



© CC BY Коллектив авторов, 2020
УДК 616.831-006.484.04:616.153.96]-036.8
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-75-85

Б. Э. Гальковский^{1*}, Л. Б. Митрофанова¹, Ю. С. Лахина¹, Д. А. Гуляев¹,
В. Ю. Чиркин¹, Н. А. Митрофанов², И. В. Чистова³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЛКОВ PROX1, CD133 И CD38 В ГЛИБЛАСТОМАХ ВЕНТРИКУЛЯРНО-СУБВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЗОНЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Поступила в редакцию 20.12.19 г.; принята к печати 18.03.20 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Глиобластома (ГБМ) — одна из самых злокачественных опухолей. На текущий момент варианты лечения ГБМ ограничены, а показатели выживаемости пациентов за последние десятилетия значительно не изменились.

Цель — сравнительное изучение экспрессии белков Prox1, CD38 и CD133 в ГБМ, контактирующих (BCV3+) и не контактирующих с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (BCV3-).

Методы и материалы. Иммуногистохимическое исследование с антителами к Prox1, Ki-67, CD38, CD133 и морфометрический анализ фрагментов ГБМ 10 пациентов BCV3+ и 8 пациентов BCV3-.

Результаты. Медиана числа CD133+ -клеток в BCV3+ и BCV3- ГБМ составила 34,5 и 10% соответственно. CD38+ клетки были обнаружены во всех BCV3+ ГБМ и только в 1 BCV3- ГБМ. PROX1 экспрессировался в 34,6% клеток BCV3- ГБМ и в 79% BCV3+ ГБМ. Медиана продолжительности жизни была статистически значимо больше в группе ГБМ BCV3-, чем в ГБМ BCV3+ (6 против 4 месяцев). Были обнаружены прямые корреляционные связи между числом CD38+- и CD133+-клеток ($r=0,596$), между локализацией опухоли и числом CD133+-клеток ($r=0,760$), обратные корреляционные связи между продолжительностью жизни и локализацией опухоли ($r=-0,607$), а также числом CD38+- ($r=-0,755$) и CD133+-клеток ($r=-0,630$). При проведении регрессионного анализа числа CD133+-клеток было связано с продолжительностью жизни линейной функцией.

Выводы. ГБМ BCV3+ имеют больше CD133+- и CD38+-клеток и обладают меньшей медианой выживаемости по сравнению с ГБМ BCV3-.

Ключевые слова: иммуногистохимия, глиобластома, CD38, CD133, PROX1, вентрикулярно-субвентрикулярная зона, таргетная терапия

Для цитирования: Гальковский Б. Э., Митрофанова Л. Б., Лахина Ю. С., Гуляев Д. А., Чиркин В. Ю., Митрофанов Н. А., Чистова И. В. Иммуногистохимическое исследование белков Prox1, CD133 и CD38 в глиобластомах вентрикулярно-субвентрикулярной зоны и их влияние на продолжительность жизни пациентов. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(1):75–85. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-75-85.

* Автор для связи: Борис Эдуардович Гальковский, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: mrc4se@gmail.com.

Boris E. Galkovsky^{1*}, Lubov B. Mitrofanova¹, Iuliia S. Lakhina¹, Dmitriy A. Gulyaev¹, Vladislav Yu. Chirkin¹, Nikolay A. Mitrofanov², Inga V. Chistova³

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF PROTEINS PROX1, CD133 AND CD38 IN GLIOBLASTOMAS OF THE VENTRICULAR-SUBVENTRICULAR ZONE AND THEIR EFFECT ON THE LIFE EXPECTANCY OF PATIENTS

Received 20.12.19; accepted 18.03.20

Introduction. Glioblastoma (GBM) is one of the most malignant tumors. Currently, treatment options for GBM are limited, and patient survival rates over the past decades have not changed significantly.

The objective of the study was a comparative study of the expression of proteins Prox1, CD38, and CD133 in GBM in contact (VSVZ+) and not in contact with the ventricular-subventricular zone (VSVZ-).

Methods and materials. Immunohistochemical study with antibodies to Prox1, Ki-67, CD38, CD133 and morphometric analysis of GBM fragments of 10 patients of VSVZ+ and 8 patients of VSVZ-.

Results. The median of the number of CD133+ cells in VSVZ+ and VSVZ-GBM was 34.5% and 10%, respectively. CD38+ cells were found in all of the VSVZ+ GBM and only in one of the VSVZ- GBM. PROX1 was expressed in 34.6% of VSVZ- GBM cells and in 79% of VSVZ+ GBM cells. The median life expectancy was statistically significantly greater in the GBM VSVZ- group than in the GBM VSVZ+ group (6 versus 4 months). Direct correlations were found between the number of CD38+ and CD133+ cells ($r = 0.596$), between tumor localization and the number of CD133+ cells ($r = 0.760$), inverse correlations between life expectancy and tumor localization ($r = -0.607$), and the number of CD38+ ($r = -0.755$) and CD133+ cells ($r = -0.630$). Regression analysis showed that the number of CD133+ cells was associated with a lifespan of linear function.

Conclusions. VSVZ+ GBM have more CD133+ and CD38+ cells and have a lower median survival compared to VSVZ- GBM.

Keywords: immunohistochemistry, glioblastoma, CD38, CD133, PROX1, ventriculo-subventricular zone, targeted therapy

For citation: Galkovsky B. E., Mitrofanova L. B., Lakhina I. S., Gulyaev D. A., Chirkin V. Yu., Mitrofanov N. A., Chistova I. V. Immunohistochemical study of proteins Prox1, CD133 and CD38 in glioblastomas of the ventricular-subventricular zone and their effect on the life expectancy of patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(1):75–85. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-75-85.

* **Corresponding author:** Boris E. Galkovsky, Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia. E-mail: mrc4se@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

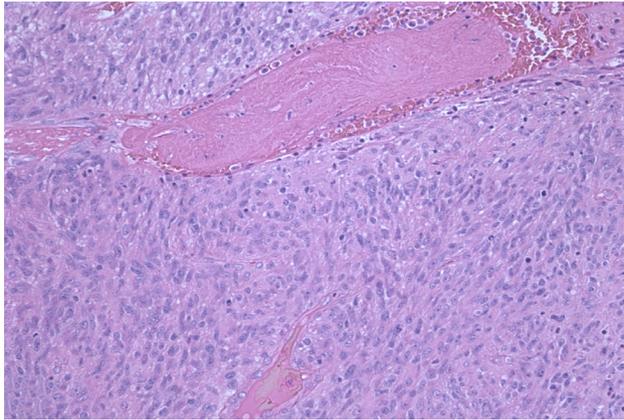
По данным Всемирной организации здравоохранения [1], глиобластома (ГБМ) является наиболее распространенным первичным новообразованием головного мозга. Эта опухоль составляет 15% всех внутричерепных и 60–75% астроцитарных новообразований [2]. На сегодняшний день стандарт лечения для ГБМ включает в себя максимальную хирургическую резекцию с последующей лучевой терапией и химиотерапией Темозоломидом, а затем поддерживающую терапию Темозоломидом в течение 6–12 месяцев в качестве монотерапии [3]. Средняя продолжительность жизни пациентов после постановки диагноза составляет 9 месяцев [4]. Было отмечено, что прогноз ГБМ, в том числе, зависит и от ее локализации в головном мозге. Пациенты с опухолью, расположенной или контактирующей с вентрикулярной и субвентрикулярной зонами головного мозга (VSVZ+), имеют меньшую продолжительность жизни и более короткий безрецидивный период [5]. Однако при генетическом анализе существенных отличий в геноме ГБМ, контактирующих с желудочком или субвентрикулярной зоной, от ГБМ, не имеющих контакт с этой анатомической зоной, не было выявлено.

