

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626396>

Обзорная статья

Механизмы метастазирования солидных опухолей в головной мозг

С.С. Скляр¹, Б.И. Сафаров¹, А.П. Трашков², Е.Ю. Зорина³, А.М. Конова³,
В.С. Кушнирова¹, К.К. Куканов¹, А.С. Нечаева¹, В.Е. Олюшин¹, К.А. Самочерных¹,
А.Г. Васильев⁴, А.В. Васильева⁴

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Разработка и внедрение в клиническую практику инновационных методов лечения пациентов со злокачественными опухолями за последние два десятилетия несомненно привели к значительному увеличению выживаемости, что не подразумевает под собой «излечение», а тот факт, что все больше больных будут доживать до стадии метастазирования в центральную нервную систему. Получаемые данные при проведении диагностической магнитно-резонансной томографии в последние годы указывают на тенденцию к увеличению количества случаев вторичного поражения головного мозга у пациентов с различной онкопатологией. Метастазирование в центральную нервную систему является актуальной проблемой в виду того, что годовая выживаемость даже при проведении специфической противоопухолевой терапии остается весьма низкой и составляет лишь 20 %. Изучение механизмов метастазирования в центральную нервную систему служит ключевым фактором в разработке новых эффективных подходов к лечению пациентов с данной патологией и, как следствие, приведет к улучшению прогноза заболевания у данной группы больных. Благодаря проведенному анализу научной литературы по данному вопросу мы сформировали и изложили современное представление о процессах, происходящих при вторичном поражении головного мозга. Особое внимание уделено органотропизму, механизмам ускользания метастатических клеток от иммунной системы центральной нервной системы и взаимодействию с нервными клетками, а также особенностям внеклеточного матрикса вторичного очага. Представлены перспективные разрабатываемые методики лечения.

Ключевые слова: метастазы; злокачественные опухоли; головной мозг; рак молочной железы; рак легкого.

Как цитировать

Скляр С.С., Сафаров Б.И., Трашков А.П., Зорина Е.Ю., Конова А.М., Кушнирова В.С., Куканов К.К., Нечаева А.С., Олюшин В.Е., Самочерных К.А., Васильев А.Г., Васильева А.В. Механизмы метастазирования солидных опухолей в головной мозг // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 59–69.
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626396>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626396>

Review Article

Solid tumors' metastasis mechanisms into the brain

Sofia S. Sklyar¹, Bobir I. Safarov¹, Alexandr P. Trashkov²,
Ekaterina Yu. Zorina³, Aleksandra M. Konova³, Victoria S. Kushnirova¹,
Konstantin K. Kukanov¹, Anastasiia S. Nechaeva¹, Viktor E. Olyushin¹,
Konstantin A. Samochernykh¹, Andrei G. Vasiliev⁴, Anna V. Vasilieva⁴

¹ Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

² National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The engineering and introduction into clinical practice of innovative methods of therapy patients with malignant tumors over the past two decades has certainly led to a significant increase in survival, which does not imply a "cure", but the fact that more and more patients will live to the stage of metastasis to the central nervous system. The data obtained during diagnostic magnetic resonance imaging in recent years indicates a tendency to increase the number of cases of secondary brain damage in patients with various oncopathologies. Metastasis in the central nervous system is an actual problem due to the fact that the annual survival rate remains very low even with specific antitumor therapy (20 %). The study of the mechanisms of metastasis in the central nervous system is a key factor in the development of new effective approaches to the treatment of patients with this pathology, and, as a result, will lead to an improvement in the prognosis in this group of patients. Due to the analysis of the scientific literature on this issue, we have formulated and presented a modern understanding of the processes occurring in secondary brain damage. Special attention is devoted to organotropism, the mechanism of escape of metastatic cells from the immune system of the central nervous system and interaction with nerve cells, as well as the features of the extracellular matrix of the metastasis. Promising treatment methods being developed are presented.

Keywords: metastasis; malignant tumors; brain; breast cancer; lung cancer.

To cite this article

Sklyar SS, Safarov BI, Trashkov AP, Zorina EYu, Konova AM, Kushnirova VS, Kukanov KK, Nechaeva AS, Olyushin VE, Samochernykh KA, Vasiliev AG, Vasilieva AV. Solid tumors' metastasis mechanisms into the brain. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(6):59–69. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626396>

ВВЕДЕНИЕ

По данным научных исследований последних лет до 20 % пациентов со злокачественными опухолями имеют метастатическое поражение головного мозга (ГМ) [3, 21, 32]. Однако фактически эта цифра представляется значительно большей, поскольку данный показатель соответствует тем клиническим случаям, когда проводится противоопухолевое лечение. Стоит отметить, что не при всех онкологических заболеваниях рекомендуется выполнение рутинного диагностического исследования ГМ. Результаты аутопсийных исследований продемонстрировали более высокую частоту случаев метастазирования в центральную нервную систему (ЦНС) у пациентов с различными злокачественными опухолями (до 40 %) [24, 36].

Хотя при любой злокачественной опухоли принципиально возможно метастазирование в ГМ, наиболее характерно вторичное поражение ЦНС при раке легкого (РЛ, 20–56 % пациентов), раке молочной железы (РМЖ, 5–20 %) и меланоме (7–16 %) [3, 4, 30]. Стоит отметить, что вышеуказанные новообразования занимают лидирующие позиции по заболеваемости онкологической патологией во всем мире. В последние годы также регистрируется увеличение количества случаев метастазирования в ГМ при почечно-клеточном раке и колоректальном раке.

