

DOI: <https://doi.org/10.24412/2587-7569-2025-1-51-59>

Преодоление ограничительной функции гематоэнцефалического барьера в перифокальной зоне коагуляционного некроза, инициированного интерстициальной лазерной гипертермией (экспериментальное исследование)

О.В. Острейко, Г.В. Папаян, Т.Г. Гришачева, С.Г. Чефу, Н.Н. Петрищев

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Олег Викентьевич Острейко oleg.v.ostreiko@mail.ru

Введение. Инфильтративный характер роста глиобластом, резистентность к лечению приводят к рецидивам после стандартного лечения. Первая линия химиотерапии имеет ограниченный эффект, и через 4–8 мес в перифокальной зоне у большинства больных возникает рецидивный рост глиобластомы. Оптимизация проникновения имеющихся и использование новых эффективных препаратов, не проникающих через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), являются актуальной задачей.

Цель исследования – определить возможность преодоления ограничительной функции ГЭБ при использовании лазерной гипертермии с целью прогнозирования возможности лечения глиобластом препаратами, не проникающими через ГЭБ.

Материалы и методы. Представлена стратегия и доказательства открытия ГЭБ в перифокальной зоне коагуляционного некроза, возникшего в результате лазерной гипертермии. После трепанации черепа краситель индоцианин зеленый (ИЦЗ) вводили внутривенно в хвостовую вену крысы. На глубину 2 мм в бессосудистый участок коры введено оптоволокно 400 мкм и проведено интерстициальное облучение с длиной волны 1560 нм с экспозицией 50 с. После лазерной коагуляции участка коры у животного наблюдали за выходом ИЦЗ в периваскулярное пространство перифокальной зоны.

Результаты. Эксперимент позволил визуально наблюдать пример экстравазального выхода крупной молекулы красителя, в обычных условиях не покидающего сосудистое русло. Наблюдаемый с помощью флуоресцентной камеры выход ИЦЗ в периваскулярное пространство по периферии коагуляционного некроза демонстрирует открытие ГЭБ.

Выводы. Сочетание циторедуктивной операции и открытия ГЭБ демонстрирует синергичные возможности лазерной гипертермии для химиотерапии. Открывающиеся возможности использования в лечении глиобластом новых препаратов в перифокальной зоне опухоли после операции потенциально способны увеличить лечебный эффект и продлить жизнь больных.

Ключевые слова: преодоление гематоэнцефалического барьера, химиотерапия глиобластом, лазерная гипертермия, перифокальная зона коагуляции

Для цитирования: Острейко О.В., Папаян Г.В., Гришачева Т.Г. и др. Преодоление ограничительной функции гематоэнцефалического барьера в перифокальной зоне коагуляционного некроза, инициированного интерстициальной лазерной гипертермией (экспериментальное исследование). Нейрохирургия 2025;27(1):51–9.

DOI: <https://doi.org/10.24412/2587-7569-2025-1-51-59>

Overcoming the restrictive function of the blood-brain barrier in the perifocal zone of coagulation necrosis initiated by interstitial laser hyperthermia (experimental study)

O.V. Ostreiko, G.V. Papayan, T.G. Grishacheva, S.G. Chefu, N.N. Petrishchev

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Oleg Vikentievich Ostreyko oleg.v.ostreiko@mail.ru

Background. The infiltrative nature of glioblastoma growth, resistance to treatment lead to its recurrent growth after standard treatment. The first-line chemotherapy has a limited effect, and after 4–8 months, most patients experience recurrent glioblastoma growth in the perifocal zone. Optimization of the penetration of existing drugs and the use of new effective drugs that do not penetrate the blood-brain barrier (BBB) is a relevant issue.

Aim. To determine the possibility of overcoming the restrictive function of the BBB when using laser hyperthermia in order to predict the possibility of glioblastoma treatment with drugs that do not penetrate the BBB.

Materials and methods. The strategy and evidence of opening the BBB in the perifocal zone of coagulation necrosis resulting from laser hyperthermia are presented. After trepanation of the skull, the dye indocyanine green (ICG) was intravenously injected into the rat's tail vein. An optical fiber of 400 μm was inserted into the avascular area of the cortex to a depth of 2 mm, and interstitial irradiation with a wavelength of 1560 nm was performed for 50 seconds. After laser coagulation of the cortex area, the exit of ICG into the perivascular space of the perifocal zone was observed.

Results. The experiment visually demonstrated an example of extravasation of a large dye molecule, which under normal conditions does not leave the vascular bed. The observed exit of ICG into the perivascular space at the periphery of the coagulation necrosis using a fluorescent camera demonstrates the opening of the BBB.

Conclusion. The combination of cytoreductive surgery and opening of the BBB show synergistic possibilities of laser hyperthermia for chemotherapy. The emerging opportunities for using new drugs in the treatment of glioblastoma in the perifocal zone of the operated tumor are potentially able to increase the therapeutic effect and prolong the lives of patients.

Keywords: overcoming the blood-brain barrier, chemotherapy glioblastoma, laser hyperthermia, perifocal coagulation zone

For citation: Ostreiko O.V., Papayan G.V., Grishacheva T.G. et al. Overcoming the restrictive function of the blood-brain barrier in the perifocal zone of coagulation necrosis initiated by interstitial laser hyperthermia (experimental study). *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(1):51–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2587-7569-2025-1-51-59>

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные глиальные опухоли характеризуются плохим прогнозом, особенно глиобластомы. Это обусловлено инфильтративным типом роста глиобластом, миграцией опухолевых клеток от основного очага, резистентностью к проводимой терапии и, как результат, дальнейшим прогрессированием опухоли [1, 2]. Клетки глиобластомы именно в перифокальной зоне более чем в 80 % случаев являются источником рецидивного роста, несмотря на проведенное стандартное лечение [3, 4]. Представляется крайне важным усилить медикаментозную противоопухолевую терапию и обеспечить проникновение лекарственного препарата в перифокальную зону оперированной опухоли. Внутриопухолевая генетическая гетерогенность глиобластом обуславливает снижение эффективности 1-й линии химиотерапии, в том числе и вследствие селекции опухолевых клеток на фоне лечения. Перечень используемых дополнительных противоопухолевых лекарственных средств при глиобластоме сильно ограничен, что во многом обусловлено наличием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), препятствующего пассивной диффузии лекарств к опухолевому очагу [5]. ГЭБ состоит из эндотелиальных клеток, перицитов и концевых ножек астроцитов с участием окончаний нейронов и микроглии [6]. Пассивное проникновение молекул в мозг и перифокальную зону опухоли, где ГЭБ не изменен, критически зависит от молекулярной массы молекулы. Ограничение возникает для молекул, молекулярная масса которых превышает 400 Да. На ослабление диффузии молекул через ГЭБ также оказывают влияние низкая липофильность и способность связы-

ваться с белками плазмы [7]. Интратекальное введение препаратов является способом обхода ГЭБ, но этот путь введения ограничен как местными токсическими и раздражающими эффектами, так и способом доставки.