Считается, что в патогенезе ГБМ важную роль играют белки, осуществляющие взаимодействие

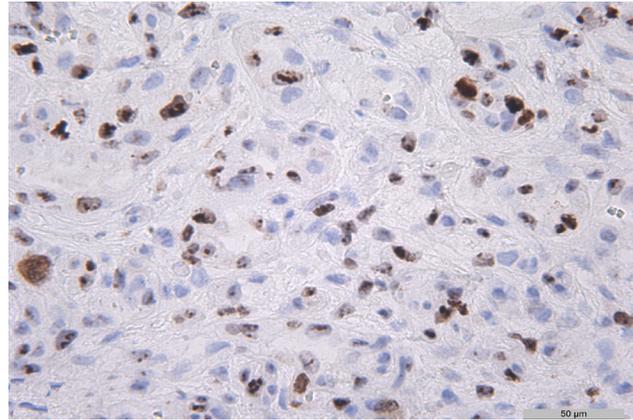
между опухолевыми клетками и их микроокружением [6]. В качестве объектов изучения предлагаются транскрипционные факторы и мембранные рецепторы. Например, Prox1 – транскрипционный фактор, его сверхэкспрессия приводит к повышенной онкогенности и инвазивности клеток ГБМ [7]. CD133 – мембранный гликопротеин, наиболее известный маркер стволовых клеток злокачественных опухолей, в том числе обнаруженных опухолей, в том числе обнаруженных и в ГБМ [8]. Известно, что CD133 принимает участие в туморогенезе, метастазировании, радио- и химиорезистентности клеток ГБМ [9]. С другой стороны, экспериментально было показано, что подавление экспрессии CD38 замедляет прогрессию глиомы путем нарушения взаимодействия микроокружения опухоли и опухолевых клеток [10].

К сожалению, на текущий момент варианты лечения ГБМ ограничены, а показатели выживаемости пациентов за последние десятилетия значительно не изменились, особенно по сравнению с ситуацией при карциномах молочной железы и легких [11].

Цель исследования – сравнительное изучение экспрессии белков Prox1, CD38 и CD133 в глиобластомах, контактирующих и не контактирующих с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной.



a



б

Рис. 1. Мультиформная глиобластома: *a* – обширные поля атипичных клеток, пролиферация сосудов; гематоксилин-эозин, $\times 200$; *б* – экспрессия Ki-67 в ядрах клеток глиобластомы, $\times 400$

Fig. 1. Glioblastoma multiforme: *a* – vast fields of atypical cells, vascular proliferation; hematoxylin-eosin, $\times 200$; *б* – expression of Ki-67 in glioblastoma cell nuclei, $\times 400$



Рис. 2. Глиобластома, не имеющая контакта с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ –). На представленной постконтрастной магнитно-резонансной томограмме, выполненной в режиме T1 взвешенности в сагиттальной плоскости, в левой гемисфере мозга визуализировано образование с накоплением контрастного вещества в виде капсулы и отсутствием накопления основной массы опухоли за счет некроза. Опухоль располагается преимущественно в субкортикальной зоне белого вещества передних отделов лобной доли, окружена зоной перифокального отека, не накапливающего контрастное вещество

Fig. 2. Glioblastoma without contact with the ventricular-subventricular zone (GBM VSVZ –). On the presented post-contrast magnetic resonance imaging scan, performed in T1 mode of sagittal balance, the left hemisphere of the brain shows the formation with the accumulation of contrast medium in the form of a capsule and the absence of accumulation of the bulk of the tumor due to necrosis. The tumor is located mainly in the subcortical zone of white matter of the anterior frontal lobe, surrounded by a zone of perifocal edema that does not accumulate contrast medium



Рис. 3. Глиобластома, контактирующая с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ +). На представленной постконтрастной магнитно-резонансной томограмме, выполненной в режиме T1 взвешенности в коронарной плоскости, в правой гемисфере мозга визуализировано образование с интенсивным накоплением контрастного вещества, преимущественно по периферии, которое распространяется от субкортикальной до субэпендимальной зон белого вещества задних отделов лобной доли. Образование окружено массивной зоной перифокального отека, не накапливающего контрастное вещество

Fig. 3. Glioblastoma in contact with the ventricular-subventricular zone (GBM VSVZ +). The presented post-contrast magnetic resonance tomogram, performed in the T1 mode of weighting in the coronal plane, visualizes the formation of intensive accumulation of contrast medium in the right hemisphere of the brain, mainly along the periphery, which extends from the subcortical to subependymal zones of white matter of the posterior frontal lobe. The formation is surrounded by a massive zone of perifocal edema, which does not accumulate contrast medium

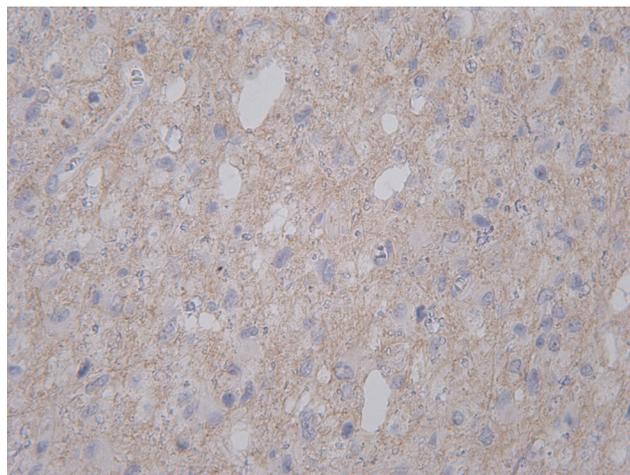


Рис. 4. Мембранная экспрессия CD38 на клетках глиобластомы, контактирующей с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (VSVZ+) (коричневое окрашивание), $\times 400$

Fig. 4. Membrane expression of CD38 on glioblastoma cells in contact with the ventricular-subventricular zone (VSVZ+) (brown staining), $\times 400$

