

Для цитирования: Селиверстов Р.Ю., Зарайский М.И., Гурчин А.Ф., Катаева Г.В., Тюрин Р.В., Нарышкин А.Г., Валерко В.Г. Возможности прогнозирования эволюции церебральных глиом на основе исследования уровней экспрессии микроРНК в плазме крови и слюне. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 55–65. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-55-65

For citation: Seliverstov R. Yu., Zarskii M. I., Gurchin A. F., Kataeva G. V., Tyurin R. V., Naryshkin A. G., Valerko V. G. Feasibility of predicting the evolution of cerebral gliomas based on study of microRNA expression levels in blood plasma and saliva. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 55–65. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-55-65

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭВОЛЮЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ГЛИОМ НА ОСНОВЕ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ микроРНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ И СЛЮНЕ

Р.Ю. Селиверстов^{1,3}, М.И. Зарайский^{2,3}, А.Ф. Гурчин¹, Г.В. Катаева⁴,
Р.В. Тюрин^{1,7}, А.Г. Нарышкин^{3,5,6}, В.Г. Валерко^{3,8}

ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 9¹

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: mzaraiski@yandex.ru ²

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41³

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия⁴

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 70⁴

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁵

Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3⁵

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской
академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия⁶

Россия, 194233, г. Санкт-Петербург, пр. М. Тореза, 44⁶

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия⁷

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9⁷

СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница», г. Санкт-Петербург, Россия⁸

Россия, 193312, г. Санкт-Петербург, пр. Солидарности, 4⁸

Аннотация

Комплексное лечение глиальных церебральных опухолей (ГЦО) – одна из наиболее сложных проблем нейроонкологии. Особое значение приобретает мониторинг заболевания, позволяющий оперативно оценивать эффекты лечения и прогнозировать течение опухолевого процесса. В последнее время в этом плане хорошо зарекомендовали себя методики, основанные на исследовании уровней экспрессии генов микроРНК в плазме крови. Известно, что объем опухолевой ткани коррелирует с повышенными уровнями экспрессии микроРНК-21 и -210. МикроРНК-15, -16, -34, -126 и -342 участвуют в регулировании пролиферативного потенциала опухоли, а микроРНК-128 – метаболической активности. **Целью исследования** была апробация расширенного протокола оценки экспрессии микроРНК-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342 в плазме крови и слюне больных ГЦО для прогнозирования эволюции опухоли. **Материал и методы.** Основную группу составили 24 больных супратенториальными ГЦО (8 мужчин и 16 женщин в возрасте 41–71 год, средний возраст – 56 лет). Группу контроля составили 30 волонтеров. Исследование экспрессии микроРНК проводили в плазме крови и слюне по полуколичественному протоколу StemLoop-RealTime с использованием флуоресцентно меченных проб, применяя в качестве референтного гена малую микроРНК U6. Статистическую обработку проводили с

использованием непараметрических методов. **Результаты.** Отсутствие стабилизации ГЦО и наиболее вероятная прогрессия опухоли с неблагоприятным прогнозом сопровождалась повышением экспрессии микроРНК-21 и -210, снижением ниже референта экспрессии микроРНК -128 и не менее четырех из микроРНК-15,-16,-34,-126 и -342. Стабилизация ГЦО с высокой вероятностью прогрессирования и необходимостью продолжения комплексного лечения сочеталась с повышением экспрессии либо микроРНК-21, либо микроРНК-210, снижением ниже референта не более трех из микроРНК-15, -16, -34, -126, -342, а также снижением экспрессии микроРНК-128. При стойкой стабилизации опухоли (с низкой вероятностью прогрессирования) отмечено снижение экспрессии микроРНК-21 и -210, а также не более одной из микроРНК-15, -16, -34, -126, -342 ниже референта при одновременном повышении экспрессии микроРНК-128. Таким образом, определение экспрессии микроРНК в плазме крови и слюне может стать одним из важных критериев оценки прогноза течения церебральных глиом, лежащих в основе персонализированного подхода к их лечению.

Ключевые слова: глиальные церебральные опухоли, микроРНК15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342, плазма крови, слюна, профилирование экспрессии, StemLoop-RealTime, мониторинг течения глиальных опухолей.

FEASIBILITY OF PREDICTING THE EVOLUTION OF CEREBRAL GLIOMAS BASED ON STUDY OF microRNA EXPRESSION LEVELS IN BLOOD PLASMA AND SALIVA

R.Yu. Seliverstov^{1,3}, M.I. Zاراiskii^{2,3}, A.F. Gurchin¹, G.V. Kataeva⁴,
R.V. Tyurin^{1,7}, A.G. Naryshkin^{3,5,6}, V.G. Valerko^{3,8}

N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia¹
9, Pavlova St., 197376, St. Petersburg, Russia¹

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia²
6–8, Lev Tolstoy St., 197022, St. Petersburg, Russia. E-mail: mzaraiski@yandex.ru²

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia³
41, Kirochnaya St., 195067, St. Petersburg, Russia³

A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russia, St.-Petersburg, Pesochny village, Russia⁴

70, Leningradskaya St., 197758, Pesochny village, St.-Petersburg, Russia⁴

V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Neurology and Psychiatry, St. Petersburg, Russia⁵
3, Bekhtereva St., 192019, St. Petersburg, Russia⁵

I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia⁶

44, M. Toreza pr., 194233, St. Petersburg, Russia⁶

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia⁷

7/9, Universitetskaya Emb., 199034, St. Petersburg, Russia⁷

Alexandrovskaya Hospital, St. Petersburg, Russia⁸

4, Solidarnosti pr., 193312, St. Petersburg, Russia⁸

Abstract

The management of cerebral glioma (CG) remains challenging. Recently, methods based on the study of the expression levels of miRNAs in blood plasma have proven to be promising. The volume of tumor tissue is known to correlate with increased expression levels of microRNA-21 and -210. MicroRNA-15, -16, -34, -126 and -342 are involved in the regulation of tumor proliferative potential, and microRNA-128 is involved in the regulation of metabolic activity. **The aim of the study** was to evaluate the extended protocol for assessing the expression of microRNA-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210, and -342 in the plasma and saliva of CG patients. **Material and Methods.** The study group consisted of 24 patients with supratentorial glioma (8 men and 16 women aged 41 to 71 years, mean age: 56 years). The control group consisted of 30 volunteers. MicroRNA expression was studied in plasma and saliva according to the StemLoop-RealTime protocol, using fluorescently labeled samples with small miRNA U6 as a reference gene. Statistical analysis was carried out using nonparametric methods. **Results.** The lack of CG stabilization and the most probable progression of the tumor with a poor prognosis was related to an increase in microRNA-21 and -210 expression levels and decrease in microRNA-128 expression and at least four of microRNA 15, -16, -34, -126, and -342. Stabilization of CG with a high probability of progression was associated with an increase in microRNA-21 or microRNA-210 expression levels, decrease in no more than three of microRNA-15, -16, -34, -126, -342 expression levels as well as decrease in microRNA-128 expression. Stabilization of the tumor with a low probability of

progression was associated with a decrease in the expression of microRNA-21 and -210 and in no more than one of miRNA-15, -16, -34, -126, -342 below the reference level, with a simultaneous increase in miRNA-128 expression. **Conclusion.** The determination of microRNA expression in blood plasma and saliva can be one of the important criteria for assessing the prognosis of CG.

