

МЕТОДИКА

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092.9

Никитин П.В.^{1,2}, Мусина Г.Р.², Полозов В.Н.², Красновский В.М.², Николаев В.Н.²

Внутриопухолевая гетерогенность менингиом в плоскости метилиционного профайлинга

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА,
117513, Москва, Россия;

²Сколковский институт науки и технологий (Сколтех),
121205, Москва, Россия

Введение. В последнее время все большую популярность приобретает выявление классов метилирования (МК) менингиом, позволяющее существенно повысить точность прогноза выживаемости пациентов. **Цель работы** – сравнительный анализ наиболее перспективных методов молекулярного исследования тканей.

Методика. В данной работе сравнивали 2 перспективных диагностических подхода: выявление глобального профиля метилирования генома и выделение типов кластеров (ТК) клеток менингиом по их потенциальной диагностической значимости. Оценивали также фундаментальные факторы корреляции двух методов. Выделение ТК базируется на характеристике функциональных свойств клеток с помощью маркерных молекулярных факторов, демонстрирующих степень активации пролиферативных и метаболических процессов. С технической точки зрения подход включал в себя получение полноформатных изображений иммуногистохимических препаратов, их многоступенчатую медианную фильтрацию и особые режимы маскирования, а также дальнейшее создание многослойных комплексных изображений с максимально точным координатным сопоставлением. Все полученные результаты по активности экспрессии данных молекулярных факторов были использованы для проведения кластерного анализа с выделением клеточных кластеров в опухолях и дальнейшей вторичной кластеризации их в 8 ТК.

Результаты. Показано, что в целом наблюдается однонаправленное прогрессирование свойств злокачественности опухоли и степени ее биологической агрессивности как при выявлении состава МК, так и содержания ТК. В то же время, по своей прогностической ценности подход с выявлением ТК в менингиомах превзошел подход с определением МК для новообразования. Наиболее действенной с прогностических позиций оказалась комбинация данных подходов.

Заключение. Разработанный нами подход по функциональному профилированию клеток менингиом с разделением на ТК представляется чрезвычайно перспективным, способным раздвинуть диагностические границы. Дальнейшее развитие подобных комплексных подходов с включением других молекулярных методов позволит достичь принципиально нового качества диагностического процесса.

Ключевые слова: менингиомы; внутриопухолевая гетерогенность; диагностика; метилирование

Для цитирования: Никитин П.В., Мусина Г.Р., Полозов В.Н., Красновский В.М., Николаев В.Н. Внутриопухолевая гетерогенность менингиом в плоскости метилиционного профайлинга. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(1): 124-132.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.124-132

Для корреспонденции: Никитин Павел Владимирович, e-mail: nikitinpaulv@yandex.com

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Никитин П.В., Мусина Г.Р.; сбор и обработка материала – Никитин П.В., Мусина Г.Р., Полозов В.Н., Красновский В.М., Николаев В.Н.; подготовка иллюстративного материала – Никитин П.В., Мусина Г.Р.; статистическая обработка материала – Никитин П.В., Мусина Г.Р., Полозов В.Н., Красновский В.М., Николаев В.Н.; написание текста – Никитин П.В., Мусина Г.Р.; редактирование – Никитин П.В., Мусина Г.Р. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01214 мк.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.05.2022

Принята к печати 26.01.2023

Опубликована 17.03.2023

Nikitin P.V.¹, Musina G.R.¹, Polozov V.N.¹, Krasnovsky V.M.¹, Nikolaev V.N.¹**Intratumoral heterogeneity of meningioma with respect of the methylation profiling**¹ Federal Center for Brain and Neurotechnologies,
Moscow, 117513, Russian Federation;² Skolkovo Institute of Science and Technology (Skoltech),
Moscow, Russian Federation

Introduction. Despite a relatively favorable prognosis of meningiomas, this nosological group remains a serious diagnostic challenge, largely due to the shortage of accurate diagnostic methods. Identification of methylation classes (MC) of meningiomas is becoming increasingly popular, since it can improve the prognostic accuracy. The **aim** of this study was to compare most promising methods for tissue molecular analysis.

Methods. This article focuses on comparing two promising diagnostic approaches, namely, global genome methylation profiling and identification of cluster types (CT) of meningioma cells based on their potential diagnostic significance. Also, basic correlation factors of these two methods were assessed. The identification of CT is based on characterizing cell functional features by the marker molecular factors that indicate the activation of proliferative and metabolic processes. Technically, our approach included obtaining full-format scans of immunohistochemical slides, their stepwise median filtration, and specific masking regimes followed by creation of complex multilayer images with maximally precise coordinate correlation. All data on the expression activity of the molecular factors were used for a cluster analysis to identify tumor cell clusters for their subsequent secondary clusterization into 8 CTs.

Results. The study showed unidirectional progression of the tumor malignancy and biological aggressiveness based on identification of the MC composition or the TC content. At the same time, for meningiomas, the TC approach was superior to the MC approach by its prognostic value. A combination of these methods provided the most effective prognosis.

Conclusion. The meningioma cell functional profiling with cluster identification is very promising as it can expand the diagnostic frontier. Further development of such comprehensive approaches that include other molecular methods will provide critically new quality of the diagnostic process.