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследовали 18 первичных ГБМ пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Для оценки локализации опухоли и наличия ее контакта с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной использовали данные магнитно-резонансной томографии. Опухоль считалась контактирующей с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной, если прорастала эпандиму стенок желудочков (ГБМ ВСВЗ+). Настоящее исследование осуществлялось в соответствии со стандартами «Good clinical practice». Были обследованы 7 мужчин (39%), 11 женщин (61%). Медиана возраста пациентов составила 60 лет с интерквартильным размахом 55–66 лет. Гистологическое исследование включало в себя окраску препаратов гематоксилином-эозином. Во всех случаях на парафиновых срезах проводили иммуногистохимический анализ с антителами к CD133, PROX1, CD38, Ki-67. Морфометрический анализ осуществляли с помощью анализатора изображения LeicaScoreM, а также с помощью программы «Fiji» [12]. Уровень экспрессии белков определяли как соотношение клеток с экспрессией антигенов к общему числу клеток в поле зрения при увеличении $\times 400$ (в процентах). Средний уровень вычисляли по 10 полям зрения. Послеоперационное клиническое наблюдение вели в течение 12 месяцев с оценкой продолжительности жизни после оперативного вмешательства. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы «IBM SPSS Statistics 23», при уровне доверительности $p = 0,05$. Оценку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка, распределение ряда полученных данных отличалось от

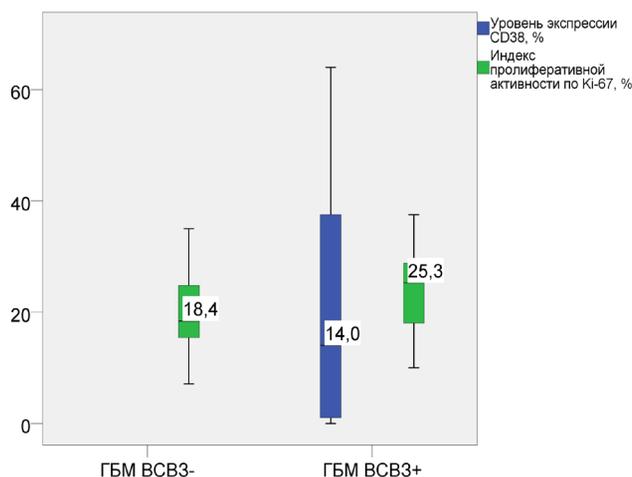


Рис. 5. Сравнение уровня пролиферативной активности и уровня экспрессии CD38 в группах глиобластом, контактирующих и не контактирующих с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ+ и ГБМ ВСВЗ-)

Fig. 5. Comparison of the level of proliferative activity and the level of expression of CD38 in glioblastoma groups in contact and not in contact with the ventricular-subventricular zone (GBM VSVZ+ and GBM VSVZ-)

нормального. Оценку достоверности различий между выборками проводили с помощью критерия Манна – Уитни, при корреляционном анализе использовали коэффициент Спирмена и точечный бисериальный корреляционный коэффициент.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При гистологическом исследовании в 15 опухолях была обнаружена характерная морфологическая картина в виде обширных полей атипичных полиморфных отростчатых клеток со множественными митозами, в том числе патологическими, коагуляционных некрозов с палисадным расположением клеток опухоли (рис. 1), пролиферации сосудов. Подавляющее большинство ГБМ были полиморфными, 1 имела мелкоклеточное строение, 1 содержала примитивный нейрональный компонент, 1 – гигантские многоядерные клетки.

При анализе томограмм было установлено, что 8 ГБМ не имели контакта с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ-; рис. 2), 10 ГБМ имели контакт с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ+; рис. 3).

Экспрессия CD38 на клетках ГБМ в группе ВСВЗ- была обнаружена только в 1 наблюдении (доля позитивных клеток составила 14%); тогда как в группе ГБМ ВСВЗ+ все опухоли экспрессировали CD38, а медиана уровня его экспрессии (рис. 4; 5) составила 14% с интерквартильным размахом 0,75–40,6 (табл. 1). Число клеток, экспрессирующих CD133 (рис. 6; 7), статистически значимо ($U = 6,0$ при $p = 0,001$) было больше в группе ГБМ ВСВЗ+ (медиана – 34,5%), чем в ГБМ ВСВЗ- (медиана – 10%). В группе пациентов ГБМ ВСВЗ+ отмечалась статистически значимо меньшая продолжительность жизни ($U = 12,0$ при $p = 0,012$).

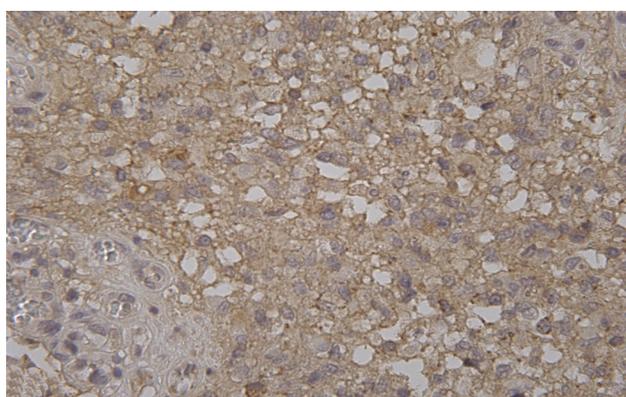
Таблица 1

Результаты статистического анализа полученных данных

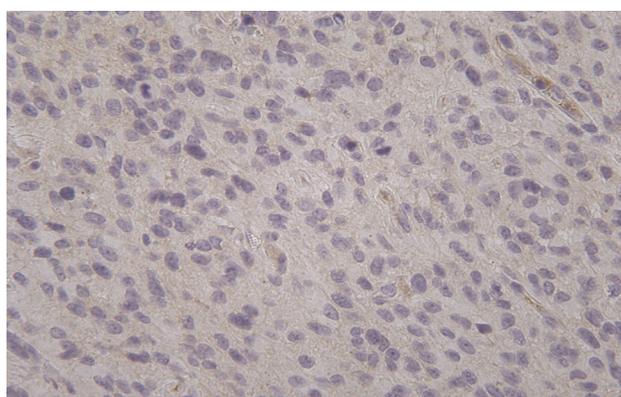
Table 1

The results of statistical analysis of the data

Параметр	Группа			
	глиобластомы, не контактирующие с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ –) (n=8)		глиобластомы, контактирующие с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ +) (n=10)	
	медиана	межквартильный размах	медиана	межквартильный размах
Средний возраст пациентов, лет	61	58 – 67	59	53 – 65
Число CD133+ -клеток, %	10	0,7 – 22	34,5	29,5 – 40,8
Число PROX1+ -клеток, %	34,6	20,3 – 85,1	79	42,1 – 88,9
Число CD38+ -клеток, %	–	–	14	0,75 – 40,6
Индекс пролиферативной активности по Ki-67, %	18	13,2 – 26,4	25,3	16,9 – 30,1
Продолжительность жизни, месяцев	6	5 – 8	4	2,8 – 5,3



а



б

Рис. 6. Экспрессия CD133 на клетках глиобластомы: а – цитоплазматическая и мембранная экспрессия (коричневое окрашивание) на клетках глиобластомы, контактирующей с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ +); б – отсутствие экспрессии на клетках глиобластомы, не имеющей контакта с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ –), $\times 400$

Fig. 6. Expression of CD133 on glioblastoma cells: а – cytoplasmic and membrane expression (brown staining) on glioblastoma cells in contact with the ventriculo-subventricular zone (GBM VSVZ+); б – lack of expression on glioblastoma cells without contact with the ventriculo-subventricular zone (GBM VSVZ –), $\times 400$