Key words: cerebral glioma, microRNA-16, -21, -34, -126, -128, -210, -342, blood plasma, saliva, expression profiling, StemLoop-RealTime, diagnostic significance, monitoring of the disease.

Введение

В комплексном лечении глиальных церебральных опухолей (ГЦО) особое значение приобретает мониторинг эволюционирования опухоли, способный своевременно верифицировать активизацию опухолевого роста, анапластическую перестройку и прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Наряду с известными высокоинформативными способами диагностики и контроля прогрессирования ГЦО с помощью методов нейровизуализации и ПЭТ [1, 2], в последнее время хорошо зарекомендовали себя методики, основанные на исследовании уровней экспрессии различных генов микроРНК в плазме крови [3, 4], позволяющие диагностировать эволюционирование патологического процесса [5, 6] и оценить эффективность специфической терапии [7].

Авторы большинства работ изучают регуляторный вклад конкретной микроРНК в развитие ГЦО. Так, было показано, что для анапластических глиом характерно повышение экспрессии микроРНК-21, отражающее напряженность антиапоптотических и проинвазивных процессов в опухоли [8, 9]. МикроРНК-128 активизирует ряд генов, отвечающих за механизмы подавления опухолевого роста, ингибирования ангиогенеза глиальной ткани, самообновления и пролиферации глиальных клеток [10, 11]. МикроРНК-15, участвуя в процессах супрессии глиом, ингибирует клеточную пролиферацию, инвазию и индуцирует апоптоз [12, 13]. Повышение экспрессии микроРНК-16 способствует подавлению инвазии при ГЦО [14]. МикроРНК-210 участвует в ингибировании апоптоза, высокие уровни ее экспрессии связаны с плохим прогнозом ГЦО [15, 16]. МикроРНК-126 негативно воздействует на пролиферацию и инвазию опухолевых клеток [17]. Гиперэкспрессия микроРНК-34 приводит к подавлению роста опухолевых клеток и снижает их инвазию [18], а экспрессия микроРНК-342 снижает пролиферативную активность опухоли [19].

Между тем, каждая из микроРНК контролирует активность до 3000 различных генов, включая и другие микроРНК, что создает трудности в интерпретации их клинической значимости [20]. Как нами было показано ранее, использование всего трех микроРНК существенно повышает клиническую информативность молекулярно-генетического исследования, позволяя эффективно и неинвазивно проводить комплексную оценку состояния патологического процесса при ГЦО [21]. Учитывая ранее полученные результаты, в данной

работе мы предлагаем взаимодополняющий подход в оценке уровней взаимной экспрессии расширенной панели микроРНК (микроРНК -15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342) с учетом их взаимной активности. Новизна работы связана как с комплексностью анализируемых параметров экспрессии микроРНК, так и с их интерполяцией на гистотип опухоли, а также нейровизуализационные признаки ее эволюционирования. Это позволяет целенаправленно учитывать сочетанную активность молекулярно-генетических регуляторов апоптоза, пролиферации и инвазивности опухолевых клеток и обеспечивает высокую прогностическую значимость получаемых результатов.

Цель исследования – проверка прогностической значимости предложенной панели комбинированной оценки экспрессии микроРНК-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342 в плазме крови и слюне больных ГЦО с использованием нейровизуализационных данных, включая ПЭТ (индекс накопления метионина) в качестве тест-системы для прогнозирования эволюции опухоли.

Материал и методы

Исследование проводили на базе нейрохирургического отделения ИМЧ РАН, общая группа составила 54 человека. Основную группу составили 24 больных супратенториальными злокачественными ГЦО (8 мужчин и 16 женщин в возрасте 41–71 год, средний возраст – 56 лет). При обращении все они были в ясном сознании, состояние по шкале функциональной активности Карновского соответствовало $70 \pm 8,95$ балла, а по шкале MMSE – $26 \pm 3,97$ балла. В нейрохирургическом отделении ИМЧ РАН пациентам выполнена краниотомия с субтотальным (75–95 %) удалением опухоли. Полноту удаления опухоли в раннем послеоперационном периоде определяли с помощью МРТ с контрастным усилением.

Оценка данных гистологии и иммуногистохимии проведена по рекомендациям редакции классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2021), при этом использовались референтные значения из базы данных центра патоморфологических, иммуногистохимических и лучевых методов исследования онкологических заболеваний РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург, РФ [22, 23]. Учитывали следующие параметры: гистотип опухоли, степень злокачественности (Grade I–IV и ICD-O code), индекс пролиферативной активности (ИПА) по экспрессии антител к ДНК-связывающему ядер-

ному белку Ki67 в опухолевых клетках: низкий ИПА (в 1–5 % ядер опухолевых клеток), средний (в 5–10 % ядер опухолевых клеток) и высокий (в 10–15 % и выше ядер опухолевых клеток). Гистотипически ГЦО распределились следующим образом: астроцитома – grade III (n=15), олигодендроглиома grade III (n=3), глиобластома grade IV (n=6).

Через 2–4 нед после операции все пациенты клинически были в компенсированном состоянии, по шкале Карновского $80 \pm 7,75$ балла. Дистанционную лучевую терапию (ЛТ) проводили на базе онкологической клиники МИБС г. Санкт-Петербурга, РФ, в режиме стандартного фракционирования суммарной дозой 55–60 Гр с последующей цикловой монокимиотерапией темозоломидом для опухолей Grade III–IV. Одновременное химиолучевое лечение применяли у пациентов с ГЦО Grade IV. Для уточнения референтов экспрессии микроРНК создана группа контроля (n=30), представленная пациентами с заболеваниями, не связанными с ГЦО (17 женщин и 13 мужчин, средний возраст – 50,2 года). Проведение исследования одобрено комитетом по этике ИМЧ РАН.