На сегодняшний день уже установлено, что молекулярный подтип первичной опухоли влияет на развитие метастазов в ГМ. Женщины с базальноподобным (тройной негативный) или HER2-позитивным (с повышенной экспрессией эпидермального фактора роста-2) РМЖ имеют более высокий риск возникновения метастазов в ГМ, чем пациентки с люминальными подтипами опухоли [20]. Среди злокачественных новообразований легкого наиболее высокой частотой вторичного поражения ЦНС отличается немелкоклеточный рак (НМРЛ) с транслокацией ALK (киназа анапластической лимфомы) [35]. Метастазирование в ГМ характерно для меланомы с наличием мутации в гене *BRAF* (серин/треониновая протеинкиназа B-raf), опухоли без данной абберрации редко поражают ЦНС. Очевидно, что эти данные невероятно важны в определении тактики лечения пациентов с метастазированием в ГМ.

Благодаря новым подходам к лечению больных онкопатологией показатели общей выживаемости увеличиваются, что, в свою очередь, создает предпосылки к тому, что все больше больных будут «доживать» до стадии метастазирования в ЦНС. Данный факт диктует необходимость активного изучения механизмов вторичного поражения ЦНС с целью разработки эффективных методов профилактики и терапии.

Наше представление о механизмах метастазирования в ЦНС значительно расширилось благодаря проведенным исследованиям за последние десятилетия. Очевидно, что особое значение в понимании процесса вторичного поражения ГМ имеет органотропизм. Если бы процесс диссеминации опухолевых клеток происходил случайно,

то в печени с фенестрированным синусоидальным эндотелием, получающей значительный приток венозной крови, всегда бы выявлялись метастатические очаги, в то время как ГМ, отличающийся наличием высокоизбирательного пропускного гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), оставался бы интактным. Однако у ряда пациентов диагностируются метастазы в головном мозге даже при отсутствии вторичного поражения печени [8, 22]. Это позволило сформировать представление, что метастазирование в головной мозг не является случайным процессом, данный механизм детерминирован особенностями первичной опухоли.

Метастазирование в ГМ происходит гематогенным путем (см. рисунок, А, В). ЦНС отличается плотной и развитой сетью капилляров. Считается, что адгезия циркулирующих опухолевых клеток возникает на стыке серого и белого вещества ГМ и в зоне разделения капилляров, где кровоток относительно медленнее по сравнению со средним значением. Уменьшению скорости кровотока в этой зоне способствует и большой размер опухолевых клеток (до 20 мкм), что в совокупности дает больше времени для миграции через ГЭБ в паренхиму мозга [9, 14].

Благодаря специфическому взаимодействию между эндотелием сосудов ГМ и циркулирующими опухолевыми клетками запускаются процессы адгезии последних. Показано, что повышенная экспрессия мембранной гликозилтрансферазы ST6GALNAC5 и экспрессия интегринов $\alpha\beta 3$ и $\beta 1$ опухолевыми клетками способствует прикреплению к эндотелию [7, 14]. Главная преграда для проникновения циркулирующих метастатических опухолей в ГМ — это ГЭБ. На сегодняшний день еще остается до конца неясным механизм преодоления данного барьера. Однако недавно проведенные исследования позволили несколько прояснить этот вопрос. Было обнаружено, что опухолевые клетки РМЖ экспрессируют в кровотоке везикулы и экзосомы, обогащенные микроРНК-105, мишенью для которого служит зонала окклюдин-1, каскадный белок ГЭБ [40] (см. рисунок, В). В другом исследовании отмечено, что опухолевые клетки продуцируют в большом количестве фермент катепсин-S, приводящий к протеолизу соединений, расположенных между эндотелиальными клетками ГЭБ [3, 27]. В результате происходит разрушение плотных контактов ГЭБ, что способствует миграции циркулирующих клеток в паренхиму ГМ. Участие катепсина в проникновении в паренхиму ГМ было подтверждено в экспериментальном исследовании. Уменьшение концентрации катепсина в первичном опухолевом очаге привело к значительному уменьшению случаев метастазирования в ГМ [27]. На экспериментальной модели показано, что экзосомы, нацеленные на ГМ, избирательно поглощались именно эндотелиальными клетками ГЭБ, таким образом везикулы, экспрессируемые опухолевыми клетками, проявляют органоспецифичность [3].

После того как опухолевые клетки попадают в паренхиму ГМ, часть их погибает, в то время как другие