При сравнении выживаемости между группами ГБМ ВСВЗ+ и ВСВЗ–, а также между группами ГБМ с экспрессией Prox1 в более и менее 50 % клеток (рис. 8) статистически значимых отличий в выживаемости выявлено не было (табл. 2). Не было определено достоверных отличий между группами ГБМ в уровне экспрессии Prox1 и индексом пролиферативной активности по Ki-67 ($U_{\text{Prox1}} = 20,0$ при $p = 0,161$; $U_{\text{ki-67}} = 28,0$ при $p = 0,315$). При корреляционном анализе была обнаружена умеренная прямая двусторонняя корреляционная связь между уровнем экспрессии CD38 и числом CD133+ -клеток (r_0 Спирмена = 0,596 при $p = 0,01$), обратно пропорциональная двусторонняя заметная корреляционная связь между CD38 и продолжительностью жизни (r_0 Спирмена = –0,630 при $p = 0,01$), обратно пропорциональная двусторонняя связь высокой силы между числом CD133+ -клеток и продолжительностью жизни (r_0 Спирмена = –0,775 при $p = 0,01$), прямая корреляционная значимая связь между контактом опухоли с ВСВЗ

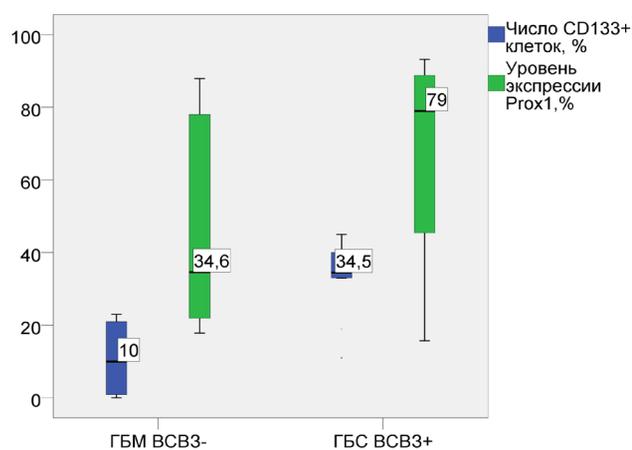


Рис. 7. Сравнение числа CD133+ -клеток и уровня экспрессии Prox1 в группах глиобластом, контактирующих и не контактирующих с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ+ и ГБМ ВСВЗ–)

Fig. 7. Comparison of the number of CD133+ cells and the level of Prox1 expression in glioblastoma groups in contact and non-contact with the ventricular-subventricular zone (GBM VSVZ + and GBM VSVZ –)

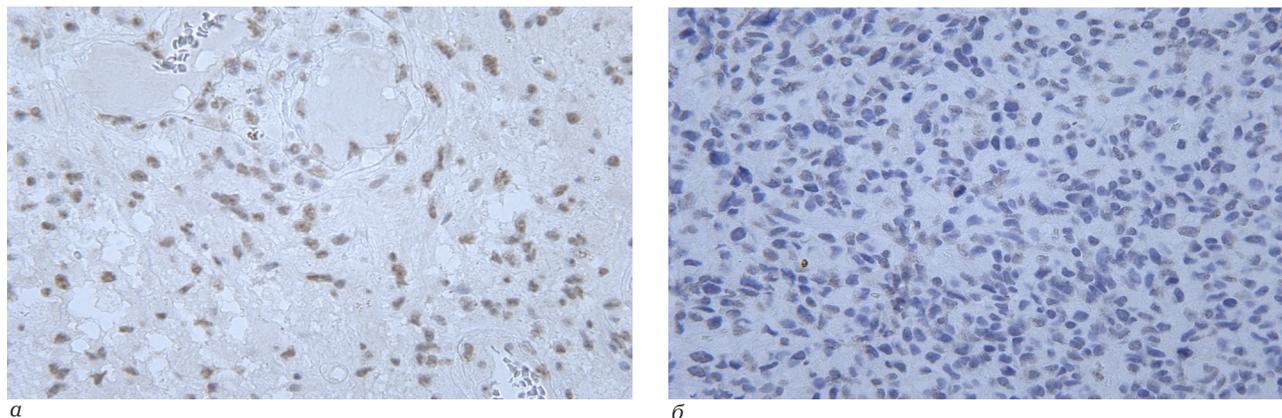


Рис. 8. Экспрессия Prox1 в ядрах клеток глиобластомы: а – высокий уровень (>50 % клеток) экспрессии Prox1 (коричневое окрашивание); б – низкий уровень (<50 % клеток) экспрессии Prox1, ×400
 Fig. 8. Expression of Prox1 in the nuclei of glioblastoma cells: а – High level (> 50 % of cells) of Prox1 expression (brown staining); б – Low (<50 % of cells) Prox1 expression, ×400

Таблица 2

Анализ выживаемости между группами пациентов с глиобластомами, контактирующими с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ+) и не контактирующими с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ-), а также экспрессией PROX1 в <50 % и >50 % клеток методом Каплана – Майера

Table 2

Survival analysis between groups of patients with glioblastomas in contact with the ventricular-subventricular zone (GBM VSVZ+) and non-in contact with the ventricular-subventricular zone (GBM VSVZ-), as well as the expression of PROX1 in <50 % and >50 % of cells by the Kaplan – Mayer method

Критерий	χ^2		Степени свободы		Значимость*	
	расположение опухоли относительно желудочков	уровень экспрессии Prox1	расположение опухоли относительно желудочков	уровень экспрессии Prox1	расположение опухоли относительно желудочков	уровень экспрессии Prox1
Log Rank (Mantel – Cox)	3,22	0,02	1	1	0,07	0,88
Breslow	3,32	0,08	1	1	0,07	0,78
Tarone – Ware	3,32	0,08	1	1	0,07	0,78

* – уровень значимости $p < 0,05$.

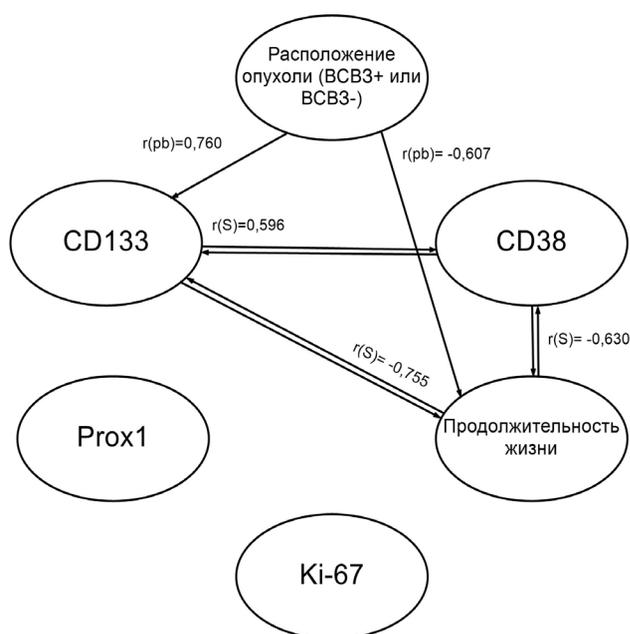


Рис. 9. Схема корреляционных связей при $p = 0,01$
 Fig. 9. Scheme of correlation at $p = 0,01$

и числом CD133+ -клеток ($r_{pb} = 0,760$; r_{pb} критическое = 0,59 при $p = 0,01$), а также обратно пропорциональная заметная связь между контактом опухоли с ВСВЗ и продолжительностью жизни ($r_{pb} = -0,607$; r_{pb} критическое = 0,59 при $p = 0,01$; рис. 9). При выполнении однофакторного регрессионного анализа была отмечена обратная линейная зависимость между числом CD133+ -клеток и продолжительностью жизни (рис. 10).

