

# ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕМОЗГОВЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

УДК 612.819:577.151/.152:616.831-006

Поступила 13.05.2014 г.



**А.С. Куракина**, ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики<sup>1</sup>;

**М.В. Ведунова**, к.б.н., старший научный сотрудник НИИ «Институт живых систем»<sup>2</sup>;

**Н.А. Щелчкова**, к.б.н., зав. отделом молекулярно-клеточных технологий ЦНИЛ<sup>1</sup>;

**В.Н. Григорьева**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики<sup>1</sup>;

**И.В. Мухина**, д.б.н., профессор, зав. ЦНИЛ, зав. кафедрой нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова<sup>1</sup>;  
профессор кафедры нейродинамики и нейробиологии<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

<sup>2</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского — Национальный исследовательский университет, Н. Новгород, 603950, проспект Гагарина, 23

**Цель исследования** — изучить содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF), нейротрофического фактора глии (GDNF) и нейронспецифической енолазы (NSE) у больных со зрелыми внеозгзовыми опухолями головного мозга до и после оперативного лечения и оценить их прогностическое значение.

**Материалы и методы.** В исследование включено 39 женщин. 1-ю группу составили 16 практически здоровых лиц, 2-ю — 23 больных зрелыми опухолями головного мозга, среди которых 10 человек с аденомами гипофиза и 13 — с менингиомами головного мозга. Обследование больных включало клиничко-неврологический осмотр, определение содержания в плазме крови уровней факторов BDNF, GDNF (R&D Systems, США) и фермента NSE («Вектор Бест», Россия) методом иммуноферментного анализа (ИФА), которое выполнялось за 5 дней до операции, через 5 дней и полгода после оперативного удаления внеозгзовой опухоли. Проводили также патоморфологическое исследование послеоперационного материала, нейровизуализационное исследование.

**Результаты.** Средний уровень фактора BDNF в плазме крови больных был статистически значимо выше, чем в группе здоровых людей. При сравнительной оценке содержания нейротрофических факторов в подгруппах больных с различными типами опухолей установлено, что до оперативного лечения отмечается тенденция к более высокому среднему значению уровня GDNF у пациентов с менингиомами головного мозга по сравнению с больными с аденомами гипофиза, хотя статистической значимости эта разница не достигла. У пациентов с выявленным впоследствии (через полгода после оперативного удаления) рецидивом зрелой опухоли головного мозга концентрации BDNF в плазме крови через 5 дней после операции оказались выше, чем у больных, у которых продолженного роста опухоли в ближайшие после операции 6 мес не возникло. У пациентов с продолженным ростом объемного образования наблюдался дисбаланс в динамике послеоперационных уровней BDNF и GDNF.

**Заключение.** Повышение концентрации фактора BDNF в плазме крови в ближайшие дни после оперативного удаления зрелой внеозгзовой опухоли головного мозга имеет неблагоприятное прогностическое значение в плане высокой вероятности рецидива опухоли в последующие 6 мес.

**Ключевые слова:** нейротрофические факторы; нейронспецифическая енолаза; внеозгзовые опухоли головного мозга.

Для контактов: Куракина Анастасия Сергеевна, тел. моб. +7 910-796-69-92; e-mail: nansy.trifonova@mail.ru

English

## Prognostic Value of Neurotrophic Factors and Neuron Specific Enolase in Patients with Extracerebral Brain Tumors

**A.S. Kurakina**, Resident Physician, the Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department<sup>1</sup>;  
**M.V. Vedunova**, PhD, Senior Research Worker, Scientific Research Institute "Institute of Living Systems"<sup>2</sup>;  
**N.A. Stchelchkova**, PhD, Head of Molecular Cellular Technology Unit, Central Scientific Research Laboratory<sup>1</sup>;  
**V.N. Grigorieva**, D.Med.Sc., Professor, Head of the Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department<sup>1</sup>;  
**I.V. Mukhina**, D.Bio.Sc., Professor, Head of Central Scientific Research Laboratory, Head of the Department of Normal Physiology named after N.Y. Belenkov<sup>1</sup>; Professor of the Department of Neurodynamics and Neurobiology<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

<sup>2</sup>Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod — National Research University, Prospekt Gagarina, 23, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

**The aim of the investigation** was to study the content of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial-derived neurotrophic factor (GDNF) and neuron specific enolase (NSE) in patients with mature brain tumors before and after surgery and assess their prognostic value.

**Materials and Methods.** The study involved 39 women. Group 1 consisted of 16 virtually healthy subjects, group 2 — 23 patients with mature brain tumors, among them there were 10 patients with pituitary adenoma and 13 — with meningiomas. The examination of the patients included clinical and neurological examination, determination of BDNF, GDNF (R&D Systems, USA) and NSE (Vector Best, Russia) content in blood plasma using enzyme immunoassay (EIA) performed 5 days before the surgery, 5 days and 6 months after extracerebral oncotomy. There were also carried out pathomorphological study of postoperative material, neuro-imaging study.