Оценку экспрессии микроРНК-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342 для пациентов основной и контрольной групп проводили с использованием плазмы крови и слюны по полуколичественному

протоколу StemLoop-RealTime с использованием флуоресцентно меченных проб. В качестве референтного гена использовались показатели экспрессии малой микроРНК U6. Нуклеотидные последовательности праймеров для обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции [24], а также проб приведены в табл. 1 и 2. Относительный уровень экспрессии микроРНК рассчитывался по протоколу $2^{-\Delta\Delta Ct}$, где $-\Delta\Delta Ct$ – разница между расчетными уровнями выхода на плато амплификационных кривых исследуемой микроРНК и геном сравнения U6, полученный результат выражался в условных единицах уровня экспрессии микроРНК [25]. Числовые данные в таблицах представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение значений уровня экспрессии микроРНК в условных единицах. Также рассчитывались медиана и верхний и нижний квартили.

Статистический анализ проводился в два этапа. Для оценки статистической значимости разницы межгрупповых различий использовался непараметрический тест Манна–Уитни с коррекцией на множественность сравнений Бонферрони и тест Краскела–Уоллеса. На втором этапе, перед проведением линейного дискриминантного анализа (ЛДА), с целью приведения вида распределения к

Таблица 1/Table 1

Последовательности праймеров для обратной транскрипции
The sequence of primers for reverse transcription

микроРНК/microRNA	Последовательности праймеров/The sequence of primers
15	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACCACAAA
16	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACCGCCAA
21	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTCAACA
34	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACACAACC
126	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACCGCGTA
128	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACAAAGAG
210	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTCAGCC
342	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACACGGGT
U6	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACAAAAAATAT

Таблица 2/Table 2

Последовательности праймеров и проб для ПЦР
The sequence of primers and probes for PCR

микроРНК/ microRNA	Последовательности праймеров/ The sequence of primers	Последовательности проб/ The sequence of probes
15	GACGCCTAGCAGCACATA	FAM-TTCGCACTGGATACGACCACAAA-RTQ1
16	CCGGAGTAGCAGCACGTAAAT	FAM-TTCGCACTGGATACGACCGCCAA-RTQ1
21	GCCCCGTAGCTTATCAGAC	FAM-TTCGCATGGATACGACTCAACA-RTQ1
34	TGGAGTTGGCAGTGTCTTAG	FAM-TTCGCACTGGATACGACACAACC-RTQ1
126	CGCGCCCATTTACTTTTG	FAM-TTCGCACTGGATACGACCGCGTA-RTQ1
128	CAGATCGTCACAGTGAACC	FAM-TTCGCACTGGATACGAAAAGAG-RTQ1
210	CAGAGTGCTGTGCGTGTGA	FAM-TTCGCACTGGATACGATCAGCC-RTQ1
342	GCCCGCTCTCACAGAAATCGCA	FAM-TTCGCACTGGATACGAACCGAT-RTQ1
U6	GCAAGGATGACACGCAAT	FAM-GACAAAAAATATGGAACGCTTCACGA-RTQ1
Общий обратный/Common reverse		GTGCAGGGTCCGAGGTAT

нормальному переменные были логарифмированы. Использовался стандартный метод ЛДА, учитывающий все переменные, и для выбора наилучших, в смысле вклада в дискриминацию, переменных – пошаговый метод с включением переменных. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между средними значениями сравниваемых переменных отвергалась при $p < 0,05$ [26].

Результаты и обсуждение

Валидизацию расширенной панели оценки уровней экспрессии микроРНК проводили путем сравнения результатов обследования крови и слюны (с целью достижения максимальной достоверности результатов) в контрольной и основной группах пациентов (табл. 3).

Результаты динамики экспрессии микроРНК в основной группе до и после хирургического удале-

ния опухоли (на сроках не менее 2 нед) представлены на рис. 1, 2. До операции уровни микроРНК-21 и -210, ассоциированные с активацией опухолевого процесса, превосходили, а уровни микроРНК-15, -16, -34, -126, -128 и -342, отрицательно влияющие на пролиферацию опухолевых клеток, были статистически ниже контрольных значений ($p < 0,01$).

Пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы, по 8 человек в каждой, на основе следующих критериев: результаты иммуногистохимического исследования ткани удаленной во время операции опухоли – индекс пролиферативной активности (ИПА) и клинко-нейровизуализационные данные МРТ с контрастным усилением и ПЭТ с ^{11}C -метионином через 4 мес после операции. В подгруппе 1 объединены пациенты со стойкой стабилизацией ГЦО (низкая вероятность прогрессирования глиомы): отсутствие повышения метаболической

Таблица 3/Table 3

Значимость различий уровней экспрессии микроРНК в общей группе пациентов и группе сравнения

MicroRNA expression levels in the study and control groups

микроРНК/ microRNA	Группы/Groups		Тест Манна–Уитни/ Mann–Whitney p-value
	Контроль/Control(n=30) Mean $\pm$ SD, Median (Q1-Q3)	Пациенты/Patients(n=24) Mean $\pm$ SD, Median (Q1-Q3)	
microRNA-15к	3,8 $\pm$ 1,8 3,3 (2,23–5,1)	2,4 $\pm$ 1,1 2,7 (1,5–3,5)	=0,008
microRNA-15с	2,4 $\pm$ 1,2 2,0 (1,4–3,1)	0,7 $\pm$ 0,3 0,6 (0,5–0,9)	<0,001
microRNA-16к	7314,7 $\pm$ 1402,1 7117,2 (6213,2–8111,5)	3500,0 $\pm$ 1264,9 3611,6 (2542,2–4561,7)	<0,001
microRNA-16с	3458,6 $\pm$ 945,4 3445,7 (2561,1–4129,2)	1320,9 $\pm$ 503,5 1345,1 (1124,3–503,5)	<0,001
microRNA-21к	166,1 $\pm$ 98,1 128,2 (88,0–255,2)	611,0 $\pm$ 180,9 597,0 (444,5–722,1)	<0,001
microRNA-21с	23,5 $\pm$ 7,3 22,7 (18,0–28,9)	118,4 $\pm$ 113,7 79,9 (61,0–113,0)	<0,001
microRNA-34к	8,6 $\pm$ 1,3 8,4 (7,6–9,1)	4,4 $\pm$ 1,8 4,0 (3,2–5,8)	<0,001
microRNA-34с	4,3 $\pm$ 1,1 4,3 (3,6–5,1)	0,8 $\pm$ 0,5 0,7 (0,4–1,1)	<0,001
microRNA-126к	3,1 $\pm$ 1,6 2,9 (2,0–3,7)	0,4 $\pm$ 0,2 0,5 (0,3–0,7)	<0,001
microRNA-126с	1,9 $\pm$ 1,0 1,8 (1,3–2,2)	0,5 $\pm$ 0,3 0,5 (88,0–263,8)	<0,001
microRNA-128к	5085,5 $\pm$ 1110,1 4809,1 (4304,3–5677,1)	1828,9 $\pm$ 737,7 1803,2 (1112,4–2611,7)	<0,001
microRNA-128с	283,4 $\pm$ 108,1 276,1 (206,1–398,2)	72,8 $\pm$ 17,6 74,4 (60,7–89,7)	<0,001
microRNA-210к	37,7 $\pm$ 13,2 38,0 (29,9–45,6)	89,8 $\pm$ 32,6 87,0 (73,2–97,7)	<0,001
microRNA-210с	12,6 $\pm$ 5,2 12,8 (8,5–17,2)	48,6 $\pm$ 29,0 41,1 (28,7–67,2)	<0,001
microRNA-342к	34,8 $\pm$ 10,6 33,5 (26,2–42,3)	11,1 $\pm$ 3,5 10,2 (9,3–12,1)	<0,001
microRNA-342с	12,7 $\pm$ 9,4 7,4 (6,2–16,4)	3,7 $\pm$ 1,6 3,5 (2,6–4,2)	<0,001