Для преодоления ГЭБ применяются разные стратегии — от его раскрытия до активации рецепторно-опосредованного трансцитоза. Для этого используют введение гиперосмолярного раствора маннитола, а также наночастиц и конъюгатов действующего вещества с транспортными молекулами, позволяющими осуществлять перенос препарата за пределы ГЭБ. И наоборот, применяют ингибиторы естественных транспортных молекул, осуществляющих элиминацию лекарств из мозга [8–10]. За последние 30 лет только 4 лекарственных препарата были одобрены для системной терапии ГБ: ломустин, кармустин, темозоломид и бевацизумаб. Поэтому преодоление ограничений ГЭБ для обеспечения возможности системного применения новых перспективных или уже известных противоопухолевых препаратов является важной задачей, в результате решения которой ожидается продление жизни больных.

В литературе представлено небольшое число работ по изучению локального преодоления барьерной функции ГЭБ при выполнении стереотаксических циторедуктивных методов лечения злокачественных опухолей мозга. К таким методам относятся лазерная интерстициальная термотерапия, сфокусированный ультразвук, радиочастотная абляция, а также стереотаксическая лучевая терапия [11–13]. Стереотаксическая лазерная интерстициальная гипертермия, известная в литературе как LITT (laser interstitial thermotherapy), —

быстро развивающееся направление в малоинвазивной хирургии интратуморальных опухолей [14–18]. При лазерной гипертермии достигается коагуляционный некроз опухоли, сопровождаемый апоптозом части клеток новообразования по периферии некроза. В этой зоне термические эффекты не достигли опухолевой циторедукции, но оказали модулирующее действие на клетки стенки капиллярной сети, увеличив сосудистую проницаемость. Можно предположить, что данный механизм является следствием кондукции тепла микроциркуляторным руслом.

Имеются единичные работы, посвященные исследованию открытия ГЭБ в перифокальной области коагуляционного некроза, обусловленного лазерной гипертермией. Е.С. Leuthardt и соавт. исследовали проницаемость ГЭБ в перитуморальной области у больных с рецидивными глиобластомами после ЛИТТ. Авторами использована динамическая магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением для расчета константы сосудистого переноса и исследования динамики концентрации в сыворотке крови нейроспецифической эналазы. В работе было показано раскрытие ГЭБ, которое достигает максимума на 1–2-й неделе после ЛИТТ и ослабляется к 6-й неделе [19]. А. Salehi и соавт. на мышинной модели с глиомой показали, что после ЛИТТ через ГЭБ проникают крупные молекулы, размером с человеческий иммуноглобулин, вес которых составляет около 150 кДа. Механистически в результате ЛИТТ в перифокальной зоне снижалась целостность плотных соединений и усиливался транцитоз эндотелиальных клеток головного мозга [20]. Раскрытие ГЭБ после ЛИТТ продемонстрировано в модельных экспериментах на животных в исследовании М. Sabel и соавт. [21]. В нашей работе *in vivo* продемонстрировано раскрытие ГЭБ в зоне, располагающейся к периферии от коагуляционного некроза, инициированного интерстициальной лазерной гипертермией. Мы наблюдали выход в периваскулярное пространство красителя индоцианина зеленого (ИЦЗ), который не выходит за пределы сосудистого русла при нормальном ГЭБ и используется в ангиографической практике. Мы использовали лазер с длиной волны 1560 нм, поскольку наша работа на биофантоме глиомы показала определенные преимущества данной длины для выполнения интерстициальной гипертермии перед традиционными для ЛИТТ волнами 970 нм и 1060 нм [22].

Цель исследования — определить возможность преодоления ограничительной функции ГЭБ при использовании лазерной гипертермии с целью прогнозирования возможности лечения глиобластом препаратами, не проникающими через ГЭБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполняли на крысах-самцах линии Wistar с массой тела 180–200 г на момент поступления

из Питомника лабораторных животных «Рапполово НИЦ Курчатовский институт». Все эксперименты, сопровождавшиеся инвазивными вмешательствами, проводились в соответствии с директивой Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2022 (И.В. Белозерцева и др., 2014) и были одобрены этическим комитетом (протокол № 100_ЦЛ1_102022/25_150 использования позвоночных лабораторных животных в исследованиях, проводимых на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова). Животных содержали на неограниченном потреблении корма (стандартный корм для лабораторных крыс К-120 фирмы «Информ-корм», Россия) и воды при фиксированном световом режиме 12,00/12,00 ч (свет/темнота). Температуру поддерживали в пределах 22–25 °С, относительную влажность — 50–70 %. Длительность карантина (акклиматизационного периода) составляла 14 дней.

Для визуализации открытия ГЭБ с помощью ИЦЗ проведено исследование на мозге крысы. Животному под наркозом (Золетил 29,3 мг/кг + ксилазин 5,87 мг/кг внутримышечно) осуществлена двусторонняя трепанация черепа. Использовали Золетил-100 (VIRBAC, Франция) и Ксила (ксилазина гидрохлорид 2 %) (De Adelaar B.V., Нидерланды).