**Results.** Mean BDNF level in blood plasma of patients was significantly higher than in healthy subjects. The comparative assessment of the content of neurotrophic factors in groups of patients with various tumor types showed that before surgical treatment there was the tendency for higher mean GDNF level in patients with meningiomas compared to those with pituitary adenomas, though the difference was not significant. The patients with the subsequent (6 months after surgical removal of mature brain tumor) recurrence were found to have higher BDNF concentrations in blood plasma 5 days after surgery than the patients who had no continued tumor growth in first 6 months after the operation. The patients with continued tumor growth appeared to have imbalance in the dynamics of postoperative BDNF and GDNF levels.

**Conclusion.** BDNF concentration increase in blood plasma in the nearest time after surgical removal of a mature extracerebral brain tumor has unfavorable prognostic value in relation to the high probability of tumor recurrence in the subsequent 6 months.

**Key words:** neurotrophic factors; neuron specific enolase; extracerebral tumors.

Среди новообразований центральной нервной системы (ЦНС) выделяют внутримозговые (в том числе нейроэпителиальные опухоли), внемозговые (опухоли мозговых оболочек) объемные образования, а также опухоли области турецкого седла (аденома гипофиза).

Менингиомы, относящиеся к внемозговым опухолям, составляют 14–19% опухолей головного мозга (ОГМ) [1]. Они характеризуются медленным ростом, развиваются из пахионовых грануляций твердой мозговой оболочки и отграничены от мозга. Пятилетняя выживаемость при данном виде ОГМ — 91%, частота рецидива в течение 10 лет в среднем составляет 20%, однако эта цифра определяется полнотой проведенной резекции опухолевой ткани, а также особенностями строения опухоли [1].

Аденомы гипофиза — доброкачественные опухоли из железистого эпителия передней доли гипофиза (аденогипофиза) — составляют 6–18% всех внутричерепных опухолей, 75% аденом — гормонально активны [1].

Несмотря на широкое развитие методов нейровизуализации, необходимых для ранней диагностики и контроля проведенного оперативного лечения, мало изучены прогностические критерии, позволяющие оценить

влияние роста внемозговых опухолей на ткань мозга в целом, а также определить репаративные процессы в мозге, возникающие после удаления объемного образования. Это обуславливает интерес к лабораторной диагностике, включающей определение нейронспецифических белков — биологически активных молекул, специфичных для нервной ткани и выполняющих функции, поддерживающие нормальное функционирование нервной системы. Некоторые из них являются маркерами разрушения нервной системы (например, нейронспецифическая енолаза), другие способствуют течению репаративных процессов. К последним относятся некоторые нейротрофические факторы, которые не только активно участвуют в формировании нервной системы, но и обеспечивают поддержание гомеостаза зрелого мозга. Однако роль нейротрофических факторов в компенсаторно-восстановительных процессах при развитии и лечении опухолей головного мозга изучена недостаточно.

К нейронспецифическим белкам, имеющим ключевое значение для функционирования головного мозга, относятся нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и глиальный нейротрофический фактор (GDNF).

BDNF — это важная сигнальная молекула, участвующая в регуляции нейрогенеза, роста и выживаемости нейронов в ЦНС [2]. Особенно высокий уровень экспрессии BDNF во взрослом мозге был обнаружен в области гиппокампа и коры головного мозга [3], что предполагает наиболее полное выполнение белком своих основных функций в данных отделах ЦНС. Нейротрофический фактор головного мозга играет важную роль при ишемических и нейродегенеративных заболеваниях. Показано, что BDNF принимает участие в защитных механизмах нервной ткани при ишемическом повреждении. В то же время имеются данные о вовлечении BDNF в пролиферацию неопластических клеток при менингиомах и аденомах гипофиза [4, 5]. Однако до сих пор не известны механизмы участия BDNF в прогрессировании роста опухолевой ткани, а также в репаративном процессе после ее оперативно-го удаления. Для клинических исследований его роли важно, что плазменные уровни BDNF отражают содержание этого фактора в ЦНС [6].

GDNF — небольшой белок, принадлежащий к семейству трансформирующего фактора роста бета, секретируется клетками глии (астроциты, шванновские клетки). Данный фактор способствует сохранению, пролиферации и дифференцировке различных популяций клеток центральной и периферической нервной системы [7]. Уровень мРНК GDNF быстро возрастает при повреждении нервной системы и даже через 1 нед после травмы остается выше нормальных значений [8]. Показана его роль в развитии нейродегенеративных заболеваний [9], а также аденом гипофиза [10], однако нет данных о содержании GDNF у больных менингиомами головного мозга.

Нейронспецифическая енолаза (NSE) — изоформа фермента енолазы, необходимого для осуществления гликолиза. Это специфический сывороточный маркер нейроэндокринных опухолей и разрушения нервной ткани [11]. Уровень NSE повышен при инсульте, травме мозга, доброкачественных заболеваниях мозга и является неблагоприятным прогностическим фактором неврологического дефицита [12].

Данные, что нейротрофины вовлечены в прогрессию неопластических клеток при внеозговых ОГМ и участвуют в процессах репарации после повреждения структур ЦНС, дают повод изучить соотношения уровней нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы в процессе роста зрелых внеозговых новообразований, а также оценить возможности использования этих данных для определения прогноза рецидива таких опухолей головного мозга после их оперативного удаления.