Примечание: к – уровень экспрессии микроРНК в плазме крови; с – уровень экспрессии микроРНК в слюне.

Notes: к – level of microRNA expression in blood plasma; с – level of microRNA expression in saliva.

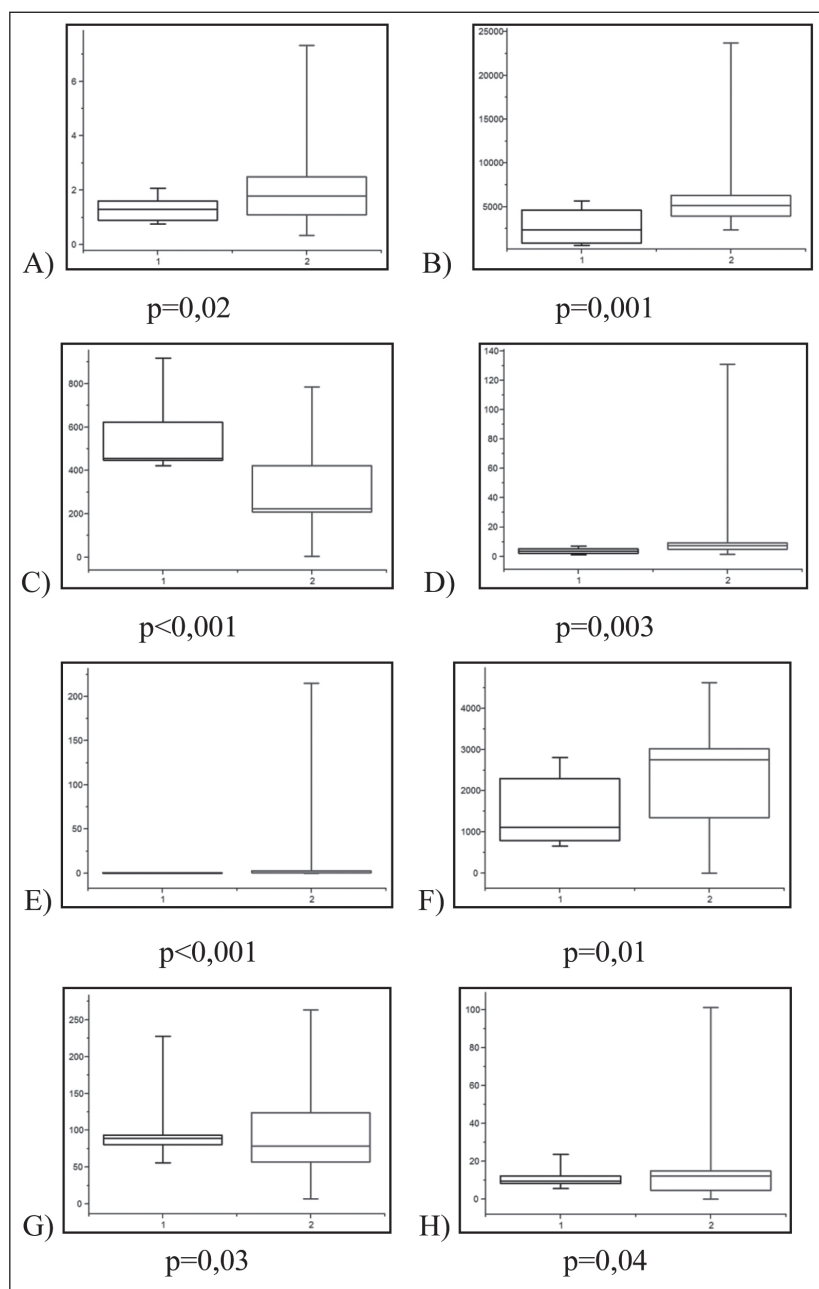


Рис. 1. Уровни экспрессии микроРНК в плазме до (1) и после (2) оперативного удаления опухоли (на момент проведения нейровизуализационного исследования):

A) микроРНК-15; B) микроРНК-16;
C) микроРНК-21; D) микроРНК-34;
E) микроРНК-126; F) микроРНК-128;
G) микроРНК-210; H) микроРНК-342

Fig. 1. microRNA expression levels in plasma before (1) and after (2) surgical removal of the tumor: A) microRNA-15;

B) microRNA-16; C) microRNA-21;
D) microRNA-34; E) microRNA-126;
F) microRNA-128; G) microRNA-210;
H) microRNA-342

активности по ПЭТ и признаков опухолевой ткани при нейровизуализации, низкий ИПА. В подгруппу 2 включены пациенты с относительной стабилизацией ГЦО (высокая вероятность прогрессирования глиомы): не менее 25 % уменьшение объема опухоли и/или снижение ее метаболической активности, средний ИПА. В подгруппу 3 включались пациенты с отсутствием стабилизации ГЦО (прогрессирование глиомы с неблагоприятным прогнозом и необходимостью дополнительного лечения): более чем 10 % увеличение размеров опухоли и/или увеличение ее метаболической активности, высокий ИПА. Для формирования значимых молекулярно-диагностических критериев течения заболевания (отбора наиболее информативных статистических переменных для дифференцировки больных по

выделенным подгруппам) проводился стандартный линейно-дискриминантный анализ (ЛДА) с априорной равной вероятностью принадлежности к подгруппам. Такой анализ проводился для двух наборов данных в зависимости от анализируемого материала – характеризующих уровни экспрессии микроРНК отдельно в крови и слюне. Далее методом пошагового включения по всему набору переменных (числовые значения уровней экспрессии микроРНК в условных единицах) отбирали те из них, которые дают наиболее высокий процент правильной классификации по подгруппам. Отбор наиболее информативных переменных по комбинированным данным (как по крови, так и по слюне) методом пошагового включения переменных определил набор из 7 переменных: уровни экспрессии микроРНК