Схема опыта представлена на рис. 1. В бессосудистой зоне коры переднего мозга, визуализированной после ангиографии с ИЦЗ, под небольшим наклоном транскортикально на глубину 2 мм введено оптоволокну диаметром 400 мкм. Затем через погруженное оптоволокну осуществлено интерстициальное облучение мозга лазером 1560 нм мощностью 1 Вт с экспозицией 50 с, которой было достаточно для достижения коагуляции коры мозга. Тепловизор зарегистрировал нагрев коры мозга в зоне облучения до температуры 65,2 °С, достаточной для коагуляции. На рис. 1 показана только часть мультимодального органоскопа FLUM—LL [23], в котором при исследовании индоцианиновой флуоресценции для ее возбуждения используется лазерный аппарат АЛПХ-01 «ДИОЛАН» (ООО «НПП ВОЛО», Россия) с длиной волны излучения 808 нм (на рис. 1 не показан), а для регистрации флуоресценции в камере находится светофильтр NF-808 (Semrock, США), который блокирует возбуждающее излучение.

Ангиографическая картина после введения ИЦЗ регистрировалась флуоресцентной камерой органоскопа FLUM—LL (рис. 2). Индоцианиновый краситель вводили в хвостовую вену. Визуализация ангиографической картины с ИЦЗ осуществлялась как в видео-, так и в фоторежиме. Возможности флуоресцентного органоскопа FLUM—LL (ПЗС-матрица Sony, Япония) [23] позволяли регистрировать изображение с разрешением 1280 × 1024 и с кадровой частотой 14 Гц. Программное обеспечение органоскопа давало возможность регистрировать интенсивность свечения ИЦЗ, что позволяло количественно оценивать концентрацию красителя ИЦЗ в выбранной мишени в динамике

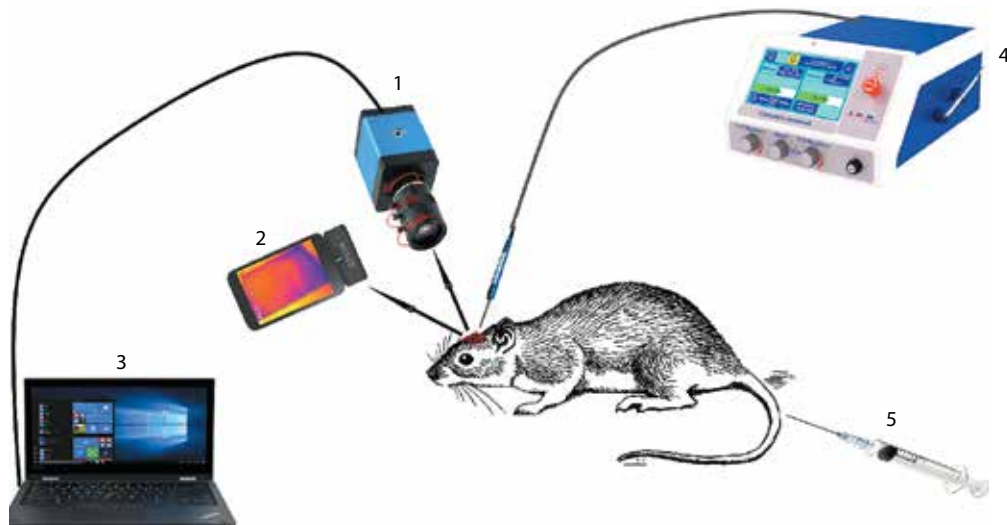


Рис. 1. Схема опыта. 1 – флуоресцентная камера органоскопа FLUM–LL для регистрации ангиографии с индоцианином зеленым (ИЦЗ); 2 – тепловизионная приставка Flir ONE Pro (FLIR Systems, Inc.) к смартфону для регистрации температуры гипертермии; 3 – ноутбук для регистрации и сохранения изображения с камеры; 4 – хирургический лазерный аппарат ЛСП («ИРЭ-Полюс», Россия); 5 – шприц с красителем ИЦЗ

Fig. 1. Experiment scheme. 1 – fluorescent camera organoscope FLUM–LL for registering angiography with indocyanine green (ICG); 2 – thermal imaging attachment Flir ONE Pro (FLIR Systems, Inc.) to a smartphone for registering hyperthermia temperature; 3 – laptop for registering and saving images from the camera; 4 – surgical laser LSP (IRE-Polyus, Russia); 5 – syringe with ICG dye

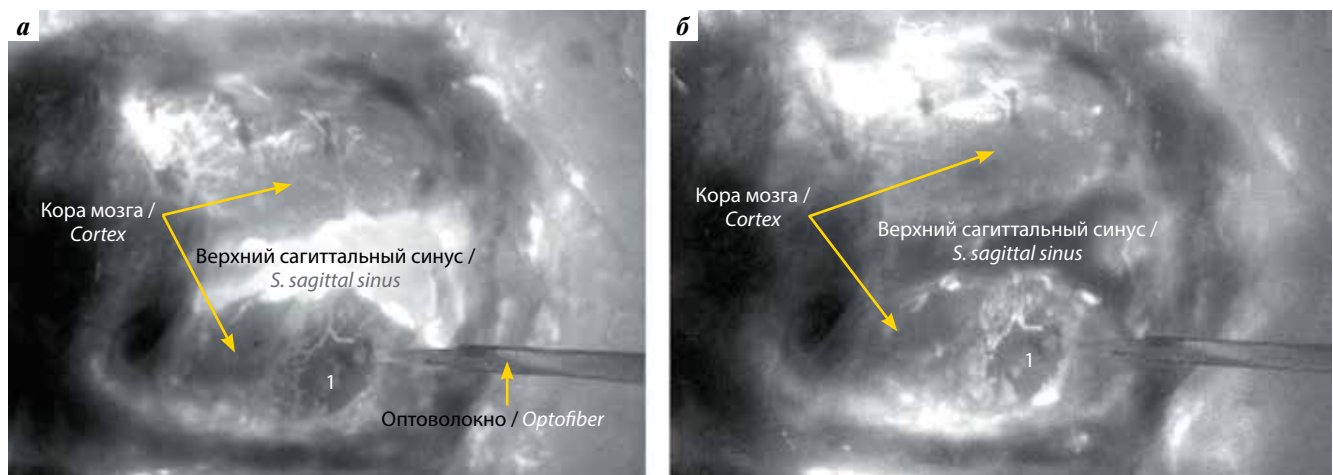


Рис. 2. Этап эксперимента до лазерного облучения зоны мозга. Оптоволокно 400 мкм подведено к бессосудистой зоне коры мозга крысы (облучение еще не осуществлено). Краситель индоцианин зеленый (ИЦЗ) введен в хвостовую вену животного: а – изображение коры мозга вскоре после введения контрастного препарата ИЦЗ: визуализированы верхний сагиттальный синус и мелкие сосуды коры мозга, заполненные красителем. 1 – бессосудистая зона, выбранная для последующего этапа эксперимента – лазерного облучения; б – фото иллюстрирует отсутствие красителя после 9-й минуты в крупных сосудах, синусе при прослеживании остаточного контрастирования капиллярной сети