**Цель исследования** — изучить содержание нейротрофического фактора мозга, нейротрофического фактора глии и нейронспецифической енолазы у больных со зрелыми внеозговыми опухолями головного мозга до и после оперативного лечения и оценить их прогностическое значение.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 39 женщин. 1-ю, контрольную, группу составили 16 практически здоровых лиц в возрасте от 46 до 59

лет, средний возраст  $51,0 \pm 4,3$  года, 2-ю, основную, группу — 23 больных зрелыми внеозговыми ОГМ в возрасте от 35 до 63 лет, средний возраст составил  $53,2 \pm 6,7$  года. Среди больных было 10 пациентов с аденомами гипофиза — подгруппа 2а (9 — с пролактиномой и 1 — с соматотропиномой), средний возраст которых составил  $52,5 \pm 8,3$  года, и 13 пациентов с менингиомами головного мозга, средний возраст  $53,7 \pm 5,5$  года — подгруппа 2б.

Критериями включения в основную группу являлись: наличие диагностированной зрелой внеозговой ОГМ, отсутствие выраженных психических нарушений и тяжелых речевых расстройств, затрудняющих понимание вербальных инструкций и вопросов. Критерии исключения: метастатический характер поражения головного мозга, декомпенсированное состояние больного (оценка по шкале Карновского — 50 баллов и ниже), наличие в анамнезе сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний, тяжелых декомпенсированных соматических заболеваний, опухоли внецеребральной локализации, острое нарушение мозгового кровообращения и острый инфаркт миокарда в последние 3 мес.

Обследование больных с ОГМ включало клинико-неврологический осмотр, определение содержания в плазме крови уровней факторов BDNF, GDNF (R&D Systems, США) и фермента NSE («Вектор Бест», Россия) методом иммуноферментного анализа (ИФА), которое выполнялось за 5 дней до операции, через 5 дней и полгода после оперативного удаления внеозговой ОГМ. Проводилось патоморфологическое исследование послеоперационного материала.

Нейровизуализационное исследование включало мультиспиральную компьютерную томографию (аппарат Aquilion-64, Toshiba, Япония), выполнявшуюся в первые сутки после операции, и магнитно-резонансную томографию с контрастным усилением (GE Signa Infinity 1,5 T, США), осуществлявшуюся до и через 6 мес после операции.

В группе здоровых лиц однократно проводилось определение содержания в плазме крови нейротрофинов и NSE.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждого пациента получено информированное согласие.

Статистическая обработка выполнялась с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Распределения количественных данных, отличные от нормального, описывались с указанием медианы и интерквартильного размаха в виде 25% и 75% процентилей, т.е. верхней границы 1-го и нижней границы 4-го квартилей. Сравнение двух выборок осуществлялось с применением критерия Манна–Уитни (для несвязанных групп) при анализе данных, распределение которых отличалось от нормального, и t-критерия Стьюдента для несвязанных групп при анализе переменных, имеющих нормальное распределение. Взаимосвязь параметров изучалась

при помощи непараметрического метода корреляционного анализа Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При анализе уровней BDNF, GDNF и NSE в исследуемых группах (табл. 1) установлено, что средний уровень фактора BDNF в плазме крови больных был статистически значимо выше, чем в группе здоровых людей ( $p=0,048$ ). Статистически значимых различий в среднегрупповых концентрациях факторов GDNF и NSE в плазме больных и здоровых лиц не выявлено ( $p=0,32$  и  $0,76$  соответственно).

Сравнительная оценка содержания нейротрофических факторов в подгруппах больных с различными типами опухолей (менингиомы и аденомы гипофиза) показала, что до оперативного лечения наблюдалась тенденция к более высокому среднему значению уровня GDNF у пациентов с менингиомами головного мозга по сравнению с больными с аденомами гипофиза, хотя статистической значимости эта разница не достигла (табл. 2). По уровню BDNF и NSE подгруппы 2а и 2б также статистически значимо не различались.

Установлена статистически значимая положительная корреляционная связь между содержанием в плазме крови фактора BDNF и фермента NSE у пациентов с внеозгзовыми ОГМ до оперативного лечения,  $r=0,63$ ;  $p=0,0048$  (рис. 1, а). Также обнаружена корреляция уровней фактора BDNF до и после операции,  $r=0,52$ ;  $p=0,023$  (рис. 1, б).

Наряду с этим в группе больных корреляционный анализ выявил положительные взаимосвязи между уровнями фактора GDNF, измеренными до и после оперативного лечения, а также через 5 дней и через полгода после оперативного удаления внеозгзовой опухоли ( $r=0,74$ ;  $p=0,0002$  и  $r=0,91$ ;  $p=0,0004$  соответственно) (рис. 1, в, г). В то же время не обнаружено взаимосвязи между уровнем NSE и нейротрофическими факторами в послеоперационном периоде, а также между уровнями NSE до и после нейрохирургического лечения.

