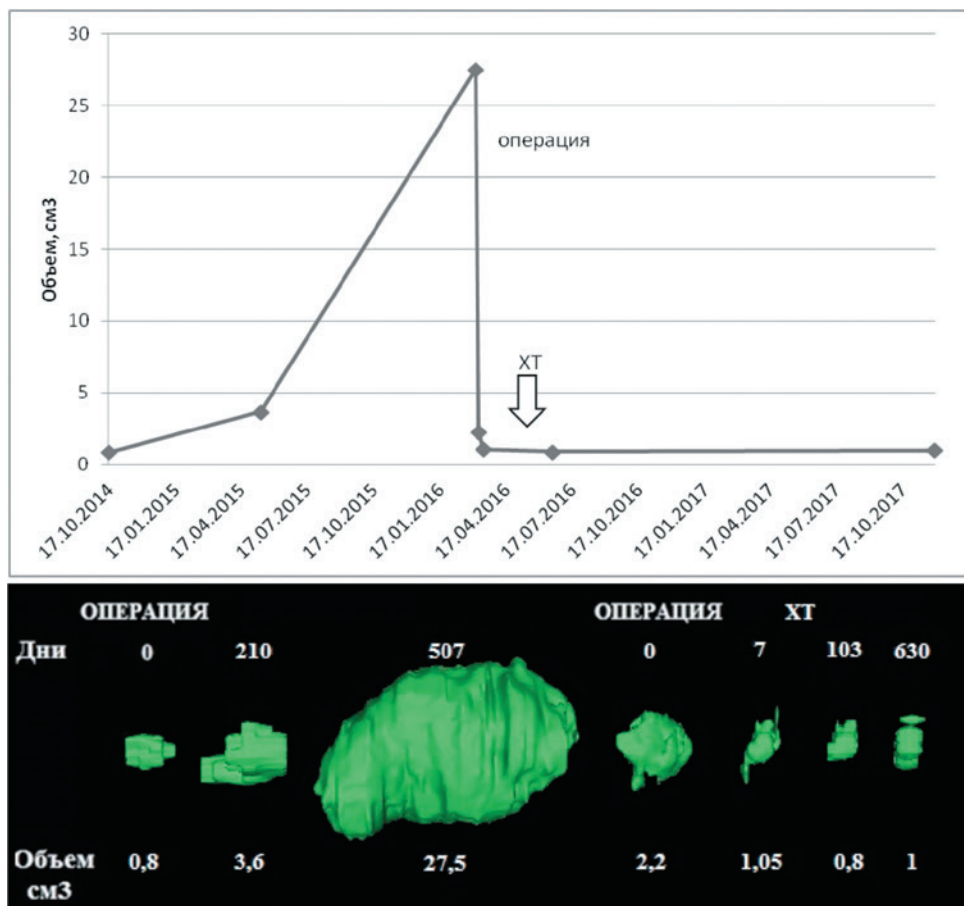


Рис. 10. Кинетическая кривая роста пиломиксодной астроцитомы после первичной оперативной резекции опухоли и после комбинированного лечения, а также соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 10. Kinetic growth curve of pilomyxoid astrocytoma after primary surgical treatment and after combined treatment, as well as the corresponding series of virtual 3D-models

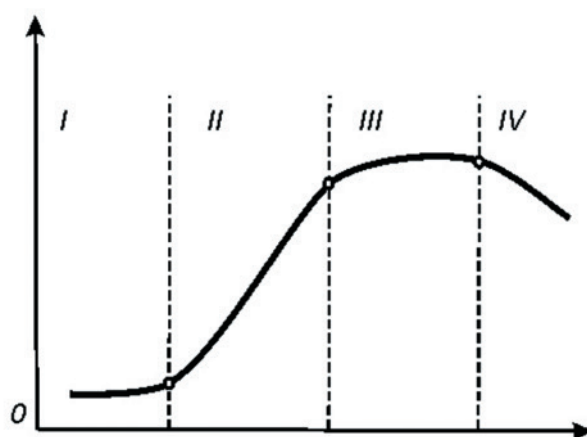


Рис. 11. Логистическая модель роста опухоли

Figure 11. Logistic tumor growth model

вую, с более пологим правым хвостом и отличается в графическом представлении от экспоненциальной модели. При экспоненциальном росте фиксированное время удвоения означает, что скорость роста относительно размера опухоли всегда остается постоянной, однако при росте по Гомпертцу время удвоения постоянно увеличивается по мере роста опухоли [21]. Биологическая основа роста Гомпертца до сих пор до конца не ясна. Старая, ныне непопулярная концепция заключается в том, что солидная опухоль «перерастает» запас питательных веществ и поэтому не может поддерживать беспрепятственный экспоненциальный рост [22]. Это противоречит тому, что большие опухоли с относительно медленными темпами роста обычно имеют адекватную васкуляризацию, так как они могут вызывать неоваскуляризацию, что позволяет им увеличиваться до больших размеров. Новая концепция касается связи между раковой клеткой и ее местной средой, которая включает в себя другие подобные раковые клетки [23].

В нашем исследовании кинетические кривые по типу функции Гомпертца отмечаются в группе пилоцитарных и диффузных астроцитом, нейронально-глиальных опухолей. Большинство авторов отмечают кинетическую форму кривой по типу функции Гомпертца в случаях доброкачественных опухолей глиального ряда у детей.

Также стоит отметить возможное расширение варианта логистической кривой роста для различных гистологических групп опухолей ЦНС у детей, так как интерпретация кривой роста зависит от того участка графика, на котором находится опухоль в момент клинического (нейровизуализационного) наблюдения за ней. Если поделить логистическую кривую на 4 равных сегмента, можно отметить признаки кинетических кривых опухолей различной гистологической природы в разных клинических ситуациях (рис. 11).

Невозможность отслеживания динамики роста опухоли головного мозга у детей в конкретном клиническом случае, от начальных нейровизуализационных признаков бластоматозного процесса и на длительном протяжении его прогрессии, в связи с клинической необходимостью хирургического удаления узла или проведения адьювантных методов лечения, ставит перед нами необходимость изучения кинетического поведения опухолей ЦНС у детей с учетом особенностей реакции организма ребенка на пролиферативный процесс, а также влияния лечебных мероприятий. Помимо этого, необходим анализ большого количества исследуемых случаев, с применением математического моделирования и методов прогностических интерва-

лов, что выводит нас на поле системного подхода к изучению кинетики опухолевого роста.

ВЫВОДЫ

1. При помощи виртуального 3D-моделирования возможно определение максимально точного объема опухоли и дальнейшее построение кинетических кривых с меньшей погрешностью, что делает данный метод высоковалидным.

2. Для рецидива нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности у детей характерен рост по типу функции Гомпертца.

3. Появление начальных признаков экспоненциального роста на кинетической кривой роста доброкачественной нейроэпителиальной опухоли может свидетельствовать о ее малигнизации.

4. После проведения хирургического лечения, в том числе неполной резекции доброкачественной опухоли у детей, скорость прогрессии бластоматозного процесса при рецидиве имеет тенденцию к замедлению.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Федоров Е.В., Базархандаева Т.Б., Дон А.О. и др. «Клинические маски» нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей. В кн.: Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2020. Сборник материалов XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России». СПб, 2020: 42–43.
2. Ким А.В., Федоров Е.В., Шевцов М.А., Хачатрян В.А. Некоторые особенности рецидивирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2020;12(2):9–16.
3. Freeman C, Farmer J, Montes J. Low-grade astrocytomas in children: Evolving management strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:979–987. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00163-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00163-1)
4. Hoffman J, Soloniuk D, Humphreys R, et al. Management and outcome of low-grade astrocytomas of the midline in children: A retrospective review. *Neurosurgery.* 1993;33:964–971.
5. Lazareff JA, Suwinski R, De Rosaa R, Olmstead CE. Tumor Volume and Growth Kinetics in Hypothalamic-Chiasmatic Pediatric Low Grade Gliomas.

Pediatr Neurosurg. 1999;30:312–319. <https://doi.org/10.1159/000028817>

6. На грани химии и биологии: Сб. / Сост. Л. А. Устинова. М.: Знание. 1982.64 с.

7. Laird AK. Dynamics of tumor growth. Br J Cancer. 1964;13:490–502. <https://doi.org/10.1038/bjc.1964.55>

8. Nakasu S, Nakasu Y, Fukami T, et al. K. Growth curve analysis of asymptomatic and symptomatic meningiomas. J Neurooncol. 2011;102(2):303–310. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0319-1>

9. Henscheid N, Clarkson E, Myers KJ, Barrett HH. Physiological random processes in precision cancer therapy. Published: June 29, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199823>

10. Nahed BV, Redjal N, Brat DJ, et al. Management of patients with recurrence of diffuse low grade glioma A systematic review and evidence-based clinical practice guideline J Neurooncol. 2015;125:609–630. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1910-2>

11. Schiebe M, Ohneseit P, Hoffman W, et al. Analysis of mdm2 and p53 gene alterations in glioblastomas and its correlation with clinical factors. J. Neurooncol. 2000;49(3):197–203. <https://doi.org/10.1023/A:1006410702284>

12. Skipper H, Schabel FJr, Wilcox S. Experimental evaluation of potential anticancer agents XIII. On the criteria and kinetics associated with “curability” of experimental leukemia. Cancer Chemother Rep. 1964;35:1.

13. Collins V, Loeffler R, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. Am. J. Roentgenol. 1956;76(5):988–1000.

14. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. Cancer. 1961;14:1272–94.

15. Yamashita T, Kuwabara T. Estimation of rate of growth of malignant brain tumors by computed tomography scanning. Surg Neurol. 1983;20(6):464–470.

16. Lazareff JA, Suwinski R, De Rosaa R, Olmstead C. Tumor Volume and Growth Kinetics in Hypothalamic-Chiasmatic Pediatric Low Grade Gliomas. Pediatr Neurosurg. 1999;30(6):312–9. <https://doi.org/10.1159/000028817>

17. Rees J, Watt H, Jäger HR, et al. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. Eur J Radiol. 2009;72(1):54–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.06.013>

18. Kirkwood T. Deciphering death: a commentary on Gompertz (1825) “On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies”. Published:19 April 2015. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0379>

19. Laird AK. Dynamics of tumor growth. Br J Cancer. 1964;13:490–502. <https://doi.org/10.1038/bjc.1964.55>

20. Railo M, Nordling S, von Boguslawsky K, et al. Prognostic value of Ki-67 immunolabeling in primary operable breast cancer. Br J Cancer. 1993;68:579 <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.389>

21. Norton L. Mathematical interpretation of tumor growth kinetics. In: Greenspan EM, editor. Clinical interpretation and practice of cancer chemotherapy. New York: Raven; 1982:53–70.

22. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. J Biol Chem. 1992;267:10931–4.

23. Gilwski T, Norton L. Cytokinetics of neoplasia. In: The molecular basis of cancer. Mendelson J, Howley P, Israel M. (Eds), Saunders, Philadelphia. 1995:143–59.

Информация об авторах:

Федоров Евгений Вадимович, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ким Александр Вонгиевич, д.м.н., доцент, заведующий отделением нейрохирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Fedorov Evgeniy V., pediatric neurosurgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Kim Alexander V., PhD, head of the department pediatric neurosurgery, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.379-008.64

ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Немыкина И. С., Ткачук А. С., Попова П. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Попова Полина Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: popova_pv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 14.09.2023
и принята к печати 18.10.2023.

РЕЗЮМЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является одним из самых частых осложнений беременности. Его распространенность ежегодно увеличивается вместе с ростом ожирения, малоподвижного образа жизни, неправильного питания, а также ростом количества беременностей, наступивших в более позднем возрасте. Известно, что ГСД сопровождается множественными осложнениями для матери и для ребенка. Исследования в области генетики и эпигенетики позволили по-новому взглянуть на патофизиологию ГСД, это открывает возможность для разработки новых стратегий для повышения эффективности диагностики, профилактики и лечения ГСД и его осложнений.

Данный обзор описывает роль генетических и эпигенетических факторов в развитии ГСД и его осложнений. В обзоре также обсуждаются вопросы сходства генетических изменений, лежащих в основе сахарного диабета 2 типа (СД2) и ГСД, которые указывают на многофакторный патогенез ГСД.

Ключевые слова: генетика, гестационный сахарный диабет, метилирование ДНК, ожирение, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, экспрессия генов, эпигенетика.

Для цитирования: Немыкина И.С., Ткачук А.С., Попова П.В. Генетика и эпигенетика гестационного сахарного диабета. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(6):21-28. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-21-28. EDN: FMORMX

GENETICS AND EPIGENETICS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Nemykina I. S., Tkachuk A. S., Popova P. V.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Popova Polina V.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: popova_pv@almazovcentre.ru

Received 14 September 2023; accepted
18 October 2023.

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common complications of pregnancy. Its prevalence is increasing every year with increasing obesity, sedentary lifestyle, poor or unhealthy diet and increasing age of pregnant women. GDM is known to be accompanied by multiple short- and long-term complications for both mother and child. Research in genetics and epigenetics has provided new insights into the pathophysiology of GDM, which provides an opportunity to develop new strategies to improve the diagnosis, prevention and treatment of GDM and its complications.

This review describes the role of genetic and epigenetic factors on the risks of developing GDM and its complications. The review also discusses the similarities in the genetic changes underlying type 2 diabetes mellitus and GDM, indicating a multifactorial pathogenesis of GDM.

Key words: cardiovascular disease, DNA methylation, epigenetics, gene expression, genetics, gestation diabetes, obesity, type 2 diabetes.

For citation: Nemykina IS, Tkachuk AS, Popova PV. Genetics and epigenetics of gestational diabetes mellitus. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(6):21-28. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-21-28. EDN: FMORMX

Список сокращений: ГСД — гестационный сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ЭКПВ — эпителиальные клетки пуповинной крови, GWAS — полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies).

ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это заболевание, которое характеризуется гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета [1].

По данным Атласа Международной диабетической федерации (IDF) в 2021 году более 21 млн детей родилось у матерей с нарушением обмена углеводов, преимущественно с ГСД (80,3 %). Распространенность ГСД в различных странах варьирует от 2 до 38,1 %, составляя в среднем 16,7 %. Эти цифры могут меняться в зависимости от методов скрининга, диагностических критериев и обследуемой популяции [2–4]. Ожидается, что частота ГСД будет продолжать расти вместе с увеличением распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2) [5–7]. ГСД ассоциирован со значительными неблагоприятными краткосрочными и долгосрочными осложнениями, включающими преэклампсию, артериальную гипертензию, макросомию плода, родовые травмы, увеличение частоты кесаревых сечений [1–3]. Женщины с ГСД имеют в 2 раза более высокий риск развития сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, а также больше подвержены риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5, 8–12].

Принято считать, что генетическая предрасположенность и параметры образа жизни способствуют развитию ожирения, сахарного диабета и связанных с ними заболеваний. Однако в последние два десятилетия исследования, как на людях, так и на животных, собрали немало фактов, подтверждающих «фетальное программирование» этих состояний внутриутробной средой [13, 14]. По данным ряда исследований показано, что дети, рожденные от матерей с ГСД, имеют повышенный риск избыточного веса и ожирения в будущем [15, 16]. Научные исследования показывают, что наличие внутриутробной гипергликемии предрасполагает к развитию сахарного диабета, сердечно-сосудистых [14, 17–19] и онкологических заболеваний у потомства [20]. Соответственно, ожидается, что увеличение распространенности ГСД приведет к увеличению распространенности ожирения и связанных с ним расстройств, формируя тем самым порочный круг.

В то время как клинические проявления и потенциальные последствия ГСД для матери и плода изучены хорошо, молекулярные основы патогенеза ГСД остаются в значительной степени не известными [3]. Считается, что причиной может быть как генетическая предрасположенность, так и эпигенетическое воздействие внутриутробной гипергликемии. Основные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития метаболических заболеваний у потомства, также остаются изученными не в полной мере, однако они могут быть связаны с эпигенетическими изменениями, которые вызваны воздействием материнской гипергликемии в течение беременности [21–23].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В различных исследованиях было продемонстрировано сходство генетических изменений, лежащих в основе СД2 и ГСД. К ним относятся: риск развития ГСД у женщин с семейным анамнезом СД2, связь ГСД с высоким риском развития СД 2 типа в будущем, а также сходство патофизиологии, лежащей в основе ГСД и СД2 [24, 25].

Двумя основными подходами, которые используются для определения генетических изменений при ГСД, являются анализ генов-кандидатов и полногеномный поиск ассоциаций (GWAS).

При анализе генов-кандидатов тестируются варианты генов, которые, как предполагается, связаны с патофизиологией ГСД. Ранее гены-кандидаты для ГСД зачастую выбирались на основе биологической достоверности. Многие из этих ранних исследований генов-кандидатов содержали относительно небольшое число женщин в контрольной группе и группе ГСД. Таким образом, использование данного метода имело ограничения из-за небольших размеров выборки и включения в тестирование ограниченного числа вариантов генов [26, 27].

В ходе недавнего метаанализа [28] были проанализированы 23 исследования генетических вариаций, ассоциированных с ГСД. Всего было изучено 502 варианта генов с общим эффективным размером выборки от 2 373 до 24 237 человек для различных вариантов. В результате проведенного метаанализа было выявлено 16 вариантов генов в восьми локусах СД2, которые были в значительной степени ассоциированы с ГСД. Эти варианты генов включали: IGF2BP2, IGF2BP2, CDKAL1, GLIS3; CDKN2A/2B, HHEX/IDE, TCF7L2, MTNR1B и HNF1A. Необходимо отметить, что данные варианты генов ассоциированы не только с риском развития с ГСД и СД2, но и связаны со снижением функции бета-клеток [28].

При использовании полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) варианты генов проверяются на наличие какой-либо связи с признаком или с заболеванием по всему геному непредвзятым образом, без гипотез. На сегодняшний день выполнено четыре GWAS для ГСД [29–33].

В ходе использования данного метода было выявлено, что варианты генов из многих различных локусов были связаны с риском ГСД. Однако каждый из них показал незначительный вклад в развитие заболевания, поэтому нужны исследования на большей выборке, чтобы продемонстрировать более значительный эффект.

Так, в GWAS-исследовании, проведенном Kwak и соавторами [30], сравнили 1 399 пациенток с ГСД и 2 025 женщин контрольной группы. Для генотипирования были использованы 2,19 млн генетических маркеров, из которых выбрали 11 генов для дальнейшего исследования. Установлена связь между известными генетическими маркерами СД2 и ГСД, наиболее выраженная для вариантов гена CDKAL (ген, влияющий на жизнеспособность бета-клеток поджелудочной железы) и MTNR1B (ген, связанный с высокими уровнями глюкозы в плазме натощак и инсулина) [30]. MTNR1B является геном-рецептором мелатонина 1B. Мелатонин — нейроэндокринный гормон, который синтезируется в основном в шишковидной железе. Он играет важную роль в циркадных ритмах и сне, но также воздействует на метаболизм [34]. Исследования показывают, что мелатонин стимулирует секрецию глюкагона и инсулина в α - и β -клетках поджелудочной железы [34]. Метаболические и другие эффекты мелатонина опосредованы связыванием с трансмембранными рецепторами, связанными с G-белком, MT₁ и MT₂, последний из которых кодируется MTNR1B [33]. Варианты гена MTNR1B связаны не только с СД2, но и с изменениями важных маркеров метаболизма, включая глюкозу натощак, гликированный гемоглобин, раннюю секрецию инсулина в ответ на введение глюкозы, и скорость снижения секреции инсулина [34].

В более позднем GWAS [31], включавшем 5 485 пациенток с ГСД и 347 856 женщин группы контроля, было выявлено пять генов, связанных с ГСД. К ним относятся MTNR1B, CDKAL1, TCF7L2, CDKN2A-CDKN2B и HKDC. Причем в ходе исследования обнаружено, что влияние вариантов гена MTNR1B на риск развития ГСД (ОШ 1,41) достоверно выше, чем на риск развития СД2 (ОШ 1,09) [31].

По мере накопления результатов GWAS для СД2 исследования генов-кандидатов на ГСД стали фокусироваться на генетических вариантах, ассоциированных с риском развития СД2 [35, 36].

Связь между определенными вариантами генов с риском развития СД2 и ГСД была изучена Ниорю Н. и его коллегами [37] на выборке из 533 женщин с ГСД и 407 беременных из контрольной группы, проживающих в Финляндии, у которых было проведено генотипирование 69 однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNP). В ходе исследования выявили, что варианты rs10830963 и rs1387153 гена MTNR1B были достоверно ассоциированы с риском развития ГСД, а также в значительной степени были связаны с повышением уровня глюкозы натощак и снижением секреции инсулина при последующем наблюдении. Результаты данного исследования представляют дополнительные доказательства того, что варианты гена MTNR1B связаны с риском развития ГСД за счет повышения уровня глюкозы в плазме натощак и снижения секреции инсулина [37].

В исследовании, проведенном в НМИЦ им. В. А. Алмазова, также была подтверждена значимая связь двух вариантов гена MTNR1B (rs10830963 и rs1387153), а также rs1799884 в гене GSK с риском развития ГСД в популяции российских женщин [38, 39].

Анализ генов-кандидатов, как и GWAS, выявил общую генетическую структуру между ГСД и СД2, что подтверждает схожую патофизиологию этих заболеваний. Тем не менее, были выявлены примечательные различия: большее влияние вариантов гена MTNR1B на риски развития ГСД по сравнению с СД 2 типа, а также связь варианта гена HKDC1 только с ГСД, но не с СД 2 типа.

Имеющиеся к настоящему времени генетические исследования показывают, что в патофизиологию ГСД вовлечено несколько генов. Однако большинство исследований было проведено на ограниченных выборках, чаще всего в пределах одной популяции. Кроме того, некоторые исследования не учитывают сопутствующие факторы (возраст матери, питание, образ жизни). Поэтому для более глубокого понимания патофизиологии ГСД необходимы генетические исследования, учитывающие факторы окружающей среды и образа жизни.

ЭПИГЕНЕТИКА ГСД

Термин «эпигенетика» ввел Конрад Уоддингтон в 1942 году как среднее между «генетикой» и аристотелевским «эпигенезом» — учением о последовательном эмбриональном развитии [40]. Эпигенетика — это изучение изменений в экспрессии генов или фенотипа, вызванных механизмами, отличными от вариаций последовательностей ДНК

[41]. Основные типы эпигенетических изменений включают метилирование ДНК, модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитинирование) и микроРНК (миРНК), и могут вызывать наследуемые фенотипические изменения без изменения последовательности ДНК [42–44]. Как показал целый ряд недавних исследований, к ним следует отнести и такой важный фактор, как пространственная организация ядра [45, 46].

Согласно различным исследованиям, диабет матери вызывает стойкие изменения функции эндотелия плода [47]. Гипергликемия может изменить функцию эндотелия, экспрессию генов и белков через окислительный стресс и воспаление. Эндотелиальная дисфункция считается начальной стадией развития атеросклеротического процесса при диабете, до появления микро- и макрососудистых осложнений. Нарушение эндотелиальной функции часто возникает до постановки диагноза СД [48], а эндотелиальная дисфункция часто присутствует за годы до появления каких-либо признаков микроангиопатии [49]. Такие результаты породили гипотезу о том, что при СД 2 типа эндотелиальная дисфункция может предшествовать развитию хронической гипергликемии [50]. Эндотелиальная дисфункция, вероятно, частично является следствием гипергликемии, которая вызывает изменения в пролиферации и воспалительных ответах эндотелиальных клеток *in vitro*. Отмечалось увеличение гибели и снижение пролиферации эпителиальных клеток пуповинной крови (ЭКПВ), подвергшихся воздействию повышенного уровня глюкозы [51].

В исследовании «случай-контроль» продемонстрировано увеличение циркулирующих молекул адгезии у пациентов с ГСД. Выявлено, что ЭКПВ, полученные из пуповины женщин с ГСД, имеют увеличенную экспрессию молекул адгезии лейкоцитов (ICAM-1) [52]. Результаты свидетельствуют о том, что изменения эндотелиальной функции присутствуют как у матерей, так и у их плодов при беременности с ГСД. Если эти показатели остаются повышенными, возможно, эти изменения могут приводить к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа в будущем [53].

Hajj N. [54] и соавторы изучили влияние ГСД на эпигенетические изменения, исследовав ЭКПВ новорожденных и плаценту у женщин с ГСД, из которых 88 находились на диетотерапии и 98 получали инсулинотерапию. Материнские гены MEST и NR3C1, связанные с ростом плаценты и плода, показали более низкие уровни метилирования как в ЭКПВ, так и в плаценте в обеих группах с ГСД

по сравнению с беременными без ГСД. Также было выявлено, что у взрослых с ожирением метилирование гена MEST ниже, чем в контрольной группе с нормальным ИМТ [54]. Эти результаты могут указывать на то, что гипергликемия у женщин с ГСД оказывает долгосрочное воздействие на эпигеном потомства и что эпигенетическое программирование MEST может способствовать предрасположенности к ожирению в более позднем возрасте.

Еще в одном исследовании [55] сравнивались закономерности полногеномного метилирования ДНК в пуповинной крови плода у беременных женщин с ГСД и здоровых женщин. Между пациентами с ГСД и беременными женщинами из контрольной группы выявлены незначительные различия в метилировании генов. Эти различия были более очевидными у пациенток с ГСД, находившихся на инсулинотерапии, чем у женщин с ГСД, придерживавшихся диетотерапии, и могли быть объяснены более тяжелыми эпизодами гипергликемии при ГСД, требующими назначения инсулина. Изменения в метилировании наблюдались для следующих генов: ATP5A1, который кодирует субъединицу митохондриальной АТФ-синтетазы, предотвращающую митохондриальное окисление; MFAP4, который участвует в клеточной адгезии и межклеточном взаимодействии; PRKCH, принадлежащий к семейству протеинов C и участвующий в различных сигнальных путях; и SLC17A, ген котранспортера натрия/фосфата, ассоциированного с гипоксией. Интересно, что все эти изменения в метилировании имели небольшой размер эффекта, но затрагивали несколько генов [55].

По данным исследования, выполненного в НМИЦ им. В. А. Алмазова [56], изучение экспрессии генов в ЭКПВ новорожденных выявило увеличение соотношения лептина и адипонектина, а также снижение экспрессии ангиопоэтин-подобного белка 4-го типа в ЭКПВ новорожденных у матерей с ГСД по сравнению с группой контроля. В свою очередь, достижение целевых уровней гликемии было связано с нормализацией повышенного уровня соотношения лептина и адипонектина в пуповинной крови.

В другом исследовании этих же авторов [57] была выявлена зависимость экспрессии гена TRIB1 в ЭКПВ от продолжительности внутриутробного воздействия гипергликемии. Известно, что ген TRIB1 влияет на концентрацию липидов в плазме и связан с риском развития ишемической болезни сердца [57].

Так как пациентки с ГСД в анамнезе подвергаются большему риску развития диабета 2 типа после беременности, Michalczyk с соавторами [58]

проанализировали несколько эпигенетических маркеров (метилирование гистонов H3K27, H3K4, H3K79, H3K36 и H3K9) во время и после беременности у женщин, выделив несколько групп: пациентки с ГСД, у которых впоследствии развился диабет 2 типа; женщины с ГСД, у которых после родов не развился сахарный диабет 2 типа; больные с сахарным диабетом 2 типа и женщины, не страдающие ГСД. Когда авторы подсчитали долю метилированных гистонов H3, то она оказалась на 50 % ниже для гистонов H3K27 у женщин с ГСД, у которых после беременности развился диабет 2 типа, чем у женщин без диабета; и на 75 % ниже для гистонов H3K4 у пациенток с ГСД, у которых после беременности развился диабет 2 типа, чем у женщин с ГСД, у которых этого не произошло. Хотя данное исследование было проведено на небольшой выборке, оно продемонстрировало, что доля метилирования гистонов может быть полезным предиктором развития СД2 у женщин с ГСД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные наглядно показывают, что развитие ГСД может быть результатом сложного взаимодействия генетических, эпигенетических параметров и факторов окружающей среды. Эпигенетические процессы при ГСД влияют не только на течение беременности, но и на потомство и его дальнейшую жизнь. Глубокое понимание эпигенетических нарушений, сопровождающих ГСД, из-за их часто обратимого характера, может позволить избежать их нежелательных последствий. Современные публикации продемонстрировали потенциал использования результатов генетических и эпигенетических исследований для оказания клинической помощи. Понимание метаболических особенностей, связанных с диабетом, с эпигенетической точки зрения может предложить новые оптимальные стратегии профилактики и лечения осложнений ГСД у женщин и их детей. Очевидно, что для продвижения в этом направлении необходимо не только пропагандировать здоровое питание и образ жизни во время и после беременности у женщин фертильного возраста, но и оценивать генетическую предрасположенность и образ жизни. Однако для расширения знаний в этой области необходимы дальнейшие интервенционные и наблюдательные исследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Andreeva EN. Gestational diabetes mellitus. Diagnostics, treatment, obstetric tactics, postpartum observation. 2020; 7. In Russian [Андреева Е.Н. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение. 2020; 7].
2. Ferrara A. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus: A public health perspective. *Diabetes Care*. 2007; 30(Supplement 2):S141–S146.
3. HaPo Study cooperative research group, Metzger Be, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991–2002.
4. Popova PV, et al. The new combination of risk factors determining a high risk of gestational diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*. 2015;40(4):239–47.
5. Pantham P, et al. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2015 Jul;36(7):709–15.
6. Woolcott OO, et al. Temporal trends in obesity defined by the relative fat mass (RFM) index among adults in the United States from 1999 to 2020: a population-based study. *BMJ Open*. 2023 Aug 17;13(8):e071295.
7. Khan MAB, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Mar;10(1):107–111.
8. Burlina S, et al. Short- and long-term consequences for offspring exposed to maternal diabetes: a review. *J Mater Fetal Neonatal Med*. 2019;32(4):687–94.
9. Lowe WL, et al. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA*. 2018;320(10):1005–16.
10. Burlina S, et al. Clinical and biochemical approach to predicting post-pregnancy metabolic decompensation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;145:178–83.
11. Sermer M, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:146–56.
12. Yang X, et al. Women with impaired glucose tolerance during pregnancy have significantly poor pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2002;25:1619–24.
13. Kwon EJ, et al. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(6):506–519.
14. Barker DJP, et al. Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1(8489):1077–1081.
15. Lowe WL, et al. Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia

and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia*. 2019 Apr;62(4):598–610.