Fig. 2. Stage of the experiment before laser irradiation of the brain area. An optical fiber of 400 microns is led to the avascular zone of the rat brain cortex (irradiation has not yet been performed). Indocyanine green (ICG) dye is injected into the animal's tail vein: a – image of the brain cortex shortly after the introduction of ICG contrast: the upper sagittal sinus and small vessels of the brain cortex filled with dye are visualized. 1 – avascular zone selected for the subsequent stage of the experiment – laser irradiation: б – the photo illustrates the absence of dye after 9 minutes in large vessels, sinus when tracing residual contrast of the capillary network

в условных единицах с последующим графическим изображением.

Контроль температуры, осуществляемый тепловизионной камерой-приставкой для смартфона FLIR ONE PRO, демонстрировался на дисплее смартфона. Заявленная производителем ошибка измерения составляет $\pm 3^\circ\text{C}$. Программное обеспечение смартфона

позволяло осуществлять запись фото- и видеофайлов в режиме реального времени (рис. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Зона лазерной коагуляции мозга визуализирована на мониторе флуоресцентной камеры органоскопа как темная бессосудистая область. Просмотр эксперимента

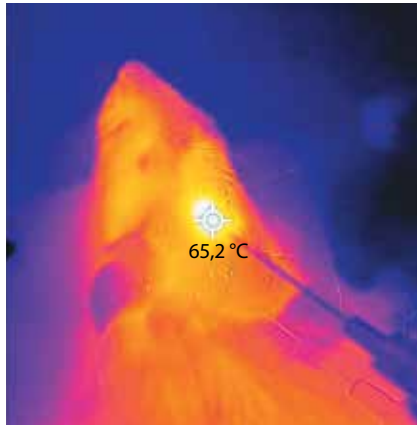


Рис. 3. Изображение с дисплея смартфона с тепловизионной камерой-приставкой. Температура 65,2 °C, автоматически зарегистрированная на экране смартфона с помощью приставки-тепловизора. Как известно, такая температура достаточна для достижения коагуляции ткани

Fig. 3. Image from the display of a smartphone with a thermal imaging camera. Temperature 65.2 °C, automatically registered on the smartphone screen with the help of a thermal imaging attachment. As is well known, this temperature is sufficient to achieve tissue coagulation

во времени показал, что визуализация ИЦЗ в сосудах неизменной коры в динамике ослабевала, тогда как вокруг зоны коагуляции краситель продолжал накапливаться в периваскулярном пространстве. Его накопление наблюдалось и фиксировалось на мониторе органоскопа в виде нарастания интенсивности свечения

ИЦЗ вплоть до конца эксперимента длительностью 21 мин. Если в начале эксперимента капилляры визуализировались тонкими, с четкими границами, то в конце эксперимента капилляры в перифокальной зоне некроза отображались утолщенными, терялась четкость их границ, что объясняется выходом ИЦЗ кнаружи от их стенок в периваскулярное пространство. Так исследование продемонстрировало выход красителя за пределы сосудистого русла, что объясняется открытием ГЭБ по периферии области коагуляционного некроза (рис. 4). Область выхода красителя, т.е. «открытого ГЭБ», в нашем исследовании составила $8 \times 11,5$ мм. Соотношение диаметров между зоной некроза и внешней границей области открытия ГЭБ составило 1:1.6.

Результаты измерения интенсивности свечения ИЦЗ в тканях коры мозга после лазерной коагуляции графически отражены на рис. 5. Показана динамика во времени интенсивности свечения красителя ИЦЗ в сосудах и тканях коры мозга. После введения красителя отмечалось нарастание интенсивности свечения ИЦЗ в крупных сосудах, но в последующем его свечение ослаблялось (синяя линия на рис. 5). В то же время интенсивность свечения ИЦЗ в периваскулярном пространстве постоянно нарастала на протяжении всего эксперимента (зеленая линия), тогда как изменения интенсивности свечения в переходной зоне, расположенной между некрозом и периваскулярным свечением ИЦЗ, были минимальными (красная линия)