Установлено, что уровень BDNF через 5 дней после оперативного удаления внеозгзовой опухоли имел прогностическое значение относительно опухолевого роста в послеоперационном периоде. Так, концентрация данного нейротрофина в плазме крови больных с внеозгзовыми ОГМ через 5 дней после оперативного вмешательства была выше у тех пациентов, у которых спустя 6 мес обнаружился продолженный рост опухоли (2427,8 [2263,2; 2730,7] пг/мл), по сравнению с пациентами без продолженного роста объемного образования (1672,3 [1240,7; 1865,2] пг/мл),  $p=0,028$  (рис. 2). Обращал на себе внимание факт, что у всех 4 больных (100%) с обнаруженным в дальнейшем продолженным ростом опухоли содержание фактора BDNF через 5 дней после операции превышало значение 2262 пг/мл. В то же время у 13 из 15 (86,7%) тех больных, у кото-

рых на протяжении последующего полугодия рецидива опухоли не возникло, содержание BDNF через 5 дней после нейрохирургического удаления опухоли не достигало этих значений.

Эмпирически были выделены три варианта динамики концентрации BDNF до и после оперативного удаления зрелых ОГМ. В первом варианте при исходно невысоком (менее 2037 пг/мл) уровне BDNF до операции происходит выраженный (в полтора раза и более) подъем концентрации фактора через 5 дней после оперативного вмешательства и последующее его снижение (на уровне дооперационного значения) через полгода. Второй вариант характеризуется тем, что через 5 дней после операции происходит снижение концентрации фактора BDNF, однако через полгода его уровень повышается (в 2 раза и более). При третьем варианте динамики происходит постепенный рост уровня фактора BDNF в плазме крови по сравнению с дооперационным как через 5 дней после операции, так и через полгода после проведенного нейрохирургического лечения (рис. 3).

По плазменному уровню фактора GDNF и фермента NSE до и после оперативного удаления зрелой ОГМ также были определены три варианта динамических изменений. При первом варианте при среднем уровне GDNF до операции (менее 8,97 пг/мл) происходит снижение его концентрации через 5 дней после оперативного вмешательства (в полтора раза и более) и дальнейшее снижение через полгода (рис. 4). Второй вариант характеризуется снижением концентрации фактора GDNF через 5 дней после операции, однако через полгода его уровень становится выше дооперационных значений. При третьем варианте до и через 5 дней после оперативного лечения происходит постепенный рост уровня фактора GDNF в плазме крови и снижение его через полгода после оперативного вмешательства.

Для первого варианта динамики уровня NSE до и после оперативного удаления зрелой ОГМ характерно повышение концентрации через 5 дней после опера-

Таблица 1

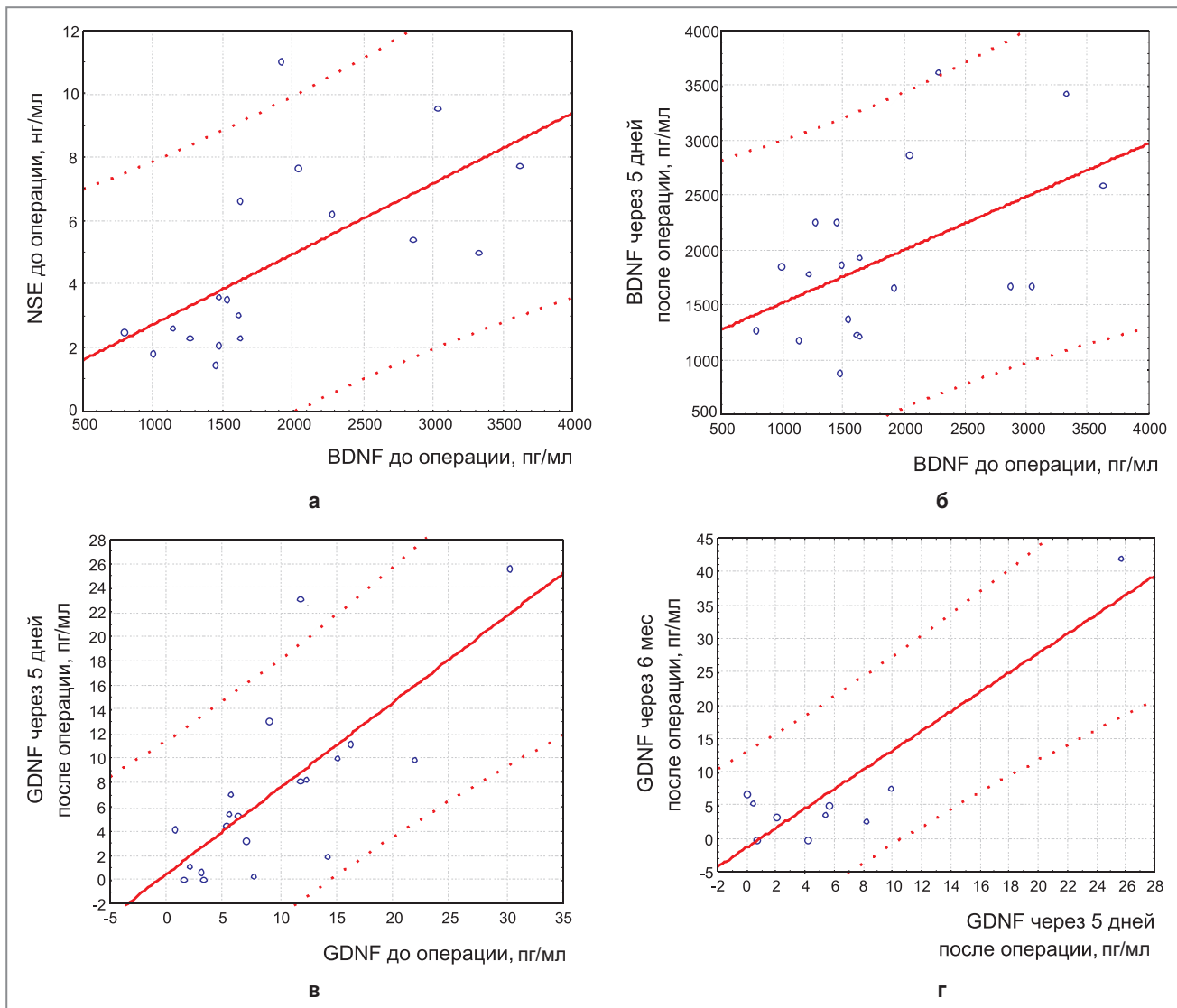
**Содержание BDNF, GDNF и NSE у здоровых лиц и пациентов с внеозгзовыми опухолями до лечения (Ме [25%; 75%])**