16. Page KA, et al. Children Exposed to Maternal Obesity or Gestational Diabetes Mellitus During Early Fetal Development Have Hypothalamic Alterations That Predict Future Weight Gain. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1473–1480.

17. Tam WH, et al. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care*. 2017 May;40(5):679–686.

18. West NA, et al. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia*. 2011 Mar;54(3):504–7.

19. Dabelea D, et al. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001 Sep-Oct;14(8):1085–91.

20. Contreras ZA, et al. Maternal pre-pregnancy and gestational diabetes, obesity, gestational weight gain, and risk of cancer in young children: a population-based study in California. *Cancer Causes Control*. 2016 Oct;27(10):1273–85.

21. Hjort L, et al. Diabetes in pregnancy and epigenetic mechanisms-how the first 9 months from conception might affect the child's epigenome and later risk of disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Oct;7(10):796–806.

22. Abad FRM, et al. Evaluation of H19, Mest, Meg3, and Peg3 genes affecting growth and metabolism in umbilical cord blood cells of infants born to mothers with gestational diabetes and healthy mothers in Rafsanjan City, Iran. *J Dev Orig Health Dis*. 2023 Apr;14(2):182–189.

23. Antoun E, et al. Maternal dysglycaemia, changes in the infant's epigenome modified with a diet and physical activity intervention in pregnancy: Secondary analysis of a randomised control trial. *PLoS Med*. 2020 Nov 5;17(11):e1003229.

24. Sweeting A, et al. Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022 Sep 26;43(5):763–793.

25. Fu J, et al. The life course perspective of gestational diabetes: An opportunity for the prevention of diabetes and heart disease in women. *EClinicalMedicine*. 2022 Feb 12;45:101294.

26. Robitaille J, et al. The genetics of gestational diabetes mellitus: evidence for relationship with type 2 diabetes mellitus. *Genet Med*. 2008 Apr;10(4):240–50.

27. Watanabe RM, et al. Genetics of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2(Suppl 2):S134–40.

28. Powe CE, et al. Genetic Studies of Gestational Diabetes and Glucose Metabolism in Pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2020 Nov 9;20(12):69.

29. Wu NN, et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Chinese women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 May;34(10):1557–1564.

30. Kwak SH, et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women. *Diabetes*. 2012 Feb;61(2):531–41.

31. Pervjakova N, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of gestational diabetes mellitus highlights genetic links with type 2 diabetes. *Hum Mol Genet*. 2022 Sep 29;31(19):3377–3391.

32. Hayes MG, et al. Identification of HKDC1 and BACE2 as genes influencing glycemic traits during pregnancy through genome-wide association studies. *Diabetes*. 2013 Sep;62(9):3282–91.

33. Zhang M, et al. Lipolysis and gestational diabetes mellitus onset: a case-cohort genome-wide association study in Chinese. *J Transl Med*. 2023 Jan 25;21(1):47.

34. Karamitri A, et al. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Feb;15(2):105–125.

35. Jääskeläinen T, et al. Genetic Risk Factors and Gene-Lifestyle Interactions in Gestational Diabetes. *Nutrients*. 2022 Nov 13;14(22):4799.

36. Lowe WL, et al. Genetics of Gestational Diabetes Mellitus and Maternal Metabolism. *Curr Diab Rep*. 2016 Feb;16(2):15.

37. Huopio H, et al. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jul 29;169(3):291–7.

38. Popova PV, et al. Association of Common Genetic Risk Variants With Gestational Diabetes Mellitus and Their Role in GDM Prediction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 19;12:628582.

39. Popova PV, et al. Effect of gene-lifestyle interaction on gestational diabetes risk. *Oncotarget*. 2017 Dec 6;8(67):112024–112035.

40. Patrushev LI. Gene expression. 2000; 23–25. In Russian [Патрушев Л.И. Экспрессия генов. 2000; 23–25].

41. Wu CT, Morris JR. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science*. 2001;293(5532):1103–1105.

42. Fischer JJ, et al., Combinatorial effects of four histone modifications in transcription and differentiation. *Genomics*. 2008 Jan;91(1):41–51.

43. Mehler M. F Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system functions in health and disease. *Prog Neurobiol*. 2008 Dec 11;86(4):305–41.

44. Klose RJ, et al. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*. 2006 Feb;31(2):89–97.

45. Fraser P, et al. Nuclear organization of the genome and the potential for gene regulation. *Nature*. 2007 May 24;447(7143):413–7.

46. Patkin EL, et al. Epigenetical mechanisms of susceptibility to complex human diseases. *Ecological genetics*. 2010; Vol. 8(4):44–56.

47. Valero P, et al. Platelets and endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Acta Physiol (Oxf)*. 2023 Apr;237(4):e13940.

48. Iwamoto S, et al. The role of TRIB1 in lipid metabolism; from genetics to pathways. *Biochem Soc Trans*. 2015 Oct;43(5):1063–8.

49. West NA, et al. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia*. 2011 Mar;54(3):504–7.

50. Sena CM, et al. Endothelial dysfunction — a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1832(12):2216–31.

51. Acosta JC, et al. Gestational diabetes mellitus alters maternal and neonatal circulating endothelial progenitor cell subsets. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;204(3):254.e8–254.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.10.913.

52. Sáez T, et al. Fetoplacental endothelial exosomes modulate high d-glucose-induced endothelial dysfunction. *Placenta*. 2018 Jun;66:26–35.

53. Halcox JPJ, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002 Aug 6;106(6):653–8.

54. El Hajj N, et al. Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2013 Apr;62(4):1320–8.

55. Haertle L, et al. Epigenetic signatures of gestational diabetes mellitus on cord blood methylation. *Clin Epigenetics*. 2017 Mar 27;9:28.

56. Popova PV, et al. Randomised, Controlled Study of Different Glycaemic Targets during Gestational Diabetes Treatment: Effect on the Level of Adipokines in Cord Blood and ANGPTL4 Expression in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Int J Endocrinol*. 2018 May 14;2018:6481658.

57. Popova PV, et al. Association of tribbles homologue 1 gene expression in human umbilical vein endothelial cells with duration of intrauterine exposure to hyperglycaemia. *Genet Res (Camb)*. 2018 Mar 5;100:e3.

58. Michalczyk AA, et al. 2016. Epigenetic Markers to Predict Conversion From Gestational Diabetes to Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016, 101(6), 2396–2404.

Информация об авторах:

Немыкина Ирина Сергеевна, лаборант-исследователь НИЛ метаболических заболеваний и микробиоты НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ткачук Александра Сергеевна, научный сотрудник НИЛ эндокринных заболеваний у беременных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Попова Полина Викторовна, к.м.н., заведующая НИЛ метаболических заболеваний и микробиоты НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», заведующая НИЛ эндокринных заболеваний у беременных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Nemykina Irina S., research assistant of Research Laboratory of Metabolic Diseases and Microbiota, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Tkachuk Aleksandra S., researcher of Research Laboratory of Endocrine Diseases in Pregnancy, Almazov National Medical Research Centre;

Popova Polina V., MD, PhD, Head of Research Laboratory of Metabolic Diseases and Microbiota, World-Class Research Center for Personalized Medicine, Head of Research Laboratory of Endocrine Diseases in Pregnancy, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616–006.48:615.28

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ГЛИОБЛАСТОМЫ: ДИФФЕРЕНЦИРОВКА И АПОПТОЗ

Чернов А. Н.¹, Галимова Э. С.¹, Цапиева А. Н.¹, Суворов А. Н.¹,
Шамова О. В.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Чернов Александр Николаевич,
ФГБНУ «ИЭМ»,
ул. Академика Павлова, д. 12, Санкт-
Петербург, Россия, 197376.
E-mail: al.chernov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 21.09.2023
и принята к печати 25.10.2023.

РЕЗЮМЕ

Глиобластомы (ГБМ) представляют одну из самых злокачественных и частых опухолей человека, характеризующихся быстрым ростом, метастазированием, устойчивостью к методам терапии и образованием рецидивов. Формирование в клетках ГБМ механизмов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) часто сочетается с ингибированием путей клеточной гибели, дифференцировки и препятствует увеличению эффективности терапии этой группы пациентов. В обзоре рассматривается взаимосвязь молекулярных механизмов МЛУ с дифференцировкой и апоптозом ГБМ с акцентом на выявление новых мишеней среди белков, микроРНК, генов-супрессоров и онкогенов.

Ключевые слова: апоптоз, глиобластома, дифференциация, киназы сигнальной трансдукции, микроРНК, множественная лекарственная устойчивость, онкогены и гены-супрессоры опухолей, ростовые факторы, транскрипционные факторы, химиопрепараты.

Для цитирования: Чернов А.Н., Галимова Э.С., Цапиева А.Н., Суворов А.Н., Шамова О.В. Молекулярные механизмы лекарственной устойчивости глиобластомы: дифференцировка и апоптоз. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(6):29-41. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-29-41. EDN: GXWGBJ

THE MOLECULAR MECHANISMS OF DRUG RESISTANCE OF GLIOBLASTOMA: DIFFERENTIATION AND APOPTOSIS

Chernov A. N.¹, Galimova E. S.¹, Tsapieva A. N.¹, Suvorov A. N.¹, Shamova O. V.^{1, 2}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Chernov Alexander N.,
Institute of Experimental Medicine,
Academician Pavlov str., 12,
Saint Petersburg, Russia, 197376.
E-mail: al.chernov@mail.ru

Received 21 September 2023; accepted
5 October 2023.

ABSTRACT

Glioblastomas (GBM) are among the most malignant and frequent human tumors, characterized by rapid growth, metastasis, resistance to therapy and formation of relapses. The appearance of multidrug resistances (MDR) in GBM cells are often combined with inhibition of cell death and differentiation pathways and prevents an increase in the effectiveness of therapy in this group of patients. The review examines the relationship of molecular mechanisms of MDR with differentiation and apoptosis of GBM with an emphasis on identifying new targets among proteins, microRNAs, suppressor genes, and oncogenes.

Key words: apoptosis, chemotherapy drugs, differentiation, glioblastoma, growth factors, microRNAs, multidrug resistance, oncogenes and tumor suppressor genes, signal transduction kinases, their receptors, transcription factors.

For citation: Chernov AN, Galimova ES, Tsapieva AN, Suvorov AN, Shamova OV. The molecular mechanisms of drug resistance of glioblastoma: differentiation and apoptosis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(6):29-41. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-29-41. EDN: GXWGBJ

Список сокращений: ГБМ — глиобластома, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, МЛУ — множественная лекарственная устойчивость, TM3 — темозоломид, CTGF — цилиарный нейротрофический фактор, EGF — эпидермальный фактор роста, EGFR — рецептор эпидермального фактора роста, GFAP — глиальный фибриллярный кислый белок, IGF-I, -II — инсулиноподобный ростовой фактор-I, -II, OS — общая выживаемость, SOX2 — факторы транскрипции SRY-box-2, STAT3 — сигнальный белок и активатор транскрипции-3, TUBB3 — тубулин-3.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на применение новых методов и схем терапии, показатель 5-летней выживаемости пациентов с глиобластомой (ГБМ) составляет всего 5,5 % [1]. Основной проблемой при лечении ГБМ является развитие механизмов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в опухолях, подвергнутых воздействию лучевой и полихимиотерапии. Большинство терапевтических средств индуцирует запуск путей клеточной гибели, при этом механизмы МЛУ способствуют выживанию опухоли и прогрессии заболевания. Терапевтической стратегией может быть стимуляция дифференцировки опухолевых клеток, при которой накладывается арест на прогрессию клеточного цикла, пролиферацию клеток, их подвижность, сочетающуюся с повышением чувствительности к терапии [2, 3]. В настоящем обзоре внимание акцентируется на общих молекулярных механизмах и факторах, вовлеченных в развитие МЛУ и дифференцировки, путей программированной клеточной гибели.

1. ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ГЛИОБЛАСТОМЫ

1.1. Ростовые факторы и рецепторы

ГБМ могут возникать спонтанно (*de novo*), образуя первичную опухоль, или в результате трансформации из доброкачественных форм астроцитомы (вторичная ГБМ), каждый вариант характеризуется различным профилем наследственных изменений. Первичные ГБМ в 34 % содержат амплификацию рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) и в 24 % — делеции/мутации делетированного гомолога фосфатазы и тензина на хромосоме 10 (*PTEN*), тогда как в 65 % вторичных ГБМ наблюдаются мутации *TP53* и в 70 % — однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) изоцитратдегидрогеназы 1 (*IDH1*) [4–6]. Обе формы ГБМ имеют одинаковые гистологические

характеристики, но первичные опухоли более агрессивны и менее чувствительны к терапевтическим воздействиям, чем вторичные [7].

Ducassou A. и коллеги установили (2013 г.), что экспрессия рецептора-1 фактора роста фибробластов *FGFR1* является маркером прогнозирования (OS) и выживаемости без прогрессирования (PFS) у пациентов с ГБМ, получавших радиотерапию [8]. Ингибирование *FGFR1* повышает чувствительность к облучению дифференцированных клеток U87MG и LN18 ГБМ [9]. В стволовых клетках ГБМ морфогенетический белок-4 кости (*BMP4*) индуцирует *SMAD* сигнальный каскад, ингибирующий экспрессию факторов транскрипции *SRY-box-2* (*SOX2*) и олигодендроцитов-2 (*OLIG2*) и усиливающий экспрессию маркеров дифференцировки глиального фибриллярного кислого белка (*GFAP*) и β -тубулина-III. В свою очередь, индуцированная *BMP4* дифференцировка повышает чувствительность к TM3 и вызывает через активацию проапоптотического белка семейства *BCL-2* (*BIM*), протеинкиназы-B (*AKT*)/фактора транскрипции, содержащего вилка-подобный домен O3 (*FOXO3a*), апоптоз клеток ГБМ, экспрессирующих рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*). В клетках ГБМ с низкой экспрессией *EGFR*, *BMP4* индуцирует лишь остановку клеточного цикла в G1 фазе [10]. Гиперэкспрессия aberrантного рецептора *EGF* (*EGFRvIII*) повышает экспрессию зубчатого лиганда 1b канонического Notch пути (*JAGGED1*) через *AKT*/киназу, регулируемую внеклеточными сигналами 1 (*ERK*)/митоген-активируемую протеинкиназу (*MAPK*) сигнальный каскад в клетках линий A172, LN18, U87MG ГБМ, индуцируя их дедифференцировку. Эти события сочетаются с формированием опухолевых сфероидов, экспрессией маркеров стволовых клеток (*SOX2*, *NANOG*, нестина, *OST4*) и развитием радиорезистентности [11].

1.2. МикроРНК

Экспрессия *miR-125a-5p* ингибирует транскрипцию генов тафазина — фосфолипид-лизофосфолипидтрансацилазы (*TAZ*), фактора роста соединительной ткани (*CTGF*) и *Survivin*, индуцируя дифференцировку ГБМ [12]. Известно, что *CTGF* усиливает МЛУ [13], в связи с этим экспрессия *miR-125a-5p* способствует повышению чувствительности опухоли к препаратам. В анапластических астроцитомах и клеточных линиях U251 и SF6969 ГБМ наблюдается ингибирование экспрессии *miR-124* и *miR-137* по сравнению с неопухолевой тканью мозга, в то время как уровни экспрессии этих микро-РНК в 8–20 раз повышены при дифференцировке стволовых клеток нервной ткани. Механизм

действия miR-124 и miR-137 включает арест цикла клеток в G1 фазе, что сочетается со снижением экспрессии циклин-зависимой киназы-6 (CDK6) и фосфорилирования белка ретинобластомы Rb1 [14]. Чешские исследователи определили 9 микроРНК: miR-9-3p, miR-93-3p, miR-93-5p, miR-106b-5p, miR-124-3p, miR-153-3p, miR-301a-3p, miR-345-5p, miR-652-3p, экспрессирующихся в стволовых клетках ГБМ в сравнении с клетками ГБМ пациентов [15]. Также итальянские ученые установили, что экспрессия 14 микроРНК различалась ($p < 0,005$) между стволовыми клетками, выделенными из ГБМ пациентов, и дифференцирующимися клетками опухоли. Экспрессия miR-21, miR-33b и miR-602 была повышена в более дифференцированных клетках по сравнению со стволовыми клетками, в то время как экспрессия miR-525, miR-518, miR-373, miR-198, miR-627, miR-32, miR-515, miR-9, miR-383, miR-15 и miR-95, напротив, была повышена в стволовых клетках [16]. Недавно было показано, что гиперэкспрессия miR-128 и miR-302a способствует дифференцировке стволовых клеток ГБМ, усиливая их старение при применении акситиниба [17]. В дифференцированных клетках отмечается повышение экспрессии miR-34a, miR-124, miR-128, miR-202 и ингибирование экспрессии кластера miR-17-92, miR-137, miR-138, miR-541, miR-1275 [18].

1.3. Транскрипционные факторы

Экспрессия транскрипционных факторов FOXM1, FOXN3, STAT3 (сигнальный белок и активатор транскрипции-3) и NRF2 (эритроидный ядерный фактор 2-типа) ассоциирована с развитием МЛЮ и дифференцировкой глиом [19, 20]. При этом отмечается, что общая выживаемость (OS) пациентов после химио- и лучевой терапии коррелирует с активацией экспрессии FOXI3, FOXM1, FOXRed1, их генов-мишеней GLI2, bHLH транскрипционного фактора-1 семейства твистов (TWIST1), фактора ZEB1 и ингибированием FOXD3, FOXD4L3, FOXF2, FOXN3, FOXP2 в стволовых клетках ГБМ [16]. В свою очередь, транскрипционный фактор STAT3 активирует транскрипцию фактора SOX11, участвующего в дифференцировке астроцитов [21]. Факторы транскрипции, подавляющие RE1 (REST) и TRF2, вовлечены в развитие МЛЮ. Делеция или инактивация TRF2 и изоцитратдегидрогеназы (IDH1) инициирует дифференцировку стволовых клеток ГБМ [22, 23]. Интересно, что новый транскрипционный фактор-4, содержащий домен ZFNH4, регулирует дифференцировку клеток ГБМ через взаимодействие с кадгерином CHD4 и ремоделирующим нуклеосомы хроматина и деацетилазу комплексом NuRD [24].

1.4. Гены, ассоциированные с дифференцировкой ГБМ

Дифференцировка стволовых и клеток ГБМ характеризуется разнонаправленной регуляцией генов. В зависимости от типа клеток различают астроцитарный, нейрональный и олигодендроцитарный фенотип дифференцировки. Чешские исследователи установили, что экспрессии генов *SOX2* и нестина коррелируют между собой ($r = 0,7955$, $p < 0,0001$) и снижены в первичных культурах дифференцирующихся ГБМ, растущих в среде, содержащей сыворотку, по сравнению с бессывороточной средой [15]. Кроме того, при астроцитарном варианте дифференцировки наблюдается повышенная экспрессия генов тубулина-3 *TUBB3* и *GFAP*. Напротив, экспрессия ДНК-метилтрансфераз *DNMT3A*, *DNMT1*, *DNMT3B*, *TET1* и *TET3* ингибируется в условиях дифференцировки по нейрональному фенотипу. При этом экспрессия *DNMT3A* положительно коррелирует с экспрессией OLIG2, spalt-подобного фактора транскрипции-2 (*SALL2*), *NESTIN* и *TUBB3*, а экспрессии *TET1*, *TET2* коррелируют с маркерами стволовых клеток *SOX2*, *POU3F2* и *GFAP* [25]. В связи с ингибированием ДНК-метилтрансфераз, в том числе H3K27ac, в дифференцированных клетках ГБМ по нейрональному фенотипу отмечается гиперметилирование генов-мишеней: рецептора альфа 1 глия-производного нейротрофического фактора *GDNF* (*GFRAL*), субъединицы типа 2D глутамат-ионотропного рецептора *NMDA* (*GRIN2D*), транскрипционного фактора *NKX2-2*, тромбоцитарного фактора роста В (*PDGFB*), в то же время отмечается активация экспрессии клаудина-11 (*CLDN11*) и семейства цинковых белков-3 (*ZIC3*), глиального маркера основного белка миелина (*MBP*), факторов транскрипции-1 и -2, содержащих регуляторный элемент стерола (*SREBF1*, *SREBF2*), коллагена 18 (*COL18A1*) и *WNT1* [25]. В ГБМ наблюдается ингибирование экспрессии гистоновой лизинметилтрансферазы H3K79me2 *DOT1L*, которая гиперэкспрессируется наряду с лизинметилтрансферазой 5B (*SUV420H1*), энхансером субъединицы 2-го репрессивного комплекса *EZH2*, фактором гомологичной рекомбинации (*C17orf53*) и белком-7A, содержащим домен *ZC3H7A* CCCH-типа в стволовых клетках опухоли [26]. При этом гиперэкспрессия гена *ZC3H7A*, белок которого локализуется совместно с маркером стрессовых гранул *G3BP1* в цитоплазматических гранулах, повышает устойчивость ГБМ к ТМЗ [26]. Также экспрессия *EZH2* и белка-1, связанного с МЛЮ (*MRP-1*) посредством активации с-Met/ β -катенин/Wnt-каскада, усиливает резистентность клеток ГБМ к ТМЗ [27, 28].

Suva M. L. с соавторами идентифицировали экспрессию 1 428 генов в различных по уровню дифференцировки клетках ГБМ [29]. Было установлено, что экспрессия 879 генов активирована, а 549 генов — ингибирована в дифференцированных клетках в сравнении с остальными опухолевыми клетками. Активируемые при дифференцировке гены были ассоциированы с путями ECM-рецептора и киназой локальной адгезии (ФАК) [29]. Среди этих генов было определено 19 транскрипционных факторов, ассоциированных с развитием нейронного фенотипа. Например, экспрессия FOS-подобного фактора транскрипции (FOSL1) усиливает дифференцировку в результате ингибирования экспрессии факторов транскрипции SOX2, OLIG2, POU3F2, SALL2 стволовых клеток, что может сдерживать рост ГБМ, но, с другой стороны, подавление экспрессии этих факторов усиливает инвазивность опухоли [30, 31].

1.5. Белки, ассоциированные с дифференцировкой ГБМ

В стволовых клетках ГБМ наблюдается ингибирование экспрессии маркера дифференцировки — морфогенетического белка-7 (BMP7) и гликопротеина, богатого гистидином (HRG), через PDGFB каскад, что также усиливает адгезию и миграцию [32, 33]. Напротив, активация BMP7 сочетается с ингибированием маркеров стволовых клеток промиелина-1 (CD133), Olig2, SOX2, NESTIN, GFAP δ и пролиферации ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), а также повышением экспрессии белков-ингибиторов циклин-зависимой киназы клеточного цикла CDKN1A и CDKN2A [33].

Индукторами дифференцировки служат ретиновая кислота и ретиноиды, которые связываются с ретиноидными рецепторами RAR, RXR и белками, связывающими ретиноиды (CRBP, CRABP). Однако в стволовых клетках глиомы вследствие нарушения деградации ретиноидных рецепторов отмечается накопление высокомолекулярных форм ретиноидных рецепторов, лишенных транскрипционной активности [34].

2. ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ И АПОПТОЗ

2.1. Ростовые факторы, рецепторы и пути сигнальной трансдукции

Гиперэкспрессия и активность инсулиноподобных ростовых факторов-I, -II (IGF-I –II), цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) и EGF, а также рецепторов EGF — EGFR1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в клетках ГБМ усиливает их устойчивость

к химиотерапии через Smad/ERK каскад [35–38]. В ГБМ, полученных от 135 пациентов, наблюдается высокая экспрессия IGF-связывающего белка-3 (IGFBP3), которая положительно коррелирует со стадией опухоли и низким показателем OS. С другой стороны, нокдаун IGFBP3 ингибирует пролиферацию, индуцирует накопление двухцепочечных разрывов ДНК и апоптоз в клетках глиомы *in vitro* и *in vivo* в моделях подкожного гетеротрансплантата мышей [1]. При этом ингибирование c-Jun-NH2-терминальной протеинкиназы (JNK)/SAPK (митоген-активированная протеинкиназа-9)/AP-1/CJUN, Notch/Hes1/Gli1 каскадов и апоптоза в клетках ГБМ сочетается с развитием МЛЮ [39–41]. Супрессия апоптоза и активности каспазы-3, каспазы-9, каспазы-8 в клетках GB9B, напротив, сопровождается активацией каскадов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)/VEGFR, фосфоинозитол-3-киназы (PI3K)/АКТ/mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) и PDGFR. Это доказывается применением селективных ингибиторов тирфостина (SU1498) для VEGF/VEGFR, дактолисиба (BEZ235) для PI3K/АКТ/mTOR и тирфостина (AG1433) для PDGFR, усиливающих активность каспаз [42].

2.2. Транскрипционные факторы

Gouazé-Andersson V. и коллеги установили (2018 г.) участие транскрипционного фактора FOXM1 в прогрессии ГБМ и развитии МЛЮ [43]. Напротив, нокаут EZH2 посредством микроРНК ингибирует экспрессию генов МЛЮ *ABCBI*, *ABCCI* и *ABCG2* и запускает апоптоз клеточных линий U251, U87 ГБМ [44, 45]. В литературе обсуждается роль NRF2 в развитии химиорезистентности ГБМ [46]. В одних исследованиях показана гиперэкспрессия NRF2 вместе с фактором, индуцируемым гипоксией-1 (HIF-1 α), и его корреляция ($r = 0,294$, $P = 0,015$) с развитием некроза и подавлением аутофагии в опухолях [47, 48]. В другой работе документируется участие NRF2 в стимуляции апоптоза, дифференцировки и аутофагии стволовых клеток глиомы U251 [49]. Вместе с тем, известно, что TMZ также индуцирует экспрессию NRF2 в клетках линий U87MG и U138MG ГБМ [50]. С другой стороны, известно, что экспрессию NRF2 может стимулировать трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF β 1), который в свою очередь активирует НАДФН-оксидазу-4 (NOX4), участвующую в образовании активных форм кислорода и прогрессии опухоли. В случае ингибирования экспрессии NOX4, активация NRF2 с помощью TGF β 1 не наблюдается [51]. Напротив, TGF β 1 активирует транскрипционные GATA-домен-содержащие факторы-4 и -6 (GATA-4

и -6), которые блокируют экспрессию циклина D1, прохождение клеточного цикла в G₁ фазе и активируют экспрессию ингибитора циклин-зависимой киназы-2b (CDKN2B) и апоптоз. Все эти события усиливают чувствительность ГБМ к химиотерапии [52].

2.3. МикроРНК

МикроРНК, регулируя транскрипцию генов, могут индуцировать или ингибировать развитие апоптоза и МЛУ в ГБМ. Например, гиперэкспрессия miR-497 стимулируется гипоксией через связывание гипоксия-реагирующего элемента с промотером гена *MIR497*, что усиливает устойчивость клеток глиомы к ТМЗ через подавление опухолевого супрессора — гена программированной гибели клеток 4 типа (*PDCD4*) [53]. Активация miR-218 ингибирует экспрессию циклин-зависимой киназы-6 (CDK6), EGFR, коамплифицированного и гиперэкспрессируемого EGFR белка (ЕСОР) и NF-κB, тем самым снижает пролиферацию и индуцирует апоптоз [54, 55]. Экспрессия miR-7, miR-34a, miR-128-1 и miR-451 также способствует развитию апоптоза [56, 57]. При этом механизм действия miR-7 связан с ингибированием экспрессии FAK, EGFR, PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ фактора АДФ-рибозилирования (ARF), CDK6, белка-4, содержащего обогащенный лейцином повтор (LRRC4) [58]. Активация miR-34a посредством ингибирования Notch1/2, c-Met/ SIRT1 и стимулирования bcl-2 участвует в апоптозе клеток U87 глиомы [59]. miR-128-1 ингибирует экспрессию протоонкогена Bmi1 и транскрипционного фактора E2F3a, что усиливает апоптоз в клетках глиом U251 и U87 [60, 61]. Эти же микроРНК (miR-128, miR-34a) способствуют повышению чувствительности клеток ГБМ к химиотерапии [62, 63].