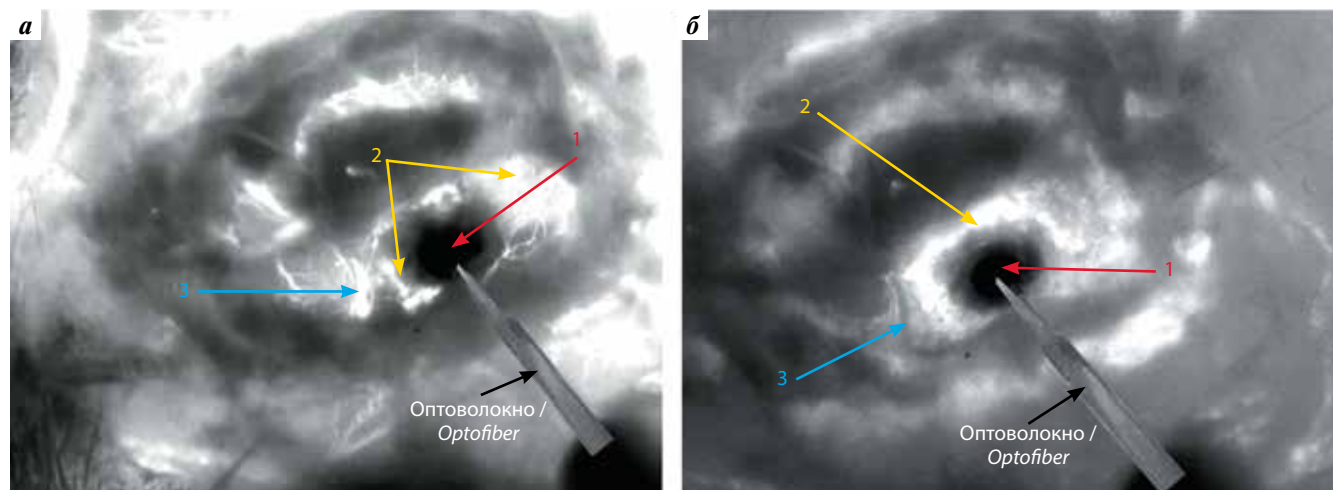


Рис. 4. Этапы эксперимента интерстициальной лазерной гипертермии (лазерное оптоволокну подписано, структуры мозга обозначены цифрами и указаны стрелками): а — в течение первых 10 с после введения контрастного препарат, индоцианин зеленый (ИЦЗ) заполнил капилляры коры мозга (2) и визуализируется в венах (3), при отсутствии ИЦЗ в зоне коагуляционного некроза (1); б — на 21-й минуте после внутривенного введения визуализация красителя ослабляется в капиллярах коры мозга, практически отсутствует в вене, где он отчетливо наблюдался на первых секундах после введения (3), но накапливается в периваскулярном пространстве (2) вокруг зоны коагуляционного некроза в форме «бублика»; отсутствие ИЦЗ в зоне коагуляционного некроза (1) указывает на отсутствие микроциркуляции в этой области

Fig. 4. Stages of the experiment of interstitial laser hyperthermia (laser optical fiber is labeled, brain structures are denoted by numbers and indicated by arrows): а — within the first 10 seconds after contrast injection, the contrast agent filled the brain cortex capillaries (2) and visualized in the veins (3), in the absence of the contrast agent in the coagulation necrosis zone (1); б — at 21 minutes after intravenous injection, it is determined that the visualization of the dye weakens in the brain cortex capillaries, practically absent in the vein, where it was clearly observed in the first seconds after injection (3), but accumulates in the perivascular space (2) around the coagulation necrosis zone in the form of a "bubble"; the absence of the contrast agent in the coagulation necrosis zone (1) indicates the absence of microcirculation in this area

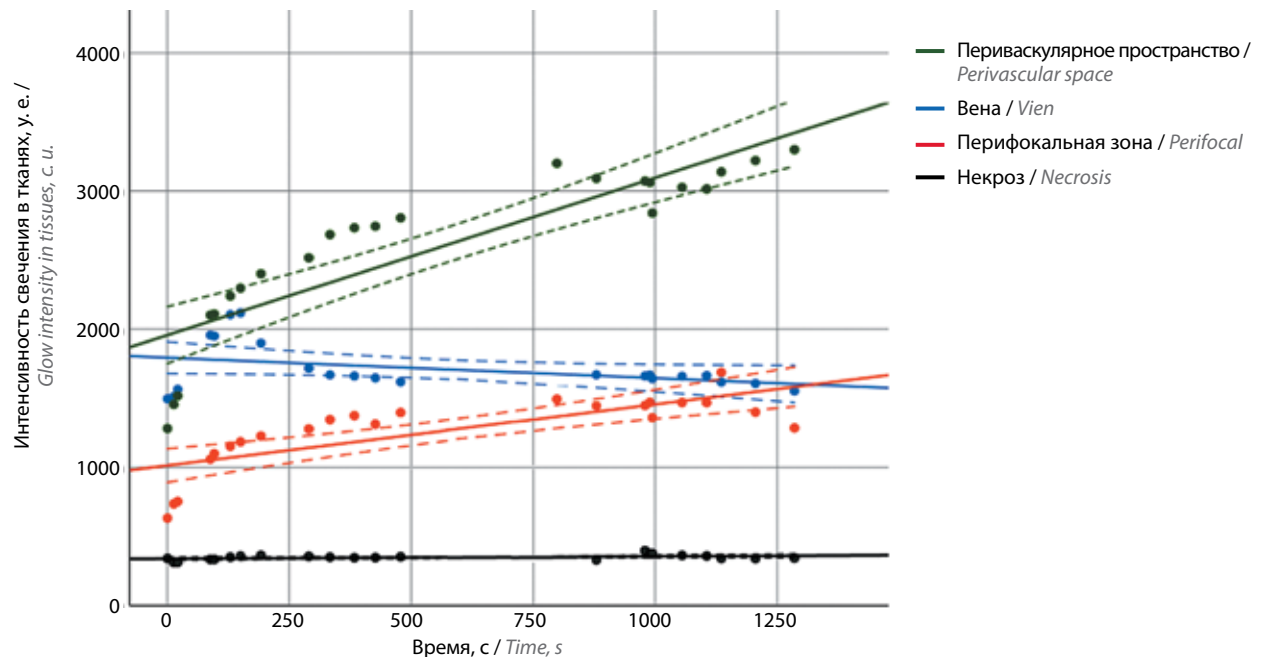


Рис. 5. График динамики распределения красителя индоцианина зеленого (ИЦЗ) в тканях коры мозга животного во времени после лазерной гипертермии (см. пояснения в тексте). Интенсивность свечения измерялась в условных единицах (у. е.) в программе компьютера органоскопа. Цвета линий, отражающих интенсивность свечения ИЦЗ: черный — область коагуляционного некроза, синий — вена, красный — перифокальная зона, зеленый — периваскулярное пространство

Fig. 5. Graph showing the dynamics of the distribution of the dye indocyanine green (ICG) in the brain cortex tissues of an animal over time after laser hyperthermia (explanation in the text). The intensity of the glow was measured in conventional units (c. u.) in the computer program of the organoscope. The colors of the lines reflecting the intensity of ICG fluorescence: black — area of coagulation necrosis, blue — vein, red — perifocal zone, green — perivascular space

и отсутствовали полностью в зоне коагуляции (черная линия) (см. рис. 5).