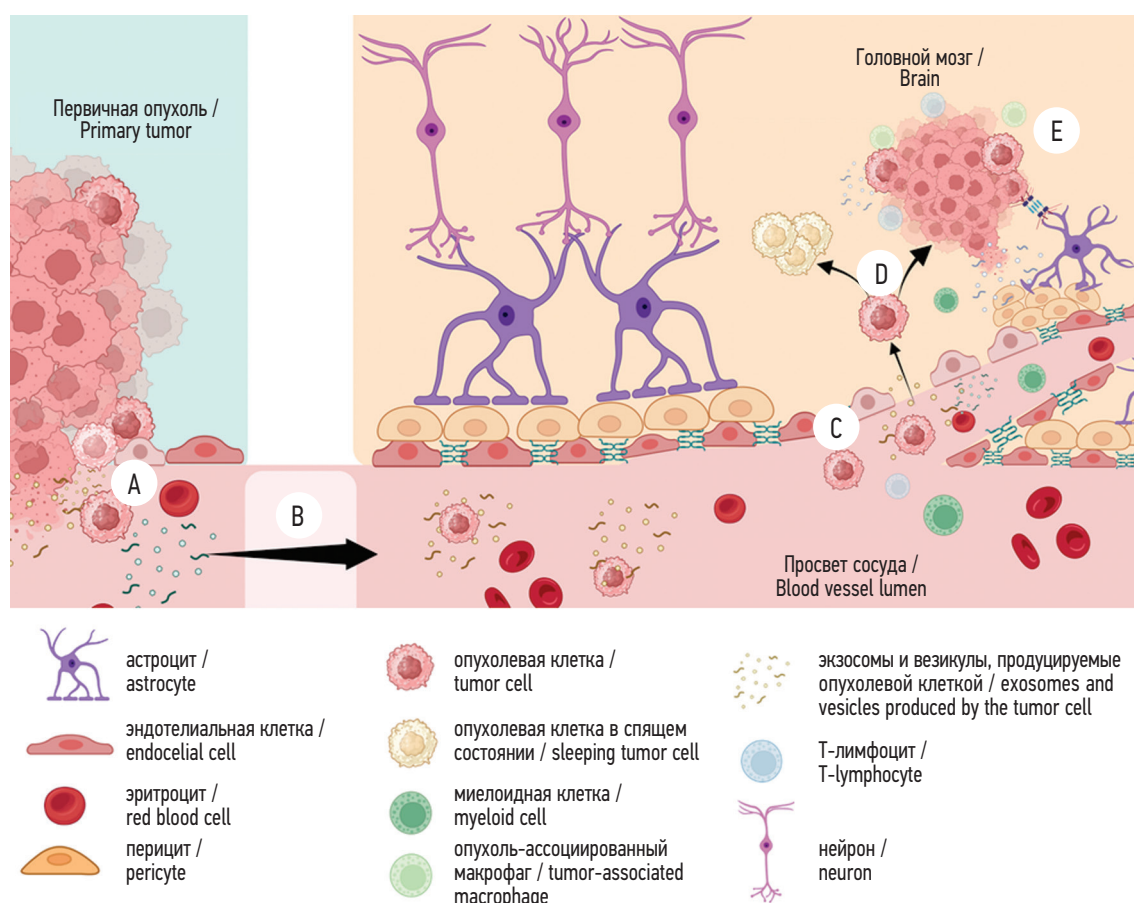


Рисунок. Механизм метастазирования в головной мозг. А — опухолевые клетки из первичного очага отбираются в соответствии с подходящим фенотипом для метастазирования в головной мозг и попадают в кровоток. Опухолевые клетки в кровоток могут выделять везикулы и экзосомы с различными микро-РНК и ферментами; В — с током крови метастатические опухолевые клетки попадают в головной мозг; С — экзосомы и везикулы, экспрессируемые опухолевыми клетками, воздействуют на каскадные белки гематоэнцефалического барьера, разрушая их; Д — попадая в паренхиму головного мозга, метастатические опухолевые клетки могут переходить в состояние покоя или сразу проходят стадию адаптации (посредством приобретения новых мутаций) и образуют вторичный очаг; Е — опухолевые клетки образуют щелевидные контакты с астроцитами для обеспечения переноса метаболитов и продуцируют цитокины для привлечения миелоидных клеток, которые дифференцируются также под влиянием опухоли в опухоль-ассоциированных макрофагов

Figure. Mechanism of metastasis into brain. A — Tumor cells from the primary tumor site are selected in accordance with phenotype suitable for metastasis into brain and get into blood-flow. Tumor cells are capable of emitting vesicles and exosomes with various micro-RNA and enzymes into blood-flow; B — with blood-flow metastatic tumor cells find their way into the brain; C — exosomes and vesicles expressed by the tumor cells affect and destroy cascade hematoencephalic barrier; D — having permeated into brain parenchyma, metastatic tumor cells may either transform into sleeping state or undergo adaptation stage right away (by means of new mutations) and form a secondary tumor site; E — tumor cells constitute slit-like contacts with astrocytes for transition of metabolites and produce cytokines attracting myeloid cells that also differentiate under the influence of the tumor-associated macrophages

могут длительное время находиться в «спящем» режиме (состояние покоя), приобретая свойства стволовых клеток за счет экспрессии транскрипционных факторов SOX2 и SOX9 [17] (см. рисунок, D). Благодаря данным белкам происходит ингибирование сигнального пути Wnt, регулирующего дифференцировку клеток, что также обеспечивает уклонение от иммунного ответа. По некоторым данным состояние покоя может длиться годами или даже десятилетиями [3, 29]. Ключевые факторы, определяющие вероятность «рестарта» клеток опухоли, в настоящее время точно не установлены. Существует предположение, что везикулы, экспрессируемые основным опухолевым или экстракраниальными вторичными очагами, могут

«пробуждать дремлющие клетки» [37]. Однако остается неизвестным, что является стимулом к «рестарту» клеток опухоли в ГМ, когда прогрессирование заболевания происходит только в ЦНС.

Формирование метастатического очага в ГМ — сложный и многокомпонентный процесс, сопряженный с адаптацией опухолевых клеток и взаимодействием с микро-средой ЦНС. Даже на стадии микрометастазирования запускаются нейровоспалительные реакции, регулируемые астроцитами, микроглией и иммунными клетками [3]. Благодаря проведенным исследованиям установлено, что активированные астроциты поддерживают и способствуют росту метастатических очагов. На модели лабораторных

животных было продемонстрировано, что метастазы продуцируют протокадерин 7, который участвует в формировании щелевидных соединений, состоящих из коннексина 43, между опухолевыми клетками и астроцитами [10] (см. рисунок, Е). Через данные каналы метастатические клетки активируют астроциты для продукции таких цитокинов, как фактор некроза опухоли и интерферон- α , что поддерживает рост новообразования и химиорезистентность. Активированные астроциты также экспрессируют в опухолевое окружение везикулы с микроРНК-19а, мишенью для которого является *PTEN* (гомолог фосфатазы и тензина, удаленный на хромосоме 10) [39]. *PTEN* — ген, кодирующий одноименный белок и играющий важную роль в супрессии опухолевого роста. Везикулы с микроРНК-19а поглощаются клетками метастатического очага, что приводит к подавлению регуляции *PTEN*. Активированные астроциты в ответ на присутствие «инородных» клеток продуцируют провоспалительные цитокины (CCL2, интерлейкины 1 β и 6) и хемокины (интерферон- α и фактор некроза опухоли), тем самым стимулируя рост и обеспечивая резистентность метастатического очага к внешним факторам [26].