Keywords: meningiomas; intratumoral heterogeneity; diagnostics; methylation

For citation: Nikitin P.V., Musina G.R., Polozov V.N., Krasnovsky V.M., Nikolaev V.N. Meningiomas heterogeneity intratumoral in the plane of methylation profiling. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(1): 124-132. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.124-132

Author's contribution: concept and design – Nikitin P.V., Musina G.R.; material collection and processing – Nikitin P.V., Musina G.R., Polozov V.N., Krasnovsky V.M., Nikolaev V.N.; preparation of illustrative material – Nikitin P.V., Musina G.R.; statistical processing of the material – Nikitin P.V., Musina G.R., Polozov V.N., Krasnovsky V.M., Nikolaev V.N.; text writing – Nikitin P.V., Musina G.R.; editing – Nikitin P.V., Musina G.R. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Pavel V. Nikitin, PhD, Laboratory head, Molecular cellular pathology lab; 4-2, Bolshoy Bldg., Moscow, 128428, Russian Federation, e-mail: nikitinpaulv@yandex.com

Information about the authors:Nikitin P.V., <https://orcid.org/0000-0003-3223-4584>**Financing.** The study was supported by Russian Foundation for Basic Research, grant № 19-29-01214 mc.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 24.05.2022

Accepted 26.01.2023

Published 17.03.2023

Введение

Менингиомы составляют группу новообразований мозговых оболочек, наиболее часто встречающуюся среди всех опухолей головного мозга. Несмотря на доброкачественное в большинстве случаев течение менингиом, нередко наблюдается рецидивное течение онкологического процесса. Потенциальной возможностью фундаментального дискурса в сфере диагностики и лечения новообразований различной локализации является рассмотрение вопросов внутриопухолевой гетерогенности. В частности, решение данного комплекса во-

просов позволяет сортировать всю многоликую массу клеток новообразований на группы в соответствии с их молекулярными, функциональными и патогенетическими свойствами, выстраивая проекции данных клеточных групп на клиническую плоскость [3–6].

Подобный современный подход наша группа реализовала для менингиом. В рамках данного подхода мы разработали многоуровневую комплексную систему обработки и анализа данных визуализации протеомного и транскриптомного профиля менингиом, включаю-

шую в себя получение полноформатных изображений иммуногистохимических препаратов, их многоступенчатую медианную фильтрацию и особые режимы маскирования, а также дальнейшее создание многослойных комплексных изображений с максимально точным координатным сопоставлением [7, 8]. Представленная многоуровневая аналитическая модель применялась для изучения активности экспрессии в менингиомах пролиферативного маркера Ki-67, каспазы 9 (Cas9), каспазы 3 (Cas3), сукцинил-КоА-синтетазы (СКоАС), HIF-1 α с целью характеристики функционального состояния клеток и их кластеризации. Все полученные данные по активности экспрессии данных молекулярных факторов были использованы для проведения кластерного анализа с выделением клеточных кластеров в опухолях и дальнейшей вторичной кластеризации их в 8 типов кластеров (ТК). Мы выявили характерные комбинации типов кластеров для каждого гистологического типа менингиомы. Мы также показали, что отдельные ТК значимо повышают риск развития рецидивов и малигнизации для менингиом grade 1.

Далее во всех ТК опухолевых клеток были подробно исследованы молекулярные свойства в отношении активности экспрессии протоонкогенов и антионкогенов *SMO*, *Akt1*, *PDGFR*, *EGFR* и *CDKN2A*. В результате было выявлено, что все ТК статистически значимо различаются по активности экспрессии данных генов. В то же время существуют типичные комбинации генов по активности их экспрессии, в рамках которых при переходе от одного ТК к другому изменяются ведущие драйверные гены и вспомогательные генетические элементы. Более того, мы выяснили, что активность экспрессии некоторых генов в части ТК, равно как и доля части ТК в клеточной массе взаимосвязаны с прогнозом не только безрецидивной, но и общей выживаемости пациентов.

Также мы рассмотрели особую популяцию клеток в составе менингиом — клетки со стволовыми свойствами, или опухолевые стволовые клетки (ОСК), маркером которых служит CD 133. Мы впервые изучили экспрессию данного маркера и впервые показали наличие популяции клеток со стволовыми свойствами в менингиомах различной степени злокачественности и охарактеризовали их распределение в зависимости от гистологической разновидности опухоли. Наша группа показала наличие в менингиомах одновременно двух типов ОСК — эпителиальных ОСК (ЭОСК) и мезенхимальных ОСК (МОСК). При этом мы выяснили, что существует как минимум 3 различных подтипа МОСК и 2 подтипа ЭОСК, каждый из которых может играть роль драйверной клеточной популяции. При том, характер драйверной клеточной популяции

непосредственно влияет на степень биологической агрессивности менингиомы и ее свойства, что транслируется и в клиническую плоскость, поскольку молекулярные свойства различных подтипов ОСК также непосредственно взаимосвязаны с прогнозом общей и безрецидивной выживаемости пациентов [7, 8].