Показатель	Контрольная группа (n=16)	Основная группа (n=23)	p
BDNF, пг/мл	1295,8 [605,4; 1489,5]	1604,1 [1262,8; 2277,6]	0,05
GDNF, пг/мл	5,7 [0,1; 9,9]	8,3 [5,3; 14,9]	0,32
NSE, нг/мл	3,9 [2,2; 5,1]	3,4 [2,3; 6,6]	0,76

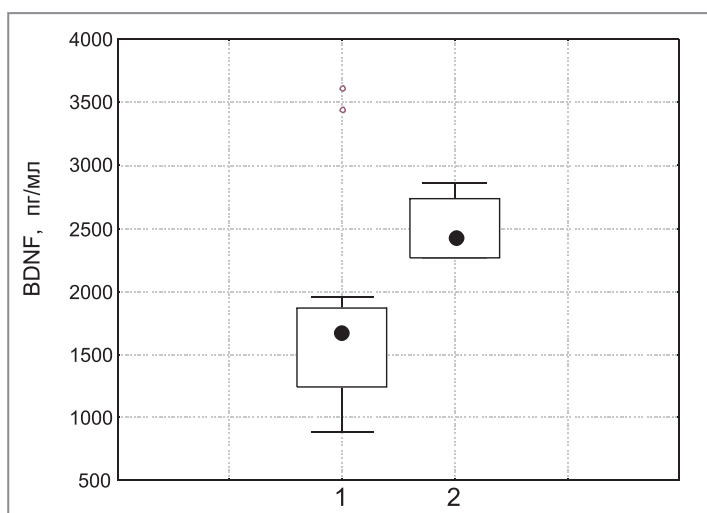
Таблица 2

**Содержание BDNF, GDNF и NSE у пациентов с аденомами гипофиза (подгруппа 2а) и менингиомами (подгруппа 2б) до лечения (Ме [25%; 75%])**

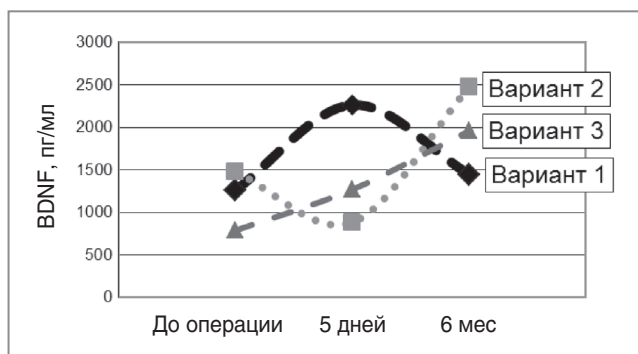
Показатель	Подгруппа 2а, n=10	Подгруппа 2б, n=13	p
BDNF, пг/мл	1474,7 [1352,1; 2613,1]	1625,38 [1218,8; 2277,6]	0,71
GDNF, пг/мл	5,9 [3,2; 11,8]	13,4 [6,2; 26,0]	0,21
NSE, нг/мл	3,1 [2,1; 7,7]	3,4 [2,6; 6,4]	0,45



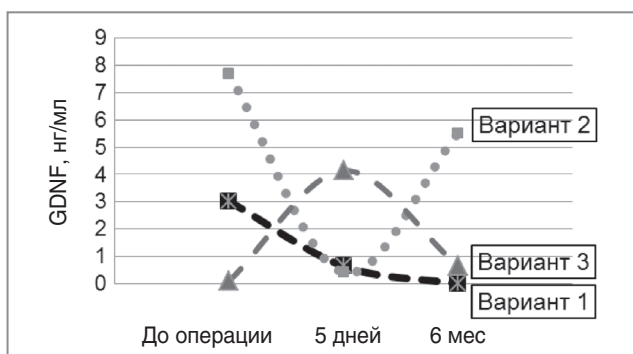
**Рис. 1.** Корреляция уровней исследуемых факторов у пациентов с внемозговыми опухолями головного мозга: а — BDNF и NSE до операции ( $r=0,63$ ;  $p=0,0048$ ); б — BDNF до и через 5 дней после оперативного лечения ( $r=0,52$ ;  $p=0,023$ ); в — GDNF до и через 5 дней после операции ( $r=0,74$ ;  $p=0,0002$ ); г — GDNF через 5 дней и полгода после операции ( $r=0,91$ ;  $p=0,0004$ )