Напротив, микроРНК miR-183/96/182, miR-221/222, miR-335 и miR-4284 проявляют проонкогенные свойства, стимулируя пролиферацию и ингибируя апоптоз ГБМ [64]. Например, активация кластера микроРНК miR-183/96/182 стимулирует выживание клеток глиом через экспрессию АКТ-зависимых генов *FGF9*, белка-1, связывающегося с элементом цитоплазматического полиаденилирования (*CPEB1*) и *FOXO1*, а его ингибирование индуцирует активацию зависимого от активных форм кислорода апоптоза через p53 каскад и повышает чувствительность к ТМЗ [64]. МикроРНК miR-221/222 сверхэкспрессируются в ГБМ и регулируют экспрессию проапоптотических и антиапоптотических белков PUMA, Bcl-2 и Bcl-x, p27 и p57 [65, 66]. Ингибирование miR-221/222 индуцирует апоптоз и повышает чувствительность клеток ГБМ к ТМЗ

и лучевой терапии [67, 68]. Супрессия микроРНК miR-335 усиливает апоптоз клеток глиомы C6 *in vitro* и *in vivo* в результате ингибирования Wnt/ассоциированного активатора морфогенеза-1 (*Daam1*) [69]. Механизм действия miR-335 реализуется через активацию Rb1 (pRb/p105) белков и ингибирование p53-апоптотического пути, что повышает устойчивость клеток ГБМ к ТМЗ [70]. Сверхэкспрессия miR-4284 активирует JNK/AP-1 каскад в стволовых клетках ГБМ и ингибирует апоптоз [71].

2.4. Гены, ассоциированные с апоптозом ГБМ

В 39,5 % глиом обнаружено гиперметилирование промотора гена-супрессора опухоли, кодирующего мембранный белок-3 эпителия (EMP3), экспрессия которого коррелирует с мутациями в генах *IDH1/IDH2* и обратно коррелирует с амплификацией гена *EGFR* [72]. С другой стороны, клетки U87 и U251 ГБМ, характеризующиеся гиперэкспрессией R132H *IDH1* и сниженной экспрессией Nrf2, НАД(Ф)Н-хинондегидрогеназы-1 (NQO1), проявляют повышенную чувствительность к ТМЗ, чем клетки дикого типа. Фермент NQO1 стабилизирует белок-транскрипционный фактор p53, экспрессия которого подавлена в результате блокирования экспрессии Nrf2 siRNA-Nrf2 в клетках дикого типа. Наоборот, применение ТМЗ (400 мкМ) в течение 72 ч увеличивает экспрессию p53. Таким образом, экспрессия Nrf2 и NQO1 участвует в устойчивости ГБМ к ТМЗ через P53-зависимый механизм [73]. Экспрессия рецепторов EGFR активирует PI3K/Akt/mTOR каскад, стимулирующий пролиферацию и химиорезистентность клеток ГБМ [74, 75]. Следовательно, ингибирование PI3K/АКТ/мTOR каскада может индуцировать апоптоз в ГБМ и усиливать ее чувствительность к терапии [75]. Например, ингибирование экспрессии PI3K с помощью малых интерферирующих РНК (миРНК) повышает чувствительность клеток линии T98G ГБМ к апоптозу после применения ТМЗ, снижая экспрессию гена белка-теплового шока (Hsp27) [76]. Комбинированное воздействие ТМЗ и полипептида-II, активирующего эндотелиальные моноциты (ЕМАР-II), ингибирует экспрессию гена ассоциируемого белка-1 с метастазами колоректального рака (MCC1) и PI3K, АКТ, mTOR, S6 и 4EBP в стволовых клетках ГБМ [77]. Кроме того, супрессия экспрессии *MCC1* и *HOXA9* микроРНК повышает скорость апоптоза в клетках линии U251 ГБМ [78, 79].

2.5. Белки, участвующие в апоптозе ГБМ Белок p53

Поскольку белок p53 является ключевым фактором, участвующим в развитии апоптоза и его мута-

ции, часто наблюдаемых при злокачественных опухолях, рассмотрим его более подробно. Активация белка p53 стимулирует экспрессию генов-мишеней *BCL2*, *BAX*, каспазы-9 (*CASP9*), транскрипта-3, индуцируемого повреждением ДНК (*DDIT3*), фосфатазы-5 с двойственной специфичностью (*DUSP5*), активирующего транскрипцию фактора-3 (*ATF3*) и белка-альфа, связанного с подавлением роста и индукцией повреждений ДНК (*GADD45A*) [80, 81]. Клетки A172 содержат дикий тип p53 белка, тогда как клетки T98G ГБМ — мутантный p53, ингибирующий апоптоз [81].

В регуляцию как мутантного, так и дикого типа белка p53 вовлечены многочисленные микроРНК: miR-125b, miR-34a, miR-504, miR-380-5P, miR-885-5P, miR-145, miR-34a для дикого типа p53 и miR-21 — для мутантного белка. В свою очередь, miR-21 регулирует другие апоптотические белки: каспазу-9 и BAX, последний также регулируется miR-222 и miR-34a [81]. В клетках Hs683 ГБМ p53 регулирует галактокиназу (Gal), которая ингибирует экспрессию p53-генов мишеней: *DDIT3*, *DUSP5*, *ATF3* и *GADD45A*. С другой стороны, экспрессия гена *GAL1* ассоциирована с активностью генов-химоустойчивости: активируемого гипоксией-1 (*ORP150*), белка эндоплазматического ретикула, индуцированного гомоцистеином (*HERP*), *GRP78*, ацетилтрансферазы гистонов (*TRAI*), BCL2-взаимодействующего белка-3 (*BNIP3L*), белка-бета, ингибирующего рост и повреждение ДНК (*GADD45B*) и богатого цистеином ангиогенного индуктора-61 (*CYR61*) [80].

В клетках ГБМ обнаружена отрицательная корреляция ($p < 0,01$) между экспрессией белка p53 и O[6]-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), что свидетельствует об участии p53 в чувствительности к ТМЗ [82]. Это предположение подтверждается тем, что стимуляцию p53 индуцирует карнозол, который диссоциирует комплекс p53/MDM2, повышая содержание белка p53, оказывая синергическое действие с ТМЗ в клетках ГБМ [83]. Также регуляция p53 осуществляется по принципу обратной связи через мишень комплекса рапамицина-1 у млекопитающих (*mTORC1*) и ингибирование транскрипта-4, индуцируемого ДНК повреждением (*REDD1*, *DDIT4*) [84].

Каспазы и металлопротеиназы

МЛУ в ГБМ сопровождается подавлением экспрессии ингибитора-2 тканевого фактора (TFPI-2), а также апоптотических белков: каспазы-9, каспазы-3а, лиганда FAS (FASL), BAX, Fas-ассоциированного белка, содержащего домен смерти (FAAD), поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1

(PARP-1) и, в итоге, апоптоза [85]. С другой стороны, известно, что ТМЗ повышает экспрессию каспазы-8, апоптоз-индуцирующего фактора (AIF), и запускает апоптоз в клетках A172 ГБМ через активацию киназы митоген-активируемой протеинкиназы-14 (MAP3K14), NF-κB при ингибировании экспрессии генов металлопротеиназы-9 (*MMP9*) и металлопротеиназы-2 (*MMP2*), активатора урокиназного рецептора плазминогена (*uPAR*) [86, 87]. Следовательно, MAP3K14, MMP-9, MMP-2 и uPAR вовлечены в развитие МЛУ в клетках ГБМ. Недавно установлено участие матриксной металлопротеиназы-14 (*MMP-14*) в развитии МЛУ ГБМ [88]. Напротив, подавление активности каспазы-3 и FADD, наблюдаемое при усилении экспрессии BCL-2 в присутствии мутантного белка p53 и мутаций в ингибиторе-2A циклин-зависимой киназы (*CDKN2A*), усиливает резистентность клеток ГБМ к цисплатину [89, 90]. Развитию химиорезистентности клеток ГБМ в условиях гипоксии может способствовать экспрессия Bcl-2 взаимодействующего белка 19 кДа (BNIP3), который связывается с промотором рецептора смерти-5 (DR5), являющегося рецептором лиганда, индуцирующего апоптоз, связанного с фактором некроза опухоли (TRAIL), и ингибирует его и развитие апоптоза в клетках U251, NLS глиомы [91].

Белки теплового шока

Ингибирование каспазы-9 и каспазы-3 наблюдается при активации экспрессии белка теплового шока 27 (HSP27) через каскад p38MAPK/активируемой протеинкиназы-2 и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPKAPK2) в CD133⁺ клетках ГБМ [92]. Другой представитель белков теплового шока — GRP78, являясь Ca²⁺-связывающим шапероном эндоплазматического ретикула и регулятором нескладчатых белков UPR, подавляет активность DDIT3 и каспазы-7, усиливая устойчивость клеточных линий ГБМ к ТМЗ [93]. Экспрессия белка теплового шока-72 (HSP72) повышает устойчивость клеток MOGGCCM анапластической астроцитомы и T98G ГБМ к ТМЗ [94]. Вышеприведенные факты свидетельствуют об участии HSP27, GRP78, HSP72, p38MAPK, MAPKAPK2 в ингибировании апоптоза и индукции МЛУ в клетках ГБМ.

Другие апоптотические белки

Установлено, что воздействие этопозида снижает экспрессию мРНК ливина-альфа в клетках U251 ГБМ, но не влияет на экспрессию ливина-β, которая повышена в стволовых клетках ГБМ [95]. Эти данные позволяют предположить участие ливина-α и ливина-β в развитии МЛУ в клет-

ках ГБМ. Zeng L. с соавторами обнаружили, что в C6R клетках глиомы, устойчивых к кармустину (BCNU), экспрессия проапоптотического белка липокалина-2 (LCN2) снижена и ассоциирована с ингибированием дефосфорилирования АКТ [96]. Активация каспазы-3, каспазы-7 и повышение соотношения BCL2/BAX коррелирует с экспрессией белка-1, ассоциируемого с адгезионными контактами (AJAP1), ингибированием экспрессии ассоциированного с меланомой антигена-2 (MAGEA2), индукцией апоптоза и чувствительностью клеток линий U87MG, U251MG, D373MG ГБМ к TM3 [97].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самая злокачественная и наиболее частая опухоль головного мозга человека ГБМ характеризуется высокой скоростью пролиферации клеток, интенсивным ростом, метастазированием, образованием рецидивов и резистентностью к терапевтическим воздействиям. Развитие механизмов МЛЮ в клетках ГБМ сопровождается ингибированием путей клеточной гибели, дифференцировки и препятствует повышению эффективности терапии этой группы пациентов.

Дифференцировке подвергаются клетки U87MG, LN18, A172, U251 и SF6969 ГБМ, при этом наблюдается снижение скорости их пролиферации, миграции, накладывается арест на прохождение клеточного цикла и повышается их чувствительность к терапии. В клетках ГБМ развитию дифференцировки способствуют белки и ростовые факторы FGFR1, BMP4/SMAD, BMP7, GFAP, β -тубулин-III, ретиноидные рецепторы RAR, RXR, белки, связывающие ретиноиды (CRBP, CRABP). Напротив, усиливают МЛЮ и ингибируют дифференцировку EGF/EGFRvIII, Notch/JAGGED1/AKT/ERK каскад, транскрипционные факторы: SOX2, NANOG, нестин, OLIG2, SALL2, OCT4, POU3F2, FOXD3, FOXD4L3, FOXF2, FOXN3, NRF2, FOXF2. При дифференцировке повышается экспрессия многих микроРНК: miR-125a-5p, miR-124, miR-137, miR-21, miR-33b, miR-602, miR-128 и miR-302a, miR-34a, miR-124, miR-128, miR-202 или, наоборот, снижается: miR-17-92, miR-137, miR-138, miR-541, miR-1275, miR-525, miR-518, miR-373, miR-198, miR-627, miR-32, miR-515, miR-9, miR-383, miR-15 и miR-95. Также отмечается ингибирование экспрессии ДНК-метилтрансфераз: DNMT3A, DNMT1, DNMT3B, TET1 и TET3.

Индукция апоптоза в ГБМ сочетается со снижением ее резистентности к терапевтическим воздействиям. Стимуляция апоптоза наблюдается, например, в результате активации TGF β 1/НАДФН-оксидаза-4

(NOX4)/NRF2 Notch/Hes1/Gli1, JNK/SAPK/AP-1/CJUN каскадов, тогда как другие ростовые факторы IGF-I, IGF-II, CTGF, EGF и каскады HH/Gli1, EGF/EGFR/Smad/ERK, JNK/SAPK/AP-1, Notch/HES1, VEGF/VEGFR, PI3K/Akt/mTOR/S6 /4EBP, PDGF/PDGFR стимулируют МЛЮ и ингибируют апоптоз. При апоптозе в клетках ГБМ отмечается повышение экспрессии транскрипционных факторов EZH2, NRF2, GATA-6, -4 и микроРНК: miR-7, miR-34a, miR-128-1, miR-218, miR-451 и miR-497, вместе с тем экспрессия miR-128, miR-34a ассоциирована с повышением чувствительности опухолей к химиотерапии. Напротив, микроРНК miR-183/96/182, miR-221/222, miR-335 и miR-4284 ингибируют апоптоз в ГБМ и участвуют в развитии МЛЮ. Новыми маркерами апоптоза и МЛЮ могут служить апоптотические белки: липокалин-2 (LCN2), белок, ассоциируемый с адгезионными контактами (AJAP1). С развитием МЛЮ и ингибированием апоптоза ассоциирована экспрессия белков и генов MACC1, HOXA9, белков теплового шока Hsp27, GRP78, HSP72, НАД(Ф) Н-хинондегидрогеназы-1 (NQO1), матриксных металлопротеиназ MMP-14, MMP-9, MMP-2 и ингибитора рецептора урокиназы плазминогена uPAR, ливина- α и ассоциированного с меланомой антигена-2 (MAGEA2).

Вышеприведенные молекулярные факторы могут служить новыми мишенями при создании таргетных препаратов для терапии ГБМ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chen C-H, Chen P-Y, Lin Y-Y, et al. Suppression of tumor growth via IGFBP3 depletion as a potential treatment in glioma. *J Neurosurg.* 2019;132(1):168–179. DOI:10.3171/2018.8.JNS181217.
2. Auffinger B, Spencer D, Pytel P, et al. The Role of Glioma Stem Cells in Chemotherapy Resistance and Glioblastoma Multiforme Recurrence. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(7):741–52. DOI: 10.1586/14737175.2015.1051968.
3. Tang X, Zuo C, Fang P, et al. Targeting Glioblastoma Stem Cells: A Review on Biomarkers, Signal Pathways and Targeted Therapy. *Front Oncol.* 2021;11:701291. DOI:10.3389/fonc.2021.701291.
4. Izquierdo-Garcia JL, Viswanath P, Eriksson P, et al. Metabolic reprogramming in mutant IDH1 glioma cells. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118781. DOI:10.1371/journal.pone.0118781.

5. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010;17:98–110. DOI:10.1016/j.ccr.2009.12.020.
6. Miller CR, Perry A. Glioblastoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(3):397–406. DOI:10.5858/2007-131-397-G.
7. Ducassou A, Uro-Coste E, Verrelle P, et al. $\alpha\alpha 3$ Integrin and Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1): Prognostic factors in a phase I-II clinical trial associating continuous administration of Tipifarnib with radiotherapy for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Cancer*. 2013;49(9):2161–9. DOI:10.1016/j.ejca.2013.02.033.
8. Gouazé-Andersson V, Delmas C, Taurand M, et al. FGFR1 Induces Glioblastoma Radioresistance through the PLC α /Hif1 α Pathway. *Cancer Res*. 2016;76(10):3036–44. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-2058.
9. Ciechomska IA, Gielniewski B, Wojtas B, et al. EGFR/FOXO3a/BIM signaling pathway determines chemosensitivity of BMP4-differentiated glioma stem cells to temozolomide. *Exp Mol Med*. 2020;52:1326–1340. DOI: 10.1038/s12276-020-0479-9.
10. Kim E-J, Kim S-O, Jin X, et al. Epidermal growth factor receptor variant III renders glioma cancer cells less differentiated by JAGGED1. *Tumour Biol*. 2015;36(4):2921–8. DOI:10.1007/s13277-014-2922-9.
11. Yuan J, Xiao G, Peng G, et al. MiRNA-125a-5p inhibits glioblastoma cell proliferation and promotes cell differentiation by targeting TAZ. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2015;457(2):171–176. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.12.078.
12. Yin D, Chen W, O'Kelly J, et al. Connective tissue growth factor associated with oncogenic activities and drug resistance in glioblastoma multiforme. *Int J Cancer* 2010;127(10):2257–67. DOI:10.1002/ijc.25257.
13. Silber J, Lim DA, Petritsch C, et al. miR-124 and miR-137 inhibit proliferation of glioblastoma multiforme cells and induce differentiation of brain tumor stem cells. *BMC Med*. 2008;24(6):14. DOI:10.1186/1741-7015-6-14.
14. Sana J, Busek P, Fadrus P, et al. Identification of microRNAs differentially expressed in glioblastoma stem-like cells and their association with patient survival. *Sci Rep* 2018;8:2836. DOI:10.1038/s41598-018-20929-6.
15. Tomei S, Volontè A, Ravindran S, et al. MicroRNA Expression Profile Distinguishes Glioblastoma Stem Cells from Differentiated Tumor Cells. *J Pers Med*. 2021;11(4):264. DOI:10.3390/jpm11040264.
16. Cardoso AM, Morais CM, Pena F, et al. Differentiation of Glioblastoma Stem Cells Promoted by miR-128 or miR-302a Overexpression Enhances Senescence-Associated Cytotoxicity of Axitinib. *Hum Mol Genet*. 2021;30(3-4):160–71. DOI:10.1093/hmg/ddab011.
17. Safa AR, Saadatzadeh MR, Cohen-Gadol AA, et al. Glioblastoma stem cells (GSCs) epigenetic plasticity and interconversion between differentiated non-GSCs and GSCs. *Genes Dis*. 2015;2(2):152–163. DOI:10.1016/j.gendis.2015.02.001.
18. Zhu J, Wang H, Fan Y, et al. Targeting the NF-E2-related factor 2 pathway: A novel strategy for glioblastoma. *Oncol. Reports*. 2014;32(2):443–450. DOI:10.3892/or.2014.3259.
19. Gouazé-Andersson V, Ghérardi MJ, Lemarié A, et al. FGFR1/FOXM1 pathway: a key regulator of glioblastoma stem cells radioresistance and a prognosis biomarker. *Oncotarget*. 2018;9(60):31637–31649. DOI:10.18632/oncotarget.25827.
20. Korkolopoulou P, Levidou G, El-Habr EA, et al. Sox11 expression in astrocytic gliomas: Correlation with nestin/c-Met/IDH1-R132H expression phenotypes, p-Stat-3 and survival. *Brit. J. Cancer*. 2013;108(10):2142–2152. DOI:10.1038/bjc.2013.176.
21. Calvert AE, Chalastanis A, Wu Y, et al. Cancer-associated IDH1 promotes growth and resistance to targeted therapies in the absence of mutation. *Cell Rep*. 2017;19(9):1858–1873. DOI:10.1016/j.celrep.2017.05.014.
22. Bai Y, Lathia JD, Zhang P, et al. Molecular targeting of TRF2 suppresses the growth and tumorigenesis of glioblastoma stem cells. *Glia*. 2014;62(10):1687–1698. DOI:10.1002/glia.22708.
23. Chudnovsky Y, Kim D, Zheng S. ZFX4 interacts with the NuRD core member CHD4 and regulates the glioblastoma tumor-initiating cell state. *Cell Rep*. 2014;6:313–324. DOI:10.1016/j.celrep.2013.12.032.
24. Zhou D, Alver BM, Li S, et al. Distinctive epigenomes characterize glioma stem cells and their response to differentiation cues. *Genome Biol*. 2018;19:43. DOI:10.1186/s13059-018-1420-6.
25. MacLeod G, Bozek DA, Rajakulendran N, et al. The functional genomic circuitry of human glioblastoma stem cells. DOI:10.1101/358432.
26. Zhang J, Chen L, Han L, et al. EZH2 is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in glioblastoma. *Cancer Lett*. 2015;356(2PtB):929–36. DOI:10.1016/j.canlet.2014.11.003.
27. Huang M, Zhang D, Wu JY, et al. Wnt-mediated endothelial transformation into mesenchymal stem cell-like cells induces chemoresistance in glioblastoma. *Sci Transl Med*. 2020;12(532):eaay7522. DOI:10.1126/scitranslmed.aay7522.
28. Fiscon G, Conte F, Licursi V, et al. Computational identification of specific genes for glioblastoma stem-like cells identity. *Sci Rep* 2018;8:7769. DOI:10.1038/s41598-018-26081-5.
29. Suva ML, Rheinbay E, Gillespie SM, et al. Reconstructing and reprogramming the tumor-propagating potential of glioblastoma stem-like

cells. *Cell* 2014;157(3):580–594. DOI:10.1016/j.cell.2014.02.030.

30. Rheinbay E, Suvà ML, Gillespie SM, et al. An aberrant transcription factor network essential for wnt signaling and stem cell maintenance in glioblastoma. *Cell reports* 2013;3(5):1567–1579. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.04.021.

31. Kärlander M, Lindberg N, Olofsson T, et al. Histidine-rich glycoprotein can prevent development of mouse experimental glioblastoma. *PLoS One*. 2009;4(12):e8536. DOI:10.1371/journal.pone.0008536.

32. González-Gómez P, Crecente-Campo J, Zahonero C, et al. Controlled release microspheres loaded with BMP7 suppress primary tumors from human glioblastoma. *Oncotarget* 2015;6(13):10950–63. DOI:10.18632/oncotarget.3459.

33. Rodriguez V, Bailey R, Larion M, et al. Retinoid receptor turnover mediated by sumoylation, ubiquitination and the valosin-containing protein is disrupted in glioblastoma. *Sci Rep*. 2019;9(1):16250. DOI:10.1038/s41598-019-52696-3.

34. Zeng H, Yang Z, Xu N, et al. Connective tissue growth factor promotes temozolomide resistance in glioblastoma through TGF- α 1-dependent activation of Smad/ERK signaling. *Cell Death Dis*. 2017;8(6):e2885. DOI:10.1038/cddis.2017.248.

35. Clark PA, Iida M, Treisman DM, et al. Activation of multiple ERBB family receptors mediates glioblastoma cancer stem-like cell resistance to EGFR-targeted inhibition. *Neoplasia*. 2012;14(5):420–8. DOI:10.1596/neo.12432.

36. Maris C, D'Haene N, Trépant A-L, et al. IGF-IR: a new prognostic biomarker for human glioblastoma. *Br J Cancer*. 2015;113(5):729–737. DOI:10.1038/bjc.2015.242.

37. Tirrò E, Massimino M, Romano C, et al. Prognostic and Therapeutic Roles of the Insulin Growth Factor System in Glioblastoma. *Front Oncol*. 2021;10:612385. DOI:10.3389/fonc.2020.612385.

38. Schreck KC, Taylor P, Marchionni L, et al. The Notch target Hes1 directly modulates Gli1 expression and hedgehog signaling: a potential mechanism of therapeutic resistance. *Clin Cancer Res*. 2016;22(14):3700–1. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1194.

39. Yang F, Nam S, Brown CE, et al. A novel berbamine derivative inhibits cell viability and induces apoptosis in cancer stem-like cells of human glioblastoma, via up-regulation of miRNA-4284 and JNK/AP-1 signaling. *PLoS One*. 2014;9(4):e94443. DOI:10.1371/journal.pone.0094443.

40. Liu Z-H, Dai X-M, Du B. Hes1: a key role in stemness, metastasis and multidrug resistance. *Cancer Biol Ther*. 2015; 16(3): 353–359. DOI:10.1080/15384047.2015.1016662.

41. Popescu AM, Alexandru O, Brindusa C, et al. Targeting the VEGF and PDGF signaling pathway in glioblastoma treatment. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015;8(7):7825–7837.

42. Valdés-Rives SA, Casique-Aguirre D, Germán-Castelán L, et al. Apoptotic Signaling Pathways in Glioblastoma and Therapeutic Implications. *Biomed Res Int*. 2017;2017: 7403747. DOI:10.1155/2017/7403747.

43. Fan TY, Wang H, Xiang P, et al. Inhibition of EZH2 reverses chemotherapeutic drug TMZ chemosensitivity in glioblastoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014;7(10):6662–6670.

44. Zhang J, Chen L, Han L, et al. EZH2 is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in glioblastoma. *Cancer Lett*. 2015;356(2PtB):929–36. DOI:10.1016/j.canlet.2014.11.003.

45. Zhang L, Wang H. FTY720 inhibits the Nrf2/ARE pathway in human glioblastoma cell lines and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. *Pharmacol Rep*. 2017;69(6):1186–1193. DOI:10.1016/j.pharep.2017.07.003.

46. Zhou Y, Wang H-D, Zhu L. Knockdown of Nrf2 enhances autophagy induced by temozolomide in U251 human glioma cell line. *Oncol. Reports*. 2013;29(1):394–400. DOI:10.3892/or.2012.2115.

47. Ji X, Wang H, Zhu J, et al. Correlation of Nrf2 and HIF-1 α in glioblastoma and their relationships to clinicopathologic features and survival. *Neurol. Res*. 2013;35(10):1044–1050. DOI:10.1179/1743132813Y.0000000251.

48. Zhu J, Wang H, Fan Y, et al. Targeting the NF-E2-related factor 2 pathway: A novel strategy for glioblastoma. *Oncol. Reports*. 2014;32(2): 443–450. DOI:10.3892/or.2014.3259.

49. Reily Rocha CR, Kajitani GS, Quinet A, et al. NRF2 and glutathione are key resistance mediators to temozolomide in glioma and melanoma cells. *Oncotarget*. 2016;7(30):48081–48092. DOI:10.18632/oncotarget.10129.

50. García-Gómez P, Dadras M, Bellomo C, et al. NOX4 regulates TGF α -induced proliferation and self-renewal in glioblastoma stem cells. *bioRxiv preprint* 2019; DOI: 10.1101/804013.

51. Agnihotri S, Wolf A, Picard D, et al. GATA4 is a regulator of astrocyte cell proliferation and apoptosis in the human and murine central nervous system. *Oncogene*. 2009;28(34):3033–3046. DOI:10.1038/onc.2009.159.

52. Lan J, Xue Y, Chen H, et al. Hypoxia-induced miR-497 decreases glioma cell sensitivity to TMZ by inhibiting apoptosis. *FEBS Lett*. 2014;588(8):3333–3339. DOI:10.1016/j.febslet.2014.07.021.

53. Zhang JM, Sun CY, Yu SZ, et al. Relationship between miR-218 and CDK6 expression and their

biological impact on glioma cell proliferation and apoptosis. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2011;40:454–59.

54. Xia H, Yan Y, Hu M, et al. MiR-218 sensitizes glioma cells to apoptosis and inhibits tumorigenicity by regulating ECOP-mediated suppression of NF- α B activity. *Neuro Oncol*. 2013;15:413–22. DOI: 10.1093/neuonc/nos296.

55. Ahmed SP, Castresana JS, Shahi MH. Glioblastoma and MiRNAs. *Cancers* 2021;13:1581.

56. DOI:10.3390/cancers13071581.

57. Li L, Gao R, Yu Y, et al. Tumor suppressor activity of miR-451: Identification of CARF as a new target. *Sci Rep* 2018;8:375. DOI:10.1038/s41598-017-18559-5.

58. Korać P, Antica M, Matulić M. MiR-7 in Cancer Development. *Biomedicines*. 2021;9(3):325. DOI:10.3390/biomedicines9030325.

59. Duan J, Zhou K, Tang X, et al. MicroRNA-34a inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis of glioma cells via targeting of Bcl-2. *Mol Med Rep*. 2016;14:432–38. DOI:10.3892/mmr.2016.5255.

60. Shan ZN, Tian R, Zhang M, et al. miR128-1 inhibits the growth of glioblastoma multiforme and glioma stem-like cells via targeting BMI1 and E2F3. *Oncotarget*. 2016;7:78813–26. DOI:10.18632/oncotarget.12385.

61. Chen M, Medarova Z, Moore A. Role of microRNAs in glioblastoma. *Oncotarget*. 2021;12:1707–1723. DOI:10.18632/oncotarget.28039.

62. Anthiya S, Griveau A, Loussouarn C, et al. MicroRNA-based Drugs for Brain Tumours. *Trends in Cancer*. Cell Press. 2018;4(3):222–238. DOI:10.1016/j.trecan.2017.12.008ff. ffinserm-01691531.

63. Banelli B, Forlani A, Allemanni G, et al. MicroRNA in Glioblastoma: An Overview. *International Journal of Genomics*. 2017;2017: ArticleID:7639084. DOI:10.1155/2017/7639084.