В контрольном исследовании краситель ИЦЗ вводили внутривенно в аналогичной дозировке, но без лазерной гипертермии. Осуществлялась регистрация интенсивности свечения красителя ИЦЗ в вене, в бессосудистой зоне (ввиду отсутствия зоны лазерной коагуляции у контрольного животного), а также в капиллярах и периваскулярном пространстве. Отмечалось ослабление интенсивности свечения ИЦЗ в вене уже после 20-й секунды с момента введения красителя (рис. 6, синяя линия), тогда как интенсивность свечения в периваскулярном пространстве и макроскопически видимой бессосудистой зоне, мелких капиллярах находилась без изменений в течение всего времени эксперимента (см. рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наша работа продемонстрировала выход красителя ИЦЗ за пределы сосудистого русла в перифокальной зоне вокруг очага лазерного коагуляционного некроза. Зафиксировано нарастание интенсивности свечения ИЦЗ во времени в перифокальной области. Эксперимент позволил визуально наблюдать пример экстравазального выхода крупной молекулы красителя, в обычных условиях не покидающего сосудистое русло. В данном исследовании мы не смогли показать длительность всего периода времени, в течение которого

ГЭБ остается раскрытым после лазерной гипертермии. Изучая этот вопрос, Е.С. Leuthardt и соавт. продемонстрировали, что период открытия ГЭБ составил 6 нед [19]. Таким образом, в этот период времени открывается терапевтическое окно возможности применения эффективных противоопухолевых препаратов, не проникающих через ГЭБ в обычных условиях. Данный факт имеет важное практическое значение, расширяя возможности химиотерапии за счет использования лекарственных средств, не проникающих через ГЭБ в обычных условиях. Лечебные усилия, направленные на опухолевую циторедукцию в перифокальной зоне, как наиболее частом месте рецидивного роста злокачественных глиом, определенно способны повысить выживаемость больных. Поскольку в этой зоне ГЭБ практически не отличается от ГЭБ нормальной ткани мозга, то его открытие для доступа эффективного химиопрепарата имеет большое практическое значение [20, 21]. Нами также продемонстрировано полное отсутствие ИЦЗ и, соответственно, микроциркуляции в зоне коагуляционного некроза, обусловленного лазерной гипертермией. Мы использовали в эксперименте излучение 1560 нм, поскольку волна с такой длиной имеет большее взаимодействие с водой, чем волна 980 нм, взаимодействующая преимущественно с гемоглобином. Наши ранние исследования на биофантоме продемонстрировали больший объем прогрева фантома с длиной волны 1560 нм.

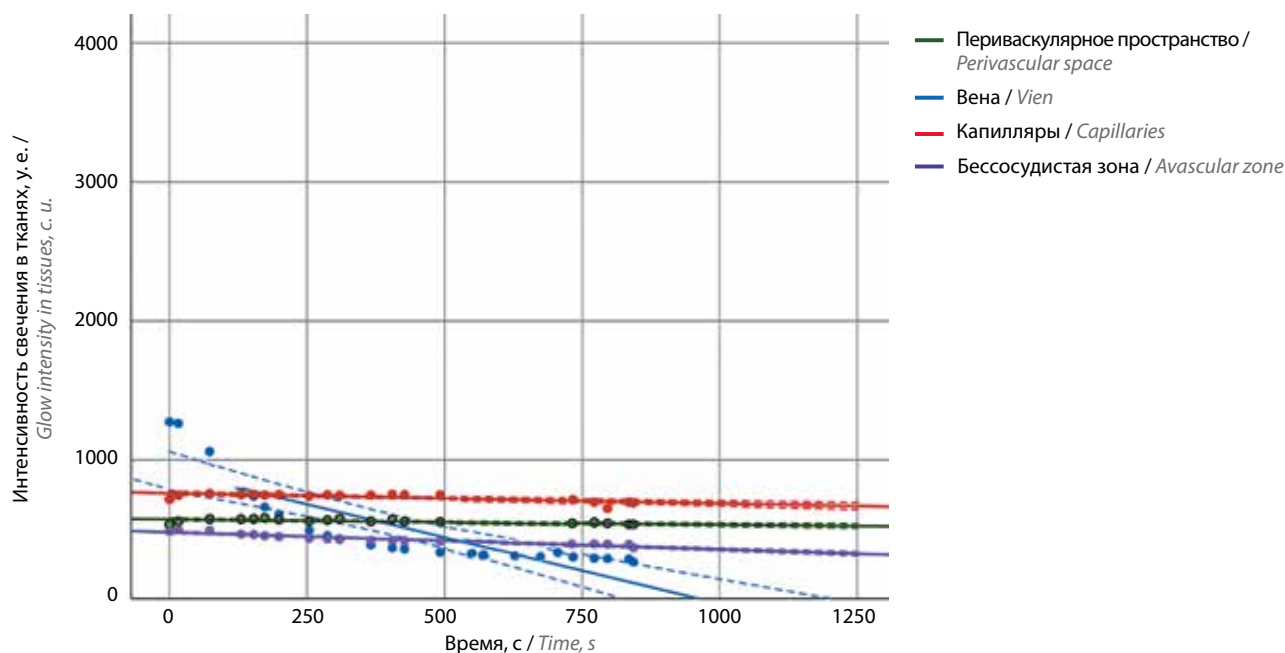


Рис. 6. График интенсивности свечения красителя индоцианина зеленого (ИЦЗ) в динамике в разных тканях коры мозга без лазерной гипертермии (см. пояснения в тексте). Интенсивность свечения измерялась в условных единицах (у. е.) в программе компьютера органоскопа. Цвета линий, отражающих интенсивность свечения ИЦЗ: фиолетовый — бессосудистая зона, синий — вена, красный — капилляры, зеленый — периваскулярное пространство

Fig. 6. Graph of the luminescence intensity of the indocyanine green (ICG) dye dynamically in different brain cortex tissues without laser hyperthermia (explanations in the text). The intensity of the glow was measured in conventional units in the computer program of the organoscope. Colors of the lines reflecting the luminescence intensity of ICG: violet — avascular zone, blue — vein, red — capillaries, green — perivascular space

Настоящее исследование не предусматривало сравнения возможностей открытия ГЭБ при разных длинах волн, однако с учетом того, что длина волны 980 нм — одна из основных длин волн, используемых при ЛИТТ, этот вопрос представляет определенный интерес и практическую значимость для дальнейшего изучения.