**Рис. 2.** Уровень BDNF через 5 дней после операции у пациентов без последующего рецидива опухоли (1) и у пациентов с диагностированным продолженным ростом внемозговой опухоли через полгода после оперативного лечения (2)

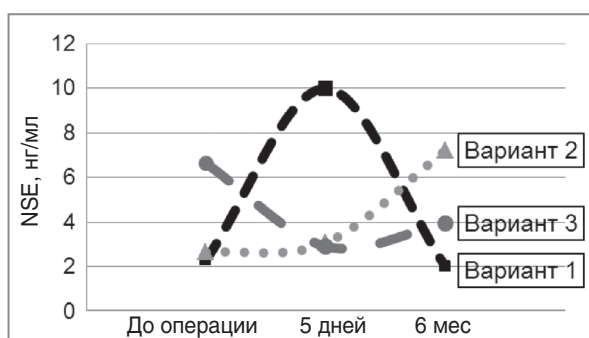


**Рис. 3.** Варианты динамики уровня BDNF у больных со зрелыми опухолями головного мозга до, через 5 дней и через полгода после оперативного лечения



**Рис. 4.** Варианты динамики уровня GDNF у больных со зрелыми опухолями головного мозга до, через 5 дней и через полгода после оперативного лечения

**Рис. 5.** Варианты динамики уровня NSE у больных со зрелыми опухолями головного мозга до, через 5 дней и через полгода после оперативного лечения



тивного вмешательства и снижение через полгода после проведенного нейрохирургического лечения (рис. 5). При втором варианте происходит постепенный рост уровня NSE в плазме крови до, через 5 дней и через полгода после удаления внеозговой ОГМ. Третий вариант характеризуется снижением концентрации NSE через 5 дней после операции, однако через полгода уровень фактора повышается.

Следует отметить, что при исследовании различных вариантов динамики концентраций нейротрофинов обнаружено, что первый вариант динамики BDNF характерен для продолженного роста ОГМ и является неблагоприятным в плане прогноза послеоперационного течения заболевания. При этом у пациентов именно этой подгруппы, состоящей из 4 человек (3 — с аденомами гипофиза, 1 — с менингиомой головного мозга), в послеоперационном периоде происходило снижение концентрации фактора GDNF (рис. 4, вариант 1). Также установлено, что уровень нейронспецифической енолазы не коррелирует с концентрациями нейротрофинов, определенных у пациентов с продолженным ростом опухоли.

**Обсуждение.** Как указывают некоторые авторы [13, 14], основные функции, выполняемые BDNF, связаны с взаимодействием этого белка с рецептором TrkB, при котором запускаются сигнальные механизмы, участвующие в различных процессах, происходящих в клетке. BDNF участвует в стимуляции нейрогенеза, повышает выживаемость и стимулирует рост нейронов различного фенотипа и локализации. Также BDNF оказывает

влияние на синаптическую передачу сигнала, обеспечивая пластичность нервной ткани, играет важную роль при ишемических и нейродегенеративных заболеваниях. Показано, что BDNF принимает участие в защитных механизмах нервной ткани при ишемическом повреждении. Недавно обнаружено, что существует также положительная обратная связь между уровнем BDNF и функцией микроглии [15], активирующейся при повреждении нервной ткани с последующим формированием нейроглиального рубца.

Проведенное нами исследование показало, что у пациентов с внеозговыми ОГМ (менингиомами и аденомами гипофиза) до лечения уровни нейротрофического фактора мозга в плазме крови были выше, чем у здоровых людей. Мы полагаем, что повышение уровня BDNF может отражать компенсаторную реакцию нервной ткани, которая возникает в ответ на постепенное увеличение опухолевой массы и сдавление окружающих тканей мозга и заключается в запуске различных сигнальных внутриклеточных путей. Указанные пути ведут к повышению экспрессии генов, отвечающих за выживаемость клеток, нейрогенез, рост аксонов. При этом среднegrupповые концентрации факторов GDNF и NSE в плазме крови больных и здоровых лиц не различались. Данный факт указывает на то, что рост внеозгового объемного образования не влияет на уровни этих факторов.

Функции GDNF являются менее изученными. Концентрация фактора высока в развивающейся ЦНС. Нокдаунные мыши (с выключенным геном, который от-

вечает за продукцию GDNF) погибают при рождении. Во взрослом состоянии частичный нокаут гена GDNF или его рецептора вызывает быструю деградацию дофаминергической системы и двигательные нарушения [16, 17]. Показано [8], что GDNF запускает каскад внутриклеточных сигнальных путей при связывании с семейством GFR-рецепторов, инициируя внутриклеточные киназы MAP-каскада, ингибируя апоптоз и увеличивая выживаемость нейронов в неблагоприятных условиях [18].