Тем не менее, существует немало направлений, по которым ТК недостаточно хорошо охарактеризованы, в частности, в важном вопросе глобального метилиционного профилирования. Данный молекулярный подход представляет собой крайне перспективное направление не только в решении вопросов практического характера, но также в рассмотрении проблем фундаментального свойства. В частности, было показано наличие шести различных клинически значимых классов метилирования, связанных с типичными мутационными и цитогенетическими событиями, а также с паттернами экспрессии различных генов [9, 10]. По сравнению с классификацией ВОЗ классификация по индивидуальным и комбинированным классам метилирования более точно выявляет пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания в менингиомах grade 1 и пациентов с более низким риском рецидива среди менингиом grade 2. В рамках настоящей работы проведено изучение взаимосвязи ТК и ОСК с метилиционными классами менингиом и рассмотрено их совместное влияние на прогноз.

Методика

Для реализации данной научной работы в исследование включались пациенты, проходившие хирургическое лечение в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» в 2014–2016 гг. Всего среди новообразований было представлено 32 менингиомы grade 1, 28 менингиом grade 2 и 24 менингиомы grade 3. Для включения в работу применялись критерии в виде первичного вмешательства по поводу данного новообразования, отсутствия других онкологических заболеваний, наличия достаточного качества материала новообразования. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали добровольное информированное согласие, все научная работа проводилась в строгом соответствии с принципами “Надлежащей клинической практики” (GoodClinicalPractice).

Выделение различных ТК в менингиомах

Подробно процесс выделения различных ТК в менингиомах был описан в предыдущих работах [8]. Вначале готовились срезы менингиом толщиной 3 мкм и проводилась иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами против человеческого антигена Ki-67 (CONFIRM anti-Ki67, Roche-Ventana,

США), моноклональными антителами против человеческого антигена Cas9 (SAB3500405, Sigma-Aldrich, США), моноклональными антителами против человеческого антигена Cas3 (C7729, Sigma-Aldrich, США), моноклональными антителами против человеческого антигена сукцинил-КоА-синтетазы (SAB2700343, Sigma-Aldrich, США) и моноклональными антителами против человеческого антигена HIF-1 α (H6536, Sigma-Aldrich USA). Далее проводился первичный анализ изображений с использованием сканера Aperio 3T (Leica Biosystems, GmbH), в рамках которого полученные изображения для всех маркеров сопоставлялись между собой с максимальной точностью по координатным данным для получения сложных «многослойных» изображений с помощью программного обеспечения Aperio ImageScope (Leica Biosystems, GmbH), ImageJ (Национальный институт здравоохранения, США) и QuPath (Университет Эдинбурга, Великобритания). Далее с помощью технологий машинного обучения, нейросетевого анализа и технологий больших данных выделялись клетки и ядра клеток вместе с положительными метками для всех 5 исследованных маркеров, что служило основой для проведения кластерного анализа с применением технологий большого объема данных и программного обеспечения Matlab (The MathWorks, США) и SPSS Statistics 23 (IBM, США). Сначала на базе данных клеток выделялись группы клеток в виде клеточных кластеров. После этого, производился вторичный анализ изображений с применением полуавтоматических программных алгоритмов. На основе данных вторичного анализа изображений был проведен вторичный кластерный анализ, в результате которого выделенные клеточные кластеры различных пациентов были классифицированы в более крупные категории в виде ТК. Все взятые в исследование менингиомы были картированы по данным ТК с использованием подходов к кластеризованию, применявшихся в рамках предшествующей работы.

Профилирование метилирования генома менингиом

Кластеризация, проведенная с помощью обучения без учителя, была выполнена на основе евклидова расстояния и метода связи Уорда. Для кластеризации были выбраны зонды со стандартным отклонением более 0.2 по всем образцам. Зонды метилирования были переупорядочены путем иерархической кластеризации с использованием евклидова расстояния и полного сцепления.

Статистическая валидация

Для проведения статистического анализа применялось программное обеспечение Matlab и SPSS

Statistics 23.0. Кластерный анализ проводился по методу k-средних. Межгрупповые сравнения выполнялись с использованием U-критерия Манна–Уитни в случае ненормального распределения признака, t-критерия Стьюдента в случае нормального распределения признака. Характер распределения признаков определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Распределение времени выживания оценивали по методу Каплана и Мейера и сравнивали между группами с помощью логарифмического рангового критерия. Были рассчитаны отношения рисков, включая 95% доверительные интервалы, основанные на регрессионных моделях Кокса. Были рассчитаны кривые ошибок прогнозирования на основе оценки Бриера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты

Метиляционное профилирование когорты менингиом

Среди взятой в исследование когорты пациентов было выявлено, что большая часть в количестве 42.86% ($n=36$) относилась к метиляционному кластеру benign-2 (МК ben-2), в то время как на втором месте по количеству случаев находился кластер benign-1 (МК ben-1) с 28.57% ($n=24$). Далее по количеству случаев следовал кластер benign-3 (МК ben-3), на который приходилось 12.34% ($n=10$) пациентов, затем следовал кластер intermediate A (МК int-A) с 8.33% ($n=7$) случаев и кластер intermediate B (МК int-B) с 4.76% ($n=4$) случаев, в то время как на кластер malignant (МК mal) приходилось 3.57% ($n=3$). Рассмотрение соотношения кластеров со степенью злокачественности новообразований показало, что менингиомы grade 1 преимущественно содержат в своем составе кластеры МК ben-2, МК ben-1, МК ben-3 и МК int-A. В то же время менингиомы grade 2, содержат кластеры МК int-A и МК int-B, также менингиомы grade 3, в основном, содержат кластеры МК int-B и МК mal (рис. 1).