На сегодняшний день уже установлена значительная роль астроцитов в инвазии опухолевых клеток. Данные глиальные клетки усиливают передачу сигналов EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) в опухолях, что в конечном итоге приводит к повышенной экспрессии S100A4 (кальций связывающий белок) промотора подвижности клеток [3]. На экспериментальной модели было показано, что введение в паренхиму мозга клеток меланомы с астроцитами привело к более быстрому росту метастатического очага, чем в случае, когда имплантировали только опухолевые клетки [26].

Иммунная система также активно вовлекается в опухолевый процесс. На сегодняшний день доктрина, что ГМ является иммунологически привилегированной системой, разрушена. Резидентные макрофаги ЦНС и микроглия блокируются посредством повышенной экспрессии метастазами нейротрофина-3 [16]. Неоспорим тот факт, что активированные Т-лимфоциты могут проникать в паренхиму ГМ и инфильтрировать очаги метастазирования [2, 37]. Исследование биопсийного материала установило, что наибольшее количество CD3⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов было обнаружено в метастазах в ГМ при почечно-клеточном раке и меланоме, наименьшее — при РЛ, РМЖ и колоректальном раке [3, 12]. По данным некоторых авторов, повышенная инфильтрация Т-лимфоцитами является благоприятным прогностическим маркером, в то время как другие исследователи отрицают данный факт [3, 37, 38]. Было установлено, что при РЛ, по сравнению с первичной опухолью, метастазы в ГМ отличаются меньшей инфильтрацией активированными иммунными клетками, стоит также отметить, что экспрессия ингибиторов контрольных точек, в частности PD1 (белок запрограммированной клеточной гибели 1) и PD-L1 (лиганд к белку

запрограммированной клеточной гибели), также снижена [12, 18, 34]. На сегодняшний день уже установлено, что опухоли ГМ, в том числе метастазы, создают вокруг себя среду, ингибирующую активированную иммунную систему. Слабая инфильтрация Т-лимфоцитами может быть обусловлена присутствием иммуносупрессивных клеток и перепрограммированием макрофагов. В процессе колонизации метастатического очага в ЦНС опухолевые клетки и активированные астроциты продуцируют CCL2, являющийся лигандом для MDC (миелоидные клетки) [26, 37] (см. рисунок, Е). Попадая в микроокружение опухоли, MDC фенотипируются в опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ). Ингибирование иммунного ответа ОАМ происходит посредством нескольких механизмов. На сегодняшний день уже известно, что эти клетки экспрессируют на своей поверхности ингибиторы контрольных точек PD-L1 (лиганд PD-1) и галектин 9 (лиганд TIM3). Помимо этого, ОАМ экспрессируют в микроокружение молекулы-ферменты (IDO, аргиназу, оксид азота и др.), разрушающие питательные вещества Т-лимфоцитов, что приводит к их истощению и дальнейшему апоптозу [1, 15].

Центральная нервная система — это уникальная среда в организме человека, и чтобы в ней «выжить» метастатическим клеткам необходимо сформировать адаптивную под них микросреду. Проведенные исследования уже показали, что внеклеточные компоненты микроокружения способствуют росту метастаза. Преимущественно вторичные опухолевые очаги локализуются вблизи базальной мембраны сосудов ГМ, поэтому внеклеточный матрикс (ВКМ) имеет в своем составе большое количество гликопротеинов. На сегодняшний день уже доказано, что высокая экспрессия коллагенов, протеогликанов и белков, связывающих гиалуроновую кислоту в опухоли, является неблагоприятным прогнозом при РЛ [31, 37]. Важно отметить, что на опухолевых клетках имеется большое количество рецепторов к компонентам ВКМ, что указывает на двустороннее взаимодействие между ними. В одном исследовании показано, что наличие одного из таких рецепторов, HHMR (гиалуронат-опосредованный рецептор подвижности), коррелирует с метастазированием РЛ и колонизацией в ГМ [31]. Фермент катепсин-S, разрушающий ГЭБ, и металлопротеиназы способствуют миграции опухолевых клеток в паренхиме ГМ посредством разрушения межклеточных соединений [27]. Важно отметить, что ограничение проникновения активированных клеток иммунной системы может быть опосредовано присутствием в ВКМ тенацина С [13]. Стоит отметить, что опухолевые клетки экспрессируют в большом количестве VEGF (сосудистый фактор роста), что приводит к формированию новых патологических сосудов [2, 27] (см. рисунок, Е). В целом, метастатические очаги модифицируют ГЭБ в гемато-опухолевый барьер, который отличается аномальными молекулярными каналами проникновения различных веществ, выраженной экспрессией VEGF, сдвигами в субпопуляции перicyтов, потерей поляризации

аквапориновых каналов и изменением содержания электролитных переносчиков [2].

Предложенная еще в 1889 г. теория локально-специфического метастазирования «семя и почва», где под «семенем» подразумевается метастатическая клетка, а «почва» — органическое микроокружение, благоприятствующее росту вторичного опухолевого очага, подтверждена в каждой проведенной фундаментальной работе по изучению метастатических очагов в ЦНС. На сегодняшний день уже сформировалось понимание, что процесс метастазирования в ЦНС является сложным и многогранным процессом, дальнейшее изучение которого может способствовать формированию новых подходов к профилактике и лечению пациентов.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В настоящее время разрабатывается множество новых стратегий лечения пациентов со вторичным поражением ЦНС. Учитывая, что основной преградой для лекарств является ГЭБ, изучаются и тестируются новые терапевтические агенты, отличающиеся повышенной проницаемостью и накоплением в паренхиме ГМ. Препарат осимертиниб, ингибитор тирозинкиназ III поколения, уже входящий в стандарты лечения пациентов с НМРЛ, показал высокий уровень проникновения и накопления в метастатических очагах в ГМ по сравнению с препаратами этой же группы I поколения и соединениями на основе платины и, как следствие, высокую частоту ответа (80 %) и длительный локальный контроль (более 18 мес.) [28]. Еще одним примером является ингибитор ALK II поколения церитиниб, который также назначается при НМРЛ и отличается повышенным проникновением через ГЭБ. Предварительные клинические испытания показали высокую частоту ответов (84 %) и хорошие показатели выживаемости (более 10 мес.) [23].