Циторедуктивная лазерная гипертермия, достигшая тотальной или субтотальной коагуляции (оптимально >80 % опухолевого узла), увеличивает продолжительность жизни больных, что согласуется с результатами повторных открытых операций [24–26]. Соответственно, возникает обоснованное предположение, что циторедукция опухоли вместе с эффективной химиотерапией в перифокальной зоне злокачественных глиом позволит замедлить прогрессирование заболевания и увеличить выживаемость больных. Замедление рецидивного роста глиобластом даст возможность достигнуть достаточного временного интервала выживаемости для проведения повторного курса облучения, избегая лучевого поражения мозга.

Важным эффектом гипертермии на стволовые клетки глиом является потеря ими радиоустойчивости, что, в свою очередь, способно повысить эффективность лучевого лечения, замедлив прогрессию опухолей, и увеличить выживаемость больных [27]. Проведение такого исследования, например для рецидивных локальных глиобластом, представляется очень актуаль-

ным. Такое исследование позволит осуществить сравнительную оценку выживаемости в группе больных, получивших лазерное облучение рецидивного узла опухоли и последующее радиолечение, и больных с другим лечением рецидивов. Стоит отметить, что коагуляционный некроз после лазерной гипертермии и «псевдопрогрессия» опухоли хотя и имеют отличия на МРТ-снимках, но требуют дальнейшего изучения. Так, для коагуляционного некроза в T1-режиме характерно гетерогенное содержимое зоны коагуляции, включающее геморагические дериваты, окруженное вновь появившейся тонкой каймой накопления контрастного вещества по типу «яичной скорлупы», и перифокальным отеком. Область коагуляции внутри «яичной скорлупы» не накапливает контрастное вещество. После периода увеличения размеров зоны некроза в 1,5 раза сразу после операции в дальнейшем наблюдается уменьшение размеров очага при продолжающейся в течение нескольких месяцев резорбции некроза [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, малоинвазивная лазерная гипертермия позволяет выполнить циторедукцию опухолевого узла и обладает потенциалом повышения эффективности химиотерапии в перифокальной зоне коагулированного узла опухоли. Косвенным подтверждением этому служат проводимые клинические исследования: NCT 02372409 «Использование лазерной

тепловой абляции под контролем МРТ для разрушения перитуморального ГЭБ для улучшения доставки и эффективности лечения опухолей головного мозга

у детей»¹, NCT01851733 «Лазерная хирургия под контролем МРТ и доксорубицина гидрохлорид в лечении больных с рецидивирующей гlioбластомой»².

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Scherer H.J. The forms of growth in gliomas and their practical significance. *Brain* 1940;63(1):1–35. DOI: 10.1093/brain/63.1.1
2. Blasel S., Franz K., Mittelbronn M. et al. The striate sign: peritumoral perfusion pattern of infiltrative primary and recurrent gliomas. *Neurosurg Rev* 2010;33(2):193–204. DOI: 10.1007/s10143-010-0248-7
3. Wick W., Stupp R., Beule A.-C. et al. A novel tool to analyze MRI recurrence patterns in glioblastoma. *Neuro Oncol* 2008;10(6):1019–24. DOI: 10.1215/15228517-2008-058
4. De Bonis P., Anile C., Pompucci A. et al. The influence of surgery on recurrence pattern of glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(1):37–43. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.04.005
5. Грецих К.В., Токарев А.С. Глиомы высокой степени злокачественности: обзор литературы. Часть 1. Эпидемиология, классификация и подходы к комбинированному лечению. *Нейрохирургия* 2021;23(1):124–34. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-124-134
6. Gretsikh K.V., Tokarev A.S. High-grade gliomas: a literature review. Part 1. Epidemiology, classification and approaches to combination treatment. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(1):124–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-124-134
7. Arvanitis C.D., Ferraro G.B., Jain R.K. The blood–brain barrier and blood–tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer* 2020;20(1):26–41. DOI: 10.1038/s41568-019-0205-x
8. Upton D.H., Ung C., George S.M. et al. Challenges and opportunities to penetrate the blood–brain barrier for brain cancer therapy. *Theranostics* 2022;12(10):4734–52. DOI: 10.7150/thno.69682
9. De Vries N.A., Beijnen J.H., Boogerd W., van Tellingen O. Blood–brain barrier and chemotherapeutic treatment of brain tumors. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2006;6(8):1199–209. DOI: 10.1586/14737175.6.8.1199
10. Zhang W., Mehta A., Tong Z. et al. Development of polymeric nanoparticles for blood–brain barrier transfer-strategies and challenges. *Adv Sci (Weinh)* 2021;8(10):2003937. DOI: 10.1002/advs.202003937
11. Lockman P.R., Mittapalli R.K., Taskar K.S. et al. Heterogeneous blood–tumor barrier permeability determines drug efficacy in experimental brain metastases of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(23):5664–78. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1564
12. Zhang F., Xu C., Liu C. Drug delivery strategies to enhance the permeability of the blood–brain barrier for treatment of glioma. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:2089–100. DOI: 10.2147/DDDT.S79592
13. Vazana U., Schori L., Monsonogo U. et al. TMS-induced controlled BBB opening: preclinical characterization and implications for treatment of brain cancer. *Pharmaceutics* 2020;12(10):946. DOI: 10.3390/pharmaceutics12100946
14. Yuan H., Gaber M.W., Boyd K. et al. Effects of fractionated radiation on the brain vasculature in a murine model: blood–brain barrier permeability, astrocyte proliferation, and ultrastructural changes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):860–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.06.043
15. Aniswala T.A., Sprowls S.A., Blethen K.E. et al. Ultrasound-mediated disruption of the blood tumor barrier for improved therapeutic delivery. *Neoplasia* 2021;23(7):676–91. DOI: 10.1016/j.neo.2021.04.005
16. Silva D., Sharma M., Juthani R. et al. Magnetic resonance thermometry and laser interstitial thermal therapy for brain tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2017;28(4):525–33. DOI: 10.1016/j.nec.2017.05.015
17. Острейко О.В., Можаяев С.В. Способ лечения глиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации. Патент РФ на изобретение № 2533032 от 20.11.2014. Доступно по: <https://new.fips.ru/Archive/PAT/2014FULL/2014.11.20/DOC/RUNWC1/000/000/002/533/032/DOCUMENT.PDF> (дата доступа 03.08.2023).
18. Ostreyko O.V., Mozshaev S.V. Method for the treatment of glial brain tumors of supratentorial localization. Available at: <https://new.fips.ru/Archive/PAT/2014FULL/2014.11.20/DOC/RUNWC1/000/000/002/533/032/DOCUMENT.PDF> (date of access 03.08.2023). (In Russ.).
19. Mirza F.A., Mitha R., Shamim M.S. Current role of laser interstitial thermal therapy in the treatment of intracranial tumors. *Asian J Neurosurg* 2020;15(4):800–8. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_185_20
20. Fadel H.A., Haider S., Pawloski J.A. et al. Laser interstitial thermal therapy for first-line treatment of surgically accessible recurrent glioblastoma: outcomes compared with a surgical cohort. *Neurosurgery* 2022;91(5):701–9. DOI: 10.1227/neu.0000000000002093
21. Leuthardt E.C., Duan C., Kim M.J. et al. Hyperthermic laser ablation of recurrent glioblastoma leads to temporary disruption of the peritumoral blood brain barrier. *PLoS One* 2016;11(2):e0148613. DOI: 10.1371/journal.pone.0148613
22. Salehi A., Paturu M.R., Patel B. et al. Therapeutic enhancement of blood–brain and blood–tumor barriers permeability by laser interstitial thermal therapy. *Neurooncol Adv* 2020;2(1):vdaa071. DOI: 10.1093/oaajnl/vdaa071
23. Sabel M., Rommel F., Kondakci M. et al. Locoregional opening of the rodent blood–brain barrier for paclitaxel using Nd:YAG laser-induced thermo therapy: a new concept of adjuvant glioma therapy? *Laser Surg Med* 2003;33(2):75–80. DOI: 10.1002/lsm.10181
24. Ostreyko O.V., Galkin M.A., Papayan G.V. et al. Application of biophantoms to evaluate the thermal effects of laser radiation with wavelengths of 970 nm and 1560 nm under different exposure modes. *Biomed Photon* 2022;11(2):12–22. DOI: 10.2493/2413-9432-2022-11-2-12-22
25. Kang Uk., Папаян Г.В., Березин И.Б. и др. Мультиспектральные флуоресцентные органоскопы для прижизненных исследований лабораторных животных и их органов. *Оптический журнал* 2011;78(9):82–90.
26. Kang Uk., Papayan G.V., Berezin V.B. et al. Multispectral fluorescence organoscopes for in vivo studies of laboratory animals and their organs. *Opticheskii Zhurnal = Journal of Optical Technology* 2011;78(9):82–90. (In Russ.).