Соотношение профиля метилирования с ТК в первой группе

Традиционно к первой группе менингиом по профилю метилирования причисляют МК ben-1, МК ben-2, МК ben-3 и МК int-A кластеры новообразований. В МК ben-2 кластере преобладающее положение занимают ТК1 с $48.24 \pm 2.38\%$ и ТК2 с $34.44 \pm 2.54\%$ (рис. 2, а). В то же время в МК ben-1 наиболее часто встречаются ТК2 в $38.24 \pm 4.28\%$ клеток и ТК3 в $28.34 \pm 4.24\%$ клеток (рис. 2, б). Кроме того, в МК ben-3 наиболее часто выявляется ТК3 в $44.28 \pm 2.48\%$ случа-

ев и ТК4 в $32.42 \pm 2.32\%$ случаев (рис. 2, в). Также в МК int-A наиболее часто выявляется ТК4 в $46.28 \pm 4.42\%$ случаев и ТК5 в $34.48 \pm 4.26\%$ случаев (рис. 2, г).

Соотношение профиля метилирования с ТК во второй группе

Во вторую группу менингиом по профилю метилирования входят МК int-B и МК mal кластеры. Для МК int-B характерным является преобладание ТК5 с $38.18 \pm 2.28\%$ клеток и ТК6 с $35.52 \pm 4.81\%$ клеток (рис. 3, а). В то же время, МК mal характеризовался наличием преимущественно ТК7 в $34.62 \pm 4.18\%$ клеток и ТК8 в $32.28 \pm 4.48\%$ клеток (рис. 3, б). В целом, наблюдается характерное распределение ТК в зависимости от профиля метилирования менингиом, причем представленные результаты демонстрируют потенциальную применимость функциональ-

ного популяционного анализа для выявления соответствующего класса метилирования.

Создание комплексной прогностической модели

Далее проводилось рассмотрение предикторной ценности ТК по сравнению с предикторной ценностью профиля метилирования и классическими диагностическими критериями ВОЗ. В качестве предикторного параметра, непосредственно включающего свойства ТК, выступал кластерный коэффициент (k), который рассчитывался как сумма процентного содержания клеток ТК5 – ТК8 в материале. Было выявлено значимое превосходство ТК в отношении предсказания прогноза БРВ над критериями ВОЗ (тест Бриера, $p < 0.001$), также наблюдались значимые различия ($p = 0.028$) в поль-