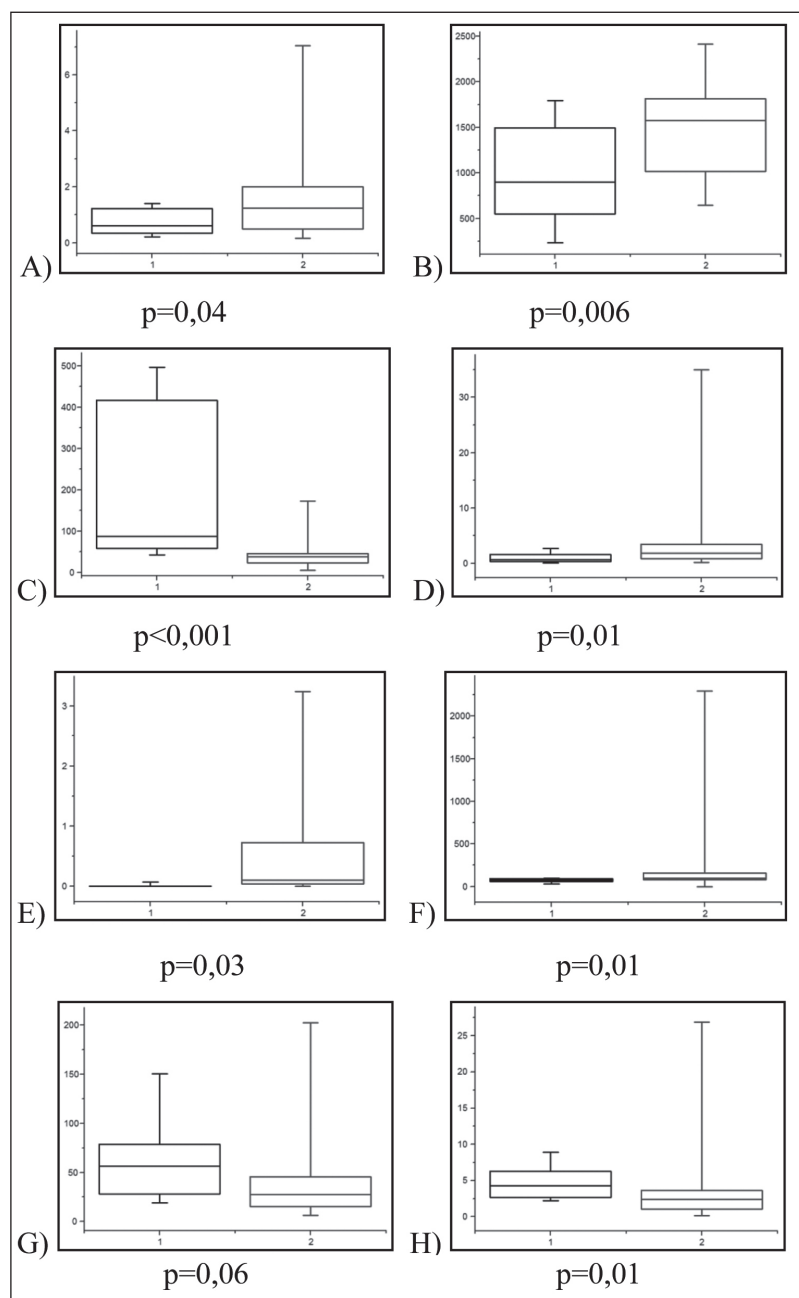


Рис. 2. Экспрессия микроРНК в слюне до (1) и после (2) оперативного удаления опухоли (на момент проведения нейровизуализационного исследования):

A) микроРНК-15; B) микроРНК-16; C) микроРНК-21; D) микроРНК-34; E) микроРНК-126; F) микроРНК-128; G) микроРНК-210; H) микроРНК-342

Fig. 2. microRNA expression in saliva before (1) and after (2) surgical removal of the tumor: A) microRNA-15; B) microRNA-16; C) microRNA-21; D) microRNA-34; E) microRNA-126; F) microRNA-128; G) microRNA-210; H) microRNA-342

-16, -21, -34, -128, -210 (в крови) и микроРНК -342 и -15 (в слюне). В этом случае правильность классификации по подгруппам была равна 95,9 %. Данные экспрессии микроРНК в этих подгруппах представлены в табл. 4. В табл. 5 сформулированы и сгруппированы модели распределения экспрессии микроРНК по подгруппам в качестве возможных критериев течения заболевания.

Таким образом, если уровни экспрессии генов микроРНК-21 и -210 (ассоциированные с ангиопототическими и проинвазивными процессами опухоли, определяющими ее инвазивную активность) были выше референтных значений, отмечалось прогрессирование ГЦО с неблагоприятным прогнозом; в случаях повышения экспрессии лишь одной из микроРНК-21 или -210 констатирована

стабилизация опухоли с высокой вероятностью прогрессии; при экспрессии микроРНК -21 и -210, равной или меньше референтного значения, отмечали стойкую стабилизацию, с отсутствием прогрессии на протяжении не менее 4 мес наблюдения. Это подтверждалось отсутствием МР-паттернов продолженного роста и роста индекса накопления ¹¹C-метионина при ПЭТ. При исследовании уровней экспрессии генов микроРНК-15,-16,-34,-126,-342 (оценка пролиферативной активности опухоли) было показано следующее: если уровни экспрессии не более четырех из них были ниже референтных значений, то это соответствовало прогрессированию ГЦО с неблагоприятным прогнозом; при уровнях экспрессии не более трех из них ниже референтных значений регистрировали

Таблица 4/Table 4

Сравнение показателей экспрессии микроРНК в группах пациентов с ГЦО (УЕ)
Comparison of miRNA expression levels in groups of patients with CG (UE)