¹Доступно по / Available at: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02372409>

²Доступно по / Available at: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01851733>

24. Zhao X., Chen R., Liu M. et al. Remodeling the blood-brain barrier microenvironment by natural products for brain tumor therapy. *Acta Pharm Sin B* 2017;7(5):541–53. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.07.002
25. Sanai N., Polley M.-Y., McDermott M.W. et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 2011;115(1):3–8. DOI: 10.3171/2011.2.jns10998
26. D'Amico R.S., Englander Z.K., Canoll P., Bruce J.N. Extent of resection in glioma – a review of the cutting edge. *World Neurosurg* 2017;103:538–549. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.041
27. Man J., Shoemaker J.D., Ma T. et al. Hyperthermia sensitizes glioma stem-like cells to radiation by inhibiting AKT signaling. *Cancer Res* 2015;75(8):1760–9. DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-3621
28. Rahmathulla G., Recinos P.F., Kamian K. et al. MRI-guided laser interstitial thermal therapy in neuro-oncology: a review of its current clinical applications. *Oncology* 2014;87(2):67–82. DOI: 10.1159/000362817

Вклад авторов

О.В. Острейко: разработка концепции и дизайна исследования, обработка материала, статистический анализ данных, написание и научное редактирование статьи;

Г.В. Папаян: разработка концепции и дизайна эксперимента, сбор данных, научное редактирование статьи;

Т.Г. Гришачева: сбор и обработка данных, редактирование статьи;

С.Г. Чефу: сбор данных, написание и редактирование статьи;

Н.Н. Петрищев: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

O.V. Ostreiko: development of the research concept and design, material processing, statistical analysis, article writing, scientific editing of the article;

G.V. Papayan: development of the concept and design of the experiment, data collection, scientific editing of the article;

T.G. Grishacheva: data collection and processing, editing of the article;

S.G. Cheshu: data collection, writing and editing of the article;

N.N. Petrishchev: development of the research concept and design, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.В. Острейко / O.V. Ostreiko: <https://orcid.org/0000-0001-8365-3266>

Г.В. Папаян / G.V. Papayan: <https://orcid.org/0000-0002-6462-9022>

Т.Г. Гришачева / T.G. Grishacheva: <https://orcid.org/0000-0002-9515-914X>

С.Г. Чефу / S.G. Cheshu: <https://orcid.org/0000-0002-9249-660X>

Н.Н. Петрищев / N.N. Petrishchev: <https://orcid.org/0000-0003-4760-2394>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей, и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (протокол № 100_ЦЛ1_102022/25_150 использования позвоночных лабораторных животных в исследованиях, проводимых на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова).

Compliance with bioethical rules

The research was conducted in accordance with ethical standards for the treatment of animals, adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes and approved by the Ethics Committee (Protocol No. 100_CL1_102022/25_150 on the use of vertebrate laboratory animals in research conducted on the basis of the Pavlov Moscow State Medical University).

Статья поступила: 15.03.2024. **Принята к публикации:** 19.11.2024. **Опубликована онлайн:** 15.04.2025.

Article submitted: 15.03.2024. **Accepted for publication:** 19.11.2024. **Published online:** 15.04.2025.