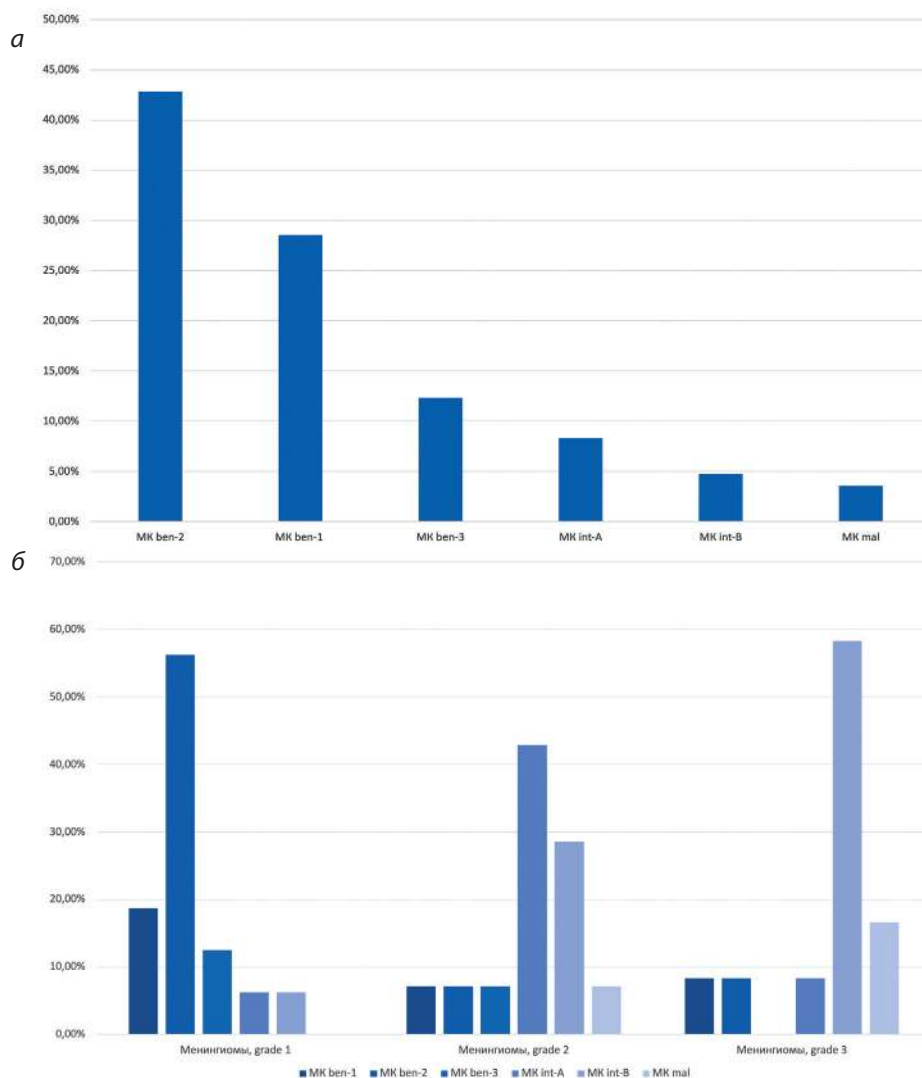


Рис. 1. а – распределение менингиом по кластерам метилирования. По оси абсцисс представлены соответствующие кластеры метилирования, по оси ординат продемонстрирован процент новообразований, входящих в данную группу в нашей работе; б – Соотношение кластеров метилирования менингиом с нозологическими группами по критериям ВОЗ. По оси абсцисс приведены соответствующие нозологические группы, внутри которых представлены встречающиеся в них кластеры метилирования, различающиеся по цвету, высота столбца демонстрирует процентное содержание данного кластера в соответствующей нозологической группе.

Fig. 1. а – Meningiomas distribution by methylation clusters. The abscissa shows the corresponding methylation clusters, the ordinate shows the percentage of neoplasms included in this group in our work; б – Correlation of methylation clusters of meningiomas with nosological groups according to WHO criteria. The corresponding nosological groups are shown along the abscissa axis, within which the methylation clusters occurring in them differ in color, the height of the column shows the percentage of this cluster in the corresponding nosological group.