64. Tang H, Bian Y, Tu C, et al. The miR-183/96/182 cluster regulates oxidative apoptosis and sensitizes cells to chemotherapy in gliomas. *Curr Cancer Drug Targets*. 2013;13(2):221–31. DOI:10.2174/1568009611313020010.

65. Chen Y-Y, Ho H-L, Lin S-C, et al. Upregulation of miR-125b, miR-181d, and miR-221 Predicts Poor Prognosis in MGMT Promoter-Unmethylated Glioblastoma Patients. *Am J Clin Pathol*. 2018;149(5):412–417. DOI:10.1093/ajcp/ajq008

66. Song J, Ouyang Y, Che J, et al. Potential Value of miR-221/222 as Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Biomarkers for Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:56. DOI:10.3389/fimmu.2017.00056.

67. Chen L, Zhang J, Han L, et al. Downregulation of miR-221/222 sensitizes glioma cells to temozolomide by regulating apoptosis independently of p53 status. *Oncol Rep*. 2012;27:854–60. DOI:10.3892/or.2011.1535.

68. Li W, Guo F, Wang P, et al. miR-221/222 confers radioresistance in glioblastoma cells through activating

Akt independent of PTEN status. *Curr Mol Med*. 2014;14:185–95. DOI:10.2174/1566524013666131203103147.

69. Shu M, Zheng X, Wu S, et al. Targeting oncogenic miR-335 inhibits growth and invasion of malignant astrocytoma cells. *Mol Cancer*. 2011;10:59. DOI:10.1186/1476-4598-10-59.

70. Scarola M, Schoeftner S, Schneider C, et al. miR-335 directly targets Rb1 (pRb/p105) in a proximal connection to p53-dependent stress response. *Cancer Res*. 2010;70(17):6925–33. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-0141.

71. Yang F, Nam S, Brown CE, et al. A novel berbamine derivative inhibits cell viability and induces apoptosis in cancer stem-like cells of human glioblastoma, via up-regulation of miRNA-4284 and JNK/AP-1 signaling. *PLoS One*. 2014;9(4):e94443. DOI:10.1371/journal.pone.0094443.

72. Mellai M, Piazzini A, Caldera V, et al. Promoter hypermethylation of the EMP3 gene in a series of 229 human gliomas. *BioMed Res. Int*. 2013;2013:756302. DOI:10.1155/2013/756302.

73. Li K, Ouyang L, He M, et al. IDH1 R132H mutation regulates glioma chemosensitivity through Nrf2 pathway. *Oncotarget*. 2017;8:28865–28879. DOI: 10.18632/oncotarget.15868.

74. Colardo M, Segatto M, DiBartolomeo S. Targeting RTK-PI3K-mTOR Axis in Gliomas: An Update. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:4899. DOI:10.3390/ijms22094899.

75. Duzgun Z, Eroglu Z, Biray Avci C. Role of mTOR in glioblastoma. *Gene*. 2016; 575(2 Pt 1):187–90. DOI:10.1016/j.gene.2015.08.060.

76. Zając A, Sumorek-Wiadro J, Langner E, et al. Involvement of PI3K Pathway in Glioma Cell Resistance to Temozolomide Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5155. DOI:10.3390/ijms22105155.

77. Zhou W, Liu L, Xue Y, et al. Combination of Endothelial-Monocyte-Activating Polypeptide-II with Temozolomide Suppress Malignant Biological Behaviors of Human Glioblastoma Stem Cells via miR-590-3p/MACC1 Inhibiting PI3K/AKT/mTOR Signal Pathway. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:68. DOI:10.3389/fnmol.2017.00068.

78. Shang C, Hong Y, Guo Y, et al. Influence of the MACC1 gene on sensitivity to chemotherapy in human U251 glioblastoma cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2015;16(1):195–199. DOI:10.7314/apjcp.2015.16.1.195.

79. Pojo M, Gonçalves CS, Xavier-Magalhães A, et al. A transcriptomic signature mediated by HOXA9 promotes human glioblastoma initiation, aggressiveness and resistance to temozolomide. *Oncotarget*. 2015;6(10):7657–7674. DOI:10.18632/oncotarget.3150.

80. LeMercier M, Lefranc F, Mijatovic T, et al. Evidence of galectin-1 involvement in glioma chemoresistance.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 2008;229(2):172–183. DOI:10.1016/j.taap.2008.01.009.

81. Tanaka T, Sasaki A, Tanioka D, et al. Analysis of p53 and miRNA expressions after irradiation in glioblastoma cell lines. J. Showa Med. Assoc. 2012;72(2):238–244.

82. Jesionek-Kupnicka D, Braun M, Trąbska-Kluch B, et al. MiR-21, miR-34a, miR-125b, miR-181d and miR-648 levels inversely correlate with MGMT and TP53 expression in primary glioblastoma patients. Arch Med Sci. 2019;15(2):504–512. DOI: 10.5114/aoms.2017.69374.

83. Giacomelli C, Natali L, Trincavelli ML, et al. New insights into the anticancer activity of carnosol: p53 reactivation in the U87MG human glioblastoma cell line. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2016;74:95–108. DOI:10.1016/j.biocel.2016.02.019.

84. Vadysirisack DD, Baenke F, Ory B, et al. Feedback control of p53 translation by REDD1 and mTORC1 limits the p53-dependent DNA damage response. Mol. Cell Biol. 2011;31(21): 4356–4365. DOI:10.1128/MCB.05541-11.

85. George J, Gondi CS, Dinh DH, et al. Restoration of tissue factor pathway inhibitor-2 in a human glioblastoma cell line triggers caspase-mediated pathway and apoptosis. Clin. Cancer Res. 2007;13(12):3507–3517. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-3023.

86. Wagner L, Marschall V, Karl S, et al. Smac mimetic sensitizes glioblastoma cells to Temozolomide-induced apoptosis in a RIP1- and NF- α B-dependent manner. Oncogene. 2013;32(8):988–997. DOI:10.1038/onc.2012.108.

87. Gondi CS, Talluri L, Dinh DH, et al. RNAi-mediated downregulation of MMP-2 activates the extrinsic apoptotic pathway in human glioma xenograft cells. Int. J. Oncol. 2009;35(4):851–859. DOI:10.3892/ijo_00000399.

88. Mohanty S, Chen Z, Li K, et al. A novel theranostic strategy for MMP-14-expressing glioblastomas impacts survival. Mol. Cancer Ther. 2017;16(9):1909–1921. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-17-0022.

89. Tamannai M, Farhangi S, Truss M, et al. The inhibitor of growth 1 (ING1) is involved in trichostatin A-induced apoptosis and caspase 3 signaling in p53-deficient glioblastoma cells. Oncol. Res. 2010;18(10):469–480. DOI:10.3727/096504010x12704916124828.

90. Kouri FM, Jensen SA, Stegh AH. The role of Bcl-2 family proteins in therapy responses of malignant astrocytic gliomas: Bcl2L12 and beyond. Scientific World J. 2012;2012:838916. DOI:10.1100/2012/838916.

91. Burton TR, Henson ES, Azad MB, et al. BNIP3 acts as transcriptional repressor of death receptor-5 expression and prevents TRAIL-induced cell death in gliomas. Cell Death Dis. 2013;4(6):e587. DOI:10.1038/cddis.2013.100.

92. Lin S-P, Lee Y-T, Wang J-Y, et al. Survival of cancer stem cells under hypoxia and serum depletion via decrease in PP2A activity and activation of p38-MAPKAPK2-Hsp27. PLoS One. 2012;7(11):e49605. DOI:10.1371/journal.pone.0049605.

93. Markouli M, Strepkos D, Papavassiliou AG, et al. Targeting of endoplasmic reticulum (ER) stress in gliomas Pharmacol Res. 2020;157:104823. DOI:10.1016/j.phrs.2020.104823.

94. Jakubowicz-Gil J, Bądziul D, Langner E, et al. Temozolomide and sorafenib as programmed cell death inducers of human glioma cells. Pharmacol Rep. 2017;69(4):779–787. DOI:10.1016/j.pharep.2017.03.008.

95. Jin F, Zhao L, Guo Y-J, et al. Influence of Etoposide on anti-apoptotic and multidrug resistance-associated protein genes in CD133 positive U251 glioblastoma stem-like cells. Brain Res. 2010;1336:103–111. DOI:10.1016/j.brainres.2010.04.005.

96. Zheng LT, Lee S, Yin GN, et al. Down-regulation of lipocalin 2 contributes to chemoresistance in glioblastoma cells. J. Neurochem. 2009;111(5):1238–1251. DOI:10.1111/j.1471-4159.2009.06410.x.

97. Zeng L, Kang C, Di C, et al. The adherens junction-associated protein 1 is a negative transcriptional regulator of MAGEA2, which potentiates temozolomide-induced apoptosis in GBM. Int. J. Oncol. 2014;44(4):1243–1251. DOI:10.3892/ijo.2014.2277.

98. Ciechomska IA, Przanowski P, Jackl J, et al. BIX01294, an inhibitor of histone methyltransferase, induces autophagy-dependent differentiation of glioma stem-like cells. Sci. Rep. 2016; 6:38723.

Информация об авторах:

Чернов Александр Николаевич, к.б.н., научный сотрудник отдела микробной терапии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», старший научный сотрудник отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ»;

Галимова Эльвира Сафуановна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ»;

Цапиева Анна Николаевна, к.б.н., научный сотрудник отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Шамова Ольга Валерьевна, д.б.н., член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной

работе, заведующая отделом общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ», заведующая НИЛ альтернативных антимикробных биопрепаратов НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ».

Authors information:

Chernov Alexander N., PhD, research fellow at Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of the World-Class Research Center for Personalized Medicine, Institute of Experimental Medicine;

Galimova Elvira S., PhD, research fellow at Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine;

Tsapieva Anna N., PhD, research fellow at Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of the World-Class Research Center for Personalized Medicine, Institute of Experimental Medicine;

Suvorov Alexander N., PhD, Dr. Med. Sci., professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Microbial therapy Department of Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of the World-Class Research Center for personalized Medicine, Institute of Experimental Medicine;

Shamova Olga V., PhD, Dr. in biology, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine; Head of Research Laboratory of Alternative Antimicrobial Biologicals of Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of the World-Class Research Center for Personalized Medicine, Institute of Experimental Medicine.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 575

ЭПИГЕНЕТИКА И МУЛЬТИФАКТОРНЫЕ БОЛЕЗНИ

Вохмянина Н. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Вохмянина Наталья Васильевна,
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова»
Минздрава России,
Кирочная ул., 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
E-mail: Natalya.Vokhmyanina@szgmu.ru

Статья поступила в редакцию 10.05.2023
и принята к печати 07.06.2023.

РЕЗЮМЕ

В настоящее время эпигенетика подробно и активно изучается, определено ее значение в развитии мультифакторных заболеваний. В связи с этим в последнее время появилось большое количество публикаций, в которых анализируются результаты исследований с использованием эпигенетических маркеров. Полученные многообещающие результаты свидетельствуют о возможности раннего выявления и прогнозирования многих мультифакторных заболеваний. В настоящем обзоре кратко изложены теоретические основы эпигенетики и эпигенетических механизмов. Рассмотрено участие эпигенетики в формировании мультифакторной патологии на примере целиакии, рассеянного склероза и сердечно-сосудистых заболеваний, подтвержденное выявленными эпигенетическими маркерами.

Ключевые слова: мультифакторные болезни, эпигенетика, эпигенетические маркеры, эпигенетические механизмы.

Для цитирования: Вохмянина Н.В. Эпигенетика и мультифакторные болезни. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(6):42-49. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-42-49. EDN: HAICPE

EPIGENETICS AND MULTIFACTORIAL DISEASES

Vokhmyanina N. V.

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vokhmyanina Natalia V.,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg,
Russia, 191015.
E-mail: Natalya.Vokhmyanina@szgmu.ru

Received 10 May 2023; accepted 07 June 2023.

ABSTRACT

At present, epigenetics is being studied in detail and actively, and the significance of epigenetics in the development of multifactorial diseases has been determined. In this regard, a large number of publications have recently appeared that analyze the results of studies using epigenetic markers. The obtained promising results indicate the possibility of early detection and prediction of many multifactorial diseases. This review briefly outlines the theoretical foundations of epigenetics and epigenetic mechanisms. The participation of epigenetics in the formation of multifactorial pathology is considered on the example of celiac disease, multiple sclerosis and cardiovascular diseases, confirmed by the identified epigenetic markers.

Key words: epigenetics, epigenetic markers, epigenetic mechanisms, multifactorial diseases.

For citation: Vokhmyanina NV. Epigenetics and multifactorial diseases. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(6):42-49. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-42-49. EDN: HAICPE

Понятие «эпигенетика» появилось в 1942 году благодаря биологу Конраду Уоддингтону (Великобритания) для попытки объяснить сложные динамические взаимодействия между внешней средой и геномом, приводившие к возникновению фенотипа. По определению Конрада Уоддингтона, эпигенетика представляет «ветвь биологии, изучающую причинные взаимодействия между генами и их продуктами, образующими фенотип» (Waddington, 1942 г.) [1].

В настоящее время эпигенетику рассматривают как раздел генетики, который изучает наследуемые изменения активности генов во время развития организма или деления клеток, не связанные с изменениями в последовательности ДНК. Считается, что эпигенетические изменения являются обратимыми и, в отличие от генетической информации, могут воспроизводиться в нескольких поколениях, а при отсутствии фактора, стимулирующего эти изменения, исчезают [2].

Согласно классической «геноцентрической» концепции генный материал является консервативным, а изменения в нем носят случайный и ненаправленный характер. Неизменность генетического материала рассматривается как основа устойчивости видов живых организмов, а мутации — как основа образования новых видов. Под эпигенетической концепцией понимается вся сумма эпигенетических трансформаций (эпигеном), модулятором которых служит окружающая среда, играющая более существенную роль в генной регуляции, нежели сами гены. В данной концепции эпигеном рассматривается как некий посредник между статичным геномом и постоянно меняющейся внешней средой [3]. Результатом такого взаимодействия становятся изменения в экспрессии генов и фенотипе клетки, которые могут устойчиво поддерживаться работой эпигенетических механизмов длительное время. Поэтому при делении дочерние клетки могут наследовать от родительских не только прямую генетическую информацию в виде новой копии всех генов, но и определенный уровень их активности, обеспечивая тем самым свойство наследуемости. Такой тип наследования генетической информации получил название эпигенетического наследования [4, 5].

Эпигенетическим модификациям подвергаются различные части структуры генома. Все модификации являются обратимыми, и для каждой существуют ферменты, которые ее устанавливают или удаляют [2].

Эпигенетические изменения, отражающиеся на экспрессии генов, связаны с тремя основными механизмами эпигенетики [4]:

- геномный (метилирование ДНК);
- протеомный (модификация гистонов);
- транскриптомный (регуляция экспрессии генов посредством РНК, в первую очередь микро-РНК).

Метилирование ДНК представляет один из хорошо изученных и центральных регуляторных механизмов эпигенетики, который защищает геном от экспрессии генов экзогенных вирусных и эндогенных повторяющихся последовательностей ДНК.

Метилирование ДНК происходит благодаря присоединению метильной группы (CH₃) в позиции С-5 азотистого основания — цитозина, с образованием метилцитозина. Этот процесс катализируется ДНК-метилтрансферазами. Для метилирования цитозина необходим комплементарный к нему гуанин, в результате образуются два нуклеотида, разделенные фосфатом (CpG). Скопление неактивных последовательностей CpG, лишенных метилирования и расположенных в промоторе большинства генов, называется островками CpG. Они представлены в геноме неравномерно и имеют высокую плотность расположения в них динуклеотидов CpG. Метилирование сайтов CpG может ингибировать экспрессию гена, обеспечивая долговременное подавление его экспрессии.

Второй регуляторный механизм экспрессии генов (протеомный) связан с модификацией гистонов. В настоящее время известны различные виды модификаций гистонов: метилирование, фосфорилирование, ацетилирование, рибозилирование, убиквитинирование, которые происходят в участках, обогащенных аминокислотными остатками лизина, аргинина. Гистоны влияют на доступность определенных участков ДНК для транскрипции посредством изменения конформации хроматина путем модификации упаковки ДНК в нуклеосомах, то есть степени ее прилегания к белковым субъединицам. Соответственно, от насыщенности гистоновых мономеров остатками фосфорной или уксусной кислоты, рибозы или белка убиквитина зависит степень «компактности» упаковки ДНК, от которой зависит транскрипция определенных участков генома [2, 6]. Этот процесс имеет решающее значение для регуляции экспрессии генов, что позволяет разным клеткам экспрессировать разные гены.

Третий эпигенетический механизм обеспечивается за счет малых некодирующих молекул РНК, в частности, микро-РНК (длиной 18–25 нуклеотидов), которые принимают участие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов путем РНК интерференции.

Известно, что работа эпигенетических механизмов способна не только регулировать экспрессию,

но и устойчиво поддерживать гены в новом состоянии достаточно длительное время, в том числе при клеточном делении, обеспечивая тем самым свойство наследуемости. В настоящее время определено, что нарушение механизмов эпигенетической регуляции напрямую или косвенно связано со множеством заболеваний, являющихся результатом сочетанного эффекта неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома. Эти болезни получили название мультифакторных (многофакторных, комплексных) заболеваний (МФЗ) и представляют обширную группу социально значимых заболеваний, таких как: сердечно-сосудистые (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, инсульт), бронхолегочные (бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких), психические заболевания, злокачественные новообразования, инфекционные болезни и др. [7, 8].

Было установлено, что для каждого из них характерен определенный генетический полиморфизм, который включает преимущественно однонуклеотидные замены (SNP — Single Nucleotide Polymorphism), не влияющие на структуру белка. Именно эти замены нуклеотидов нередко представляют собой аллельные варианты (различные формы одного и того же гена), ассоциированные с различными МФЗ. Аллельные варианты гена, которые совместимы с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного МФЗ, получили название «генов предрасположенности» [7]. Подобные «генные комплексы» или «генетические модули» специфичны для каждого мультифакторного заболевания МФЗ [8]. Однако проведенные в начале 2000-х годов широкогеномные исследования ассоциаций (англ. Genome-Wide Association Studies — GWAS) показали, что однонуклеотидный полиморфизм (SNP) объясняет только малую долю наследуемости большинства МФЗ (не более 10 %), формируя так называемую проблему «недостающей наследуемости». Одним из объяснений «недостающей наследуемости» могут стать эпигенетические механизмы, которые влияют на функциональную активность генов, устанавливая и поддерживая фенотип клетки [9, 10]. Значимость эпигенетических механизмов в этиологии МФЗ можно объяснить частотой эпигенетических модификаций генов (эпимутаций), которая превышает на два-три порядка частоту структурных генных мутаций. Очевидно, что при таких отличиях вклад эпигенетических механизмов в формирование сложного наследуемого фенотипа может быть достаточно высоким, и он будет заметно превышать вклад полиморфизма генов, обычно фиксируемого

на уровне SNP [9]. Кроме этого, установлено, что статус метилирования коррелирует с наличием целого ряда внешних факторов риска, значимых для развития МФЗ (нарушение правильно организованного режима бодрствования и сна, физическая активность; фактор питания: психоэмоциональная стимуляция; климатогеографические условия; наличие хронических заболеваний; возраст, курение, ожирение, токсины, вирусы, ионизирующая радиация и др.). При этом в ряде случаев такое взаимодействие приводит к стабильным патологическим изменениям, лежащим в основе многих хронических заболеваний, которые влияют на функциональную активность генов, устанавливая и поддерживая фенотип клетки [10].

Следует также отметить, что большинство идентифицированных к настоящему времени генетических и эпигенетических вариантов являются биомаркерами многофакторных заболеваний, а не причинными вариантами. В настоящее время предполагают, что трудности в идентификации генетических вариантов для МФЗ могут быть связаны с вносимым неодинаковым вкладом на разных стадиях развития одного и того же патологического процесса или же предрасположением к формированию отдельных эндофенотипов, но не заболевания в целом. Это предполагает изучение проблемы «недостающей наследуемости» [11].

В связи с широким полиморфизмом клинических проявлений, серьезно затрудняющим своевременную постановку диагноза, быстрым ростом частоты встречаемости (1–2 % встречаемости во всем мире), влиянием внешних факторов на развитие болезни, глютеновая энтеропатия как мультифакторное заболевание определила актуальность дальнейшего изучения с привлечением таких новых и перспективных научных направлений, как эпигенетика. Проведенные исследования выявили у больных целиакией присутствие эпигенетических модификаций. Изучение воздействия эпигенетических механизмов на развитие целиакии показало низкий уровень метилирования в генах, которые оказывают эффект на транскрипционный ядерный фактор NF-κB, связанный с иммунным ответом (адаптивный и врожденный иммунитет). Было также выявлено пониженное метилирование в генах SB2H3 и IL21, что сочеталось с формированием воспалительного ответа и нарушением барьерной функции эпителия тонкого кишечника. Кроме этого, снижение эпигенетического профиля метилирования в гистонах (H3K36me3) было зафиксировано при Т-клеточной лимфоме, ассоциированной с глютеновой энтеропатией (EATL), которая является наиболее распространенным злокачественным осложнением

при целиакии. Изменение в метилировании гистона H3K27me3 было связано с гиперплазией крипт. Кроме этого, было подтверждено значение такого внешнего фактора, как микробиота, изменение которого влияет на активность ферментов, участвующих в эпигенетической регуляции, и провоцирует изменение в экспрессии генов. Были также выявлены различные профили метилирования HLA-генов, которые вносят основной вклад в наследственную предрасположенность к целиакии. Полученный результат не был подтвержден в когортных исследованиях [12, 13].

Нужно отметить, что эпигенетический профиль метилирования ДНК до сих пор исследовался только в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки. Для исключения инвазивной процедуры получения биоматериала, Hearn и коллеги исследовали эпигенетические профили метилирования в образцах слюны, полученных в группе больных целиакией, у пациентов, находящихся на безглютеновой диете, и в группе контроля. Анализ результатов проведенных исследований показал, что профили метилирования ДНК в слюне хорошо коррелируют с профилями метилирования ДНК в биоптате слизистой оболочки тонкого кишечника, что определяет перспективность данного метода, особенно для скрининга пациентов с наследственной предрасположенностью к целиакии [14].

Что касается другого многофакторного заболевания (рассеянный склероз, РС), имеющего генетическую предрасположенность и развивающегося при воздействии факторов внешней среды, то эпигенетические модификации нашли подтверждение в развитии рассеянного склероза и, как оказалось, играют важную роль. Так, проведенные исследования выявили дифференциальное метилирование генов, вовлеченных в регуляцию аутоиммунных реакций (IL2RA, PTPN6, SOCS1) и поддержание функционирования ЦНС (PADI2, CDKN2A, RUNX3, NEUROG1, BDNF). При этом наблюдаемые различия в уровнях метилирования ДНК были разнонаправленными, что указывает на вовлечение этого процесса как в активацию воспалительного процесса в ЦНС, так и в его подавление [15, 16]. Кроме того, в клетках крови наблюдали гиперметилирование гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, дефицит которого считается одним из основных внешних триггеров развития рассеянного склероза [17].

В клетках периферической крови у больных РС по сравнению с контрольной группой было выявлено 18 дифференциально экспрессирующихся микро-РНК, которые потенциально могли модулировать экспрессию 128 генов. И, если учесть,

что основная роль микро-РНК в норме, вероятно, заключается в регуляции экспрессии генов, позволяющих поддерживать гомеостаз врожденных и приобретенных механизмов иммунного ответа, то предполагаемый результат может быть причиной развития различных патологий, в том числе аутоиммунной природы. К сожалению, их роль в этом процессе пока остается неясной и продолжает активно изучаться [18].

Были также проанализированы результаты исследований процессов метилирования ДНК в костной ткани у пациентов с остеопорозом [19–23], представляющим системное метаболическое заболевание скелета, хронически прогрессирующее снижением прочности кости и повышением риска переломов, зачастую приводящих к инвалидизации. Исследования показали, что эпигенетические механизмы влияют на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток путем воздействия на сигнальную систему Wnt/ β -катенин [21], костное ремоделирование, усиливая процессы резорбции через цитокиновую систему RANK/RANKL/OPG [22], которая имеет ключевое значение для дифференцировки и активации остеокластов. Было также выявлено гиперметилирование ДНК в промоторе гена RANKL при остеопоротических переломах. Также в промоторе гена склеростина, секретируемого остеоцитами, было обнаружено повышение метилирования ДНК, что благоприятно отразилось на функционировании сигнального пути Wnt/ β -катенин и способствовало остеогенезу.

Большое значение отводится изучению эпигенетических модификаций при сердечно-сосудистых заболеваниях, составляющих самую большую группу среди мультифакторных болезней. Результаты исследований выявили усиление ацетилования и значительно уменьшенное метилирование гистонов (H3K9 и H3K27), которые вызывали в гладкомышечных клетках тяжелые атеросклеротические поражения, коррелировавшие с тяжестью заболевания.

Повышенное метилирование ДНК промотора гена SMAD7 было связано со снижением его экспрессии у больных атеросклерозом. В периферической крови пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца были зафиксированы повышенные уровни метилирования ДНК в мононуклеарных клетках. Эти результаты положительно коррелировали с тяжестью коронарного атеросклероза.

Микро-РНК были идентифицированы как интересные и значимые эпигенетические биомаркеры атеросклероза, которые могли быть повышенными (miR-27b, miR-130a, miR-210) на ранних стадиях заболевания. Среди изучаемых микро-РНК был определен диагностический биомаркер miR-17-5p,

повышенный уровень которого надежно коррелировал с коронарным атеросклерозом. Выявленные низкие уровни других микро-РНК (miR-18a-5p, miR-27a-3p, miR-199a-3p, miR-223-3p и miR-652-3p) были связаны с обострением сердечно-сосудистого заболевания и повышенной вероятностью повторной госпитализации. Повышение miR-33a могло быть причиной накопления холестерина и усугубления воспалительного процесса в интимах стенок сосудов при атеросклерозе. Именно поэтому miR-33a плазмы крови была предложена в качестве подходящего биомаркера при атеросклерозе.

Уровни miR-11, miR-126 были в плазме пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) значительно повышены, но снижались до нормального уровня при приеме лекарств. Микро-РНК miR-499 была рекомендована как биомаркер инфаркта миокарда и предиктор риска ишемии миокарда.

Таким образом, представленные результаты исследований подтвердили участие эпигенетических механизмов в развитии МФЗ и позволили сформировать первые эпигенетические маркеры. Кроме этого, большинство эпигенетических модификаций показали хорошую корреляцию с функцией и экспрессией генов, выявляя ранние стадии болезни, что определяет их в качестве ранних маркеров МФЗ. К тому же проведенные исследования продемонстрировали разный уровень метилирования на разных стадиях заболевания, отдавая расшифровке эпигенетической регуляции решающее значение для понимания возникновения и прогрессирования метаболических заболеваний, а также для разработки новых профилактических или лечебных терапевтических стратегий в лечении клинических МФЗ [26].

Однако, несмотря на подробное и активное изучение и многообещающие результаты проведенных исследований, эпигенетика еще не получила широкого внедрения в клиническую медицину. Это в первую очередь связано с недостаточным количеством полноэпигеномных ассоциативных исследований, с последующим изучением уровней метилирования, малочисленностью рандомизированных и проспективных клинических испытаний. Сюда же можно добавить отсутствие стандартизации методов для клинического применения и отсутствие сравнимости результатов стандартных маркеров с эпигенетическими маркерами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Есть надежда, что новые механизмы эпигенетической регуляции предоставят дополнительные возможности для диагностических маркеров забо-

леваний и потенциальных терапевтических решений. Продолжение исследований в этой области будет способствовать дальнейшему пониманию процессов развития заболеваний, что позволит лучше раскрыть новую терапевтическую стратегию и улучшить качество жизни пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol.* 2012 Feb;41(1):10. DOI: 10.1093/ije/dyr184. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22186258.
2. Shchuko AG, Veselov A A, Yurieva TN, et.al, Epigenetics and methods of its realization *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2017;37(4):26–35. In Russian [Шуко А.Г., Веселов А.А., Юрьева Т.Н. и др. Эпигенетика и способы ее реализации. Сибирский научный медицинский журнал. 2017;37(4):26–35].
3. Smirnov VV, Leonov GE. Epigenetics: theoretical aspects and practical value *Lechaschi Vrach.* 2016;(12):26–30. In Russian [Смирнов В.В., Леонов Г.Е. Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение. Журнал: Лечащий врач. 2016. № 12. С. 26–30].
4. Patkin EL, Quinn J. Epigenetical mechanisms of susceptibility to complex human disease *Ecological genetics.* 2010. Vol. VIII, № 4. P. 44–56. In Russian [Паткин Е.Л., Квинн Дж. Эпигенетические механизмы предрасположенности к комплексным патологиям человека. Экологическая генетика. 2010, Т. VIII, № 4. С. 44–56]. DOI: 10.17816/ecogen112371.
5. Patkin EL, Sofronov GA. Environment-dependent human disease: the epigenetic mechanisms of their development and inheritance *Medical academic journal.* 2015. Vol. 15. N. 3. P. 7–23. In Russian [Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Эколого-зависимые болезни человека. Эпигенетические механизмы возникновения и наследования. Медицинский академический журнал. 2015, т. 15, № 3. С. 7–23]. DOI: 10.17816/MAJ115019.
6. Das A. Epigenetics, the Environment, and Children's Health Across Lifespans. Berlin: Springer, 2016. P. 353–359.
7. Baranov VS, Baranova EV. Human genome, epigenetics of complex diseases and personalized medicine *Biosfera,* 2012, т. 4, № 1. С. 76–85. In Russian [Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина. Междисциплинарный научный

и прикладной журнал «Биосфера», 2012;4(1):76–85]. DOI:10.24855/biosfera.v15i1.790.