Исследование показало, что до оперативного лечения наблюдалась тенденция к более высокому среднему значению уровня GDNF у пациентов с менигиомами головного мозга по сравнению с больными с аденомами гипофиза. Описание этого факта в научных публикациях не найдено, требуется дальнейшее его изучение. Уровни BDNF и NSE у пациентов с аденомами гипофиза и менигиомами статистически значимо не различались. Это свидетельствует о том, что вид внеочередной опухоли не влияет на уровень данных факторов, концентрация варьирует в достаточно широких пределах.

Результаты исследования позволили выявить корреляции уровней фактора GDNF до и после оперативного лечения, после 5 дней и через полгода после оперативного удаления внеочередной ОГМ, а также прямую корреляцию между уровнями фактора BDNF до и после оперативного лечения, между BDNF и NSE до оперативного вмешательства и отсутствие корреляции нейротрофических факторов и NSE после оперативного удаления внеочередной ОГМ. Обнаруженная тесная прямая зависимость между уровнем NSE (маркером деградации нейронов) и BDNF до операции может служить косвенным подтверждением нейропротективных свойств BDNF.

На наш взгляд, заслуживает внимания впервые выявленный факт, что у тех пациентов, у которых в последующем (через полгода после оперативного удаления зрелой ОГМ) был выявлен ее рецидив, концентрации BDNF в плазме крови через 5 дней после операции оказались выше, чем у больных, у которых продолженного роста опухоли в ближайшие после операции 6 мес не возникло. Это свидетельствует о том, что уровень BDNF в крови больных после оперативного удаления опухоли может иметь прогностическое значение для определения вероятности ее рецидива в последующем.

Наблюдаемый дисбаланс в динамике послеоперационных уровней BDNF и GDNF у пациентов с продолженным ростом объемного образования, по всей вероятности, служит отражением нарушений в BDNF/GDNF-опосредованных компенсаторных механизмах, которые включаются в послеоперационном периоде и направлены на восстановление функции как нейроглиальных элементов, повреждающихся при операции, так и метаболизма всех тканей мозга в целом.

**Заключение.** Уровень фактора BDNF у больных зрелыми опухолями головного мозга имеет более высокие значения, чем у здоровых лиц. Значения GDNF выше у пациентов с менигиомами, чем у пациентов с аденомами гипофиза.

Повышение концентрации фактора BDNF в плазме крови в ближайшие дни после оперативного удаления зрелой внеочередной опухоли головного мозга имеет неблагоприятное прогностическое значение в плане высокой вероятности рецидива опухоли в последующие 6 мес.

**Финансирование исследования.** Работа поддержана грантами РФФИ №13-04-01871, №13-04-12067, №14-04-31601.

**Конфликт интересов.** У авторов нет конфликта интересов.

## Литература

1. Крылов В.В. Лекции по нейрохирургии. М: КМК; 2008; 280 с.
2. Fantacci C., Capozzi D., Ferrara P., Chiaretti A. Neuroprotective role of nerve growth factor in hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Sci* 2013; 3(3): 1013–1022.
3. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 2004 Sep; 22(3): 123–131, <http://dx.doi.org/10.1080/08977190410001723308>.
4. Artico M., Bianchi E., Magliulo G., De Vincentis M., De Santis E., Orlandi A., Santoro A., Pastore F.S., Giangaspero F., Caruso R., Re M., Fumagalli L. Neurotrophins, their receptors and KI-67 in human GH-secreting pituitary adenomas: an immunohistochemical analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012 Jan–Mar; 25(1): 117–125.
5. Artico M., Bronzetti E., Pompili E., Ionta B., Alicino V., D'Ambrosio A., Santoro A., Pastore F.S., Elenkov I., Fumagalli L. Immunohistochemical profile of neurotrophins in human cranial dura mater and meningiomas. *Oncology Reports* 2009 Jun; 21(6): 1373–1380, [http://dx.doi.org/10.3892/or\\_00000363](http://dx.doi.org/10.3892/or_00000363).
6. Klein A.B., Williamson R., Santini M.A., Clemmensen C., Eittrup A., Rios M., Knudsen G.M., Aznar S. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011 Apr; 14(3): 347–353, <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145710000738>.
7. Yan Chen. Effects of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) on stem/progenitor cell proliferation and differentiation. Abstract of dissertation. UKnowledge; 2005; p. 233.
8. Wang X., Liao Z.G., Liu M. GDNF expression following the severe brain injury in rats. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2003; 19(1): 1–3.
9. Airaksinen M.S., Saarna M. The GDNF family: signaling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci* 2002 May; 3(5): 383–394.
10. Japón M.A., Urbano A.G., Sáez C., Segura D.I., Cerro A.L., Diéguez C., Alvarez C.V. Glial-derived neurotrophic factor and RET gene expression in normal human anterior pituitary cell types and in pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr; 87(4): 1879–1884, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.4.8383>.
11. Ahmed F., Gyorgy A., Kamnaksh A., Ling G., Tong L., Parks S., Agoston D. Time-dependent changes of protein biomarker levels in the cerebrospinal fluid after blast traumatic brain injury. *Electrophoresis* 2012 Dec; 33(24): 3705–3711, <http://dx.doi.org/10.1002/elps.201200299>.
12. Singh H.V., Pandey A., Shrivastava A.K., Raizada A., Singh S.K., Singh N. Prognostic value of neuron specific

enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clin Chim Acta* 2013 Apr 18; 419: 136–138, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.02.014>.