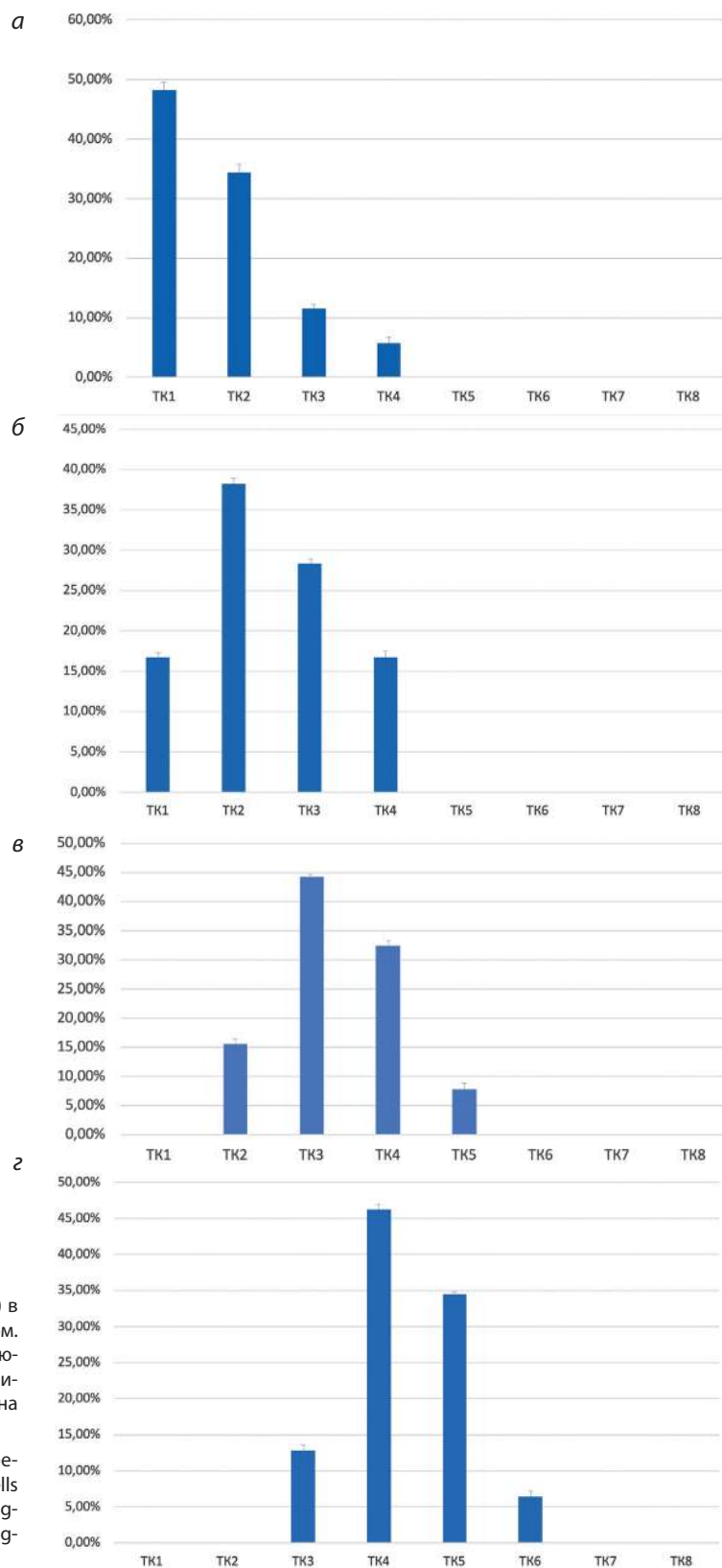


Рис. 2. Содержание клеток различных типов кластеров (TK) в доброкачественных классах метилирования (МК) менингиом. Последовательно приведено содержание клеток соответствующих ТК в процентах: на рисунке а – в МК ben-2 кластере, на рисунке б – в МК ben-1 кластере, на рисунке в – в МК ben-3 и на рисунке г – в МК int-A кластере.

Fig. 2. The content of cells of different types of clusters (TK) in benign methylation classes (MK) of meningiomas. The content of cells of the corresponding MCs in percent is shown sequentially in figure a – in MC ben-2 cluster, in figure б – in MC ben-1 cluster, in figure в – in MC ben-3, in figure д – in MC int-A cluster.

зу ТК в предсказании БРВ с профилированием статуса метилирования генома (рис. 4). Далее мы создали комбинированную предикторную модель, в рамках которой учитывались одновременно класс метилирования и преобладание тех или иных ТК в ткани новообразования. Данная модель показала наибольшую прогностическую ценность, превзойдя как просто модель с профилированием ТК (тест Бриера, $p=0.018$), так и модель с выявлением профиля метилирования, $p<0.001$ (рис. 4).

Обсуждение

Проблема поиска диагностических предикативов в случае менингиом достаточно серьезна. Современные рутинные методы в рамках патогистологических процедур в лучшем случае позволяют достичь точности в установлении прогноза на уровне критериев ВОЗ, не включающих в себя молекулярные факторы [11]. Между тем, мутационные события, а также не мутаци-

онные модификации активности генома посредством различных механизмов, в том числе эпигенетического порядка, таких как метилирование ДНК, по результатам исследований, играют огромную роль в возникновении и прогрессировании большинства новообразований [12]. Подобные фундаментальные предпосылки служат мощным базисом для многостороннего внедрения молекулярных диагностических критериев в большинство сфер онкологической клинической практики.

В то же время, менингиомы по-прежнему остаются мало затронутой нозологической группой в плане внедрения молекулярных подходов. Несмотря на то, что накоплено немало данных, демонстрирующих важнейшую роль многих молекулярных факторов в процессах канцерогенеза менингиом, массив подобных исследований носит преимущественно разрозненный, несистематизированный характер, что сильно затрудняет формирование стройного широко применимого в различ-

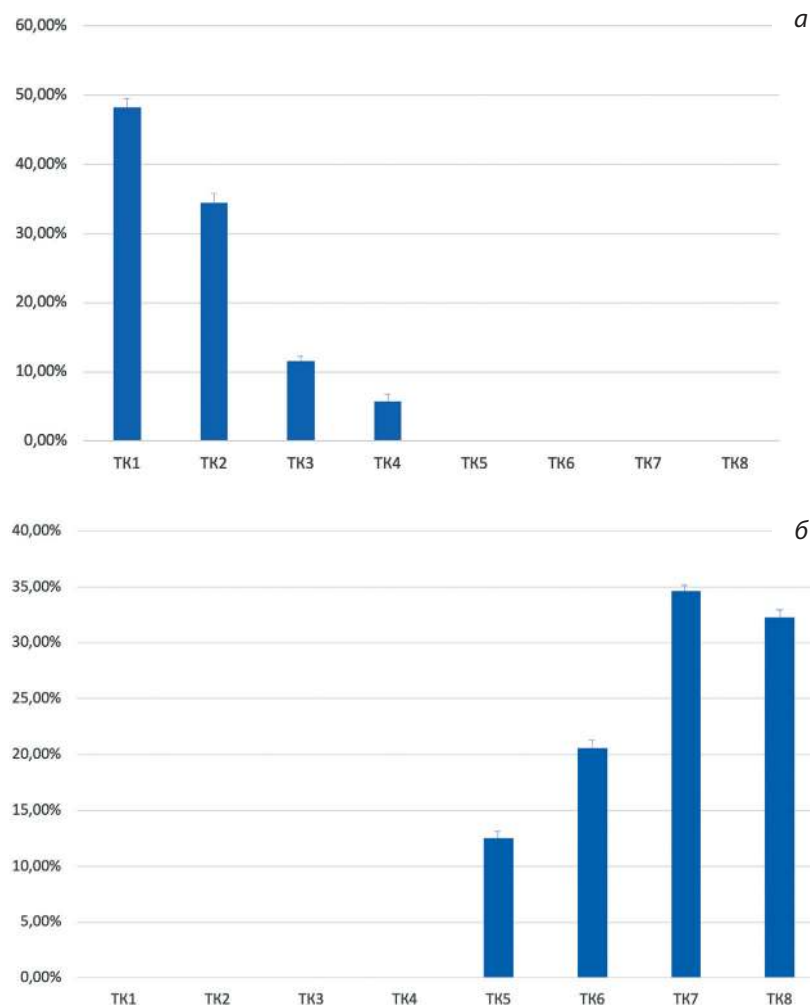


Рис. 3. Содержание клеток различных типов кластеров (ТК) в злокачественных классах метилирования (МК) менингиом.