8. Baranov VS. Genomics and predictive medicine. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2021;36(4):14–28. In Russian [Баранов В.С. Геномика и предиктивная медицина. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021;36(4):14–28]. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28>.

9. Puzyrev VP. Phenome-genome relations and pathogenetics of multifactorial disease. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. 2011. № 9: 17–27. In Russian [Пузырев В.П. Феномо-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний. Вестник РАМН. 2011. № 9. С. 17–27].

10. Estela G, Toraño, et al. The Impact of External Factors on the Epigenome: In Utero and over Lifetime. BioMed Research International, vol. 2016, Article ID 2568635, 17 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2568635>

11. Sevini F, Giuliani C, Vianello D, et al. mtDNA mutations in human aging and longevity: controversies and new perspectives opened by high-throughput technologies // Exp. Gerontol. 2014. V. 56. P. 234–244.

12. Cielo D, Galatola M, Fernandez-Jimenez N, et al. Combined Analysis of Methylation and Gene Expression Profiles in Separate Compartments of Small Bowel Mucosa Identified Celiac Disease Patients' Signatures. Sci Rep. 2019. P. 10020. DOI:10.1038/s41598-019-46468-2.

13. Gnodi E, Meneveri R, Barisani D. Celiac disease: From genetics to epigenetics. /World J Gastroenterol. 2022 Jan 28;28(4):449–463. DOI: 10.3748/wjg.v28.i4.449. PMID: 35125829; PMCID: PMC8790554.

14. Hearn NL. Comparison of DNA methylation profiles from saliva in Coeliac disease and non-coeliac disease individuals / Hearn NL, Chiu CL, Lind JM.// BMC Med Genomics 2020. P. 13:16. DOI:10.1186/s12920-020-0670-9.

15. Kiselev IS, Kulakova OG, Boyko AN, Favorova OO. DNA Methylation As an Epigenetic Mechanism in the Development of Multiple Sclerosis Acta Naturae. 2021;13(2):45–57. In Russian [Киселев И.С., Кулакова О.Г., Бойко А.Н., Фаворова О.О. Вовлечение эпигенетического механизма метилирования ДНК в развитие рассеянного склероза Acta Naturae. 2021. Т. 13, № (2). С. 45–57]. DOI:10.32607/actanaturae.11043.

16. Vakhitov VA, Kuzmina USh, Bakhtiyarova KZ, et al. Epigenetic Mechanisms of Multiple Sclerosis Pathogenesis. Human Physiology. 2020;46(1):123–132. In Russian [Вахитов В.А., Кузьмина У.Ш., Бахтиярова К.З. и др. Эпигенетические механизмы патогенеза рассеянного склероза. Физиология человека. 2020. Т. 46. № 1. С. 123–132]. DOI:10.31857/S0131164620010154.

17. Ayuso T, Aznar P, et al. Vitamin D receptor gene is epigenetically altered and transcriptionally up-regulated in multiple sclerosis. PLoS One. 2017 Mar 29;12(3):e0174726. DOI: 10.1371/journal.pone.0174726. PMID: 28355272; PMCID: PMC5371344.

18. Freiesleben S, Hecker M, Zettl UK, et al. Analysis of microRNA and Gene Expression Profiles in Multiple Sclerosis: Integrating Interaction Data to Uncover Regulatory Mechanisms // Sci. Rep. 2016. V. 6. P. 34512.

19. Yalaev BI, Tyurin AV, Mirgalieva RY, Khusainova RI. The role of DNA methylation in the disorders of bone metabolism. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2019;23(1):67–74. In Russian [Ялаев Б.И., Тюрин А.В., Миргалиева Р.Я., Хусаинова Р.И. Роль метилирования ДНК в нарушении костного метаболизма. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019;23(1):67–74]. DOI 10.18699/VJ19.463.

20. Xu F, Li W, Yang X, Na L, et al. The Roles of Epigenetics Regulation in Bone Metabolism and Osteoporosis. Front. Cell Dev. Biol. 2021 Jan 25;8:619301. DOI: 10.3389/fcell.2020.619301. PMID: 33569383; PMCID: PMC7868402.

21. Wang Q, Cai J, Cai XH, Chen L. (2013). miR-346 regulates osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by targeting the Wnt/beta-catenin pathway. PLoS One 8:e72266. 10.1371/journal.pone.0072266

22. Wang P, Cao Y, Zhan D, et al. Influence of DNA methylation on the expression of OPG/RANKL in primary osteoporosis. Int. J. Med. Sci. 2018;151480–1485. 10.7150/ijms.27333

23. Grebennikova TA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Epigenetic Aspects of Osteoporosis. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015;70 (5):541–548. In Russian [Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Эпигенетические аспекты остеопороза. Вестник РАМН. 2015;70(5):541–548]. DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1440

24. Soler-Botija C, Gálvez-Montón C, Bayés-Genís A. Epigenetic Biomarkers in Cardiovascular Diseases. Front Genet. 2019 Oct 9;10:950. DOI: 10.3389/fgene.2019.00950. PMID: 31649728; PMCID: PMC6795132.

25. Wang K, Long B, et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223. Eur Heart J. 2016 Sep 1;37(33):2602–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv713. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802132.

26. Wu YL, Lin ZJ, Li CC, et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. Sig Transduct Target Ther 8, 98 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01333-7>

Информация об авторах:

Вохмянина Наталья Васильевна, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В. В. Соколовского ФГБОУ «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Author information:

Vokhmyanina Natalia V., MD, PhD, professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Biological and General Chemistry named after V. V. Sokolovsky of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616.831-006:616-073.756.8

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В СВЕТЕ НОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

Сидорина А. С., Шериев С. Р., Маслов Н. Е., Ефимцев А. Ю.,
Труфанов Г. Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Сидорина Анастасия Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: anastasia-sidorinaa@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 26.10.2023
и принята к печати 29.11.2023.

РЕЗЮМЕ

Глиальные опухоли головного мозга продолжают оставаться актуальной проблемой онкологии. Они, как правило, характеризуются быстрыми темпами роста, инвазивностью, частым рецидивированием, а также неблагоприятным прогнозом.

Данный литературный обзор сделан с целью ознакомления с диагностическими возможностями МРТ в распознавании глиальных опухолей. Он включает 44 источника, опубликованных за период с 2005 по 2023 гг.

Ключевые слова: глиобластома, глиома, лучевая диагностика, магнитно-резонансная томография, нейровизуализация, опухоли головного мозга.

Для цитирования: Сидорина А.С., Шериев С.Р., Маслов Н.Е., Ефимцев А.Ю., Труфанов Г.Е. Магнитно-резонансная томография в диагностике глиальных опухолей головного мозга в свете новой классификации опухолей ЦНС. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(6):50-60. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-50-60. EDN: HASPUG

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF GLIAL BRAIN TUMORS IN THE LIGHT OF A NEW CLASSIFICATION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS

Sidorina A. S., Sheriev S. R., Maslov N. E., Efimtsev A. Yu., Trufanov G. E.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Sidorina Anastasia S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: anastasia-sidorinaa@yandex.ru

Received 26 October 2023; accepted
29 November 2023.

ABSTRACT

Glial tumors of the brain is still to be a pressing problem in oncology. They are usually characterized by rapid growth rates, invasiveness, frequent recurrence, and a poor prognosis. This literature review was made with the aim of introducing the diagnostic capabilities of MRI in recognizing glial tumors. It includes 44 sources written for the period from 2005 to 2023.

Key words: brain tumors, glioblastoma, glioma, magnetic resonance imaging, neuroimaging, radiation diagnostics.

For citation: Sidorina AS, Sheriev SR, Maslov NE, Efimtsev AY, Trufanov GE. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of glial brain tumors in the light of a new classification of central nervous system tumors. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(6):50-60. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-50-60. EDN: HASPUG

Список сокращений: АТФ — аденозинтрифосфат, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения, ДКУ — динамическое контрастное усиление, ДТ-МРТ — диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография, ИКД — измеряемый коэффициент диффузии, МВДКУ-МРТ — магнитно-восприимчивая с динамическим контрастным усилением магнитно-резонансная томография, МР — магнитно-резонансный, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЦНС — центральная нервная система, ASL — Arterial Spin Labeling, grade — степень злокачественности, IDH — изоцитратдегидрогеназа, MAGiC — Magnetic Resonance Image Compilation.

ВВЕДЕНИЕ

Глиомы (нейроэктодермальные, нейроэпителиальные опухоли) являются первичными опухолями центральной нервной системы, которые возникают из клеток глии. В настоящее время проблема глиальных опухолей головного мозга обусловлена неуклонным нарастанием количества больных глиомами в общей структуре онкологической заболеваемости. При этом данные опухоли составляют 40–50 % от всех интракраниальных бластом [1–3]. Около 70 % первичных опухолей головного мозга представлены различными глиомами, из них более половины на момент постановки диагноза уже имеют высокую степень злокачественности (highgrade gliomas; WHO grade III–IV степени по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)) [4].

Понятие степени злокачественности, или grade, прошло длительный путь от визуальной оценки митотической активности, плотноклеточности, клеточного и ядерного полиморфизма, некротического компонента, микроваскулярной пролиферации до комбинации вышеописанного подхода с методами молекулярно-генетической диагностики [5].

Одна из первых классификаций опухолей головного мозга, относящихся к глиомам, была предложена Bailey и Cushing в 1926 году [6] и основывалась на гистогенезе тканей головного мозга.

Позже была предложена классификация Zulch K., в ней использовалась 5-ступенчатая градация от 0 до IV, далее, в 1952 году, Kernohan J. представил классификацию, где 0 — это невринома, менингиома, краниофарингиома, аденома гипофиза, а IV — это медуллобластома, глиобластома [7, 8].

В 5-й версии от 2021 года в классификации опухолей ЦНС были сделаны изменения, из общего количества которых важно выделить 2 основных пункта:

1. Внедрена арабская нумерация степеней злокачественности опухолей (грейдинг) (1, 2, 3, 4);
2. Производится их градация внутри каждого типа [9, 16].

Основные виды глиом: астроцитарные опухоли — развиваются из астроцитов; олигодендроглиальные опухоли — из олигодендроцитов; смешанные глиомы, такие как олигоастроцитомы, содержат клетки разных типов глии [10–12].

Исходя из данных эпидемиологических исследований, глиомы локализуются [14]: в полушариях большого мозга — 70 %; желудочках — 7 %; подкорковых ганглиях — 6 %; стволе мозга — 6 %; мозолистом теле — 5 %; мозжечке — 4–4,5 %.

Главными маркерами в диагностике первичных опухолей ЦНС остаются мутации в генах IDH1/IDH2 и коделеция 1p/19q. Мутация в одном из них приводит к эпигенетическому изменению из-за накопления 2-гидроксиглутарата (2HG), что обуславливает бесконтрольное метилирование гистонов и генов, определяя тем самым туморогенез.

Мутации в генах IDH1/IDH2 нечасто встречаются в опухолях за пределами ЦНС, хотя в данный момент во всем мире идут клинические разработки по изучению эффективности ингибитора метаболита мутантного гена IDH1 (2-гидроксиглутарат) у пациентов с острым миелолейкозом, холангиокарциномой, миелодиспластическим синдромом, солидными опухолями, включая глиомы.

Часть классификации опухолей ЦНС (ВОЗ, 2021 г.)

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). <https://publications.iarc.fr/601>

Глиомы, глионейрональные опухоли, нейрональные опухоли

- **Диффузные глиомы, взрослый тип:**
 - Астроцитомы, IDH-мутантный тип (grade 2, 3, 4);
 - Олигодендроглиомы, IDH-мутантный тип, 1p/19q — коделеция (grade 2, 3);
 - Глиобластома, IDH-дикий тип.
- **Диффузные глиомы низкой степени злокачественности, детский тип:**
 - Диффузная астроцитомы с альтерацией MYB- или MYBL1;
 - Ангиоцентрическая глиома MYB;
 - Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности молодого возраста;

- Диффузная глиома низкой степени злокачественности с повреждением МАРК-сигнального пути.

• **Диффузные глиомы высокой степени злокачественности, детский тип:**

- Диффузная срединная глиома с повреждением H3K27;

- Диффузная полушарная глиома, H3G34-мутантный тип;

- Диффузная глиома высокой степени злокачественности, детский тип, H3-дикий тип и IDH-дикий тип;

- Инфантильная полушарная глиома.

• **Ограниченные астроцитарные глиомы:**

- Пилоцитарная астроцитомы;

- Астроцитомы высокой степени злокачественности с пилоидными чертами;

- Плеоморфная ксантоастроцитомы;

- Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы;

- Хордоидная глиома;

- Астробластома, с повреждением MN1.

• **Глионейрональные и нейрональные опухоли:**

- Ганглиоглиомы;

- Ганглиоцитомы;

- Десмопластическая инфантильная ганглиоглиомы/ десмопластическая инфантильная астроцитомы;

- Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль;

- Диффузная глионейрональная опухоль с чертами олигодендроглиомы и ядерными кластерами;

- Папиллярная глионейрональная опухоль;

- Розеткообразующая глионейрональная опухоль;

- Миксоидная глионейрональная опухоль;

- Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль;

- Многоузловая и вакуолизирующая нейрональная опухоль;

- Диспластическая мозжечковая ганглиоцитомы (болезнь Лермитта-Дюкло);

- Центральная нейроцитомы;

- Экстравентрикулярная нейроцитомы;

- Мозжечковая липонейроцитомы.

В соответствии с требованиями классификации опухолей ЦНС (ВОЗ 2016 г.; 2021 г.), необходимо проводить молекулярно-генетическое тестирование для установки корректного патоморфологического диагноза. Определение молекулярно-генетической характеристики опухоли позволяет

точнее классифицировать ее подгруппу, особенно в случаях, когда новообразования имеют сходную гистологическую картину, прогнозировать течение заболевания, а в некоторых случаях может повлиять на выбор терапии.

При возможности необходимо оценивать следующие молекулярно-генетические характеристики (опция):

• Изоцитратдегидрогеназа 1 и 2 (IDH1 и IDH2). Мутация IDH характерна для глиом grade 2, 3 и вторичных глиобластом grade 4. Помогает дифференцировать глиобластомы от глиом grade 2, 3. Глиомы grade 1 (пилоцитарные астроцитомы, ганглиоглиомы) не несут мутаций IDH1/2, выявление этих мутаций указывает на наличие диффузной глиомы и позволяет отвергнуть диагноз ограниченной опухоли. IDH-мутации ассоциированы с метилированием гена MGMT, соответственно, опухоли, несущие эту мутацию, имеют лучший прогноз и ответ на лучевую терапию и алкилирующие препараты.

• Метилирование промотора Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT). MGMT — фермент, ответственный за репарацию ДНК, вызванную алкилирующими препаратами, и/или лучевую терапию. Метилирование промотора MGMT сопровождается повышением чувствительности к алкилирующим препаратам и лучевой терапии, подобные опухоли имеют лучший прогноз. Химиолучевая терапия с темозоломидом менее эффективна у пациентов с опухолью без метилирования промотора MGMT.

• Коделеция 1p и 19q. Одно из важнейших исследований в диагностике олигодендроглиальных опухолей. Диагноз олигодендроглиомы может быть поставлен, если определена коделеция 1p/19q. Коделеция 1p и 19q подтверждает относительно благоприятный прогноз, является предиктором хорошего ответа на терапию.

• Мутация ATRX. Тестирование на наличие мутации ATRX настоятельно рекомендуется, но не является абсолютно необходимым. Ген ATRX отвечает за кодирование белка, регулирующего хроматин. Потеря функции белка вследствие этой мутации приводит к альтернативному удлинению теломеразы. Определение возможно с использованием иммуногистохимии (ИГХ) (потеря иммуногистохимического окрашивания указывает на наличие мутации мутантного протеина ATRX). Мутация ATRX коррелирует с наличием мутации IDH1/2 и TP53, одновременно являясь взаимоисключающей с коделецией 1p/19q.

• Мутация TERT. Тестирование на наличие мутации TERT рекомендуется, но не является стро-

го обязательным. TERT кодирует каталитическую активность теломеразы — фермента, ответственного за поддержание длины теломеров делящихся клеток. Мутация определяется секвенированием промоторной области. Наличие мутации TERT и отсутствие мутации IDH1/2 ассоциировано с худшими показателями выживаемости.

- Мутация BRAF. Активирующая мутация BRAF встречается в 60–80 % grade 2–3 плеоморфных ксантоастроцитом, 30 % — дизэмбриобластических нейроэпителиальных опухолей, 20 % — grade 1 ганглиоглиом, 5 % — grade 1 пилоцитарных астроцитом. Спорадически мутация BRAF встречается и при других диффузных глиомах. Опухоли с мутациями BRAF V600E могут отвечать на терапию ингибиторами BRAF.

- Слияние BRAF:KIAA1549. Основные гистологические варианты: пилоидная астроцитома, пиломиксоидная астроцитома, наиболее частая локализация: хиазмально-селлярная область, мозжечок, ствол головного мозга. MEK-ингибиторы: траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб.

Однако в ряде случаев, при локализации опухолевого процесса в функционально важных зонах ЦНС, тяжелом соматическом состоянии пациента, выраженной васкуляризации, гистологическая верификация может быть сопряжена с высоким риском инвалидизации или летального исхода. В этих ситуациях возможна постановка диагноза на основании клинико-лучевых данных.

Для первичных опухолей ЦНС одним из наиболее важных классификационных признаков является морфологический диагноз, в частности, степень злокачественности опухоли.

Классификация ВОЗ (2021 г.) выделяет 4 степени злокачественности:

Grade 1 — отсутствуют критерии злокачественности;

Grade 2 — определяется один критерий злокачественности (атипия ядер);

Grade 3 — определяются два критерия злокачественности (атипия ядер и митозы);

Grade 4 — три или четыре критерия злокачественности (атипия ядер, митозы, пролиферация эндотелия, некрозы).

КРИТЕРИИ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ АСТРОЦИТОМ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНАХ IDH1/IDH2

Grade 2

- диффузно-инфильтративная астроцитарная глиома с мутацией в генах IDH1 или IDH2 хоро-

шо дифференцирована и не имеет гистологических признаков анаплазии;

- митотическая активность не выявляется или очень низкая;

- микроваскулярная пролиферация (пролиферация эндотелия), некроз и гомозиготные делеции CDKN2A и/или CDKN2B отсутствуют.

Grade 3

- диффузно-инфильтративная астроцитарная глиома с мутацией в генах IDH1 или IDH2, проявляющая очаговую или диффузную анаплазию и значительную митотическую активность;

- микроваскулярная пролиферация (пролиферация эндотелия), некроз и гомозиготные делеции CDKN2A и/или CDKN2B отсутствуют.

Grade 4

- диффузно-инфильтративная астроцитарная глиома с мутацией в генах IDH1 или IDH2, проявляющаяся микрососудистой пролиферацией (пролиферация эндотелия) или некрозом, или гомозиготной делецией CDKN2A и/или CDKN2B, или любой комбинацией этих признаков.

Согласно классификации, рубрика «диффузные глиомы у взрослых» упрощена до трех основных типов:

1. Астроцитома с мутацией в генах IDH (grade 2–4);

2. Олигодендроглиома с мутацией в генах IDH и коделецией 1p/19q (grade 2–3);

3. Глиобластома без мутаций в генах IDH.

Исключена такая нозология, как «глиобластома с мутацией в генах IDH». Теперь эти новообразования обозначаются как «астроцитома с мутацией в генах IDH grade 4».

Наличие в опухоли мутаций в генах IDH является ключевым диагностическим признаком для диффузных глиом grade 2, grade 3, grade 4 у взрослых и для вторичных глиобластом, что помогает дифференцировать первичную глиобластому от глиом grade 2, grade 3, grade 4.

Глиомы grade 1 не несут в опухоли мутаций в генах IDH. Мутации в генах IDH коррелируют с метилированием промотора гена MGMT, пациенты с этими новообразованиями имеют лучший прогноз и ответ на лучевую и химиотерапию и химиотерапию алкилирующими препаратами.

Диагноз «олигодендроглиома» может быть установлен только в том случае, если опухоль имеет и мутацию в гене IDH1 или IDH2, и коделецию 1p/19q [33, 34].

Последняя подтверждает благоприятный прогноз и является предиктором хорошего ответа на терапию алкилирующими препаратами.

Наличие гомозиготной делеции CDKN2A и/или CDKN2B изменяет степень злокачественности в диффузных астроцитомах на grade 4.

Тестирование на мутацию в гене TERT не является обязательным, однако данная мутация характерна для олигодендроглиом (у взрослых) и первичной глиобластомы.

Ее наличие при отсутствии мутации в генах IDH связано с неблагоприятным прогнозом. Опухоли с мутациями в гене BRAF могут отвечать на лечение ингибиторами BRAF.

Взросший интерес к генетическим факторам оказывает существенное влияние на лучевую диагностику опухолей головного мозга, поскольку в настоящее время в нейровизуализации есть инструменты, позволяющие напрямую оценивать некоторые геномные изменения, например, IDH-статус, уровень экспрессии маркера опухолевой прогрессии Ki-67, наличие мутации TP53 и т. д. [44].

Клинические проявления глиальных опухолей головного мозга представлены разнообразной общемозговой и очаговой органической симптоматикой различной степени тяжести в соответствии с локализацией и объемом новообразования, синдромами внутричерепной гипертензии, гидроцефалии (при окклюзии ликворных путей) и, в далеко зашедших случаях, дислокационным синдромом. На ранних этапах развития опухоль может проявлять себя единичными признаками (головокружение, эпилептические припадки, нарушение чувствительности и др.), в результате чего могут возникать трудности с постановкой диагноза [15].

Данная патология характерна для всех возрастных групп, у детей в возрасте 0–14 лет средний уровень заболеваемости составляет 5,54 на 100 000, а в возрасте 15–39 лет — 10,94 на 100 000 населения. Смертность от опухолей головного мозга и других отделов ЦНС в популяции детей 0–14 лет составляет около 0,71 на 100 000 населения, занимает 4-е место среди самых частых причин смерти в указанной возрастной группе и возрастает у пациентов 15–39 лет, составляя 0,94 на 100 000, занимая 5-е место [13].

При своевременной диагностике, определении степени злокачественности и оперативном вмешательстве можно достичь хороших результатов в лечении глиальных опухолей.

ВОЗМОЖНОСТИ МРТ В ДИАГНОСТИКЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

В настоящее время в современной нейровизуализации МРТ является золотым стандартом диагностики опухолей головного мозга [16].

На данном этапе развития эталоном обследования пациентов со злокачественными опухолями ЦНС является выполнение МРТ головного мозга в режимах T1 без контрастирования, T2, T2 FLAIR, T1 с контрастированием — либо в трех плоскостях, либо тонкими срезами толщиной 1 мм в аксиальной плоскости [41].

С помощью этих методик можно получить диагностически значимую информацию о локализации, структуре, размерах опухоли, отношении ее к анатомическим областям головного мозга, магистральным сосудам и т. д. [18].

По результатам стандартной МР-визуализации можно дифференцировать глиомы низкой и высокой степени злокачественности [19] и grade 3 и 4 [20]. Также в стандартный протокол МР-исследования входят диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), что помогает различить глиомы высокой и низкой степеней злокачественности на основании измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [21].

Однако эти импульсные последовательности имеют ограниченные возможности в дифференцировке глиомы высокой степени злокачественности и единичных метастазов в головном мозге.

Необходимую дополнительную информацию может предоставить МР-перфузия (в том числе бесконтрастная), МР-спектроскопия [17, 22, 23], МР-релаксометрия, диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) и диффузионно-куртозисная МРТ.

Термин «перфузия» означает уровень доставки крови к тканям, которая измеряется с помощью капиллярного кровотока. МР-перфузия бывает бесконтрастная и с внутривенным контрастированием [24].

Преимуществом бесконтрастной перфузии является неинвазивность и, соответственно, безопасность ее проведения. Бесконтрастная МР-перфузия, или методика артериального спинового маркирования (Arterial Spin Labeling — ASL), позволяет оценить кровоток головного мозга без введения контрастного вещества, так как естественным контрастом служит артериальная кровь, которая становится своего рода «меченым болюсом» при применении специальных импульсов. Данная методика позволяет выполнять исследования необходимое множество раз, поскольку отсутствует экзогенное контрастное вещество [25], и имеет широкие перспективы для клинического применения, особенно с целью дифференцировки глиальных опухолей.

Существует МР-перфузия, взвешенная по магнитной восприимчивости с динамическим контрастным усилением (МВДКУ-МРТ), и МР-пер-

фузия с динамическим контрастным усилением (ДКУ МРТ).

Суть методик заключается в том, что при МВДКУ-МРТ движение болюса контрастного вещества через головной мозг отслеживается с помощью серии T2- или T2*-взвешенных изображений, в то время как при МР- перфузии с динамическим контрастным усилением до, во время и после введения гадолинийсодержащих препаратов происходят изменения в серии T1 взвешенных изображений.

Использование данных методик в обследовании пациентов с подозрением на опухоль головного мозга позволяет визуализировать саму опухоль, а также провести количественную оценку изменения интенсивности МР-сигнала после динамического контрастного усиления. Также их применение дает возможность подробно изучить количественные показатели проницаемости ГЭБ и микрососудистой системы, что дает более полную оценку ангиогенеза опухоли головного мозга (ДКУ МРТ) [24].

МР-спектроскопия — специальная методика, которая позволяет определять состав метаболитов в исследуемой зоне и в контрлатеральном полушарии с использованием так называемого принципа химического сдвига [26].

МР-спектроскопия при первичных опухолях головного мозга применяется для дифференциальной диагностики с неопухолевыми образованиями [27], а также между лучевым некрозом и продолженным ростом опухоли [29] и для оценки степени злокачественности.

Благодаря развитию вычислительной техники и электроники стало возможным преобразовать обычные спектроскопические данные в метаболические карты. В основе метода лежит использование картирования большой области мозга многовоксельным объемом, который позволяет локализовать в мозге от 16 до 64 вокселей одновременно. По полученным данным из каждого объема (вокселя) создаются метаболические карты и карты цветного картирования, отражающие пространственную концентрацию определенных метаболитов в соответствии с анатомической структурой органов. Данная методика существенно упрощает анализ полученного массива данных, а также делает эту процедуру значительно более наглядной.

N-ацетиласпартат является производным аминокислот, синтезируемых в нейронах и далее транспортируемых по аксонам. При глиальных опухолях головного мозга происходит разрушение аксонов, нейронов и дендритов с развитием недостаточности ферментной системы, участвующей

в ацетилировании аспартата, что приводит к снижению его содержания.

Замещенные фосфаты холина являются структурной основой фосфолипидов — важнейшего строительного материала базальных мембран. При глиальных опухолях головного мозга происходит разрушение клеточных мембран с высвобождением холина, вследствие чего повышается его содержание.

Образующегося количества АТФ недостаточно, чтобы покрыть энергетические потребности при активной клеточной пролиферации опухолей. Поэтому, кроме окислительного фосфорилирования (цикл Кребса), формируются дополнительные пути получения АТФ — анаэробный гликолиз и сериолиз (сериин сначала превращается в 3-фосфоглицерат, а затем в пируват и лактат с образованием АТФ).

Таким образом, наиболее значимыми изменениями у больных с глиальными опухолями головного мозга по сравнению с пациентами с неизмененным веществом головного мозга контрлатеральной стороны являются: снижение доли NAA, увеличение Cho и Lac.

Результаты современных исследований свидетельствуют также о способности перфузионных МР-изображений и МР-спектроскопии различать IDH1-мутантные глиомы и глиомы дикого типа [30–32].

На основании молекулярно-биологических данных астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли подразделяются в зависимости от наличия или отсутствия в геноме их клеток IDH1- или IDH2-мутации [33, 34].

Wang и соавторы (2019 г.) указывают на дифференцирующую роль только относительного церебрального кровотока, но не абсолютных значений. По их мнению, данные МР-спектроскопии по 2-гидроксиглутарату дают ложноположительный результат в 21 % случаев глиальных опухолей дикого типа по IDH1 [35]. В результате встает вопрос о дополнительных методах исследования, которые смогут повысить эффективность неинвазивного дифференцирования глиом по степеням злокачественности и молекулярно-генетическому статусу.