13. Patapoutian A., Reichardt L.F. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol* 2001 Jun; 11(3): 272–280, [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00208-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00208-7).

14. Сахарнова Т.А., Ведунова М.В., Мухина И.В. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и его роль в функционировании центральной нервной системы. *Нейрохимия* 24(4): 2012: 269–277.

15. Elkabes S., DiCicco-Bloom E.M., Black I.B. Brain microglia/macrophages express neurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function. *J Neurosci* 1996 Apr 15; 16(8): 2508–2521.

16. Pascual A., Hidalgo-Figueroa M., Gómez-Díaz R., López-Barneo J. GDNF and protection of adult central catecholaminergic neurons. *J Mol Endocrinol* 2011 Jun 8; 46(3): R83–R92, <http://dx.doi.org/10.1530/JME-10-0125>.

17. Saavedra A., Baltazar G., Duarte E.P. Driving GDNF expression: the green and the red traffic lights. *Prog Neurobiol* 2008 Nov; 86(3): 186–215, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.006>.

18. Airaksinen M.S., Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci* 2002 May; 3(5): 383–394.

## References

1. Krylov V.V. *Lektsii po neyrokhirurgii* [Lectures on Neurosurgery]. Moscow: KMK; 2008; 280 p.

2. Fantacci C., Capozzi D., Ferrara P., Chiaretti A. Neuroprotective role of nerve growth factor in hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Sci* 2013; 3(3): 1013–1022.

3. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 2004 Sep; 22(3): 123–131, <http://dx.doi.org/10.1080/08977190410001723308>.

4. Artico M., Bianchi E., Magliulo G., De Vincentiis M., De Santis E., Orlandi A., Santoro A., Pastore F.S., Giangaspero F., Caruso R., Re M., Fumagalli L. Neurotrophins, their receptors and KI-67 in human GH-secreting pituitary adenomas: an immunohistochemical analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012 Jan–Mar; 25(1): 117–125.

5. Artico M., Bronzetti E., Pompili E., Ionta B., Alicino V., D'Ambrosio A., Santoro A., Pastore F.S., Elenkov I., Fumagalli L. Immunohistochemical profile of neurotrophins in human cranial dura mater and meningiomas. *Oncology Reports* 2009 Jun; 21(6): 1373–1380, [http://dx.doi.org/10.3892/or\\_00000363](http://dx.doi.org/10.3892/or_00000363).

6. Klein A.B., Williamson R., Santini M.A., Clemmensen C., Eittrup A., Rios M., Knudsen G.M., Aznar S. Blood BDNF

concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011 Apr; 14(3): 347–353, <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145710000738>.

7. Yan Chen. *Effects of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) on stem/progenitor cell proliferation and differentiation*. Abstract of dissertation. UKnowledge; 2005; p. 233.

8. Wang X., Liao Z.G., Liu M. GDNF expression following the severe brain injury in rats. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2003; 19(1): 1–3.

9. Airaksinen M.S., Saarma M. The GDNF family: signaling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci* 2002 May; 3(5): 383–394.

10. Japón M.A., Urbano A.G., Sáez C., Segura D.I., Cerro A.L., Diéguez C., Alvarez C.V. Glial-derived neurotrophic factor and RET gene expression in normal human anterior pituitary cell types and in pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr; 87(4): 1879–1884, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.4.8383>.

11. Ahmed F., Gyorgy A., Kamnakh A., Ling G., Tong L., Parks S., Agoston D. Time-dependent changes of protein biomarker levels in the cerebrospinal fluid after blast traumatic brain injury. *Electrophoresis* 2012 Dec; 33(24): 3705–3711, <http://dx.doi.org/10.1002/elps.201200299>.

12. Singh H.V., Pandey A., Shrivastava A.K., Raizada A., Singh S.K., Singh N. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clin Chim Acta* 2013 Apr 18; 419: 136–138, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.02.014>.

13. Patapoutian A., Reichardt L.F. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol* 2001 Jun; 11(3): 272–280, [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00208-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00208-7).

14. Sakharnova T.A., Vedunova M.V., Mukhina I.V. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its role in central nervous system functioning. *Neirokimiya* 24(4): 2012: 269–277.

15. Elkabes S., DiCicco-Bloom E.M., Black I.B. Brain microglia/macrophages express neurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function. *J Neurosci* 1996 Apr 15; 16(8): 2508–2521.

16. Pascual A., Hidalgo-Figueroa M., Gómez-Díaz R., López-Barneo J. GDNF and protection of adult central catecholaminergic neurons. *J Mol Endocrinol* 2011 Jun 8; 46(3): R83–R92, <http://dx.doi.org/10.1530/JME-10-0125>.

17. Saavedra A., Baltazar G., Duarte E.P. Driving GDNF expression: the green and the red traffic lights. *Prog Neurobiol* 2008 Nov; 86(3): 186–215, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.006>.

18. Airaksinen M.S., Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci* 2002 May; 3(5): 383–394.