Опухолевое микроокружение — наиболее исследуемый объект в онкологии. Учитывая гетерогенность и изменчивость опухолевых клеток, модуляция микросреды метастаза является перспективным направлением. Стратегии, ориентированные на опухолевое микроокружение, включают воздействие на колонизацию и рост метастатического очага через экспрессию и функционирование VEGF, MMP (металлопротеиназы) и различных интегринов. Кроме того, исследуются новые механизмы влияния на микроокружение опухоли, включая ингибирование астроцитов через блокаду эстрогена для уменьшения образования метастазов в ГМ при тройном негативном РМЖ [25].

Тераностика является наиболее развивающимся направлением в медицине, объединяющим диагностические и терапевтические возможности в рамках единой системы, уже предоставляют перспективные направления в лечении пациентов с метастатическим поражением ЦНС.

На экспериментальной модели показано, что соединение полупроводниковых нанокристаллов с ингибирующей РНК к молекулам внеклеточного матрикса (в частности, к MMP9) приводит не только к регулированию проницаемости ГЭБ, но и к ингибированию инвазии в паренхиме головного мозга [6].

Открытие и изучение щелевидных каналов между астроцитом и метастатической клеткой уже переходит из области фундаментальных исследований в доклинические и клинические. Известны биодоступные модуляторы этих каналов — меклофенамат и тонаберсат. Данные препараты разрывают паракринную петлю между глиальными клетками и опухолевыми, тем самым нарушая пролиферацию и рост метастаза [10]. В ближайшее время ожидаются результаты клинических исследований.

В современной научной литературе все больше встречается доказательств о значительном потенциале иммунотерапии для пациентов с метастатическим поражением ГМ. В частности, эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек, нацеленных на CTLA-4 (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов-4), а именно препарат ипилимумаб, на PD-1 — пембролизумаб и ниволумаб, а также анти-PD-L1 — атезолизумаб, уже оценена у пациентов со вторичным поражением ЦНС при меланоме и РЛ [5]. Применение ипилимумаба в качестве монотерапии при метастазах меланомы в ГМ привело к контролю заболевания у 10 % пациентов, получающих дексаметазон, и у 25 %, не принимающих глюкокортикостероиды [19]. Назначение пембролизумаба оказалось эффективным для 33 % пациентов с поражением ЦНС при НМРЛ и для 22 % — при меланоме с устойчивым и продолжительным контролем (в некоторых случаях более 1 года) [11]. Комбинация ипилимумаба и ниволумаба продемонстрировала еще более высокую частоту объективного ответа при метастазах в ГМ — до 66 %. Общая выживаемость в этих исследованиях составила 81,5 % через 1 год и около 70 % через 2 года, по сравнению со средним показателем общей выживаемости в 4–5 мес. у пациентов с меланомой при метастазах в ГМ в эпоху до иммунотерапии [3, 11, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни пациентов со злокачественными солидными новообразованиями задает острую необходимость в формировании новых методов терапии пациентов со вторичным поражением ГМ. В каждом новом фундаментальном исследовании убедительно демонстрируется, что формирование метастаза в ЦНС является сложным и разнонаправленным процессом, требующим особого многокомпонентного подхода к лечению. Несомненно, хирургическое лечение не утратит своей значимости, особенно в случае выраженного неврологического дефицита, вызванного масс-эффектом. Однако факт, что онкологический процесс является системным, диктует необходимость создавать препараты для таргетного

воздействия на молекулярном уровне на процессы формирования и роста метастатических очагов. По мере того, как результаты научных работ и сделанные открытия будут переходить из области фундаментальной науки в доклинические и клинические исследования прогноз для пациентов со вторичным поражением ГМ будет улучшаться.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли одинаковый равный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128-4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менингиомами».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заморина С.А., Раев М.Б., Храмцов П.В. Иммунология. Миелоидные супрессорные клетки: учеб. пособие. Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет. 2019. 90 с.
2. Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В., и др. Гематоэнцефалический барьер: особенности изменений структурно-функциональной организации у пациентов с глиобластомой // Педиатр. 2022. Т. 13, № 5. С. 99–108. EDN: OIIFLS doi: 10.17816/PED13249-60
3. Achrol A.S., Rennert R.C., Anders C., et al. Brain metastases // *Nat Rev Dis Primers*. 2019. Vol. 5, N. 1. P. 5. doi: 10.1038/s41572-018-0055-y
4. Berghoff A.S., Schur S., Fureder L., et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers // *ESMO Open*. 2016. Vol. 1, N. 2. P. e000024. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000024
5. Berghoff A.S., Venur V.A., Preusser M., Ahluwalia M.S. Immune checkpoint inhibitors in brain metastases: from biology to treatment // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016. Vol. 35. P. e116–122. doi: 10.1200/EDBK_100005
6. Bonoiu A., Mahajan S.D., Ye L., et al. MMP-9 gene silencing by a quantum dot-siRNA nanoplex delivery to maintain the integrity of the blood brain barrier // *Brain Res*. 2009. Vol. 1282. P. 142–155. doi: 10.1016/j.brainres.2009.05.047
7. Bos P., Zhang X., Nadal C., et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain // *Nature*. 2009. Vol. 459, N. 7249. P. 1005–1010. doi: 10.1038/nature08021
8. Budczies J., von Winterfeld M., Klauschen F., et al. The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, N. 1. P. 570–583. doi: 10.18632/oncotarget.2677
9. Chambers A.F., Groom A.C., MacDonald I.C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites // *Nat Rev Cancer*. 2022. Vol. 2, N. 8. P. 563–572. doi: 10.1038/nrc865
10. Chen Q., Boire A., Jin X., et al. Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer // *Nature*. 2016. Vol. 533, N. 7604. P. 493–498. doi: 10.1038/nature18268
11. Goldberg S.B., Gettinger S.N., Mahajan A., et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and un-