В 2022 году вышла работа Chenochina I. V., в которой авторы обсуждают преимущества МР-релаксометрии. В данной работе проведено исследование, в которое были включены 72 пациента с глиальными опухолями головного мозга в возрасте от 27 до 74 лет (медиана 46 лет). МР-исследование включало в себя получение стандартных структурных изображений, МР-релаксометрическое исследование по технологии MAGiC (Magnetic Resonance Image Compilation). В качестве рефе-

ренской методики были выбраны DWI (Diffusion Weighted Imaging), также ассоциированные с изучением тканевой гидратации.

В результате проведенной работы авторами доказано, что картирование показателей релаксации, протонной плотности и ИКД помогает в дифференцировании глиом grade 3 и 4, а также IDH1-мутантных глиом и глиом дикого типа; протонной плотности — в дифференцировании глиом grade 2 и 4 на основании зоны опухоли [32].

Byrnes T. J., Jensen J. H. и Steven A. J. сошлись во мнении, что диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) показывает хорошие результаты в дифференцировке глиом высокой степени злокачественности и солитарных метастазов в головном мозге [36–38].

Глиомы высокой степени злокачественности похожи на астроцитомы низкой степени злокачественности, но более вариабельны, и опухоль может демонстрировать высокую гетерогенность, вследствие наличия кистозной дегенерации или очагов кровоизлияния.

На T1-ВИ глиальные опухоли, как правило, характеризуются гипоинтенсивным МР-сигналом по отношению к белому веществу. На T2-ВИ — гиперинтенсивным, но могут быть гетерогенными в случае наличия продуктов распада крови.

На T2-ВИ отчетливо определяется характерный для этих форм астроцитом перифокальный отек, имеющий гиперинтенсивный сигнал и характерную форму в виде расходящихся лучей.

Следует отметить, что инфильтративный рост астроцитом приводит к тому, что опухолевая ткань может распространяться и за пределы видимой на T2-ВИ зоны изменения сигнала. Типично и наличие «масс-эффекта».

Ключом к отличию анапластических астроцитом от опухолей низкой степени злокачественности является накопление контрастного вещества, которое должно отсутствовать в последних (хотя следует отметить, что некоторые типы опухолей, особенно гемистоцитарные астроцитомы, могут демонстрировать контрастное усиление). Паттерны контрастного усиления очень вариабельны.

Для анапластических астроцитом характерно интенсивное усиление МР-сигнала после введения парамагнитного контрастного вещества. При этом значительно улучшается визуализация внутренней структуры опухоли, ее границ и распространенности. По особенностям накопления контрастного вещества определяют соотношение кистозного и солидного компонентов.

В отличие от глиобластом, при анапластической астроцитоме не определяется выраженный некроз. Соответственно, центрально расположенные об-

ласти, не накапливающие контрастное вещество, по своим сигнальным характеристикам соответствующие жидкости, должны отсутствовать.

Постконтрастные T1-ВИ: варьирует, однако имеет место накопление контрастного вещества. Наличие кольцевидного накопления контрастного усиления характерно для глиобластомы, а не для анапластической астроцитомы.

МР-перфузия: повышение CBV.

МР-спектроскопия: повышенное соотношение Cho/Cr, пик N-ацетиласпартата сохранен или слегка снижен, отсутствие лактата, промежуточный уровень мио-инозитола (ниже, чем у опухолей низкой степени злокачественности, и выше, чем у глиобластомы).

Глиобластома обычно состоит из солидного, кистозного и некротического компонентов. Центр опухоли изоинтенсивный или гиперинтенсивный по отношению к окружающей ткани головного мозга, в зависимости от его клеточной плотности. На T1-ВИ они имеют изо- и гипоинтенсивный сигнал.

Признаки опухоли на T2-ВИ также разнообразны: участки гипо-, изо- и гиперинтенсивного сигнала от стромы опухоли, некроз, кистозные полости и очаги кровоизлияния. Зона некроза выглядит более яркой на T2-ВИ.

Перифокальный отек выглядит гипоинтенсивным на T1-ВИ и гиперинтенсивным на T2-ВИ и FLAIR изображении.

Отек может распространяться за мозолистое тело на контралатеральную сторону; это признак злокачественности.

Солидные компоненты опухоли имеют высокую интенсивность сигнала на ДВИ, тогда как для некротических компонентов характерен сигнал низкой интенсивности. Повышение орЦОК в два раза по сравнению с нормой является признаком злокачественности.

После внутривенного усиления отмечается гетерогенное накопление контрастного препарата. При этом интенсивно накапливает контрастное вещество строма опухоли, а участки некроза, расположенного в центре опухоли, МР-сигнал не изменяют. Выраженное кольцевидное контрастное усиление. Как правило, накапливающий контрастное вещество край опухоли прилежит к желудочковой системе и/или эпандиме. Это признак начинающегося распространения по мозговым оболочкам. Очаги кровоизлияния имеют характерную для них интенсивность МР-сигнала в зависимости от стадии процесса.

Признаком злокачественности глиобластом является выявление на МР-томограммах артериовеноз-

ных шунтов, которые визуализируются в виде неровных, извитых артерий и вен по периферии опухоли.

В 5 % случаев встречаются множественные глиобластомы, которые практически не отличаются от метастазов.

Garanina N. V. (2023 г.) сравнивает диффузионно-тензорное изображение (ДТИ) и диффузионно-куртозисное изображение (ДКИ), ссылаясь на первоисточники, в которых говорится, что ДТ-МРТ основана на том, что диффузия молекул воды соответствует распределению Гаусса [39, 40]. В свою очередь диффузионно-куртозисное изображение (ДКИ) является более расширенной версией ДТ-МРТ и характеризует негауссовскую диффузию молекул воды, в результате чего значительно повышает специфичность ее определения. Диффузия молекул воды в нормальных и опухолевых тканях всегда подчиняется негауссовскому распределению [41].

Поэтому можно сказать, что диффузионно-куртозисное изображение (ДКИ) может более точно отражать реальное направление движения молекул воды в опухолевой ткани, чем диффузионно-тензорное изображение (ДТИ) [42]. ДКИ может представлять особый интерес при проведении дифференциальной диагностики глиом высокой степени злокачественности от солитарных метастазов в головном мозге [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, магнитно-резонансная томография существенно помогает в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга. Преимущества данного метода заключаются в получении изображений высокой контрастности структур головного мозга, неинвазивности исследования, отсутствии лучевой нагрузки и получении данных о структурных и функциональных изменениях головного мозга при различных гистологических типах опухолей.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Пальцев М.А. Атлас патологии опухолей человека / М. А. Пальцев, Н. М. Аничкова. М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. 424 с.
2. Wen PY. Malignant gliomas in adults / P. Y. Wen, S. Kesari // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359 (5). P. 492–507.

3. Stupp R, et al. Concomitant and adjuvant temozolomide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 987–96.
4. Bondy ML, et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. Cancer. 2008; 113 (7): 1953–68.
5. Kros JM. Grading of gliomas: the road from eminence to evidence. J Neuropathol Exp Neurol. 2011;70(2):101–109. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31820681aa.
6. Ferguson S, Lesniak MS. Percival Bailey and the classification of brain tumors. Neurosurg Focus, 2005; 18(4): 1–6. DOI: 10.3171/foc.2005.18.4.8.
7. Zulch KJ. Brain Tumors: Their Biology and Pathology. 2nd edn. Springer Publishing Co. Inc.: New York. 1965.
8. Kernohan JW, Sayre GP. Tumors of the Central Nervous System. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC, 1952.
9. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, et al. cIMPACTNOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACTU trecht meeting on future CNS tumor classification and grading. Brain Pathol. 2020; 30(4):844–856. DOI: 10.1111/bpa.12832.
10. Мацко Д.Е. Новая классификация опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения / Д. Е. Мацко // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2007. № 3. С. 67–72.
11. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment / F. B. Furnari, et al. // Genes. Dev. 2007. Vol. 21 (2). P. 2683–2710.
12. The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System / D. N. Louis, et al. // Acta Neuropathol. 2007. Vol. 114. P. 97–109.
13. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS Statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. Neuro-Oncology. 2017;19(S5):1–88. DOI: 10.1093/neuonc/nox158.
14. Марченко С.В. Комплексное лечение злокачественных глиом полушарий большого мозга. автореф. дис... канд. мед. наук. СПб. 1997.
15. Трашков А.П., Спирин А.Л., Цыган Н.В. и др. Глиальные опухоли головного мозга: общие принципы диагностики и лечения. УДК: 616.831-006.484. DOI: 10.17816/PED6475-84.
16. Деникина Ю.В., Белогурова М.Б. Особенности новой классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021: взгляд клинициста. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):77–90. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90.

17. Vigneron DV, et al. Magnetic reson Neuro-oncology. 2000; 9: 99–113.
18. Lee EJ, Ahn KJ, Lee EK, et al. Potential role of advanced MRI techniques for the peritumoural region in differentiating glioblastoma multiforme and solitary metastatic lesions. Clin Radiol. 2013 Dec;68(12):e689–97. DOI: 10.1016/j.crad.2013.06.021.
19. Cho HH, Lee SH, Kim J, Park H. Classification of the glioma grading using radiomics analysis. Peer J. 2018; 6:e5982. DOI: 10.7717/peerj.5982.
20. Nakamoto T, Takahashi W, Haga A, et al. Prediction of malignant glioma grades using contrast-enhanced T1-weighted and T2-weighted magnetic resonance images based on a radiomic analysis. Scientific reports. 2019;9(1):19411. DOI: 10.1038/s41598-019-55922-0.
21. Xu J, Xu H, Zhang W, Zheng J. Contribution of susceptibility- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for grading gliomas. Exp Ther Med. 2018; 15 (6): 5113–5118. DOI: 10.3892/etm.2018.6017.
22. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. AJNR American journal of neuroradiology. 2003; 24 (10): 1989–1998.
23. Баталов А.И., Захарова Н.Е., Погосбекян Э.Л. и др. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом. Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко». 2018; (6): 15–22. DOI: 10.17116/neiro20188206115.
24. Rebrikova VA, Sergeev NI, Padalko VV, et al. The use of MR perfusion in assessing the efficacy of treatment for malignant brain tumors. N. N. Burdenko Issues of Neurosurgery. 2019;83(4): 11312. In Russian [Ребрикова В.А., Сергеев Н.И., Падалко В.В. и др. Возможности МР-перфузии в оценке эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга. Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко». 2019;83(4): 11312]. DOI:10.17116/neiro201983041113/
25. Pronin IN, Fadeeva LM, Podoprigo AE, et al. Spinal arterial blood marking (ASL) — a method of visualization and evaluation of cerebral blood flow. Luchevaya diagnostica and terapiya. 2012;3(3):64–78. In Russian [Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Подопріго-ра А.Е. и др. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) — метод визуализации оценки мозгового кровотока. Лучевая диагностика и терапия. 2012;3(3):64–78].
26. Liu H, Zhang Q, Niu S, Liu H. Value of Magnetic Resonance Images and Magnetic Resonance Spectroscopy in Diagnosis of Brain Tumors under Fuzzy C-Means Algorithm. Contrast Media Mol Imaging. 2022 May 30;2022:3315121. DOI: 10.1155/2022/3315121. PMID: 35685667; PMCID: PMC9170444.
27. Rémy C, Grand S, Laï ES, et al. 1HMRS of human brain abscesses in vivo and in vitro. Magn. Rson. Med. 1995; 34 (4): 508–14.
28. Anbarloui MR, Ghodsi SM, Khoshnevisan A, et al. Accuracy of magnetic resonance spectroscopy in distinction between radiation necrosis and recurrence of brain tumor. Iran J. Neurol. 2015;14(1):29–34.
29. Chernov MF, Ono Y, Abe K, et al. Differentiation of tumor progression and radiation-induced effects after intracranial radiosurgery. Acta Neurochir. Suppl. 2013; 116: 193–210.
30. Wang N, Xie SY, Liu HM, et al. Arterial Spin Labeling for Glioma Grade Discrimination: Correlations with IDH1 Genotype and 1p/19q Status. Translational oncology. 2019; 12 (5): 749–756. DOI: 10.1016/j.tranon.2019.02.013.
31. Suh CH, Kim HS, Jung SC, et al. 2-Hydroxyglutarate MR spectroscopy for prediction of isocitrate dehydrogenase mutant glioma: a systemic review and metaanalysis using individual patient data. Neuro-oncology. 2018; 20 (12): 1573–1583. DOI: 10.1093/neuonc/noy113.
32. Чехонин И.В., Погосбекян Э.Л., Никитин П.В. и др. Магнитно-резонансная релаксометрия и диффузионно-взвешенная МРТ в оценке степеней злокачественности и IDH1-статуса глиальных опухолей головного мозга. REJR 2022; 12(1):21–31. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-1-21-31.
33. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer. France. 2016.
34. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathologica. 2016;131(6):803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
35. Suh CH, Kim HS, Paik W, et al. False-Positive Measurement at 2-Hydroxyglutarate MR Spectroscopy in Isocitrate Dehydrogenase Wild-Type Glioblastoma: A Multifactorial Analysis. Radiology. 2019; 291(3):752–762. DOI: 10.1148/radiol.2019182200.
36. Byrnes TJ, Barrick TR, Bell BA, et al. Diffusion tensor imaging discriminates between glioblastoma and cerebral metastases in vivo. NMR Biomed. 2011 Jan;24(1):54–60. DOI: 10.1002/nbm.1555.
37. Jensen JH, Helpern JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. Magn Reson Med. 2005 Jun;53(6):1432–40. DOI: 10.1002/mrm.20508.
38. Steven AJ, Zhuo J, Melhem ER. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. AJR Am

J Roentgenol. 2014 Jan;202(1):W26–33. DOI: 10.2214/AJR.13.11365.

39. Hui ES, Cheung MM, Qi L, Wu EX. Towards better MR characterization of neural tissues using directional diffusion kurtosis analysis. *Neuroimage*. 2008 Aug 1;42(1):122–34. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.04.237.

40. Helpert JA, Adisetiyo V, Falangola MF, et al. Preliminary evidence of altered gray and white matter microstructural development in the frontal lobe of adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a diffusional kurtosis imaging study. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Jan;33(1):17–23. DOI: 10.1002/jmri.22397.

41. Zakharova NE, Potapov AA, Pronin IN, et al. Diffusion kurtosis imaging in diffuse axonal injury. *N. N. Burdenko Issues of Neurosurgery*. 2019;83(3):5–16. In Russian [Захарова Н.Е., Потапов А.А., Пронин И.Н. и др. Изменения параметров диффузионно-куртозисной МРТ у пациентов с диффузным аксональным повреждением. Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко». 2019;83(3):5–16]. DOI:10.17116/neiro2019830315.

42. Raab P, Hattingen E, Franz K, et al. Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences. *Radiology*. 2010 Mar;254(3):876–81. DOI: 10.1148/radiol.09090819.

43. Гаранина Н.В., Долгушин М.Б., Лаптева М.Г. и др. Особенности применения диффузионно-куртозисной МРТ в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга и солитарных метастазов. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2023;6(1):26–40. DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-26-40.

44. Маслов Н.Е., Труфанов Г.Е., Ефимцев А.Ю. Некоторые аспекты радиомикки и радиогеномикки глиобластом: что лежит за пределами изображения? // Трансляционная медицина. 2022. Т. 9. № 2. С. 70–80.

Информация об авторах:

Сидорина Анастасия Сергеевна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шериев Султан Русланович, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Маслов Никита Евгеньевич, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) им. Н. П. Напалкова»;

Ефимцев Александр Юрьевич, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник НИЛ МРТ НИО лучевой диагностики, профессор кафедры лучевой диа-

гностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИО лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины».

Authors information:

Sidorina Anastasia S., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Sheriev Sultan R., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Maslov Nikita E., post-graduate student of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre, radiologist, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N. P. Napalkov;

Efimtsev Aleksandr Yu., doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Radiation diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., doctor of medical sciences, professor, chief researcher of the research department of radiation diagnostics, head of the department of radiation diagnostics and medical imaging of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
 ISSN 2782-3814 (Online)
 УДК 616-073.756.8:612.17

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В КАРДИОЛОГИИ

Шериев С. Р., Сидорина А. С., Баев М. С., Рыжков А. В., Фокин В. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Шериев Султан Русланович,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России,
 ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
 Россия, 197341.
 E-mail: Sheriev_SR@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 25.10.2023
 и принята к печати 30.11.2023.

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена обзору наиболее перспективных методик МРТ в кардиовизуализации как части персонифицированной медицины.

Приводится краткий историко-терминологический очерк, а также описание состояния проблемы на данный момент.

Рассматриваются примеры перспективных методик МР исследований. Обсуждаются вопросы клинической важности и целесообразности использования данных методик.

Обобщаются существующие подходы в диагностике и терапии наиболее значимых кардиологических заболеваний.

В заключение обобщены перспективы и значимость рассмотренных методик в структуре здравоохранения.

Ключевые слова: анализ деформации миокарда, диффузионно-тензорная томография сердца, кардиовизуализация, лучевая диагностика, магнитно-резонансная томография, МРТ сердца, T1 и T2 картирование сердца, фосфорная спектрография сердца.

Для цитирования: Шериев С.Р., Сидорина А.С., Баев М.С., Рыжков А.В., Фокин В.А. Современные методики магнитно-резонансной томографии в кардиологии. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(6):61-66. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-61-66. EDN: IUDKXU

MODERN METHODS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN CARDIOLOGY

Sheriev S. R., Sidorina A. S., Baev M. S., Ryzhkov A. V., Fokin V. A.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Sheriev Sultan R.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: Sheriev_SR@almazovcentre.ru

Received 25 October 2023; accepted
30 November 2023.

ABSTRACT

The article is devoted to a review of the most promising MRI techniques in cardiac imaging, as part of personalized medicine.

A brief historical and terminological outline is provided, as well as a description of the current state of the problem. The results of promising methods of MR studies are considered. Issues of clinical importance and recommendations for use of the data are discussed.

Various approaches to the diagnosis and treatment of the most significant cardiac diseases are summarized.

In conclusion, the views and innovativeness of best practices in modern healthcare are summarized.

Key words: cardiac diffusion tensor imaging, cardiac imaging, cardiac MRI, cardiac phosphorus spectrography, cardiac strain, magnetic resonance imaging, radiation diagnostics, T1 T2 mapping of the heart.

For citation: Sheriev SR, Sidorina AS, Baev MS, Ryzhkov AV, Fokin VA. Modern methods of magnetic resonance imaging in cardiology. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023; 3(6):61-66. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-61-66. EDN: IUDKXU

Список сокращений: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИКД — измеряемый коэффициент диффузии, МР — магнитно-резонансный, МРТ — магнитно-резонансная томография, cDTI — диффузионно-тензорные изображения сердца.

ВВЕДЕНИЕ

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) является неинвазивным и эффективным методом кардиовизуализации [17, 27]. В недавнем прошлом эта технология имела свои ограничения ввиду отсутствия кардиосинхронизации. Однако с момента внедрения в конце 1980-х годов техника проведения исследований МРТ стала совершеннее. За последние два десятилетия значительно улучшились методики МРТ, ускорился сбор данных, а также отчасти автоматизировалась их постобработка, что позволило расширить спектр применения данных методик при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Несмотря на то, что в настоящий момент больше используется методика эхокардиографии, МРТ предоставляет более точные и воспроизводимые данные по функциональному и морфологическому состоянию миокарда и обеспечивает более широкие диагностические данные, что делает МР методики перспективным полем для развития кардиовизуализации.

Сердечно-сосудистые заболевания — это основная неинфекционная причина смертности трудоспособного населения во всем мире. По оценкам ВОЗ, от заболеваний сердечно-сосудистой системы каждый год умирает 17,9 млн человек [29].

В настоящее время множество центров разрабатывают новейшие методы визуализации сердечно-сосудистой системы для оптимизации диагностических возможностей, что может привести к улучшению исходов данных заболеваний.

СТАНДАРТНАЯ МРТ СЕРДЦА С CINE РЕЖИМОМ

Стандартная МРТ сердца позволяет получить изображения по трем основным проекциям (двухкамерная, четырехкамерная и по короткой оси) в режиме cine (кинорежим, позволяющий врачу оценить движение миокарда в ходе сердечного цикла) [9, 20], что дает возможность оценить как структурные изменения миокарда и клапанного аппарата с высоким пространственным и временным разрешением. Также данная методика является золотым стандартом в оценке фракции выбро-

са левого желудочка [9, 17, 27], а кроме того, дает возможность проводить количественную оценку функционального состояния миокарда (масса миокарда, объем камер сердца и их фракция выброса).

Клиническое применение данной методики включает определение наследственных (болезнь Фабри) и приобретенных кардиомиопатий, ишемических изменений миокарда и пороков клапанной системы сердца [1, 20].

С появлением МР томографов с индукцией магнитного поля в 3 Тесла и многоканальной системы сбора данных значительно улучшилось качество получаемого изображения, а с внедрением импульсных последовательностей SSFP (Steady-State Free Precession — состояние свободного прецессирования) сократилось необходимое для исследования время, что делает данную методику одной из основополагающих в кардиологии.

МРТ СЕРДЦА С ГАДОЛИНИЕМ

Исследования позднего накопления гадолиния (Late gadolinium enhancement) ценны для диагностики и оценки тяжести различных заболеваний миокарда, так как дают возможность четко отличить рубцовую ткань от здоровых кардиомиоцитов (здоровые кардиомиоциты не имеют тенденции к накоплению контрастного препарата) [4, 5, 8, 9, 17, 21] и позволяют отчетливо определить участки накопления амилоида, а также другие структурные кардиомиопатии, что делает данную методику практически незаменимой в том случае, когда надо оценить морфологическое состояние миокарда.

Данные исследования назначаются при необходимости оценить структурно-функциональное состояние миокарда и предусматривают использование гадолинийсодержащих препаратов (гадопентетат димеглумин, гадобутрол, гадодамид, гадоксетат динатрий и т. д.).

T1 И T2 КАРТИРОВАНИЕ СЕРДЦА

T1 и T2 картирование сердца — это методики МРТ, используемые для оценки состояния кардиомиоцитов. Они предоставляют важную информацию о состоянии тканей сердца, что особенно полезно для диагностики и мониторинга различных кардиомиопатий, миокардитов и иных заболеваний миокарда [1, 3, 20]. Данные методики предпочтительно выполняются на МР томографах с индукцией магнитного поля 3 Тесла, хотя существует возможность выполнения данных методик и на МР томографах с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла, но это требует применения отдельных референтных

шкал значений. Зоны с измененным временем продольной и поперечной релаксации определяются при помощи смены угла наклона или изменения TE (Time to Echo), при изменении этих характеристик импульсных последовательностей можно определить относительную разницу между получаемым сигналом, что в свою очередь позволяет вычислить время поперечной и продольной релаксации в миллисекундах. Полученные данные преобразуются в сегментированную карту миокарда с отмеченными зонами изменения времени T1 или T2.

T1 картирование

T1 картирование представляет из себя методику попиксельного количественного измерения времени восстановления продольной намагниченности тканей миокарда после воздействия радиочастотного импульса [28]. T1 картирование, в отличие от T2 картирования, не имеет общих шкал оценки значений, так как требует корректировки под конкретный МР томограф, что обуславливает менее широкое распространение именно данной методики, в сравнении с T2 картированием.

Клиническое применение данной методики включает: обнаружение фиброза или отложения в миокарде веществ, таких как железо и амилоид (особенно при транстиретиновом амилоидозе). Измененные значения T1 могут указывать на фиброз, воспаление, отек или инфильтрацию, например, при амилоидозе (увеличение) или болезни Андерсена-Фабри (уменьшение).

T1 картирование в большинстве случаев показывает сопоставимые с поздним накоплением гадолиния результаты (также сама методика может выполняться с введением контрастного препарата на основе гадолиния), что позволяет дополнить оценку состояния миокарда точными количественными показателями миокардиального фиброза или отека [1, 17, 21, 29]. Немаловажным аспектом данной методики является возможность оценить все миокардиальные компартменты, в том числе и внеклеточное пространство ECV (Extracellular Volume Fraction) [30]. Параметр ECV рассчитывается на основе изменений T1 времени релаксации ткани миокарда и крови до и после введения контрастного вещества. Это дает представление о пропорции внеклеточного пространства в миокарде, что может свидетельствовать о процессах ремоделирования и других патологических изменениях.

T2 картирование

T2 картирование представляет из себя методику попиксельного количественного измерения времени восстановления поперечной намагниченности

тканей миокарда. T2 картирование, в отличие от T1 картирования, имеет фиксированные шкалы оценки значений и не требует обязательного набора данных (на здоровых добровольцах) для создания оценочных шкал для конкретного МР томографа [7].

Клиническое применение: эта методика часто используется для выявления отека миокарда (является маркером воспаления), повреждения миокарда, а также для выявления накопления в ткани миокарда солей железа при таких заболеваниях, как гемохроматоз, серповидно-клеточная анемия, а также бета-талассемия. Увеличенные значения T2 могут указывать на наличие отека или воспаления в миокарде [13, 22]. Как и T1 картирование, позволяет дополнить количественными данными оценку наличия отека и воспаления в миокарде [21].

ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Диффузионно-тензорная томография сердца (Cardiac Diffusion Tensor Imaging — cDTI) представляет собой уникальную и единственную МР методику кардиовизуализации, которая позволяет неинвазивным способом оценивать микроструктуру миокарда *in vivo* [10–12]. Эта методика основывается на использовании диффузии воды в миокарде как внутреннего контрастирующего агента.

Техника и принципы cDTI: при проведении cDTI вода диффундирует преимущественно вдоль длинной оси кардиомиоцитов, что позволяет получать информацию о главных векторах ориентации кардиомиоцитов. В ходе исследования аппарат собирает данные об угле вторичного отклонения собственного вектора, что отражает ориентацию волокон миокарда. Изменения вектора ориентации волокон кардиомиоцитов могут свидетельствовать о процессе ремоделирования и иных структурных изменениях в структуре миокарда [11, 12].

Клиническое применение cDTI: данная методика предоставляет возможности для изучения острых тканевых повреждений, а также процесса ремоделирования после инфаркта миокарда. В одном из рассмотренных исследований было показано, что в ишемизированных волокнах миокарда происходит снижение RHM (right-handed orientation of cardiomyocytes), указывающее на потерю организации на уровне субэндокардиальных миоцитов [9, 12], что в совокупности с T1-, T2 картированием и поздним накоплением контраста позволяет достаточно точно описать миокард как со структурной, так и с функциональной стороны, при этом получить не только качественные данные, но и количественную оценку.

Оценка детальных параметров сердечной функции: cDTI может использоваться вместе с CMR feature tracking (CMR-FT) для количественной оценки деформации миокарда и точной оценки глобальной и региональной окружной, радиальной и продольной деформации миокарда. CMR-FT показал свою эффективность как средство оценки функции левого желудочка и прогнозирования исходов после инфаркта миокарда [10–12].

ФОСФОРНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ СЕРДЦА

Кардиомиоциты наряду с нейронами являются одним из значительных потребителей АТФ. Фосфорная спектроскопия — это методика исследования, которая использует спектроскопические техники для анализа содержания фосфорсодержащих соединений в сердце [23]. Фосфор входит в состав важнейших энергоемких молекул (АТФ), связанных с энергетическими процессами и метаболизмом сердечной мышцы. Таким образом, отслеживание передвижения атомов фосфора (входящих в состав молекул АТФ) позволяет оценить метаболическое состояние тканей миокарда [6, 15, 23].

Клиническое применение: эта методика использует спектроскопию для анализа сигналов и отслеживания траектории передвижения от ядер фосфора. С помощью этой техники можно изучать содержание различных фосфорсодержащих соединений, таких как аденозинтрифосфат (АТФ), фосфокреатин (Фк), фосфаты и др., которые имеют ключевое значение для обеспечения клеточного дыхания и сократимости сердечной мышцы. Указанные выше данные свидетельствуют о том, что данная методика позволяет оценивать метаболическое состояние тканей сердца [6, 23]. Кроме этого, фосфорная спектрография может использоваться для оценки эффективности лечения сердечных заболеваний, в частности реабилитации после инфаркта миокарда [23].

АНАЛИЗ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА (CARDIAC STRAIN)

MP Strain сердца — это современная методика, применяемая для оценки функции кардиомиоцитов, особенно их способности сокращаться и расслабляться. Данная методика представляет детализированную карту векторов механической деформации волокон миокарда во время систолы и диастолы, что позволяет более точно, в сравнении со стандартной МРТ сердца, описать функциональное состояние миокарда и определить зоны постишемической гипокинезии [14, 27].

Данное исследование представляет врачу следующие показатели: продольная деформация, радиальная деформация и циркуферентная деформация волокон миокарда. В совокупности данные показатели могут создать детальную карту деформации миокарда, на которой будут отчетливо заметны зоны измененной сократимости.