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие головного мозга происходит из ростральной части нервной трубки. Матричные клетки располагаются в эпендимном слое желудочков. После усиленного деления они мигрируют за пределы эпендимы, но часть клеток остается. В этот период эмбриогенеза клетки разделяются на нейробласты и глиобласты. Вентрикулярно-субвентрикулярная зона (ВСВЗ) расположена в боковых стенках I и II желудочков головного мозга. Вдоль этой зоны происходит миграция незрелых нейрональных прогениторов [13]. У взрослых зона содержит стволовые клетки, экспрессирующие

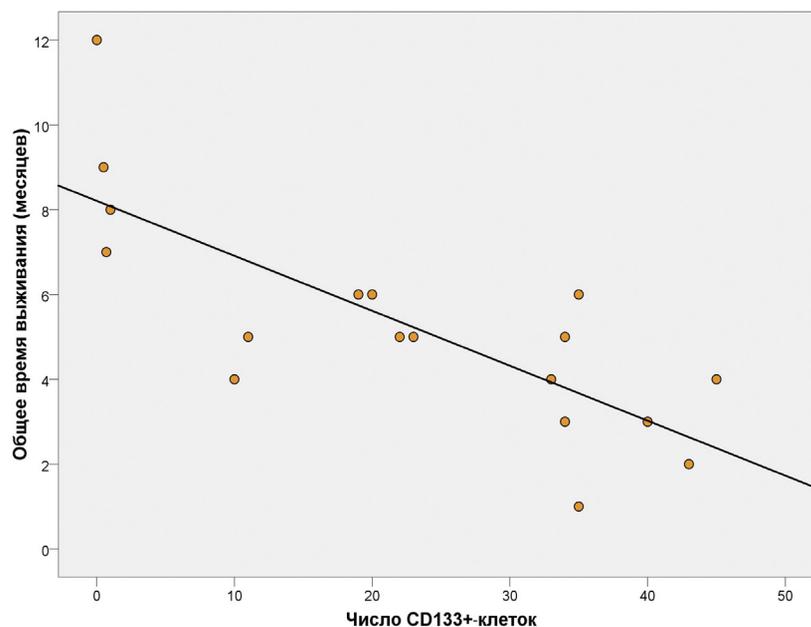


Рис. 10. График линейной функции, полученной при регрессионном анализе и описывающей связь между продолжительностью жизни и числом CD133 + -клеток в глиобластоме

Fig. 10. A graph of the linear function obtained by regression analysis and describing the relationship between life expectancy and the number of CD133 + cells in glioblastoma

CD133 и участвующие в самоподдержании и самообновлении ткани головного мозга [14]. Существуют теории, что эти клетки либо сами могут быть источником возникновения ГБМ, либо образуют мутантные нейрональные прогениторы, привлекающиеся в зону роста опухоли. Эти прогениторы также экспрессируют CD133 [15]. Таким образом, повышенное число CD133 + -клеток в ГБМ, имеющих контакт с ВСВЗ, может быть объяснено тем, что эти опухоли располагаются ближе к месту скопления стволовых клеток головного мозга, которые могут являться их источником или образовывать прогениторы, рекрутируемые в зону роста опухоли.

Большую роль для поддержания опухолевых стволовых клеток играет их микроокружение — клеточная ниша [16]. CD38 был обнаружен в клеточной нише клеток миеломы в костном мозге, а также на клетках ГБМ [17, 18]. Он участвует в активации и пролиферации Т-клеток, дифференцировке В-клеток и адгезии клеток через несубстратный лиганд CD31 [19]. Кроме того, CD38 действует как метаболический сенсор, который преобразует НАД+ в циклическую АДФ-рибозу, либо в АДФ-рибозу и никотинамидадениндинуклеотид (НАД+) в аденин динуклеотид фосфат никотиновой кислоты (НААДФ+), в зависимости от уровня pH [20]. Доказано, что CD38 обеспечивает взаимодействие клеток глиом и их микроокружения, механизмы иммуносупрессии и миграцию нейрональных клеток [21–23]. Несколько исследований показали, что опухолевые клетки ГБМ проявляют тропизм к ВСВЗ, распространяясь вдоль путей

белого вещества, в частности, мозолистого тела [24]. Таким образом, обнаруженная в нашем исследовании корреляционная связь между уровнем экспрессии CD133 и CD38, возможно, обусловлена взаимодействием стволовых клеток с их микроокружением. В свою очередь, отрицательная корреляционная связь между уровнем экспрессии CD38, CD133, контактом опухоли с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной и продолжительностью жизни, а также линейная отрицательная зависимость между числом CD133 + -клеток и продолжительностью жизни могут быть объяснены тем, что чем больше число стволовых опухолевых клеток (CD133 +), тем шире инвазивный фронт ГБМ, что затрудняет ее хирургическую резекцию и увеличивает устойчивость к радио- и химиотерапии [25, 26]. Несмотря на статистически достоверные различные медианы выживаемости в группах ГБМ ВСВЗ+ и ВСВЗ–, анализ выживаемости методом Каплана–Майера в представленной выборке не показал значимой разницы в продолжительности жизни, что противоречит данным А. М. Mistry et al. [27]. Это может быть обусловлено недостаточным объемом выборки, а также действием дополнительных факторов, не рассматриваемых в данном исследовании. Например, тем, что зарубежные и российская популяция генетически отличаются друг от друга. В частности, частота встречаемости IDH-мутаций в немецкой популяции составляет 7,2 %, в американской популяции — 14,3 %, в азиатской — около 10 %, а в российской — 4 %, что также может приводить к несовпадению данных [28–33].

Генетическая и иммунофенотипическая гетерогенность ГБМ диктует условия невозможности стандартного унифицированного подхода к лечению пациентов. Требуется персонализированный подход с учетом индивидуального иммунофено- и генотипа опухоли. Более высокий уровень экспрессии CD133 в ГБМ ВСВЗ+ позволяет предположить эффективность таргетной анти-CD133-терапии: AC141 (моноклональные антитела к CD133), конъюгированные с наночастицами, нагруженными паклитаксом, биспецифический активатор клеток-киллеров (BiKE), MS133 (биспецифическое антитело к CD133) с активированными Т-клетками, AC133, конъюгированный с генетически модифицированным цитолетальным токсином (C178ABC-CD133Mab) [34]. Экспрессия CD38 на клетках ГБМ может стать точкой приложения для таргетной терапии Daratumumab-ом (моноклональное антитело к CD38, зарегистрированное в России).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГБМ, контактирующие с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной, имеют больше клеток, экспрессирующих CD133 и CD38, и обладают меньшей медианой продолжительности жизни пациентов по сравнению с не контактирующими с этой зоной. Число CD133+ -клеток является предиктором выживаемости пациентов с ГБМ. Полученные данные позволяют предположить пользу персонализированного подхода к лечению ГБМ с использованием индивидуального спектра таргетных препаратов.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Благодарности

Авторы выражают благодарность медицинскому лабораторному технику Виктории Геннадьевне Миренбург за проведение иммуногистохимических реакций, ординатору 2-го года обучения патолого-анатомического отделения НМИЦ им. В. А. Алмазова Ольге Андреевне Мартыновой за помощь в обработке полученных данных.