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made the same equal contribution to the development of the concept, of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. The study was performed within the framework of the state assignment No. 123021000128-4 "Development of a new technology for the treatment of patients with secondary brain neoplasms and recurrent meningiomas".

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

treated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2016. Vol. 17, N. 7. P. 976–983. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30053-5

12. Harter P.N., Bernatz S., Scholz A., et al. Distribution and prognostic relevance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and PD-1/PD-L1 immune checkpoints in human brain metastases // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, N. 38. P. 40836–40849. doi: 10.18632/oncotarget.5696

13. Huang J.Y., Cheng Y.J., Lin Y.P., et al. Extracellular matrix of glioblastoma inhibits polarization and transmigration of T cells: The role of tenascin-C in immune suppression // *J Immunol*. 2010. Vol. 185, N. 3. P. 1450–1459. doi: 10.4049/jimmunol.0901352

14. Kienast Y., Baumgarten L., Fuhrmann M., et al. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation // *Nat Med*. 2010. Vol. 16, N. 1. P. 116–122. doi: 10.1038/nm.2072

15. Leo A.D., Ugolini A., Veglia F. Myeloid Cells in Glioblastoma Microenvironment // *Cells*. 2021. Vol. 10, N. 1. P. 18. doi: 10.3390/cells10010018

16. Louie E., Chen X.F., Coomes A., et al. Neurotrophin-3 modulates breast cancer cells and the microenvironment to promote the growth of breast cancer brain metastasis // *Oncogene*. 2013. Vol. 32, N. 35. P. 4064–4077. doi: 10.1038/onc.2012.417

17. Malladi S., Macalinao D.G., Jin X., et al. Metastatic latency and immune evasion through autocrine inhibition of WNT // *Cell*. 2016. Vol. 165, N. 1. P. 45–60. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.025

18. Mansfield A.S., Ren H., Sutor S., et al. Contraction of T cell richness in lung cancer brain metastases // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N. 1. P. 2171. doi: 10.1038/s41598-018-20622-8

19. Margolin K., Ernstoff M.S., Hamid O., et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2012. Vol. 13, N. 5. P. 459–465. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70090-6

20. Martin A.M., Cagney D.N., Catalano P.J., et al. Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: a population-based study // *JAMA Oncol*. 2017. Vol. 3, N. 8. P. 1069–1077. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0001

21. Nayak L., Lee E.Q., Wen P.Y. Epidemiology of brain metastases // *Curr Oncol Rep*. 2012. Vol. 14, N. 1. P. 48–54. doi: 10.1007/s11912-011-0203-y

22. Obenauf A.C., Massagué J. Surviving at a distance: organ-specific metastasis // *Trends Cancer*. 2015. Vol. 1, N. 1. P. 76–91. doi: 10.1016/j.trecan.2015.07.009
23. Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377, N. 9. P. 829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795
24. Posner J.B., Chernik N.L. Intracranial metastases from systemic cancer // *Adv Neurol*. 1978. Vol. 19. P. 579–592.
25. Sartorius C.A., Hanna C.T., Gril B., et al. Estrogen promotes the brain metastatic colonization of triple negative breast cancer cells via an astrocyte-mediated paracrine mechanism // *Oncogene*. 2016. Vol. 35, N. 22. P. 2881–2892. doi: 10.1038/ncr.2015.353
26. Schwartz H., Blacher E., Amer M., et al. Incipient melanoma brain metastases instigate astrogliosis and neuroinflammation // *Cancer Res*. 2016. Vol. 76, N. 15. P. 4359–4371. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0485
27. Sevenich L., Bowman R.L., Mason S.D., et al. Analysis of tumour- and stroma-supplied proteolytic networks reveals a brain-metastasis-promoting role for cathepsin S // *Nat Cell Biol*. 2014. Vol. 16, N. 9. P. 876–888. doi: 10.1038/ncb3011
28. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378, N. 2. P. 113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137
29. Sosa M.S., Bragado P., Aguirre-Ghisso J.A. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field // *Nat Rev Cancer*. 2014. Vol. 14, N. 9. P. 611–622. doi: 10.1038/nrc3793
30. Sperduto P.W., Chao S.T., Sneed P.K., et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010. Vol. 77, N. 3. P. 655–661. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025
31. Stevens L.E., Cheung W.K.C., Adua S.J., et al. Extra-cellular matrix receptor expression in subtypes of lung adenocarcinoma potentiates outgrowth of micrometastases // *Cancer Res*. 2017. Vol. 77, N. 8. P. 1905–1917. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1978
32. Tabouret E., Chinot O., Metellus P., et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview // *Anticancer Res*. 2012. Vol. 32, N. 11. P. 4655–4662.
33. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Algazi A., et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 379, N. 8. P. 722–730. doi: 10.1056/NEJMoa1805453
34. Teglas V., Reiniger L., Fabian K., et al. Evaluating the significance of density, localization, and PD-1/PD-L1 immunopositivity of mononuclear cells in the clinical course of lung adenocarcinoma patients with brain metastasis // *Neuro Oncol*. 2017. Vol. 19, N. 8. P. 1058–1067. doi: 10.1093/neuonc/now309
35. Toyokawa G., Seto T., Takenoyama M., Ichinose Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? // *Cancer Metastasis Rev*. 2015. Vol. 34, N. 4. P. 797–805. doi: 10.1007/s10555-015-9592-y
36. Tsukada Y., Fouad A., Pickren J.W., Lane W.W. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study // *Cancer*. 1983. Vol. 52, N. 12. P. 2349–2354. doi: 10.1002/1097-0142(19831215)52:12<2349::aid-cnrcr2820521231>3.0.co;2-b
37. Yuzhalin A.E., Yu D. Brain Metastasis Organotropism // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020. Vol. 10, N. 5. P. a037242. doi: 10.1101/cshperspect.a037242
38. Zakaria R., Platt-Higgins A., Rath N., et al. T-cell densities in brain metastases are associated with patient survival times and diffusion tensor MRI changes // *Cancer Res*. 2018. Vol. 78, N. 3. P. 610–616. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1720
39. Zhang L., Zhang S., Yao J., et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth // *Nature*. 2015. Vol. 527, N. 7576. P. 100–104. doi: 10.1038/nature15376
40. Zhou W., Fong M.Y., Min Y., et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis // *Cancer Cell*. 2014. Vol. 25, N. 4. P. 501–515. doi: 10.1016/j.ccr.2014.03.007