Область клинического применения: оценка функционального состояния миокарда после ишемических повреждений, а также оценка функции миокарда при кардиомиопатиях [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рассмотренные методики МРТ позволяют значительно расширить имеющиеся диагностические возможности, а также представление рентгенолога и клинициста о структурном и функциональном состоянии миокарда. Такое комплексное представление позволяет в свою очередь изменять и персонифицировать терапию, что может потенциально привести к улучшению исходов в виде увеличения как продолжительности, так и качества жизни.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Aherne E, Chow K, Carr J. Cardiac T1 mapping: techniques and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020 May;51(5):1336–56.
2. Alabed S, Maiter A, Salehi M, et al. Quality of reporting in AI cardiac MRI segmentation studies—A systematic review and recommendations for future studies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022 Jul 15;9:956811.
3. Alabed S, Saunders L, Garg P, et al. Myocardial T1-mapping and extracellular volume in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Magnetic resonance imaging*. 2021 Jun 1;79:66–75.
4. Amano Y, Omori Y, Ando C, et al. Clinical importance of myocardial T2 mapping and texture analysis. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2021;20(2):139–51.
5. Arcari L, Camastra G, Ciolina F, et al. T1 and T2 mapping in uremic cardiomyopathy: an update. *Cardiac Failure Review*. 2022 Jan;8.
6. Esmaeili M, Vettukattil R. In vivo magnetic resonance spectroscopy methods for investigating

cardiac metabolism. *Metabolites*. 2022 Feb 18;12(2):189.

7. Hanson CA, Kamath A, Gottbrecht M, et al. T2 relaxation times at cardiac MRI in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2020 Nov;297(2):344–51.

8. Holtackers RJ, Emrich T, Botnar RM, et al. Late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging: from basic concepts to emerging methods. In: *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2022 Feb 23. Georg Thieme Verlag KG.

9. Holtackers RJ, Van De Heyning CM, Chiribiri A, et al. Dark-blood late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance for improved detection of subendocardial scar: a review of current techniques. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2021 Dec;23:1–8.

10. Khalique Z, Ferreira PF, Scott AD, et al. Diffusion tensor cardiovascular magnetic resonance imaging: a clinical perspective. *Cardiovascular Imaging*. 2020 May 1;13(5):1235–55.

11. Mazur W, Krzyżak A, Hennel F. Diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging of the heart in vivo: major developments. *Advances in Interventional Cardiology/Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*. 2022;18(1).

12. Nielles-Vallespin S, Scott A, Ferreira P, et al. Cardiac diffusion: technique and practical applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020 Aug;52(2):348–68.

13. O'Brien AT, Gil KE, Varghese J, et al. T2 mapping in myocardial disease: a comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2022 Dec;24(1):1–25.

14. Opie LH, Hasenfuss G. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 2012:459–86.

15. Pan J, Ng SM, Neubauer S, Rider OJ. Phenotyping heart failure by cardiac magnetic resonance imaging of cardiac macro-and microscopic structure: state of the art review. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2023 Jun 2;jead124.

16. Pop M, Stefu N. Diffusion Magnetic Resonance Imaging with Applications to Cardiac Muscle: Short Review. *Annals of West University of Timisoara-Physics*. 2020 Dec;62(1):108–19.

17. Rajiah PS, François CJ, Leiner T. Cardiac MRI: state of the art. *Radiology*. 2023 Apr 11;307(3):e223008.

18. Russo V, Lovato L, Ligabue G. Cardiac MRI: technical basis. *La radiologia medica*. 2020 Nov;125(11):1040–55.

19. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart failure reviews*. 2017 Jul;22:465–76.

20. Seraphim A, Knott KD, Augusto J, et al. Quantitative cardiac MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020 Mar;51(3):693–711.

21. Topriceanu CC, Pierce I, Moon JC, Captur G. T2 and T2 α mapping and weighted imaging in cardiac MRI. *Magnetic Resonance Imaging*. 2022 Jul 30.

22. Triadyaksa P, Oudkerk M, Sijens PE. Cardiac T2* mapping: Techniques and clinical applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020 Nov;52(5):1340–51.

23. Tsampasian V, Cameron D, Sobhan R, et al. Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy (31P MRS) and Cardiovascular Disease: The Importance of Energy. *Medicina*. 2023 Jan 15;59(1):174.

24. Watson WD, Miller JJ, Lewis A, et al. Use of cardiac magnetic resonance to detect changes in metabolism in heart failure. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2020 Jun;10(3):583.

25. Wheen P, Armstrong R, Daly CA. Recent advances in T1 and T2 mapping in the assessment of fulminant myocarditis by cardiac magnetic resonance. *Current Cardiology Reports*. 2020 Jul;22:1–8.

26. Wu Y, Tang Z, Li B, et al. Recent advances in fibrosis and scar segmentation from cardiac MRI: a state-of-the-art review and future perspectives. *Frontiers in Physiology*. 2021 Aug 3;12:709230.

27. Zlibut A, Cojocaru C, Onciul S, Agoston-Coldea L. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Appraising Myocardial Strain and Biomechanics: A Current Overview. *Diagnostics*. 2023 Feb 2;13(3):553.

28. Aherne E, Chow K, Carr J. Cardiac T1 mapping: techniques and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020 May;51(5):1336–56.

29. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Geneva: WHO; 2021 Jun.

30. Баев М.С., Труфанов Г.Е., Рыжков А.В., Анпилогова К.С. Т1-картирование миокарда: физические основы и общие вопросы применения // *Современные проблемы науки и образования*. 2021. № 6.

Информация об авторах:

Шериев Султан Русланович, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сидорина Анастасия Сергеевна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баев Микаэл Сагитович, врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рыжков Антон Владимирович, заведующий отделением магнитно-резонансной томографии,

врач-рентгенолог высшей категории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фокин Владимир Александрович, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Sheriev Sultan R., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Sidorina Anastasia S., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Baev Mikael S., radiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Ryzhkov Anton V., Head of the Magnetic Resonance Imaging Department, radiologist of the highest category, Almazov National Medical Research Centre;

Fokin Vladimir A., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Radiation diagnostics and medical imaging with the clinic, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 378:616-073

МЕСТО И РОЛЬ ГЕЙМИФИКАЦИИ В ОБУЧЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ВРАЧЕЙ ПОКОЛЕНИЯ Z

**Кириллова Е. А., Сидорина А. С., Мащенко И. А., Козлова П. В.,
Штенцель Р. Э., Пармон Е. В., Кухарчик Г. А., Труфанов Г. Е.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кириллова Елизавета Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kirillovaelizaveta30@gmail.com

Статья поступила в редакцию 19.10.2023
и принята к печати 15.11.2023.

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлен обзор использования геймификации в процессе преподавания рентгенологии студентам-медикам из поколения Z. Обзор подчеркивает необходимость адаптации медицинского образования к цифровым предпочтениям нового поколения. В статье освещается важность геймификации в повышении мотивации и улучшении качества обучения студентов, а также рассматриваются различные игровые технологии, включая серьезные игры и использование виртуальной реальности, которые применяются в преподавании лучевой диагностики. Также в обзоре обсуждаются вызовы и перспективы интеграции геймификации в медицинское образование, подчеркивая ее важность для современного обучения, особенно в таких областях, как рентгенология.

Ключевые слова: врачи поколения Z, высшее медицинское образование, геймификация, игровые технологии, интерактивное обучение, лучевая диагностика, обучение.

Для цитирования: Кириллова Е.А., Сидорина А.С., Мащенко И.А., Козлова П.В., Штенцель Р.Э., Пармон Е.В., Кухарчик Г.А., Труфанов Г.Е. Место и роль геймификации в обучении лучевой диагностике врачей поколения Z. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(6):68-76. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-68-76. EDN: JJPNSR

THE ROLE AND FIELD OF GAMIFICATION IN TEACHING RADIOLOGY TO GENERATION Z PHYSICIANS

Kirillova E. A., Sidorina A. S., Mashchenko I. A., Kozlova P. V., Shtentsel R. E., Parmon E. V., Kukharchik G. A., Trufanov G. E.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kirillova Elizaveta A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: kirillovaelizaveta30@gmail.com

Received 19 October 2023; accepted
15 November 2023.

ABSTRACT

This article provides an overview of the use of gamification in teaching radiology to the generation Z medical students. It highlights the need to adapt medical education to the digital preferences of the new generation. The article emphasizes the importance of gamification in enhancing student motivation and improving the quality of education, and discusses the use of various gaming techniques, such as serious games and virtual reality-based games, as well as student radiology competitions. Current challenges of integrating gamification in the curriculum of medical universities are also discussed.

Key words: diagnostic radiology, education, gamification, gaming technologies, generation Z doctors, interactive training.

For citation: Kirillova EA, Sidorina AS, Mashchenko IA, Kozlova PV, Shtentsel RE, Parmon EV, Kukharchik GA, Trufanov GE. The Role and Field of Gamification in Teaching Radiology to Generation Z Physicians. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(6):68-76. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-68-76. EDN: JJPNSR

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ СТУДЕНТОВ

Высшее медицинское образование — это, с одной стороны, многокомпонентная консервативная система, которая с трудом поддается изменениям, а с другой — его основная задача заключается в том, чтобы оперативно реагировать на вызовы окружающей реальности [1]. Одним из примеров такого реагирования является переход на преподавание некоторых дисциплин в медицинском вузе с использованием дистанционных и гибридных образовательных технологий. В первую очередь, причиной такого изменения стала экстренная необходимость перехода на дистанционное обучение студентов в эпоху COVID-19 в 2020–2021 гг. В эти годы стала очевидной проблема неодинакового восприятия эффективности реализации новых цифровых технологий со стороны студентов и их преподавателей, которая, прежде всего, обусловлена различиями в их возрасте и, соответственно, особенностями социально-экономической и технологической обстановки, в которой они родились и выросли.

В последние годы для решения проблемы взаимодействия и взаимопонимания всех участников образовательного процесса в современном вузе многие исследователи опираются на «теорию поколений», разработанную в 1990-х исследователями из США Уильямом Штраусом и Нилом Хоувом. По их мнению, люди, родившиеся в различные десятилетия, имеют характерные особенности мировоззрения, обусловленные политическими, экономическими, социальными факторами и технологическими событиями, которые необходимо учитывать при взаимодействии с ними — обучении, приеме на работу и т. д. [2]. Через несколько лет после появления данной теории стало выходить большое количество публикаций, касающихся особенностей представителей различных поколений в бизнес-среде. Например, новое поколение специалистов — миллениалов (поколение Y — люди, родившиеся с 1981 по 1995 гг.), отличалось от своих предшественников тем, что они уже в студенческие годы вступили в эру компьютерных технологий и были готовы активно пользоваться новыми возможностями получения знаний [3].

В настоящее время подавляющее большинство студентов медицинских вузов — это представители «истинно цифрового» поколения Z, тогда как профессорско-преподавательский состав в основном состоит из представителей более старших поколений (X и Y). Подходы к отсчету нижней границы рождения поколения Z варьируют, что обусловлено различными темпами роста и развития цифровых технологий в разных странах. Например, в стра-

нах Запада чаще всего указывают 1995 г., а в России чаще опираются на 2000 г. Поколение Z также называют «сетевым» поколением, центениалами, «цифровыми аборигенами» (digital natives, iGen). Особенности студентов, родившихся в XXI веке, являются их амбициозность, ориентированность на практику, честность и открытость суждений, клиповость мышления, краткосрочность целей и планов, глобальность мышления (стирание международных границ, толерантность), предпочтение аудиовизуального материала, критическое восприятие содержания обучения, а также способность к работе в условиях многозадачности [4]. Они охотно готовы применять социальные сети для обмена информацией, пользоваться электронными информационными образовательными системами, однако многие авторы указывают на то, что для таких студентов важно не только дистанционное, но и очное взаимодействие с преподавателями и работа в условиях наставничества, а также получение обратной связи по результатам своей учебной деятельности, что также подтверждается нашими собственными наблюдениями. Интересно, что, как показало наше собственное исследование, проведенное в 2023 г. с участием студентов и преподавателей — представителей соседних поколений X и Y, центениалы в большей степени (по сравнению с миллениалами) полагаются на себя (а не на преподавателя) при построении индивидуальной образовательной траектории. Отчасти это объясняет эффективность так называемого студент-центрированного подхода в высшем образовании, при котором преподаватель выступает скорее в роли наставника, а не единственного источника знаний. В то же время у первого «истинно цифрового» поколения в большей степени, чем у предшествующих поколений, развито игровое мышление, поэтому они положительно воспринимают деловые игры, учебные игры в формате онлайн, образовательные квесты, а также готовы активно участвовать в олимпиадах по широкому кругу фундаментальных и клинических дисциплин (в том числе с применением дистанционных образовательных технологий).

Следовательно, когда представители поколения Z закончили школу и начали поступать в вузы (начиная с 2018 г. и далее), в том числе медицинские, возникла необходимость модификации высшего образования в соответствии с особенностями восприятия мира новым поколением студентов. Это касалось внедрения системы наставничества, аргументации необходимости изучения тех или иных фундаментальных аспектов медицины, объяснения междисциплинарных взаимосвязей, внедрения проблемно-ориентированного студент-центриро-

ванного обучения, а также включения более активных методов, в частности симуляционных технологий и геймификации.

ГЕЙМИФИКАЦИЯ В ВЫСШЕМ МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ

Хотя игровые технологии в том или ином виде стали применяться в образовании еще в 1960-х, наибольшее развитие в пространстве вуза данный подход как механизм гибкой адаптации к быстрым цифровым изменениям получил только в XXI веке [5]. Сам термин «геймификация», обозначающий привнесение игровой составляющей в неигровую деятельность, был впервые предложен американским программистом Ником Пелингом (Nick Pelling) в 2002 г. [6]. Под ним автор понимал процесс использования игрового мышления и динамики игр для вовлечения аудитории в решение задач. Был также предложен термин “edutainment”, сочетающий в себе education + entertainment, что можно воспринимать как «нескучное/развлекательное образование» [7]. Важным отличием геймификации от обычной игры является обязательное наличие дидактического компонента, а ее задачами в современном вузе являются:

- 1) повышение мотивации студентов к усвоению предмета;
- 2) формирование профессиональных компетенций;
- 3) мониторинг формируемых компетенций;
- 4) реализация комбинированной функции (например, одновременное формирование и мониторинг формируемых компетенций) [8].

Об актуальности вопроса внедрения геймификации в систему высшего образования свидетельствует появление в вузах специализированных курсов для преподавателей, а также активное сотрудничество преподавателей ведущих вузов мира и гейм-дизайнеров в области создания новых учебных планов, включающих технологии геймификации [9].

Как было отмечено, значимым стимулом для развития и совершенствования цифровых технологий, в том числе цифровых игр, в медицинских вузах стала пандемия COVID-19. Анализ литературы, опубликованной после 2020 г., показал, что количество работ, посвященных применению игр при преподавании различных клинических дисциплин, значительно возросло [5, 10, 11]. При этом, согласно результатам многих исследований, применение игр в медицинских вузах не только позволяло повысить интерес студентов к учебе, но и по эффективности ничуть не уступало традиционному подходу к образованию [12, 13].

ГЕЙМИФИКАЦИЯ В ПРЕПОДАВАНИИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

С учетом того факта, что лучевая диагностика изначально связана с анализом большого количества изображений, процесс обучения данной дисциплине был легко дополнен в XXI веке цифровыми технологиями, в том числе с элементами игр [12]. Так, в последние годы было предложено большее количество онлайн-игр для обучения рентгенологии студентов и ординаторов — например, RadTorials, RadGame, ICARUS (Interactive Clinical Anatomy and Radiology Utilization Simulator), RapRad, RadHunters и др. (табл. 1).

Варианты применения игровых технологий при обучении лучевой диагностике включают:

- 1) «серьезные игры» (serious games) с использованием специальных компьютерных программ и мобильных приложений для формирования клинического мышления, навыков принятия решений;
- 2) собственно игры.

К «собственно играм» можно отнести «адаптации» известных фильмов/сериалов или телевизионных игр для учебных целей. Например, в университете Атланты (штат Джорджия, США) была разработана игра среди ординаторов по нейрорадиологии на основе сериала «Игра престолов» [14].

В 2018 г. на конференции Североамериканского рентгенологического общества (Radiological Society of North America, RSNA) были представлены результаты проведения игры Escape room, в которой приняли участие 144 обучающихся из более чем 10 стран мира. Согласно полученным исследователями результатам, «выживаемость знаний» сохранялась в течение не менее 2 недель после игры, а оценка со стороны участников была высокоположительная — 9,14 из 10 баллов [15]. Аналогичные результаты применения игры Escape room были получены при обучении студентов анализу рентгенограмм в педиатрии исследователями из Великобритании [16].

К игровым технологиям можно отнести и применение методов симуляционного обучения, и использование интерактивных (смарт) досок и др. Совершенно новым подходом к обучению лучевой диагностике является применение технологий виртуальной и дополненной реальности [17]. Например, авторы из Испании использовали технологию Second Life для совершенствования навыков устных презентаций у ординаторов, обучающихся по специальности «лучевая диагностика» [18], а также для обучения лучевой диагностике студентов посредством выполнения командных заданий [12, 19].

Таблица 1. Различные варианты применения геймификации при обучении лучевой диагностике студентов и ординаторов

Название игры	Аудитория	Учебные задачи	Страна (город)
Очные игры			
RadHunters	Студенты	Обучение диагностике изменений в легких на рентгенограммах	Юта, США (Banerjee S, et al., 2023) [20]
Escape room (Boot camp)	Ординаторы	Разнообразные задания для тренировки практических навыков	Литл Рок, США (Jambhekar K, et al., 2020) [21]
Escape room	Студенты	Обучение навыкам анализа диагностических изображений в педиатрии	Лондон, Великобритания (Liu C, et al., 2020) [16]
SonoGames	Ординаторы	Командная игра в трех раундах	Карачи, Пакистан (Ali MF, et al., 2021) [22]
Онлайн-игры			
Radiology boot camp	Ординаторы	Электронная викторина, онлайн-игры	Нью-Йорк, США (Minkowitz, et al., 2017 [23])
The Interactive Clinical Anatomy and Radiology Utilization Simulator (ICARUS)	Студенты	Онлайн-платформа для изучения лучевой анатомии, выбора метода лучевой диагностики	Нью-Йорк, США (Belfi LM, et al., 2022) [24]
RadRap	Студенты, ординаторы	Обучение рентгенологической диагностике пневмоторакса	Базель, Швейцария (Winkel D, et al., 2020) [13]
Ресурсы для преподавателей (создание индивидуальных игр)			
Kahoot	Студенты	Обучение рентгенологической диагностике кариозных полостей	Рио-де-Жанейро, Бразилия (Rocha, et al., 2021) [25]
Audience response systems (ARS)	Студенты	Интерактивная система обратной связи от аудитории (посредством смартфонов), вопросы с множественным выбором и вопросы открытого типа	Балтимор, США (Lo L, Awan OA, 2020) [9, 10]
Технологии виртуальной реальности			
Second Life	Ординаторы	10 двухчасовых занятий в течение 4 недель в условиях виртуальной реальности	Малага, Испания (Pino-Postigo A, et al., 2023) [18]
Second Life	Студенты	Задания в команде	Малага, Испания (Rudolphi-Solero T, et al., 2023) [19]
DynaMITE	Ординаторы	Обучение навыкам интервенционной рентгенологии (в том числе в случае побочного действия контрастного вещества)	Бостон, США (McCarthy, et al., 2018) [26]

Адаптации известных игр и фильмов			
Игра престолов (Game of Thrones)	Ординаторы	Обучение навыкам анализа диагностических изображений в нейрорадиологии	Атланта, США (Xin W, et al., 2020) [14]
Своя игра	Студенты	Обучение навыкам анализа и интерпретации рентгенограмм, КТ и МРТ	Кафедра лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ИМО НМИЦ им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, РФ)
Олимпиады по лучевой диагностике			
Radiology Olymp	Студенты, ординаторы	Проверка сформированности навыков интерпретации диагностических изображений (рентгенограммы, КТ, МРТ)	Российские конференции и конгрессы по лучевой диагностике
Roentgenius	Ординаторы	Проверка сформированности навыков интерпретации диагностических изображений (КТ и МРТ)	Точка кипения НМИЦ им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, РФ)
Diagnostic Radiology Almazov (DR Алмазов)	Студенты	Проверка сформированности навыков интерпретации диагностических изображений (рентгенограммы, КТ, МРТ)	Точка кипения НМИЦ им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, РФ)

На кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования НМИЦ им. В. А. Алмазова используются различные варианты геймификации учебного процесса при работе со студентами и ординаторами поколения Z: учебные квесты (например, «Рентгенолог в многопрофильном стационаре»), очные командные игры («Своя игра», «Перепутанные снимки»), мини-игры на занятиях научно-практического общества кафедры (см. рис. 1).

Кафедра является организатором ряда игровых мероприятий, например, олимпиады для ординаторов Roentgenius, и планирует в 2024 г. провести олимпиаду по лучевой диагностике для студентов медицинских вузов DR (Diagnostic Radiology) Almazov. Кроме того, студенты и ординаторы кафедры принимают активное участие в играх, проводимых другими вузами.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ ГЕЙМИФИКАЦИИ В ОБУЧЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Несмотря на очевидные преимущества активного применения геймификации на занятиях по лучевой диагностике для студентов и ординаторов

(соответствие образовательным потребностям будущих врачей поколения Z, улучшение мотивации к обучению при сохранении уровня «выживаемости знаний» и др.), существуют определенные сложности и не до конца решенные проблемы внедрения геймификации в образовательное пространство медицинского университета.

Во-первых, разработка качественной учебной игры требует времени и наличия определенных навыков, которые имеются не у всех преподавателей вуза (возможное решение — проведение специальных образовательных семинаров для преподавателей, работа вместе с гейм-дизайнерами).

Во-вторых, в настоящее время не разработана стандартизованная оценка результатов обучения с применением технологии геймификации (возможное решение — проведение исследований с участием представителей большого количества медицинских вузов) [10].

В-третьих, невовлеченность некоторых студентов в учебную игру вследствие индивидуальных психологических особенностей может демотивировать их к изучению обязательной программы по лучевой диагностике (возможное решение — индивидуальная подготовка к игре тех студентов, которые по тем или иным причинам оказа-

лись не готовы к восприятию игровых технологий в рамках высшего образования, или установление для таких обучающихся особых ролей — например, модераторов игры) [3].

Таким образом, на основании проведенного анализа литературы и нашего собственного опыта можно сделать следующие выводы:

1. Преподавателям медицинского вуза следует учитывать особенности восприятия мира новым поколением студентов (в том числе их готовность к участию в обучающих играх).

2. Геймификация занимает важное место в образовательном процессе современного медицинского вуза и может эффективно применяться как для целей обучения, так и для промежуточного контроля знаний по лучевой диагностике.

3. Необходимо обеспечить сформированность навыков создания учебных игр, учебных игр и квестов на основе компьютерных технологий (онлайн), а также работы с технологиями виртуальной реальности у профессорско-преподавательского состава кафедр лучевой диагностики, в том числе путем обмена опытом с другими вузами России и других стран мира.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Абдыкерова Ж.С., Антипов Д.А., Замятина О.М., Мозгалева П.И., Мозгалева А.И. Геймификация в образовании // Высшее образование сегодня. 2018. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geymifikatsiya-v-obrazovanii-2>.
2. Шкляр Т.Л. Особенности обучения студентов разных поколений // EESJ. 2016. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-obucheniya-studentov-raznyh-pokoleniy>.
3. Schrager S. Adapting medical school curriculum to millennial and generation Z learners // WMJ. 2021; 120 (1): 5–6.
4. Тарасова Е.М. Некоторые психологические особенности студентов поколения Z // Вестник Государственного университета просвещения. Серия: Психологические науки. 2020. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-psihologicheskie-osobennosti-studentov-pokoleniya-z>.
5. Pineros N, Tenaillon K, Marin J, et al. Using gamification to improve engagement and learning outcomes in medical microbiology: the case study of 'BacteriaGame'. FEMS Microbiol Lett. 2023 Jan 17;370:fnad034. DOI: 10.1093/femsle/fnad034. PMID: 37086092.
6. Абдыкеримова Д.А. Геймификация как инструмент в медицинском образовании — опыт Кыргызской республики // Вестник медицинского ин-

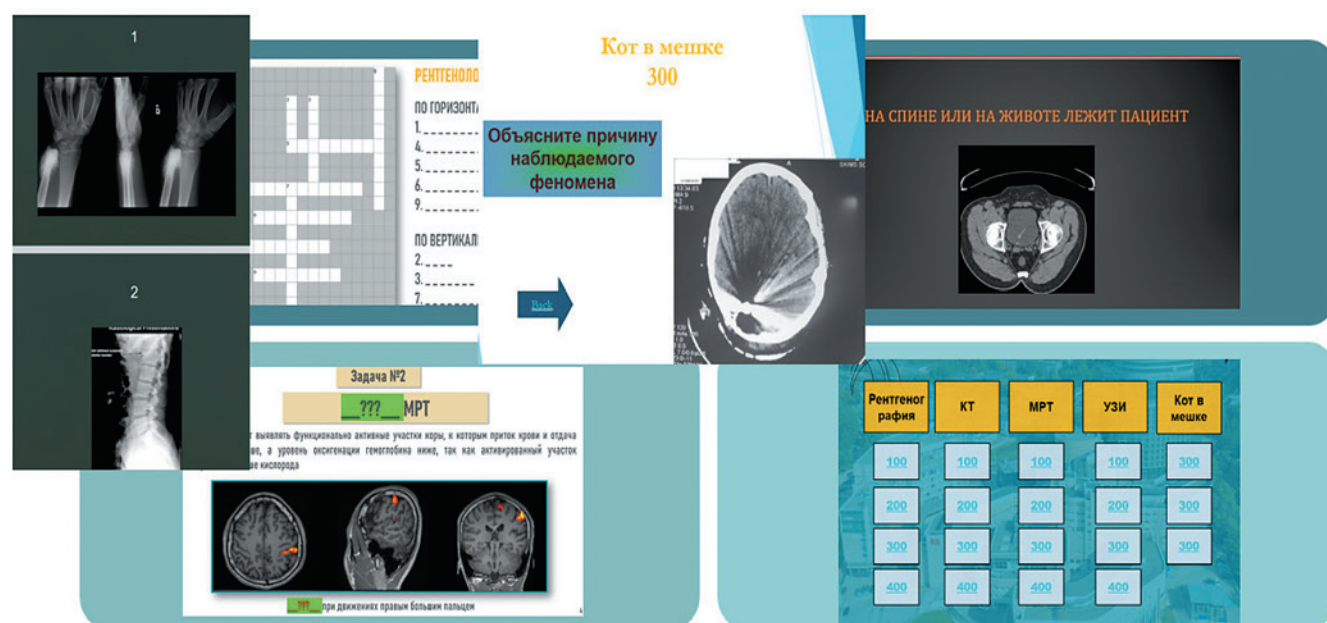


Рис. 1. Примеры учебных игр, составленных и реализуемых преподавателями кафедры лучевой и медицинской визуализации с клиникой у студентов специалитета «Лечебное дело» ИМО НМИЦ им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург)

ститута «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2022. № 2 (56) Special Issue. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geymifikatsiya-kak-instrument-v-meditsinskom-obrazovanii-opyt-kyrgyzskoy-respubliki>.

7. Юсупов И.Р., Галимов Ф. Х., Иванов В.А. Формирование профессионального мышления у студентов медицинских вузов как структурного компонента из субъектной позиции // Вестник Омского государственного педагогического университета. Гуманитарные исследования. 2020. № 4 (29). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/formirovanie-professionalnogo-myshleniya-u-studentov-meditsinskih-vuzov-kak-strukturnogo-komponenta-ih-subektnoy-pozitsii>.

8. Носков Е.А. Технологии обучения и геймификация в образовательной деятельности // Ярославский педагогический вестник. 2018. № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tehnologii-obucheniya-i-geymifikatsiya-v-obrazovatelnoy-deyatelnosti>.

9. Lo L, Awan OA. To engage or not to engage: a new era for medical student education in radiology // Radiographics. 2020;40(7). <https://doi.org/10.1148/rg.2020200002>

10. Awan O, Dey C, Salts H, et al. Making learning fun: gaming in radiology education // Acad. Radiol., 2019; 28 (8): 1127–1136.

11. Perumal V, Dash S, Mishra S, Techataweewan N. Clinical anatomy through gamification: a learning journey. N Z Med J. 2022 Jan 21;135(1548):19–30. PMID: 35728127.

12. Lorenzo-Alvarez R, Pavia-Molina J, Sendra-Portero F. Exploring the potential of undergraduate radiology education in the virtual world second life with first-cycle and second-cycle medical students//Medical Student Education. 2018;25(8): P1087–1096.

13. Winkel DJ, Brantner P, Lutz J, et al. Gamification of electronic learning in radiology education to improve diagnostic confidence and reduce error rates // Medical Physics and Informatics. 2020;214(3). <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22087>

14. Xin W, Peterson RB, Gadde JA, et al. Winter is here: a case study in updating the neuroradiology didactic curriculum through a gamification of thrones solution//J. Am. Coll. Radiol. 2020;17(11):1485–1490.

15. Aguado-Linares P, Sendra-Portero F. Gamification: Basic concepts and applications in radiology//Radiologia (English edition), 2023;65 (2):122–132.

16. Liu C, Patel R, Ogunjinmi B, et al. Feasibility of a paediatric radiology escape room for undergraduate education. Insights Imaging. 2020 Mar 19;11(1):50. DOI: 10.1186/s13244-020-00856-9. PMID: 32193698; PMCID: PMC7082448.