микроРНК/ microRNA	Группа 1/Group 1 (n=8) Mean $\pm$ SD, Median, Q1-Q3	Группа 2/Group 2 (n=8) Mean $\pm$ SD, Median, Q1-Q3	Группа 3/Group 3 (n=8) Mean $\pm$ SD, Median, Q1-Q3	Тест Краскелла–Уоллеса/ Kruskal–Wallis ANOVA by Ranks, p-value
microRNA-15к	1,53 $\pm$ 0,67 1,70 (0,80–2,10)	1,33 $\pm$ 0,38 1,5 (0,9–1,6)	1,09 $\pm$ 0,35 0,9 (0,9–1,3)	p=0,55
microRNA-15с	0,80 $\pm$ 0,50 0,8 (0,3–1,3)	0,90 $\pm$ 0,56 1,0 (0,3–1,4)	0,64 $\pm$ 0,45 0,5 (0,5–0,6)	p=0,90
microRNA-16к	5263,03 $\pm$ 365,17 5134,0 (4979,9–5675,2)	1507,10 $\pm$ 948,23 1298,7 (680,4–2542,2)	1895,52 $\pm$ 1269,77 2301,2 (680,4–2347,0)	p=0,05
microRNA-16с	1717,47 $\pm$ 129,60 1788,0 (1567,9–1796,5)	670,23 $\pm$ 197,23 570,6 (542,7–897,4)	683,90 $\pm$ 409,73 570,6 (456,7–897,6)	p=0,06
microRNA-21к	433,50 $\pm$ 11,82 435,0 (421,0–444,5)	464,10 $\pm$ 12,52 463,3 (452,0–477,0)	645,66 $\pm$ 199,52 671,0 (456,0–722,1)	p=0,05
microRNA-21с	51,97 $\pm$ 9,24 57,0 (41,3–57,6)	293,30 $\pm$ 203,11 398,0 (59,2–422,7)	259,22 $\pm$ 199,52 216,70 (87,5–422,7)	p=0,05
microRNA-34к	5,91 $\pm$ 1,27 5,8 (4,7–7,2)	3,50 $\pm$ 1,81 3,7 (1,6–5,2)	2,85 $\pm$ 1,30 3,2 (1,8–3,7)	p=0,08
microRNA-34с	1,00 $\pm$ 0,75 0,9 (0,3–1,8)	1,20 $\pm$ 1,35 0,8 (0,1–2,7)	0,90 $\pm$ 1,02 0,5 (0,4–0,7)	p=0,62
microRNA-126к	0,30 $\pm$ 0,20 0,3 (0,1–0,5)	0,12 $\pm$ 0,08 0,2 (0,05–0,2)	0,09 $\pm$ 0,02 0,1 (0,1–0,1)	p=0,11
microRNA-126с	0,07 $\pm$ 0,00 0,07 (0,07–0,07)	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	p=1,00
microRNA-128к	2701,07 $\pm$ 102,20 2679,0 (2611,7–2812,5)	963,07 $\pm$ 162,32 986,5 (790,3–1112,4)	917,50 $\pm$ 303,68 790,3 (675,3–1122,4)	p=0,05
microRNA-128с	92,80 $\pm$ 4,06 91,3 (89,7–97,4)	75,07 $\pm$ 20,95 65,4 (60,7–99,1)	58,12 $\pm$ 18,71 60,7 (45,9–75,4)	p=0,08
microRNA-210к	69,57 $\pm$ 13,16 76,3 (54,4–78,0)	94,57 $\pm$ 6,50 94,3 (88,2–101,2)	118,08 $\pm$ 64,86 89,5 (89,1–89,5)	p=0,04
microRNA-210с	24,63 $\pm$ 5,16 27,1 (27,1–28,1)	64,53 $\pm$ 25,94 77,1 (34,7–81,8)	79,14 $\pm$ 46,62 77,1 (56,5–79,2)	p=0,06
microRNA-342к	16,90 $\pm$ 6,03 15,2 (11,9–23,6)	8,03 $\pm$ 2,25 8,2 (5,7–10,2)	9,08 $\pm$ 2,10 8,45 (7,75–10,4)	p=0,11
microRNA-342с	5,83 $\pm$ 2,72 4,9 (3,7–8,9)	3,60 $\pm$ 2,34 2,3 (2,2–6,3)	4,68 $\pm$ 2,18 4,6 (2,8–6,6)	p=0,10

Примечание: к – уровень экспрессии микроРНК в плазме крови; с – уровень экспрессии микроРНК в слюне.

Notes: к – level of microRNA expression in blood plasma; с – level of expression of microRNA in saliva.

стабилизацию с высокой вероятностью прогрессирования. В случаях, если не более одной микроРНК-15; -16; -34; -126; -342 имела уровень экспрессии ниже референтного значения, верифицировали стойкую стабилизацию опухоли с низкой вероятностью прогрессирования. Если уровень экспрессии микроРНК-128 (оценка метаболической активности опухоли) в слюне и плазме крови больных ГЦО был ниже референтного значения, регистрировали прогрессирование ГЦО с неблагоприятным прогнозом; если он был равен или был ниже референтного значения, то подтверждали стабилизацию опухоли с высокой вероятностью прогрессирования, а в случаях, если этот уровень был в норме или выше, то при нормальном уровне экспрессии микроРНК -21 и -210 также отмечали стойкую стабилизацию опухолевого процесса

Заключение

Комплексный подход в оценке уровней экспрессии расширенной панели микроРНК (микроРНК -15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342) позволяет учитывать их взаимную активность в молекулярно-генетических процессах, определяющих потенциал анапластической перестройки опухоли (регуляция процессов апоптоза, миграционной, пролиферативной и инвазивной активности опухолевых клеток). В результате изучения спектров девиации данных микроРНК на фоне комбинированного лечения ГЦО определены пороговые значения их экспрессии, соответствующие клинически значимым вариантам течения заболевания, подтверждаемые стандартными высокоинформативными диагностическими критериями течения ГЦО (иммуногистохимическое исследование ткани

Таблица 5/Table 5

Молекулярные критерии прогнозирования течения заболевания по экспрессии исследуемых микроРНК

Molecular criteria for predicting the course of the disease based on the expression of the studied microRNAs

МикроРНК/ Micro RNA	Прогрессия, прогноз неблагоприятный/ Progression, poor prognosis	Стабилизация (относительная) с высокой вероятностью прогрессии/ Stabilization (relative) with a high probability of progression	Стойкая стабилизация с низкой вероятностью прогрессии/ Stable stabilization with a low probability of progression
Инвазивность опухоли/ Invasiveness of the tumor			
-21 -210	Обе микроРНК выше референта и в крови и в слюне, либо обе микроРНК повышены только в одном (любом) клиническом материале/ Both miRNAs are higher than the reference level in blood and saliva, or both miRNAs are elevated in only one (any) sample	Не менее одной микроРНК, повышенной в любом клиническом материале (в крови или в слюне)/ At least one miRNA is elevated in blood or saliva	Обе микроРНК имеют нормальный уровень или ниже референта и в крови и в слюне/ Both miRNAs have a normal level or below the reference level in blood and saliva
Пролиферативная способность/ Proliferative ability			
-15 -16 -34 -126 -342	Не менее четырех микроРНК ниже референта в любом клиническом материале/ At least four miRNAs below the reference in blood and saliva	Не более трех микроРНК ниже референта в любом клиническом материале/ Not more than three miRNAs below the reference in blood and saliva	Не более одной микроРНК ниже референта в любом клиническом материале/ Not more than one miRNA below the reference in blood and saliva
Метаболическая активность/ Metabolic activity			
-128	Выше референта в любом клиническом материале/ Above the reference in blood and saliva	В норме или ниже референта во всех клинических материалах/ Normal or below the reference level in blood and saliva	Клинически не значима при нормальной экспрессии микроРНК-21 и -210/ Clinically insignificant with normal expression of microRNA-21 and -210