REFERENCES

1. Zamorina SA, Raev MB, Khramtsov PV. Immunology. Myeloid suppressor cells: textbook. Perm: Perm State University, 2019. 90 p. (In Russ.)
2. Sklyar SS, Trashkov AP, Matsko MV, et al. Blood-brain barrier: peculiarities of structural and functional organization in patients with glioblastoma. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):99–108. EDN: OIIFLS doi: 10.17816/PED13249-60
3. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):5. doi: 10.1038/s41572-018-0055-y
4. Berghoff AS, Schur S, Fureder L, et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open*. 2016;1(2):e000024. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000024
5. Berghoff AS, Venur VA, Preusser M, Ahluwalia MS. Immune checkpoint inhibitors in brain metastases: from biology to treatment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35: e116–122. doi: 10.1200/EDBK_100005
6. Bonoio A, Mahajan SD, Ye L, et al. MMP-9 gene silencing by a quantum dot-siRNA nanoplex delivery to maintain the integrity of the blood brain barrier. *Brain Res*. 2009;1282:142–155. doi: 10.1016/j.brainres.2009.05.047
7. Bos P, Zhang X, Nadal C, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature*. 2009;459(7249):1005–1010. doi: 10.1038/nature08021
8. Budczies J, von Winterfeld M, Klauschen F, et al. The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers. *Oncotarget*. 2015;6(1):570–583. doi: 10.18632/oncotarget.2677
9. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2022;2(8):563–572. doi: 10.1038/nrc865
10. Chen Q, Boire A, Jin X, et al. Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer. *Nature*. 2016;533(7604):493–498. doi: 10.1038/nature18268
11. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):976–983. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30053-5
12. Harter PN, Bernatz S, Scholz A, et al. Distribution and prognostic relevance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and PD-1/PD-L1 immune checkpoints in human brain metastases. *Oncotarget*. 2015;6(38):40836–40849. doi: 10.18632/oncotarget.5696

13. Huang JY, Cheng YJ, Lin YP, et al. Extracellular matrix of glioblastoma inhibits polarization and transmigration of T cells: The role of tenascin-C in immune suppression. *J Immunol.* 2010;185(3):1450–1459. doi: 10.4049/jimmunol.0901352
14. Kienast Y, Baumgarten L, Fuhrmann M, et al. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nat Med.* 2010;16(1):116–122. doi: 10.1038/nm.2072
15. Leo AD, Ugolini A, Veglia F. Myeloid cells in glioblastoma microenvironment. *Cells.* 2021;10(1):18. doi: 10.3390/cells10010018
16. Louie E, Chen XF, Coomes A, et al. Neurotrophin-3 modulates breast cancer cells and the microenvironment to promote the growth of breast cancer brain metastasis. *Oncogene.* 2013;32(35):4064–4077. doi: 10.1038/ncr.2012.417
17. Malladi S, Macalinao DG, Jin X, et al. Metastatic latency and immune evasion through autocrine inhibition of WNT. *Cell.* 2016;165(1):45–60. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.025
18. Mansfield AS, Ren H, Sutor S, et al. Contraction of T cell richness in lung cancer brain metastases. *Sci Rep.* 2018;8(1):2171. doi: 10.1038/s41598-018-20622-8
19. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):459–465. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70090-6
20. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, et al. Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: a population-based study. *JAMA Oncol.* 2017;3(8):1069–1077. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0001
21. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(1):48–54. doi: 10.1007/s11912-011-0203-y
22. Obenaus AC, Massagué J. Surviving at a distance: organ-specific metastasis. *Trends Cancer.* 2015;1(1):76–91. doi: 10.1016/j.trecan.2015.07.009
23. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795
24. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol.* 1978;19:579–592.
25. Sartorius CA, Hanna CT, Gril B, et al. Estrogen promotes the brain metastatic colonization of triple negative breast cancer cells via an astrocyte-mediated paracrine mechanism. *Oncogene.* 2016;35(22):2881–2892. doi: 10.1038/ncr.2015.353
26. Schwartz H, Blacher E, Amer M, et al. Incipient melanoma brain metastases instigate astrogliosis and neuroinflammation. *Cancer Res.* 2016;76(15):4359–4371. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0485
27. Sevenich L, Bowman RL, Mason SD, et al. Analysis of tumour and stroma-supplied proteolytic networks reveals a brain-metastasis-promoting role for cathepsin S. *Nat Cell Biol.* 2014;16(9):876–888. doi: 10.1038/ncb3011
28. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137
29. Sosa MS, Bragado P, Aguirre-Ghiso JA. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(9):611–622. doi: 10.1038/nrc3793
30. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(3):655–661. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025
31. Stevens LE, Cheung WKC, Adua SJ, et al. Extra-cellular matrix receptor expression in subtypes of lung adenocarcinoma potentiates outgrowth of micrometastases. *Cancer Res.* 2017;77(8):1905–1917. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1978
32. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res.* 2012;32(11):4655–4662.
33. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med.* 2018;379(8):722–730. doi: 10.1056/NEJMoa1805453
34. Teglas V, Reiniger L, Fabian K, et al. Evaluating the significance of density, localization, and PD-1/PD-L1 immunopositivity of mononuclear cells in the clinical course of lung adenocarcinoma patients with brain metastasis. *Neuro Oncol.* 2017;19(8):1058–1067. doi: 10.1093/neuonc/now309
35. Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34(4):797–805. doi: 10.1007/s10555-015-9592-y
36. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer.* 1983;52(12):2349–2354. doi: 10.1002/1097-0142(19831215)52:12<2349::aid-cnrcr2820521231>3.0.co;2-b
37. Yuzhalin AE, YuD. Brain Metastasis Organotropism. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(5):a037242. doi: 10.1101/cshperspect.a037242
38. Zakaria R, Platt-Higgins A, Rathi N, et al. T-cell densities in brain metastases are associated with patient survival times and diffusion tensor MRI changes. *Cancer Res.* 2018;78(3):610–616. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1720
39. Zhang L, Zhang S, Yao J, et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. *Nature.* 2015;527(7576):100–104. doi: 10.1038/nature15376
40. Zhou W, Fong MY, Min Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis. *Cancer Cell.* 2014;25(4):501–515. doi: 10.1016/j.ccr.2014.03.007