17. Uppot RN, Laguna B, McCrthy CJ, et al. Implementing virtual and augmented reality tools for

radiology education and training, communication, and clinical care // Radiology, 2019;291(3). <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182210>

18. Pino-Postigo A, Doninguez-Pinos D, Lorenzo-Alvarez R, et al. Improving oral presentation skills for radiology residents through clinical session meetings in the virtual world Second Life//Int. J. Environ. Res. Public Health. 2023;20(6):4738.

19. Rudolphi-Solero T, Lorenzo-Álvarez R, Domínguez-Pinos D, et al. An inter-university competition for medical students to learn radiology in the Second Life metaverse// J. Am. Coll. Radiol. 2023 Nov 1:S1546-1440(23)00842-6. DOI: 10.1016/j.jacr.2023.09.012. Epub ahead of print. PMID: 37922968.

20. Banerjee S, Agarwal R, Auffermann WF. RADHunters: gamification in radiology perceptual education//Journal of Medical Imaging. Vol. 10, Issue S1, S11905 (March 2023).

21. Jambhekar K, Pahls RP, Deloney LA. Benefits of an escape room as a novel educational activity for radiology residents //Acad. Radiol. 2020;27(2):276–283.

22. Ali MF, Nadeem N, Khalid F, et al. SonoGame: sounds of the right kind introducing gamification into radiology training//BMC Res. Notes. 2021;14:341.

23. Minkowitz S, Leeman K, Giambone AE, et al. Emergency radiology “Boot camp: Educating emergency medicine residents using e-learning radiology modules //AEM Educ. Train. 2017;1(1):43–47.

24. Belfi LM, Dean KE, Jordan SG. I.C.A.R.U.S. in Flight: A Radiology Simulator Teaches Imaging Appropriateness, Anatomy, and Image Interpretation Skills. Acad Radiol. 2022 May;29 Suppl 5:S94–S102. DOI: 10.1016/j.acra.2021.03.016. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33896718.

25. Rocha BC, Porto-Alegre Rosa BS, Cerqueira TS, et al. Evaluation of different teaching methods in the radiographic diagnosis of proximal carious lesions // Dentomaxillofac. Radiol. 2021;50(4):20200295.

26. McCarthy CJ, Yi AYC, Do S, et al. Interventional radiology training using a dynamic medical immersive training environment (DynaMITE)//Journal of the American College of Radiology. 2018. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.12.038>.

Информация об авторах:

Кириллова Елизавета Александровна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сидорина Анастасия Сергеевна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Машченко Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой; заведующая НИГ лучевых методов исследования в перинатологии и педиатрии НИО лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Козлова Полина Викторовна, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Штенцель Регина Эдуардовна, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пармон Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, директор Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кухарчик Галина Александровна, д.м.н., доцент, заместитель директора Института медицинского образования по учебной и методической работе, декан лечебного факультета, профессор кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИО лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Kukharchik Galina A., deputy Director for Academic and Methodological Work, dean of the Faculty of Medicine, professor of the Department of Faculty Therapy with the Clinic, doctor of Medical Sciences, associate Professor of the Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., doctor of Medical Sciences, professor, chief researcher of the Research Department of Radiation Diagnostics, head of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with a clinic of the Almazov National Medical Research Centre.

Authors information:

Kirillova Elizaveta A., resident of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with a clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Sidorina Anastasia S., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with a clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Mashchenko Irina A., radiologist, associate professor of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with a clinic, head and leading researcher at the Research Institute of Radiation Methods for Research in Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Kozlova Polina V., radiologist, assistant, Department of Humanities, Almazov National Medical Research Centre;

Shtentsel Regina E., radiologist, postgraduate student, Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with a clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Parmon Elena V., director of the Institute of Medical Education, associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a clinic, candidate of Medical Sciences, associate professor of the Almazov National Medical Research Centre;

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 61

СИСТЕМНАЯ МЕДИЦИНА: ОТ КОНЦЕПЦИИ ДО РЕАЛИЗАЦИИ

Попов С. В., Рябов В. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Контактная информация:

Рябов Вячеслав Валерьевич,
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
ул. Киевская, 111А, Томск, Россия, 634012.
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию 07.08.2023
и принята к печати 08.09.2023.

РЕЗЮМЕ

В данной работе затрагиваются вопросы, связанные с реализацией системного подхода в клинической медицине.

На примере таких широко распространенных и зачастую связанных единым патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и ожирение, авторы делают попытку привлечь внимание к барьерам, которые в настоящем сопровождают кардиологического пациента в его патологии: рост заболеваемости, не всегда эффективное лечение, не снижающаяся летальность и т. д.

Решение проблемы, по мнению авторов, кроется в объединении системного и интегративного подходов.

С помощью системной медицины, объединяющей в себе изучение патофизиологии пациента на более глубоких уровнях — клеточном, молекулярном, генетическом, возможен поиск индивидуальных черт заболевания.

Интегративный подход как инструмент реализации концепции системной медицины позволит обеспечить гораздо более точную характеристику статуса больного, что необходимо для индивидуализации наблюдения и лечения с ожидаемой пользой и минимизацией рисков для каждого пациента в отдельности.

Связующим и результирующим звеном предполагается использование информационных технологий для обработки всего массива данных о пациенте. Ожидается, что такой подход даст возможность перейти на принципиально новое понимание патологических процессов и оказание направленной эффективной персонифицированной помощи.

Ключевые слова: интегративная медицина, информационные технологии, кардиология, системная медицина.

Для цитирования: Попов С.В., Рябов В.В. Системная медицина: от концепции до реализации. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(6):77-84. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-77-84. EDN: JSDLEH

SYSTEMS MEDICINE: FROM CONCEPT TO REALISATION

Popov S. V., Ryabov V. V.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Ryabov Vyacheslav V.,
Cardiology Research Institute — branch
of Tomsk National Research Medical
Center,
Kievskaya str., 111A, Tomsk, Russia,
634012.
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru

Received 07 August 2023; accepted
08 September 2023.

ABSTRACT

This paper addresses issues related to the implementation of a systems approach in clinical medicine.

On the example of such widespread and often united by a single pathogenesis of cardiovascular diseases as myocardial infarction, arterial hypertension, atrial fibrillation and obesity, the authors make an attempt to draw attention to the barriers that in the present accompany the cardiological patient in his pathology: increasing morbidity, not always effective treatment, not decreasing lethality, etc.

The solution to the problem, according to the authors, lies in combining systemic and integrative approaches.

With the help of systems medicine, which combines the study of the pathophysiology of the patient at deeper levels — cellular, molecular, genetic — it is possible to search for individual features of the disease.

The integrative approach as a tool to implement the concept of systems medicine will provide a much more accurate characterisation of the patient's status, which is necessary for

individualisation of observation and treatment with the expected benefits and minimisation of risks for each patient individually.

A connecting and resulting link is envisaged in the use of information technology to process the entire patient data set. It is expected that this approach will provide an opportunity to move to a fundamentally new understanding of pathological processes and the provision of directed effective personalised care.

Key words: cardiology, information technology, integrative medicine, systems medicine.

For citation: Popov SV, Ryabov VV. Systems medicine: from concept to realization. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(6):77-84. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-77-84. EDN: JSDLEH

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий.

Сердечно-сосудистые заболевания сохраняют лидирующие позиции в структуре смертности населения, несмотря на многолетние достижения фундаментальной и клинической кардиологии, расширение технологических и медикаментозных возможностей [1]. Наряду с этим в течение последнего десятилетия мы наблюдаем ситуацию, в которой подтверждение клинической эффективности того или иного воздействия или метода диагностики становится все более сложной задачей. Это неразрывно связано с накоплением большого количества данных, изменениями окружающей среды и образа жизни населения, увеличением продолжительности жизни.

Помимо этого, все еще актуальной остается проблема трансляции результатов экспериментальных исследований в клинику. Патофизиологические процессы на уровне отдельного пациента являются комплексными и часто связаны не только с основным процессом, но и с индивидуальным статусом больного — совокупностью возраста, сопутствующей патологии, метаболических изменений, генетических и других факторов. Это во многом и опосредует неэффективность парадигмы «лечение не больного, а болезни».

Таким образом, все более остро возникает потребность в новом инструменте для получения, анализа, интерпретации и использования экспериментальных и клинических данных — инструмен-

те, который позволил бы в новой цифровой реальности развивать парадигму «лечение и больного, и болезни». Практический шаг в этом направлении стал возможен с появлением концепции системной медицины [2].

Системная медицина — подход к диагностике и терапии заболевания, основанный на сопоставлении молекулярно-биологических данных с патофизиологическим процессом, который мы наблюдаем в клинике. Этот подход позволяет выходить за рамки понятия о том, что в основе одного заболевания всегда лежат одни и те же механизмы.

Согласно концепции системной медицины, каждый человеческий организм можно представить как «сеть сетей» — так называемых омиксов (совокупность генома, эпигенома, транскриптома, протеома, метаболома, микробиома), реализующих свои механизмы неотрывно друг от друга и окружающей среды [3]. Результат этого взаимодействия мы можем исследовать в биологических жидкостях, клетках, тканях и органах путем различных лабораторных и визуализирующих методик, получая бесконечный поток новой информации [4].

Развитие концепции системной медицины, безусловно, случилось благодаря прогрессу цифровых технологий. С их помощью стало возможным не только хранение, но и систематизация и, главное, «осмысление» большого количества получаемых данных по запросу человека. И следующим шагом возникает вопрос, каким образом реализовывать системный подход в клинической практике [5]?

Инструментом реализации может стать интегративная медицина, если понимать ее как комплексный

подход к диагностике и лечению заболевания, основанный на сочетании настоящего опыта с системным пониманием патологии, применением существующих методов диагностики и анализа патологических процессов, протекающих на разных биологических уровнях, для решения новых задач науки и медицины в условиях постоянных перемен [6]. Возможно, интегративный подход как инструмент реализации концепции системной медицины позволит обеспечить гораздо более точную характеристику статуса пациента, что необходимо для персонализированного наблюдения и лечения — оптимизации пользы и минимизации рисков для больного.

Находит ли в настоящее время системный и интегративный подход свое отражение в кардиологии? Несомненно, да. Рассмотрим изменение взгляда на патогенез и лечение заболевания на примере инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензии (АГ), ожирения и фибрилляции предсердий (ФП).

Начиная с 60-х годов прошлого века летальность от ИМ неуклонно снижалась благодаря изменению организации медицинской помощи, появлению и широкому внедрению фармакологической и инвазивной реперфузии миокарда, а также лекарственных молекул, управляющих механизмами атеротромбоза. Тем не менее, в течение последних 10 лет мы наблюдаем, что дальнейшая разработка и усовершенствование этих направлений не сопровождаются ожидаемым снижением летальности от ИМ [7, 8].

Продолжительность ишемии миокарда по-прежнему играет важную роль в тактике ведения больных ИМ, и задержка реперфузии связана с уменьшением клинического эффекта. Дело не только непосредственно в объеме некротизированного миокарда, но и в том, что ишемия миокарда запускает вторичные патологические процессы, которые не поддаются коррекции путем ее купирования. К этим процессам относится геморрагическое пропитывание миокарда, микроваскулярная дисфункция, воспаление в инфарктной области и отдаленной от нее зоне и ряд других [9, 10].

Более того, значение имеет как состояние ишемизированного миокарда — выраженность коллапсального кровообращения и ишемического прекодиционирования, метаболический статус, так и состояние больного — возраст и коморбидность. На сегодняшний день существует понимание того, что все эти процессы приводят к значимым различиям в процессах повреждения и репарации миокарда и обуславливают гетерогенность исходов заболевания [11]. Вместе с тем, это понимание пока практически не используется в современной стратегии лечения ИМ.

Реализуемое медикаментозное управление процессами атеротромбоза, как и реперфузия миокарда, остается неотъемлемой частью ведения пациентов с ИМ. Но, несмотря на это, сохраняется высокая доля пациентов с повторным ИМ [8, 12]. В связи с этим, все более обоснованной становится концепция остаточного воспалительного риска [13], которая нашла свое клиническое подтверждение в 2017 г., когда были опубликованы результаты исследования CANTOS [14]. Ранее большое количество клинических исследований противовоспалительных стратегий потерпели неудачу [15–17]. В CANTOS впервые был использован критерий включения в виде уровня высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови > 2 мг/л, т. е. сделан шаг к применению знания об индивидуальных механизмах развития ИМ. Необходимо сказать, что в результате исследования была получена неопровержимая научная польза, но лишь скромная клиническая. Причин, которые могли бы на это повлиять, — множество. Безусловно, учесть все факторы на уровне одного клинического исследования не представляется возможным.

Системный подход к патогенезу ИМ и его осложнений может изменить процесс получения, обработки и интерпретации данных. За последнее десятилетие появилось множество дополнительных методик и технологий, позволяющих предположить наличие новых факторов риска ИМ, дать более детальную характеристику как процессов, протекающих в миокарде, так и системного ответа на ишемию у отдельных групп пациентов. Здесь на помощь приходят омиксные технологии, современные методы визуализации миокарда и коронарных артерий, искусственный интеллект. Интеграция новых методов в существующую в настоящее время клиническую и научную практику может обеспечить более индивидуальную характеристику статуса пациента, что необходимо для более персонализированного лечения ИМ.

Другой патологией, лечение которой, на первый взгляд, наиболее изучено и широко применяется, является АГ. В течение второй половины XX века были разработаны основные группы эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов. Позже их дополнили ингибиторы ренина и ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина. И все же АГ остается фактором риска номер один по распространенности и тяжести последствий. При этом целевых показателей артериального давления удается достичь менее чем 20 % пациентов. Первоочередные проблемы, с которыми сталкиваются врачи, — это низкая приверженность к лечению и резистентная АГ

[18, 19]. Подход в виде схемы «диагноз артериальной гипертензии — назначение препарата или их комбинации — контроль давления пациентом» во многих случаях оказывается неэффективным. Системный подход позволил бы взглянуть на лечение не столько как на рутинное назначение лекарства, но как на комплекс мероприятий. Комплекс, включающий в себя психологическую помощь и оценку настроенности больного на лечение, понятные для пациента образовательные платформы, принятие во внимание мнения больного относительно того или иного лечения, назначение оптимальной терапии, удобный для пациента и врача мониторинг артериального давления, анализ данных и выявление наиболее частых причин низкой комплаентности и факторов, влияющих на уровень артериального давления у конкретного пациента и в популяции.

В настоящее время комплексно все эти мероприятия реализуются в рутинной практике разрозненно, чаще в рамках научных проектов. Реализация системного подхода может позволить не только повысить приверженность больных к лечению АГ, но и эффективней диагностировать истинную резистентную гипертензию. Это, в свою очередь, может привести к формированию новых научных гипотез относительно механизмов ее развития.

Недостаточное понимание патогенеза резистентной АГ во многом обуславливает в ряде случаев прекрасные, а в ряде — недостаточные результаты применения такого высокотехнологичного метода лечения, как симпатическая ренальная денервация [20–22]. Изучение механизмов развития АГ, в том числе и резистентной, с использованием омиксных технологий и современных методов визуализации органов-мишеней позволило бы выйти на поиск маркеров болезни, которые могли бы стать основанием для отбора больных — респондеров к симпатической денервации почечных артерий. Помимо этого, внедрение в рутинную клиническую практику симпатической ренальной денервации может предоставить альтернативу больным, которые имеют противопоказания к приему тех или иных антигипертензивных препаратов или не готовы к постоянному приему препаратов. Все это дает возможность приблизить кардиологию к персонализированному лечению АГ.

Очень большая работа проделана медицинским сообществом в области получения знаний о ФП. Более 100 лет происходит накопление информации о механизмах развития и, начиная с 70-х годов прошлого века, о способах воздействия на самую часто встречающуюся аритмию.

Тем не менее, с одной стороны, фиксируется ее непрерывный рост, с другой — имеющиеся спо-

собы воздействия несовершенны, не позволяют создать основательное препятствие на пути ее возникновения.

Большие надежды возлагались на внедрение интервенционных вмешательств, однако это случилось не в полной мере [23]. Таким образом, учитывая полиэтиологию и полипатологию ФП, эта аритмия требует, как минимум, мультидисциплинарного, а, как максимум, сочетания интегративного и системного подходов к ведению пациентов.

В настоящее время очерчен ряд барьеров на пути к решению проблемы ФП: это резистентная к воздействиям ФП, разнообразие механизмов ФП, тромбоэмболические осложнения даже у пациентов, получающих адекватную антикоагулянтную терапию, неконтролируемое развитие фиброза миокарда [24]. В решение проблемы последнего очень важный вклад делают исследования, визуализирующие сердце, в частности, магнитно-резонансная томография [25].

Возможные решения, в том числе системного характера, при лечении больных с ФП лежат в нескольких плоскостях. С одной стороны, речь идет о новейших технологиях и подходах к РЧА, например, криоизоляции легочных вен, электропорации (нетермического воздействия) [26, 27], аблации ганглионарных сплетений [28], технологии высокоплотного многополюсного эндокардиального и неинвазивного поверхностного многоэлектродного картирования [29]. С другой стороны, мы видим перспективу в попытках персонификации через фармакогенетику, эпигенетику, например, в случае эффективного лечения миокардитов с помощью таргетных препаратов, выявлении респондеров для того или иного способа терапии.

Очевидно, что только клинического фенотипирования при ФП недостаточно, и системный подход с фокусированием на геномике может существенно дополнить картину. Здесь речь идет об определении индивидуальной чувствительности к препарату, будь то антиаритмик или антикоагулянт, контроле за индивидуальной терапевтической дозировкой препарата.

Известно, что наличие ФП тесно связано с более чем ста генетическими локусами. Геномные и транскриптомные данные пациентов с ФП следует использовать для обеспечения более логичного выбора исходных мишеней для изучения и для облегчения лучшей стратификации молекулярных и клинических фенотипов ФП, что может способствовать персонификации терапевтических подходов у каждого больного.

Проблемы ИМ, АГ, ФП неразрывно связаны с проблемой избыточного веса и ожирения. На се-

годняшний день от 39 % до 49 % населения мира страдают данным недугом. При этом ожирение приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и смертности независимо от других факторов риска. Дисметаболизма — избыточная продукция цитокинов, хемокинов и гормоноподобных веществ — наблюдается, главным образом, при висцеральном типе ожирения.

Современные методы визуализации, такие как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование, позволяют определять индивидуальные различия в распределении жировой ткани в организме. Более того, результаты исследований показали, что разные локализации висцеральной жировой ткани оказывают различное системное и локальное воздействие на организм в виде оксидативного стресса, нарушений углеводного и липидного обмена, эндотелиальной дисфункции, хронического субклинического воспаления, увеличения объема циркулирующей крови. Эти процессы по отдельности или в совокупности приводят к повышению артериального давления, прогрессированию атеросклероза, формированию фиброзных изменений в миокарде и нарушений ритма сердца, развитию эндокринных нарушений.

Лечение ИМ, АГ, ФП без принятия во внимание проблемы ожирения может обуславливать неудовлетворительный эффект терапии. Именно поэтому в настоящее время активно изучается влияние многообразных факторов на морфофункциональные изменения адипоцитов эпикардальной жировой ткани [30–32]. К этим факторам относятся гендерные аспекты, эффекторы воспалительной реакции, фармакологические агенты (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2, статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) и ряд других.

Таким образом, эпикардальная жировая ткань представляет собой перспективную терапевтическую мишень в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время проблеме висцерального ожирения нельзя рассматривать отдельно от отложения жировой ткани в подкожном депо и контроля массы тела. И здесь подход к болезни в виде «диагноз ожирения — назначение диеты и физической активности» является малорезультативным.

Борьба с ожирением и его последствиями — это комплексный процесс. Он включает в себя как практические, так и научные аспекты. Это психологическая помощь больным, совместная работа с диетологами и специалистами по физической адаптации, исключение эндокринных причин ожи-

рения, изучение распределения жировой ткани при помощи визуализирующих методик, определение продуктов секреции адипоцитов, непрерывный анализ получаемых данных. Очевидно, что ожирение — это заболевание, которое в ряде случаев отражает соматический и психологический статус больного, а также нередко определяет тяжесть течения других патологий.

Итак, анализируя практически любую из кардиологических нозологий, погружаясь на более глубокие и фундаментальные слои и уровни, мы начинаем видеть не только взаимопроникновение патологий, общность и универсальность патофизиологических процессов, но, главное, происходит выделение индивидуальных черт — персонального профиля пациента.

Попытки интеграции на пути к персонификации патологических процессов у отдельно взятого индивидуума все чаще становятся предметом размышлений. Так, некоторые зарубежные авторы уже сейчас говорят о так называемой Единой системе прогнозирования персонализированного риска сердечно-сосудистых заболеваний в будущем, которая в режиме «одного окна», помимо клинических факторов риска, может включать в себя анализ генетической предрасположенности пациента, учитывать факторы окружающей среды и образа жизни [33].

Ученые считают, что во взаимодействии с генетикой, используя биомаркеры плазмы крови и визуализирующие технологии, станет возможным определение фактического фенотипа любого заболевания.

Сегодня мы приходим к пониманию, что каждое из клинических направлений современной кардиологии остро нуждается в углублении знаний, в том числе, на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях, и что только совокупный системный и интегративный подход даст возможность перейти на принципиально новое понимание патологических процессов и оказание направленной эффективной персонифицированной помощи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке материала сотрудникам отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ: научному сотруднику к.м.н. Гомбожаповой Александре Энхэевне, старшему научному сотруднику к.м.н. Сыркиной Анне

Геннадьевне, младшему научному сотруднику к.м.н. Воробьевой Дарье Алексеевне. / The authors are grateful for the help in preparing the material to the staff of the Department of Emergency Cardiology of the Research Institute of Cardiology Tomsk NRMС: to the researcher of the Candidate of Medical Sciences Gombozhapova Alexandra E., to the senior researcher of the Candidate of Medical Sciences Syrkina Anna G., to the junior researcher of the Candidate of Medical Sciences Vorobyova Daria A.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics. *European Heart Journal*. 2020;41:12–85. DOI:10.1093/eurheartj/ehz859.
2. Kirschner M. 2016. Systems Medicine: Sketching the Landscape, in: *Methods in Molecular Biology*. Methods in Molecular Biology. 2016;1386:3–15. DOI: 10.1007/978-1-4939-3283-2_1.
3. Kramer F, Just S, Zeller T, et al. New perspectives: systems medicine in cardiovascular disease. *BMC Systems Biology*. 2018 Apr 25;12(1):57. DOI: 10.1186/s12918-018-0579-5.12.
4. Hulsmans M, Clauss S, Xiao L, et al. Macrophages Facilitate Electrical Conduction in the Heart. *Cell*. 2017;169:510–522.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.050> (картинка 4 уровня сетей)
5. Krittanawong Ch, Zhang H, Wang Zh, et al. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. *Review J Am Coll Cardiol*. 2017 May 30;69(21):2657–2664. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.571.
6. Schotten U. From translation to integration: how to approach the complexity of atrial fibrillation mechanisms. *Cardiovascular Research*. 15 June 2021; 117(7):e88–e90. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab168>.
7. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur Heart J*. 2018;39(42):3766–76. DOI:10.1093/eurheartj/ehy554.
8. Ryabov VV, Gombozhapova AE, Demyanov SV Profile of a patient with non-ST segment elevation myocardial infarction in actual clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4071. In Russian [Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Демьянов С.В. Портрет пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4071]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4071>.
9. Ryabov V, Gombozhapova A, Rogovskaya Y, et al. Cardiac CD68+ and stabilin-1+ macrophages in wound healing following myocardial infarction: From experiment to clinic. *Immunobiology*. 2018 Apr-May;223(4–5):413–421. DOI:10.1016/j.imbio.2017.11.006.
10. Alexeeva YaV, Vyshlov EV, Pavlukova EN, et al. Impact of microvascular injury various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation. *Cardiology*. 2021; 61(5):23–31. In Russian [Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н. и др. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2021; 61 (5): 23–31]. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1500.
11. Alkhalil M, De Maria GL, Akbar N, et al. Prospects for Precision Medicine in Acute Myocardial Infarction: Patient-Level Insights into Myocardial Injury and Repair. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12, 4668. <https://doi.org/10.3390/jcm12144668>
12. Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute Myocardial Infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136(20):1908–19. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798.
13. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J*. 7 June 2016; 37(22):1720–1722. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw024>
14. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018 Oct 7;39(38):3499–3507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy310.
15. Nicholls SJ, Kastelein JJP, Schwartz GG, et al. Varespladib and Cardiovascular Events in Patients With an Acute Coronary Syndrome. *JAMA*. 2014;311:252. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.282836>
16. O'Donoghue ML, Glaser R, Cavender MA, et al. Effect of Losmapimod on Cardiovascular Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *JAMA*. 2016;315:1591. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3609>
17. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of Darapladib on Major Coronary Events After an Acute Coronary Syndrome *JAMA*. 2014;312:1006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.11061>.
18. Durand H, Hayes P, Morrissey EC, et al. Medication adherence among patients with apparent

treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017;35(12):2346–57. DOI:10.1097/HJH.0000000000001502.

19. Brant LCC, Passaglia LG, Pinto-Filho MM. The Burden of Resistant Hypertension Across the World. *Current Hypertension Reports.* 2022;24:55–66 <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01173-w>

20. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *Journal of Hypertension.* 2017;5:369–375. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001160

21. Pekarskiy S, Baev A, Falkovskaya A, et al. Durable strong efficacy and favorable long-term renal safety of the anatomically optimized distal renal denervation according to the 3 year follow-up extension of the double-blind randomized controlled trial. *Heliyon.* 2022;8(1):e08747. PMID: 35146146; PMCID: PMC8819529

22. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention.* 2023; 18(15): 1227–1243. DOI:10.4244/EIJ-D-22-00723.

23. Engelsingaard CS, Pedersen KB, Riber LP, et al. The long-term efficacy of concomitant maze IV surgery in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018 Apr 13;19:20–26. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.03.009. eCollection 2018 Jun.

24. Mikhailov A, Kalyanasundaram A, Fedorov V. Comprehensive evaluation of electrophysiological and 3D structural features of human atrial myocardium with insights on atrial fibrillation maintenance mechanisms. *J Mol Cell Cardiol.* 2021 February; 151:56–71. DOI:10.1016/j.yjmcc.2020.10.012.

25. Cochet H, Dubois R, Yamashita S, et al. Relationship between fibrosis detected on late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance and re-entrant activity assessed with electrocardiographic imaging in human persistent atrial fibrillation. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018;4:17–29. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.07.019.

26. Verma A, Boersma L, Haines DE, et al. First-in-Human Experience and Acute Procedural Outcomes Using a Novel Pulsed Field Ablation System: The PULSED AF Pilot Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022 Jan; 15(1):e010168. DOI: 10.1161/CIRCEP.121.010168.

27. Ekanem E, Reddy VY, Schmidt B, et al. MANIFEST-PF Cooperative. Multi-national survey on the methods, efficacy, and safety on the post-approval clinical use of pulsed field ablation (MANIFEST-PF).

Europace. 2022 Sep 1;24(8):1256–1266. DOI: 10.1093/europace/eaac050.

28. Romanov A, Pokushalov E, Steinberg JS. Reply to the Editor-Ganglionic Plexus Ablation in Advanced Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016 Dec;13(12):e331. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.08.040.

29. Batalov RE, Khlynin MS, Rogovskaya YV, et al. Isolated Atrial Fibrillation, Inflammation and Efficacy of Radiofrequency Ablation: Preliminary Insights Based on a Single-Center Endomyocardial Biopsy Study. *J Clin Med.* 2023 Feb 4;12(4):1254. DOI: 10.3390/jcm12041254. PMID: 36835789; PMCID: PMC9967537.

30. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Sep;19(9):593–606. DOI: 10.1038/s41569-022-00679-9.

31. Naryzhnaya NV, Koshelskaya OA, Kologrivova IV, et al. Hypertrophy and Insulin Resistance of Epicardial Adipose Tissue Adipocytes: Association with the Coronary Artery Disease Severity. *Biomedicines.* 2021 Jan 11;9(1):64. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010064>

32. Naryzhnaya NV, Koshelskaya OA, Kologrivova IV, et al. Production of Reactive Oxygen Species by Epicardial Adipocytes Is Associated with an Increase in Postprandial Glycemia, Postprandial Insulin, and a Decrease in Serum Adiponectin in Patients with Severe Coronary Atherosclerosis. *Biomedicines.* 2022 Aug 22;10(8):2054. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10082054>

33. Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Mayr M, et al. Proteomics and lipidomics in atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction. *European Heart Journal.* 2023; 44(18):1594–1607. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad161>

Информация об авторах:

Попов Сергей Валентинович, д.м.н., академик РАН, профессор, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ;

Рябов Вячеслав Валерьевич, д.м.н., заместитель директора по научной и клинической работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Author information:

Popov Sergey V., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС;

Ryabov Vyacheslav V., MD, PhD, Assistant Director for Scientific and Clinical Work, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС.