опухоли, данные нейровизуализации, ПЭТ с ¹¹C-метионином). Данный подход позволяет выделить группу пациентов с прогностически высокоэффективными и низкоэффективными возможными результатами комплексного лечения церебральных глиом. Для достижения максимальной надежности и достоверности трактовки результатов испытываемых микроРНК

определение их экспрессии в крови и/или слюне дополняет друг друга. В результате определение экспрессии микроРНК в плазме крови и слюне может стать значимым критерием оценки течения церебральных глиом, что позволяет на любом этапе курации пациентов оценивать в динамике предиктивность прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Preusser M., de Ribaupierre S., Wöhrer A., Erridge S.C., Hegi M., Weller M., Stupp R. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol.* 2011; 70(1): 9–21. doi: 10.1002/ana.22425.
2. Коновалов А.Н., Потанов А.А., Лошаков В.А., Олюшин В.Е., Улитин А.Ю., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Шишкина Л.В., Голанов А.В., Танышин С.В., Ураков С.В., Кобыakov Г.Л. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2006; 2: 3–11. [Konovalov A.N., Potanov A.A., Loshakov V.A., Olyushin V.E., Ulitin A.Yu., Kornienko V.N., Pronin I.N., Shishkina L.V., Golanov A.V., Tanyashin S.V., Urakov S.V., Kobyakov G.L. Standards, recommendations and options in the treatment of brain tumors in adults. *Problems of Neurosurgery.* 2006; 2: 3–11. (in Russian)].
3. Karsy M., Arslan E., Moy F. Current Progress on Understanding MicroRNAs in Glioblastoma Multiforme. *Genes Cancer.* 2012; 3(1): 3–15. doi: 10.1177/1947601912448068.
4. Kuznetsov V.A., Tang Z., Ivshina A.V. Identification of common oncogenic and early developmental pathways in the ovarian carcinomas controlling by distinct prognostically significant microRNA subsets. *BMC Genomics.* 2017; 18(Suppl 6): 692. doi: 10.1186/s12864-017-4027-5.
5. Barciszewska A.M. MicroRNAs as efficient biomarkers in high-grade gliomas. *Folia Neuropathol.* 2016; 54(4): 369–74. doi: 10.5114/fn.2016.64812.
6. Visani M., de Biase D., Marucci G., Cerasoli S., Nigrisoli E., Bacchi Reggiani M.L., Albani F., Baruzzi A., Pession A.; PERNO study

- group. Expression of 19 microRNAs in glioblastoma and comparison with other brain neoplasia of grades I–III. *Mol Oncol.* 2014; 8(2): 417–30. doi: 10.1016/j.molonc.2013.12.010. Erratum in: *Mol Oncol.* 2015; 9(1): 334. Erratum in: *Mol Oncol.* 2015; 9(1): 334.
7. Zhang K., Zhou X., Han L., Chen L., Shi Z., Yang M., Ren Y., Yang J., Frank T.S., Zhang C., Zhang J., Pu P., Zhang J., Jiang T., Wagner E.J., Li M., Kang C. MicroRNA-566 activates EGFR signaling and its inhibition sensitizes glioblastoma cells to nimotuzumab. *Mol Cancer.* 2014; 13: 63. doi: 10.1186/1476-4598-13-6.
8. Xu L.F., Wu Z.P., Chen Y., Zhu Q.S., Hamidi S., Navab R. MicroRNA-21 (miR-21) regulates cellular proliferation, invasion, migration, and apoptosis by targeting PTEN, RECK and Bcl-2 in lung squamous carcinoma, Gejiu City, China. *PLoS One.* 2014; 9(8). doi: 10.1371/journal.pone.0103698.
9. Zhou X., Ren Y., Moore L., Mei M., You Y., Xu P., Wang B., Wang G., Jia Z., Pu P., Zhang W., Kang C. Downregulation of miR-21 inhibits EGFR pathway and suppresses the growth of human glioblastoma cells independent of PTEN status. *Lab Invest.* 2010; 90(2): 144–55. doi: 10.1038/labinvest.2009.126.
10. Adlakha Y.K., Saini N. MicroRNA-128 downregulates Bax and induces apoptosis in human embryonic kidney cells. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68(8): 1415–28. doi: 10.1007/s00018-010-0528-y.
11. Cui J.G., Zhao Y., Sethi P., Li Y.Y., Mahta A., Culicchia F., Lukiw W.J. Micro-RNA-128 (miRNA-128) down-regulation in glioblastoma targets ARP5 (ANGPTL6), Bmi-1 and E2F-3a, key regulators of brain cell proliferation. *J Neurooncol.* 2010; 98(3): 297–304. doi: 10.1007/s11060-009-0077-0.