ОБ АВТОРАХ

***Софья Сергеевна Склир**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; адрес: Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12; ORCID: 0000-0002-3284-9688; eLibrary SPIN: 4679-3548; e-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Sofia S. Sklyar**, MD, PhD, Senior Researcher of Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre; address: 12 Mayakovskogo st., Saint Petersburg, 191014, Russia; ORCID: 0000-0002-3284-9688; eLibrary SPIN: 4679-3548; e-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Бобир Ибрагимович Сафаров, канд. мед. наук, заведующий нейрохирургическим отделением № 4, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2369-7424; e-mail: safarovbob@mail.ru

Александр Петрович Трашков, канд. мед. наук, руководитель ресурсного центра нейрокогнитивных исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Екатерина Юрьевна Зорина, канд. мед. наук, врач-онколог отделения хирургических методов лечения онкологических пациентов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5928-9625; eLibrary SPIN: 3132-7676; e-mail: bryk74@mail.ru

Александра Михайловна Конова, врач-онколог отделения хирургических методов лечения онкологических пациентов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-7104-8447; e-mail: alex79696@mail.ru

Виктория Сергеевна Кушнирова, врач-нейрохирург, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0480-0884; eLibrary SPIN: 9105-5852; e-mail: victoria.kushnirova@mail.ru

Константин Константинович Куканов, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1123-8271; eLibrary SPIN: 8938-0675; e-mail: kukanov_kk@almazovcentre.ru

Анастасия Сергеевна Нечаева, мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9898-5925; eLibrary SPIN: 2935-0745; e-mail: nastja-nechaeva00@mail.ru

Виктор Емельянович Олюшин, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9960-081X; e-mail: fed_56@mail.ru

AUTHORS' INFO

Bobir I. Safarov, MD, PhD, Head of 4th Department Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2369-7424; e-mail: safarovbob@mail.ru

Alexandr P. Trashkov, MD, PhD, Head of the Neurocognitive Research Resource Center, National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Ekaterina Yu. Zorina, MD, PhD, oncologist of Department of Surgical Methods of Treatment of Patients with a Cancer, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5928-9625; eLibrary SPIN: 3132-7676; e-mail: bryk74@mail.ru

Aleksandra M. Konova, oncologist of Department of Surgical Methods of Treatment of Patients with a Cancer, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-7104-8447; e-mail: alex79696@mail.ru

Victoria S. Kushnirova, neurosurgeon, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0480-0884; eLibrary SPIN: 9105-5852; e-mail: victoria.kushnirova@mail.ru

Konstantin K. Kukanov, MD, PhD, Senior Researcher of Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1123-8271; eLibrary SPIN: 8938-0675; e-mail: kukanov_kk@almazovcentre.ru

Anastasiia S. Nechaeva, Junior Researcher of Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9898-5925; eLibrary SPIN: 2935-0745; e-mail: nastja-nechaeva00@mail.ru

Viktor E. Olyushin, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Scientific officer Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9960-081X; e-mail: fed_56@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Константин Александрович Самочерных, д-р мед. наук, профессор РАН, директор, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0350-0249; Researcher ID: AAS-7689-2020; Scopus ID: 24280115200; eLibrary SPIN: 4188-9657; Author ID: 552872; e-mail: samochernykh_ka@almazovcentre.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Анна Валентиновна Васильева, ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-2356-1552; eLibrary SPIN: 5333-0144; e-mail: a-bondarenko@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Konstantin A. Samochernykh, Dr. Sci. (Medicine), professor, Director, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0350-0249; Researcher ID: AAS-7689-2020; Scopus ID: 24280115200; eLibrary SPIN: 4188-9657; Author ID: 552872; e-mail: samochernykh_ka@almazovcentre.ru

Andrei G. Vasiliev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Pathophysiology Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Anna V. Vasilieva, Assistant of the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-2356-1552; eLibrary SPIN: 5333-0144; a-bondarenko@yandex.ru