Последовательно приведено содержание клеток соответствующих СТ в процентах на рисунке а – в МК int-B кластере, на рисунке б – в МК mal кластере.

Fig. 3. The content of cells of different types of clusters (CT) in malignant methylation classes (MC) of meningiomas. The content of cells of the corresponding MCs in percent is shown sequentially in figure a – in the MC int-B cluster, in figure b – in the MC mal cluster.

ных клинических сценариях диагностического подхода [12]. Важной работой, попытавшейся одной из первых решить поставленную задачу, стало исследование профилей глобального метилирования геномов клеток менингиом, позволившее не только дифференцировать менингиомы по нозологическим группам, рекомендованным критериями ВОЗ, но также превзойти данные критерии по степени прогностической ценности [10].

Тем не менее подобный подход, рассматривающий картину молекулярных модификаций только в разрезе межопухолевой молекулярной гетерогенности, позволяет лишь поверхностно судить о функциональных свойствах, дающих начало характеру биологического поведения менингиом. По сути, через особенности ландшафта глобального профиля метилирования только угадываются те ключевые патогенетические механизмы, которые непосредственно определяют процессы рецидивирования и малигнизации менингиомы. Для глубокого и всеобъемлющего взгляда на функциональный репертуар опухолевых клеток во всем его разнообразии требуется совершенно иной научный срез, проходящий по плоскости внутриопухолевой гетерогенности. С помощью предложенного нами метода стало возможным проведение комплексной оценки функциональных свойств менингиом на внутриопухолевом уровне с выделением клеточных кластеров, которые дифференцируются по функциональному признаку. Благодаря подобному типированию удалось не только выяснить немало новых подробностей от-

носительно фундаментальных механизмов прогрессирования менингиом, но также создать более эффективный диагностический подход, позволяющий точнее картировать нозологическую принадлежность менингиом и выявлять потенциальный прогноз ОБ и БРВ.

В настоящей работе мы выявили четкую взаимосвязь между ТК и профилем метилирования генома менингиом. Выяснилось, что для каждого профиля метилирования характерен свой ведущий драйверный кластер, определяющий особенности того или иного подтипа менингиом. Более того, при сравнении прогностической ценности двух подходов друг с другом, а также с диагностическими критериями ВОЗ, было показано очевидное превосходство выявления ТК над всеми конкурентами. Тем не менее, комбинирование профиля метилирования и определения качественного и количественного состава ТК позволяет добиться ещё большей прогностической ценности, выступая в качестве приоритетного варианта для диагностики.

Заключение

В целом, разработанный нами подход по функциональному профилированию клеток менингиом с разделением на ТК представляется крайне перспективным новшеством, способным расширить диагностические границы. Предоставляя несомненно ценные данные о механизмах прогрессирования менингиом, выявление качественного и количественного состава

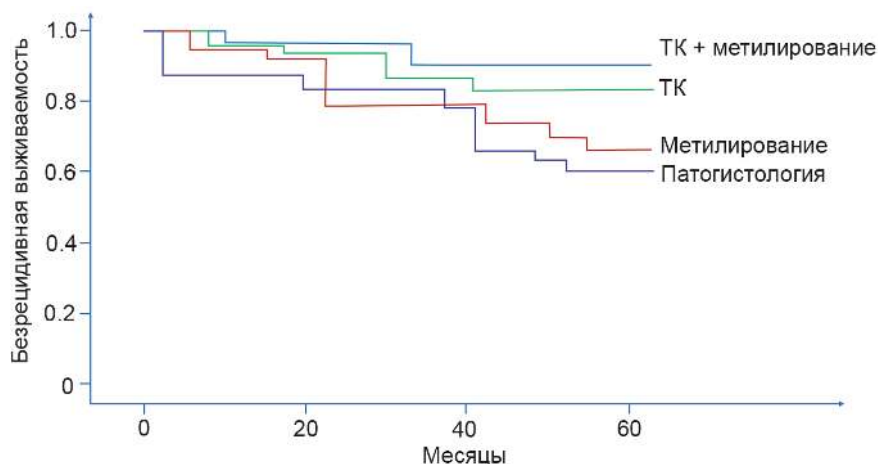


Рис. 4. Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов с менингиомой в различных диагностических группах с помощью метода Каплан-Майер. На данном рисунке приведены кривые для пациентов с благоприятным прогнозом согласно классическим патогистологическим критериям ВОЗ, то есть *группа патогистология*, профилю глобального метилирования клеток, *группа метилирования*, типам кластеров (ТК) клеток менингиомы, *группа ТК*, а также комбинированным параметрам, включающим в себя ТК и профиль глобального метилирования клеток, *группа ТК и метилирование*.