Acknowledgments

The authors want to thank the medical laboratory technician Victoria Gennadyevna Mirenborg for performing immunohistochemical reactions, the 2nd year resident of the pathology department of the Almazov National Medical Research Centre Olga Andreevna Martynova for help in processing the data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Louis D. N., *Cancer L., Al E.* WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. – 4th ed. – Lyon: International Agency For Research On Cancer, 2016.
2. Ostrom Q. T., Gittleman H., Liao P. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011 // *Neuro-Oncology*. – 2014. – Vol. 16 (suppl. 4). – P. iv1–iv63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193675/> (дата обращения: 04.03.2019).
3. Stupp R., Mason W. P., van den Bent M. J. et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352, № 10. – P. 987–996. URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa043330?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub_%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov (дата обращения: 19.11.2019).
4. Eriksson M., Kahari J., Vestman A. et al. Improved Treatment of Glioblastoma – Changes in Survival over Two Decades at a Single Regional Centre // *Acta Oncologica*. – 2019. – Vol. 58, № 3. – P. 334–341. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2019.1571278> (дата обращения: 19.11.2019).
5. Mistry A. M., Dewan M. C., White-Dzuro G. A. et al. Decreased Survival in Glioblastomas Is Specific to Contact with the Ventricular-Subventricular Zone, Not Subgranular Zone or Corpus Callosum // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2017. – Vol. 132, № 2. – P. 341–349. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5771712/> (дата обращения: 19.11.2019).
6. Mistry A. M., Wooten D. J., Davis L. T. et al. Ventricular-Subventricular Zone Contact by Glioblastoma is Not Associated with Molecular Signatures in Bulk Tumor Data // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-37734-w> (дата обращения: 19.11.2019).
7. Xu X., Wan X., Wei X. PROX1 Promotes Human Glioblastoma Cell Proliferation and Invasion via Activation of the Nuclear Factor-κB Signaling Pathway // *Molecular Medicine Reports*. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 963–968. URL: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/15/2/963> (дата обращения: 05.09.2019).
8. Никифорова З. Н., Кудрявцев И. А., Арноцкая Н. Е. и др. Опухолевые Стволовые Клетки Мультиформной Глиобластомы // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 26–33.
9. Li Z. CD133: a Stem Cell Biomarker and beyond // *Experimental Hematology & Oncology*. – 2013. – Vol. 2, № 1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701589/> (дата обращения: 19.11.2019).
10. Levy A., Blacher E., Vaknine H. et al. CD38 Deficiency in the Tumor Microenvironment Attenuates Glioma Progression and Modulates Features of Tumor-Associated Microglia/Macrophages // *Neuro-Oncology*. – 2012. – Vol. 14, № 8. – P. 1037–1049. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3408254/> (дата обращения: 19.11.2019).
11. deSouza R. M., Shaweis H., Han C. et al. Erratum: Has the survival of patients with glioblastoma changed over the years? // *British Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 114, № 12. – P. e20–e20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4815808/> (дата обращения: 19.11.2019).

12. Schindelin J., Arganda-Carreras I., Frise E. et al. Fiji: an Open-source Platform for Biological-image Analysis // *Nature Methods*. – 2012. – Vol. 9, № 7. – P. 676–682. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743772> (дата обращения: 30.04.2019).
13. Sanai N., Nguyen T., Ihrie R. A. et al. Corridors of Migrating Neurons in the Human Brain and Their Decline during Infancy // *Nature*. – 2011. – Vol. 478, № 7369. – P. 382–386. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3197903/> (дата обращения: 22.11.2019).
14. Gonzalez-Perez O. Neural Stem Cells in the Adult Human Brain // *Biological and Biomedical Reports*. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 59–69. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Neural-stem-cells-in-the-adult-human-brain.-Gonzalez-Perez/6e6185d06e11b04ee4570d1b34368d9df1a7b245> (дата обращения: 05.09.2019).
15. Altmann C., Keller S., Schmidt M. H. H. The Role of SVZ Stem Cells in Glioblastoma // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 448. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521108/> (дата обращения: 22.11.2019).
16. Schiffer D., Annovazzi L., Casalone C. et al. Glioblastoma: Microenvironment and Niche Concept // *Cancers*. – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357107/> (дата обращения: 20.12.2019).
17. Costa F., Toscani D., Chillemi A. et al. Expression of CD38 in Myeloma Bone Niche: a Rational Basis for the Use of Anti-CD38 Immunotherapy to Inhibit Osteoclast Formation // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593586/> (дата обращения: 16.05.2019).
18. Aulakh S., Manna A., Schiapparelli P. et al. CD38-targeted Therapy in Glioblastoma: a Step forward // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, № 15 (suppl). – P. e14030–e14030. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e14030 (дата обращения: 22.11.2019).
19. Deaglio S., Morra M., Mallone R. et al. Human CD38 (ADP-Ribosyl Cyclase) Is a Counter-Receptor of CD31, an Ig Superfamily Member // *The Journal of Immunology*. – 1998. – Vol. 198, № 1. – P. 395–402. URL: <https://www.jimmunol.org/content/160/1/395.long> (дата обращения: 05.09.2019).
20. Aarhus R., Graeff R. M., Dickey D. M. et al. ADP-ribosyl Cyclase and CD38 Catalyze the Synthesis of a Calcium-mobilizing Metabolite from NADP+ // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – Vol. 270, № 51. – P. 30327–30333.
21. Blacher E., Ben Baruch B., Levy A. et al. Inhibition of Glioma Progression by a Newly Discovered CD38 Inhibitor // *International Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 136, № 6. – P. 1422–1433. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29095> (дата обращения: 22.11.2019).
22. Chen L., Diao L., Yang Y. et al. CD38-Mediated Immunosuppression as a Mechanism of Tumor Cell Escape from PD-1/PD-L1 Blockade // *Cancer Discovery*. – 2018. – Vol. 8, № 9. – P. 1156–1175. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205194/> (дата обращения: 22.11.2019).
23. Role of Human CD38/ADP Ribosyl Cyclase for Cell Migration / M. Hashii, S. Amina, O. Lopatina, H. Higashida // *Neuroscience Research*. – 2010. – Vol. 68. – P. e135. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168010210023874?via%3Dihub> (дата обращения: 22.11.2019).
24. Kroonen J., Nassen J., Boulanger Y.-G. et al. Human Glioblastoma-initiating Cells Invade Specifically the Subventricular Zones and Olfactory Bulbs of Mice after Striatal Injection // *International Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 129, № 3. – P. 574–585. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.25709> (дата обращения: 22.11.2019).
25. Liu X., Chen L., Jiang Z. et al. Malignant Behavioral Characteristics of CD133+/- Glioblastoma Cells from a Northern Chinese Population // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 65–72. URL: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2012.747> (дата обращения: 26.11.2019).
26. Brown D. V., Filiz G., Daniel P. M. et al. Expression of CD133 and CD44 in Glioblastoma Stem Cells Correlates with Cell Proliferation, Phenotype Stability and Intra-tumor Heterogeneity. Harrison J. K., editor // *PLOS One*. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0172791. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5328356/> (дата обращения: 22.11.2019).
27. Mistry A. M., Hale A. T., Chambless L. B. et al. Influence of Glioblastoma Contact with the Lateral Ventricle on Survival: a Meta-analysis // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2016. – Vol. 131, № 1. – P. 125–133. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5262526/> (дата обращения: 08.12.2019).
28. Hartmann C., Hentschel B., Wick W. et al. Patients with IDH1 Wild Type Anaplastic Astrocytomas Exhibit Worse Prognosis than IDH1-mutated Glioblastomas, and IDH1 Mutation Status Accounts for the Unfavorable Prognostic Effect of Higher Age: Implications for Classification of Gliomas // *Acta Neuropathologica*. – 2010. – Vol. 120, № 6. – P. 707–718. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00401-010-0781-z> (дата обращения: 25.11.2019).
29. Yan H., Parsons D. W., Jin G. et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360, № 8. – P. 765–773. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0808710> (дата обращения: 05.09.2019).
30. Tateishi K., Yamamoto T. IDH-Mutant Gliomas. Brain and Spinal Tumors – Primary and Secondary [Working Title]. – 2019 Feb 23. URL: <https://www.intechopen.com/online-first/idh-mutant-gliomas> (дата обращения: 08.12.2019).
31. Khrunin A. V., Khokhrin D. V., Filipova I. N. et al. A Genome-Wide Analysis of Populations from European Russia Reveals a New Pole of Genetic Diversity in Northern Europe. Oleksyk T. K., editor // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e58552. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591355/> (дата обращения: 05.12.2019).
32. Chen N., Yu T., Gong J. et al. IDH1/2 Gene Hotspot Mutations in Central Nervous System Tumours: Analysis of 922 Chinese Patients // *Pathology*. – 2016. – Vol. 48, № 7. – P. 675–683. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031302516397707?via%3Dihub> (дата обращения: 08.12.2019).
33. Korshunov A., Casalini B., Chavez L. et al. Integrated molecular characterization of IDH -mutant glioblastomas // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2018. – Vol. 45, № 2. – P. 108–118. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nan.12523> (дата обращения: 08.12.2019).
34. Glumac P. M., LeBeau A. M. The Role of CD133 in Cancer: a Concise Review // *Clinical and Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 7, № 1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035906/> (дата обращения: 26.11.2019).