12. Sun G., Shi L., Yan S., Wan Z., Jiang N., Fu L., Li M., Guo J. MiR-15b targets cyclin D1 to regulate proliferation and apoptosis in glioma cells. *Biomed Res Int*. 2014; doi: 10.1155/2014/687826.
13. Chen L.P., Zhang N.N., Ren X.Q., He J., Li Y. miR-103/miR-195/miR-15b Regulate SALL4 and Inhibit Proliferation and Migration in Glioma. *Molecules*. 2018; 23(11): 2938. doi: 10.3390/molecules23112938.
14. Yang T., Lu X., Wu T., Ding D., Zhao Z., Chen G., Xie X., Li B., Wei Y., Guo L., Zhang Y., Huang Y., Zhou Y., Du Z. MicroRNA-16 inhibits glioma cell growth and invasion through suppression of BCL2 and the nuclear factor- κ B/MMP9 signaling pathway. *Cancer Sci*. 2014; 105(3): 265–71. doi: 10.1111/cas.12351.
15. Lai N.S., Wu D.G., Fang X.G., Lin Y.C., Chen S.S., Li Z.B., Xu S.S. Serum microRNA-210 as a potential noninvasive biomarker for the diagnosis and prognosis of glioma. *Br J Cancer*. 2015; 112(7): 1241–6. doi: 10.1038/bjc.2015.91.
16. Wang Z., Yin B., Wang B., Ma Z., Liu W., Lv G. MicroRNA-210 promotes proliferation and invasion of peripheral nerve sheath tumor cells targeting EFNA3. *Oncol Res*. 2013; 21(3): 145–54. doi: 10.3727/096504013X13841340689573.
17. Liu B., Peng X.C., Zheng X.L., Wang J., Qin Y.W. MiR-126 restoration down-regulate VEGF and inhibit the growth of lung cancer cell lines in vitro and in vivo. *Lung Cancer*. 2009; 66(2): 169–75. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.01.010.
18. Yamakuchi M., Ferlito M., Lowenstein C.J. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(36): 13421–6. doi: 10.1073/pnas.0801613105.
19. Lu X., Wang H., Su Z., Cai L., Li W. MicroRNA-342 inhibits the progression of glioma by directly targeting PAK4. *Oncol Rep*. 2017; 38(2): 1240–50. doi: 10.3892/or.2017.5783.
20. Peng Y., Croce C.M. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2016; 1. doi: 10.1038/sigtrans.2015.4.
21. Селиверстов Р.Ю., Зарайский М.И., Катаева Г.В., Гурчин А.Ф. Способ прогнозирования эволюции церебральных глиом. Патент РФ № 2740194, бюллетень № 2. Опыл. 12.01.2021. [*Seliverstov R. Yu., Zarskiy M.I., Kataeva G.V., Gurchin A.F.* A method for predicting the evolution of cerebral gliomas. Patent RF No. 2740194. Bulletin No. 2. Publ. 01/12/2021. (in Russian)].
22. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Классификация опухолей центральной нервной системы ВОЗ (2016). Практическая онкология. 2017; 18(1): 103–11. [*Matsko D.E., Matsko M.V., Imyanitov E.N.* WHO classification of tumors of the central nervous system (2016). *Practical Oncology*. 2017; 18(1): 103–11. (in Russian)].
23. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021; 23(8): 1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
24. Селиверстов Р.Ю., Зарайский М.И., Тюрин Р.В., Нарышкин А.Г., Валерко В.Г., Семглазов В.В., Takahachi C. МикроРНК в мониторинге эволюции глиальных церебральных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(3): 47–53. [*Seliverstov R. Yu., Zarskiy M.I., Tyurin R.V., Naryshkin A.G., Valerko V.G., Semiglazov V.V., Takahachi C.* MicroRNA in monitoring of the evolution of glial cerebral tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(3): 47–53. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-47-53.
25. Rao X., Huang X., Zhou Z., Lin X. An improvement of the 2⁻(delta delta CT) method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. *Biostat Bioinform Biomath*. 2013; 3(3): 71–85.
26. Бююль А., Цефел П. SPSS: искусство обработки информации, Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. М., 2005. 608 с. [*Buyul A., Zefel P.* SPSS: The Art of Information Processing, Analysis of Statistical Data and Recovery of Hidden Patterns. Moscow, 2005. 608 p. (in Russian)].

Поступила/Received 03.07.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 03.11.2022

Принята к публикации/Accepted 05.12.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Селиверстов Роман Юрьевич, кандидат медицинских наук, нейрохирург клиники, научный сотрудник лаборатории нейровизуализации, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук; ассистент кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 57218953836. ORCID: 0000-0002-9284-1119.

Зарайский Михаил Игоревич, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; профессор кафедры медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mzaraiski@yandex.ru. Researcher ID (WOS): N-4146-2015. Author ID (Scopus): 6506478421. ORCID: 0000-0002-7605-4369.

Гурчин Александр Феликсович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 507319231.

Катаева Галина Вадимовна, ведущий научный сотрудник лаборатории радиофармацевтических технологий, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). Researcher ID (WOS): K-7132-2012. Author ID (Scopus): 7003277962. ORCID: 0000-0003-0463-9832.

Тюрин Роман Викторович, нейрохирург нейрохирургического отделения, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук; ассистент кафедры нейрохирургии и неврологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1430-1799.

Нарышкин Александр Геннадьевич, доктор медицинских наук, нейрохирург, профессор кафедры нейрохирургии им. профессора А.Л. Поленова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; главный научный сотрудник, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3742-4152.

Валерко Виталий Геннадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нейрохирургии им. профессора А.Л. Поленова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; нейрохирург, СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница» (г. Санкт-Петербург, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Селиверстов Роман Юрьевич: сбор и обработка материала.

Зарайский Михаил Игоревич: разработка концепции научной работы.

Гурчин Александр Феликсович: сбор и обработка материала, написание статьи.

Катаева Галина Вадимовна: статистическая обработка.

Тюрин Роман Викторович: сбор и обработка материала.
Нарышкин Александр Геннадьевич: сбор и обработка материала.
Валерко Виталий Геннадьевич: статистическая обработка.

Финансирование

Работа выполнена в ИМЧ РАН в рамках государственного задания Минобрнауки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Roman Yu. Seliverstov, MD, PhD, Neurosurgeon, Laboratory of Neuroimaging, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences; Assistant of the Department of Neurosurgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57218953836. ORCID: 0000-0002-9284-1119.

Mikhail I. Zaisky, MD, DSc, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Professor of the Department of Medical Genetics, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia). E-mail: mzaaiski@yandex.ru. Researcher ID (WOS): N-4146-2015. Author ID (Scopus): 6506478421. ORCID: 0000-0002-7605-4369.

Alexander F. Gurchin, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Neuroimaging, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia) Author ID (Scopus): 507319231.

Galina V. Kataeva, Leading Researcher of the Laboratory of Radiopharmaceutical Technologies, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russia (St.-Petersburg, Pesochny village, Russia). Researcher ID (WOS): K-7132-2012. Author ID (Scopus): 7003277962. ORCID: 0000-0003-0463-9832.

Roman V. Tyurin, MD, Neurosurgeon, Neurosurgery Department, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences; Assistant of the Department of Neurosurgery and Neurology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University (St. Petersburg, Russia).

Alexander G. Naryshkin, MD, DSc, Neurosurgeon, Professor of the Department of Neurosurgery named after Professor A.L. Polenov, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; Leading Researcher, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Neurology and Psychiatry; Chief Researcher, I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia).

Vitaliy G. Valerko, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurosurgery named after Professor A.L. Polenov, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; Neurosurgeon, Alexandrovskaya Hospital (St. Petersburg, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Roman Yu. Seliverstov: data collection and analysis.

Mikhail I. Zaisky: study conception.

Alexander F. Gurchin: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Galina V. Kataeva: statistical analysis.

Roman V. Tyurin: data collection and analysis.

Alexander G. Naryshkin: data collection and analysis.

Vitaliy G. Valerko: statistical processing.

Funding

The work was carried out at the IMCh RAS within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.