Fig. 4. Patients recurrence-free survival comparison with meningioma in different diagnostic groups using the Kaplan-Meier method. This figure shows curves for patients with a favorable prognosis according to the classic WHO histopathological criteria, i.e., *pathohistology group*, global cell methylation profile, *methylation group*, meningioma cell cluster types (CT), *CT group*, as well as combined parameters including CT and global cell methylation profile, *CT group and methylation*.

ТК позволяет существенно повысить точность определения прогноза для пациентов. При этом применение комплексного подхода, включающего в себя другой важный метод функциональной оценки состояния опухолевых клеток в виде профилирования статуса метилирования в сочетании с предложенным нами диагностическим инструментом позволяет получить наибольшую прогностическую ценность. Дальнейшее развитие подобных комплексных подходов с потенциальным включением других перспективных молекулярных методов выявления тонких характеристик функционального статуса клеток позволит достичь принципиально нового качества диагностического процесса.

Литература

(п.п. 1-6; 9-12 см. References)

7. Никитин П.В., Галстян С.А., Мусина Г.Р., Зубова И.В., Хохлова Е.А. Распределение клеточных кластеров в различных гистологических подтипах менингиом. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 2. doi: 10.17513/spno.29683
8. Никитин П.В., Мусина Г.Р., Галстян С.А., Зубова И.В., Хохлова Е.А. Молекулярные свойства различных типов клеточных кластеров в менингиомах и их влияние на прогноз пациентов. *Современные проблемы науки и образования*. 2021, 5. doi: 10.17513/spno.31068

References

1. Birzu C., Peyre M., Sahn F. Molecular alterations in meningioma: prognostic and therapeutic perspectives. *Curr Opin Oncol*. 2020; 32: 613-22. doi: 10.1097/CCO.0000000000000687
2. Buerki R.A., Horbinski C.M., Kruser T., Horowitz P.M., James C.D., Lukas R.V. An overview of meningiomas. *Future Oncol*. 2018; 14: 2161-77. doi: 10.2217/fon-2018-0006

3. Robert S.M., Vetsa S., Nadar A., Vasandani S., Youngblood M.W., Gorelick E., et al. The integrated multiomic diagnosis of sporadic meningiomas: a review of its clinical implications. *J Neurooncol*. 2022; 156: 205-14. doi: 10.1007/s11060-021-03874-9
4. Bi W.L., Zhang M., Wu W.W., Mei Y., Dunn I.F. Meningioma Genomics: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Surg*. 2016; 3: 40. doi: 10.3389/fsurg.2016.00040
5. Yuzawa S., Nishihara H., Yamaguchi S., Mohri H., Wang L., Kimura T., et al. Tclinical impact of targeted amplicon sequencing for meningioma as a practical clinical-sequencing system. *Mod Pathol*. 2016; 29: 708-16. doi: 10.1038/modpathol.2016.81
6. Ma J., Hong Y., Chen W., Li D., Tian K., Wang K., et al. High Copy-Number Variation Burdens in Cranial Meningiomas From Patients With Diverse Clinical Phenotypes Characterized by Hot Genomic Structure Changes. *Front Oncol*. 2020; 10: 1382. doi: 10.3389/fonc.2020.01382
7. Nikitin P.V., Galstyan S.A., Musina G.R., Zubova I.V., Khokhlova E.A. Cell clusters distribution of in different histological subtypes of meningiomas. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020; 2. (in Russian). doi: 10.17513/spno.29683
8. Nikitin P.V., Musina G.R., Galstyan S.A., Zubova I.V., Khokhlova E.A. Molecular properties of different types of cell clusters in meningiomas and their influence on the prognosis of patients. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021; 5. (in Russian). doi: 10.17513/spno.31068
9. Gendreau J.L., Chow K.Kh., Sussman E.S., Iyer A., Pendharker A.V., Ho A.L. DNA methylation analysis for the treatment of meningiomas. *J Vis Surg*. 2017; 3: 178. doi: 10.21037/jovs.2017.11.01
10. Sahn F., Schrimpf D., Stichel D., Jones D.T.W., Hielscher T., Scheffzyk S., et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 682-94. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9
11. Nowosielski M., Galldiks N., Iglseeder S., Kickingereeder P., von Deimling A., Bendszus M., et al. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro Oncol*. 2017; 19: 1588-98. doi: 10.1093/neuonc/nox101
12. Constância V., Nunes S.P., Henrique R., Jerónimo C. DNA Methylation-Based Testing in Liquid Biopsies as Detection and Prognostic Biomarkers for the Four Major Cancer Types. *Cells*. 2020; 9: 624. doi: 10.3390/cells9030624

Сведения об авторах:

Никитин Павел Владимирович, руководитель лаб., ФГБУ «ФЦ мозга и нейротехнологий» ФМБА, e-mail: nikitinpaulv@yandex.com;

Мусина Гузель Раилевна, науч. сотр., Сколтех, redseadog@gmail.com;

Полозов Валерий Николаевич, науч. сотр., Сколтех, valerypolozov@yahoo.com;

Красновский Владимир Михайлович, науч. сотр., Сколтех, karlssonwst@gmail.com;

Николаев Виктор Николаевич, мл. науч. сотр., Сколтех, Москва, Россия, nikolaevvin@bk.ru