REFERENCES

- Louis D. N., Cancer L., Al E. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon, International Agency For Research On Cancer, 2016.
- Ostrom Q. T., Gittleman H., Liao P., Rouse C., Chen Y., Dowling J. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-Oncology*. 2014;16(suppl 4):iv1–63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193675/> (accessed: 04.03.2019).

3. Stupp R., Mason W. P., van den Bent M. J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M. J. B. et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):987–996. Available at: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa043330?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov (accessed: 19.11.2019).
4. Eriksson M., Kahari J., Vestman A., Hallmans M., Johansson M., Bergenheim A. T. et al. Improved Treatment of Glioblastoma – Changes in Survival over Two Decades at a Single Regional Centre. *Acta Oncologica*. 2019;58(3):334–341. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2019.1571278> (accessed: 19.11.2019).
5. Mistry A. M., Dewan M. C., White-Dzuro G. A., Brinson P. R., Weaver K. D., Thompson R. C. et al. Decreased Survival in Glioblastomas Is Specific to Contact with the Ventricular-Subventricular Zone, Not Subgranular Zone or Corpus Callosum. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017;132(2):341–349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5771712/> (accessed: 19.11.2019).
6. Mistry A. M., Wooten D. J., Davis L. T., Mobley B. C., Quaranta V., Ihrle R. A. Ventricular-Subventricular Zone Contact by Glioblastoma is Not Associated with Molecular Signatures in Bulk Tumor Data. *Scientific Reports*. 2019;9(1). Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-37734-w> (accessed: 19.11.2019).
7. Xu X., Wan X., Wei X. PROX1 Promotes Human Glioblastoma Cell Proliferation and Invasion via Activation of the Nuclear Factor- κ B Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2016;15(2):963–968. Available at: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/15/2/963> (accessed: 05.09.2019).
8. Nikiforova Z. N., Kudryavtsev I. A., Arnotskaya N. E., Bryukhovetskiy I. S., Shevchenko V. E. Tumor Stem Cells from Glioblastoma Multiforme. *Advances in molecular oncology*. 2016;3(2):26–33. (In Russ.).
9. Li Z. CD133: a Stem Cell Biomarker and beyond. *Experimental Hematology & Oncology*. 2013;2(1). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701589/> (accessed: 19.11.2019).
10. Levy A., Blacher E., Vaknine H., Lund F. E., Stein R., Mayo L. CD38 Deficiency in the Tumor Microenvironment Attenuates Glioma Progression and Modulates Features of Tumor-Associated Microglia/Macrophages. *Neuro-Oncology*. 2012;14(8):1037–1049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3408254/> (accessed: 19.11.2019).
11. deSouza R. M., Shaweis H., Han C., Sivasubramanian V., Brazil L., Beaney R. et al. Erratum: Has the survival of patients with glioblastoma changed over the years? *British Journal of Cancer*. 2016;114(12):e20–e20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4815808/> (accessed: 19.11.2019).
12. Schindelin J., Arganda-Carreras I., Frise E., Kaynig V., Longair M., Pietzsch T. et al. Fiji: an Open-source Platform for Biological-image Analysis. *Nature Methods*. 2012;9(7):676–682. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743772> (accessed: 30.03.2019).
13. Sanai N., Nguyen T., Ihrle R. A., Mirzadeh Z., Tsai H.-H., Wong M. et al. Corridors of Migrating Neurons in the Human Brain and Their Decline during Infancy. *Nature*. 2011;478(7369):382–386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3197903/> (accessed: 22.11.2019).
14. Gonzalez-Perez O. Neural Stem Cells in the Adult Human Brain Biological and Biomedical Reports. 2012;2(1):59–69. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Neural-stem-cells-in-the-adult-human-brain.-Gonzalez-Perez/6e6185d06e11b04ee4570d1b34368d9df1a7b245> (accessed: 05.09.2019).
15. Altmann C., Keller S., Schmidt M. H. H. The Role of SVZ Stem Cells in Glioblastoma. *Cancers*. 2019;11(4):448. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521108/> (accessed: 22.11.2019).
16. Schiffer D., Annovazzi L., Casalone C., Corona C., Mellai M. Glioblastoma: Microenvironment and Niche Concept. *Cancers*. 2018;11(1):5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357107/> (accessed: 22.11.2019).
17. Costa F., Toscani D., Chillemi A., Quarona V., Bolzoni M., Marchica V. et al. Expression of CD38 in Myeloma Bone Niche: a Rational Basis for the Use of Anti-CD38 Immunotherapy to Inhibit Osteoclast Formation. *Oncotarget*. 2017;8(34). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593586/> (accessed: 22.11.2019).
18. Aulakh S., Manna A., Schiapparelli P., Ailawadhi S., Paulus A., Rosenfeld S. et al. CD38-targeted Therapy in Glioblastoma: a Step forward. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):e14030–e14030. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e14030 (accessed: 22.11.2019).
19. Deaglio S., Morra M., Mallone R., Ausiello C., Prager E., Garbarino G. et al. Human CD38 (ADP-Ribosyl Cyclase) Is a Counter-Receptor of CD31, an Ig Superfamily Member. *The Journal of Immunology*. 1998;198(1):395–402. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/160/1/395>. long (accessed: 05.09.2019).
20. Aarhus R., Graeff R. M., Dickey D. M., Walseth T. F., Hon C. L. ADP-ribosyl Cyclase and CD38 Catalyze the Synthesis of a Calcium-mobilizing Metabolite from NADP+. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(51):30327–30333.
21. Blacher E., Ben Baruch B., Levy A., Geva N., Green K. D., Garneau-Tsodikova S. et al. Inhibition of Glioma Progression by a Newly Discovered CD38 Inhibitor. *International Journal of Cancer*. 2014;136(6):1422–1433. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29095> (accessed: 22.11.2019).
22. Chen L., Diao L., Yang Y., Yi X., Rodriguez B. L., Li Y. et al. CD38-Mediated Immunosuppression as a Mechanism of Tumor Cell Escape from PD-1/PD-L1 Blockade. *Cancer Discovery*. 2018;8(9):1156–1175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205194/> (accessed: 22.11.2019).
23. Hashii M., Amina S., Lopatina O., Higashida H. Role of Human CD38/ADP Ribosyl Cyclase for Cell Migration. *Neuroscience Research*. 2010;68:e135. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016810210023874?via%3Dihub> (accessed: 22.11.2019).
24. Kroonen J., Nassen J., Boulanger Y.-G., Provenzano F., Capraro V., Bours V. et al. Human Glioblastoma-initiating Cells Invade Specifically the Subventricular Zones and Olfactory Bulbs of Mice after Striatal Injection. *International Journal of Cancer*. 2010;129(3):574–585. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.25709> (accessed: 22.11.2019).
25. Liu X., Chen L., Jiang Z., Wang J., Su Z., Li G. et al. Malignant Behavioral Characteristics of CD133+/- Glioblastoma Cells from a Northern Chinese Population. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2012;5(1):65–72. Available at: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2012.747> (accessed: 26.11.2019).
26. Brown D. V., Filiz G., Daniel P. M., Hollande F., Dworkin S., Amiridis S. et al. Expression of CD133 and CD44 in Glioblastoma Stem Cells Correlates with Cell Proliferation, Phenotype Stability and Intra-tumor Heterogeneity. *Harrison J. K., editor. PLOS One*. 2017;12(2):e0172791. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5328356/> (accessed: 22.11.2019).
27. Mistry A. M., Hale A. T., Chambless L. B., Weaver K. D., Thompson R. C., Ihrle R. A. Influence of Glioblastoma

toma Contact with the Lateral Ventricle on Survival: a Meta-analysis. *Journal of Neuro-Oncology*. 2016;131(1):125–33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5262526/> (accessed: 08.12.2019).

28. Hartmann C., Hentschel B., Wick W., Capper D., Felsberg J., Simon M. et al. Patients with IDH1 Wild Type Anaplastic Astrocytomas Exhibit Worse Prognosis than IDH1-mutated Glioblastomas, and IDH1 Mutation Status Accounts for the Unfavorable Prognostic Effect of Higher Age: Implications for Classification of Gliomas. *Acta Neuropathologica*. 2010;120(6):707–718. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00401-010-0781-z> (accessed: 25.11.2019).

29. Yan H., Parsons D. W., Jin G., McLendon R., Rashceed B. A., Yuan W. et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(8):765–773. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0808710> (accessed: 05.09.2019).

30. Tateishi K., Yamamoto T. IDH-Mutant Gliomas. *Brain and Spinal Tumors – Primary and Secondary* [Working Title]. 2019 Feb 23. Available at: <https://www.intechopen.com/online-first/idh-mutant-gliomas> (accessed: 08.12.2019).

31. Khrunin A. V., Khokhrin D. V., Filippova I. N., Esko T., Nelis M., Bebyakova N. A. et al. A Genome-Wide Analysis of Populations from European Russia Reveals a New Pole of Genetic Diversity in Northern Europe. Oleksyk T. K., editor. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591355/> (accessed: 05.12.2019).

32. Chen N., Yu T., Gong J., Nie L., Chen X., Zhang M. et al. IDH1/2 Gene Hotspot Mutations in Central Nervous System Tumours: Analysis of 922 Chinese Patients. *Pathology*. 2016;48(7):675–683. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031302516397707?via%3DIuh> (accessed: 08.12.2019).

33. Korshunov A., Casalini B., Chavez L., Hielscher T., Sill M., Ryzhova M. et al. Integrated molecular characterization of IDH -mutant glioblastomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2018;45(2):108–118. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nan.12523> (accessed: 08.12.2019).

34. Glumac P. M., LeBeau A. M. The Role of CD133 in Cancer: a Concise Review. *Clinical and Translational Medicine*. 2018;7(1). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035906/> (accessed: 26.11.2019).

Информация об авторах

Гальковский Борис Эдуардович, врач-патологоанатом, очный аспирант 2-го года обучения ИМО, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5252-483X; **Митрофанова Любовь Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии ИМО, главный научный сотрудник НИЛ патоморфологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0735-7822; **Лахина Юлия Сергеевна**, врач-лаборант НИЛ интегративных нейрохирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5454-6397; **Гуляев Дмитрий Александрович**, доктор медицинских наук, руководитель НИЛ интегративных нейрохирургических технологий, врач-нейрохирург, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5509-5612; **Чиркин Владислав Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0610-1131; **Митрофанов Николай Алексеевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины, врач-рентгенолог, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9462-9226; **Чистова Инга Викторовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова, врач-невролог, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3307-0083.

Information about authors

Galkovsky Boris E., pathologist, PhD student, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5252-483X; **Mitrofanova Lubov B.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathology, Chief Researcher of the Scientific Research Laboratory of Pathomorphology, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0735-7822; **Lakhina Iuliia S.**, laboratory assistant at the Research Laboratory of Integrative Neurosurgical Technologies, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5454-6397; **Gulyaev Dmitry A.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory of Integrative Neurosurgical Technologies, neurosurgeon, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5509-5612; **Chirkin Vladislav Y.**, Cand. of Sci. (Med.), neurosurgeon, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0610-1131; **Mitrofanov Nikolay A.**, Cand. of Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Radiology and Radiation Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9462-9226; **Chistova Inga V.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Neurology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3307-0083.