Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко
2020, №6, с. 26-32
https://doi.org/10.17116/neiro20208406126

Burdenko's Journal of Neurosurgery
2020, №6, pp. 26-32
https://doi.org/10.17116/neiro20208406126

# Измерение внутриклеточного водородного показателя глиобластом: возможности фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии

© М.П. Мерцалова[1], И.Н. Пронин[1], Н.Е. Захарова[1], А.Е. Подопригора[1], А.И. Баталов[1], А.Н. Тюрина[1], Е.И. Шульц[1], Э.Л. Погосбекян[1], Л.М. Фадеева[1], А.В. Голанов[1], А.А. Постнов[2], П.В. Родионов[1]

[1]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» Минобрнауки России, Москва, Россия

**Резюме**

**Цель исследования.** Изучить возможности измерения внутриклеточного водородного показателя (pH) с помощью фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии в глиобластомах, а также сравнить полученные данные со значениями внутриклеточного pH у здоровых добровольцев.

**Материал и методы.** В исследование включены 10 пациентов в возрасте от 41 года до 67 лет с глиобластомами супратенториальной локализации. Полученные значения внутриклеточного pH ткани глиобластом сравнивали с pH тканей мозга здоровых добровольцев.

**Результаты.** Выявлена тенденция к увеличению уровня внутриклеточного pH в опухолях по сравнению с уровнем pH здоровых тканей мозга.

**Заключение.** Данные об изменениях внутриклеточного водородного показателя мозгового вещества в дальнейшем могут быть использованы в качестве потенциального маркера ранних патологических изменений, не визуализируемых при стандартном магнитно-резонансном томографическом исследовании, а также в оценке эффективности противоопухолевой терапии.

***Ключевые слова:*** *магнитно-резонансная спектрография, метаболизм головного мозга, внутриклеточный pH, глиобластома.*

**Информация об авторах:**
Мерцалова М.П. — https://orcid.org/0000-0002-8256-607X; e-mail: mmertsalova@inbox.ru
Пронин И.Н. — https://orcid.org/0000-0002-4480-0275
Захарова Н.Е. — https://orcid.org/0000-0002-0516-3613
Подопригора А.Е. — https://orcid.org/0000-0003-4932-2521
Баталов А.И. — https://orcid.org/0000-0002-8924-7346
Тюрина А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-2333-7867
Шульц Е.И. — https://orcid.org/0000-0001-5406-944X
Погосбекян Э.Л. — https://orcid.org/0000-0002-4803-6948
Фадеева Л.М. — https://orcid.org/0000-0002-3240-5585
Голанов А.В. — https://orcid.org/0000-0002-0976-4547
Постнов А.А.— https://orcid.org/0000-0003-2504-2090
Родионов П.В. —https://orcid.org/0000-0002-3809-0406
**Автор, ответственный за переписку:** Мерцалова М.П. — e-mail: mmertsalova@inbox.ru

**Как цитировать:**
Мерцалова М.П., Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Подопригора А.Е., Баталов А.И., Тюрина А.Н., Шульц Е.И., Погосбекян Э.Л., Фадеева Л.М., Голанов А.В., Постнов А.А., Родионов П.В. Измерение внутриклеточного водородного показателя глиобластом: возможности фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2020;84(6):26–32. https://doi.org/10.17116/neiro20208406126

# Intracellular pH measurement in glioblastoma cells: the possibilities of phosphorus-31 MR spectroscopy

© M.P. Mertsalova[1], I.N. Pronin[1], N.E. Zakharova[1], A.E. Podoprigora[1], A.I. Batalov[1], A.N. Tyurina[1], E.I. Shults[1], E.L. Pogosbekyan[1], L.M. Fadeeva[1], A.V. Golanov[1], A.A. Postnov[2], P.V. Rodionov[1]

[1]Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia;
[2]National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

**Abstract**

**Objective.** To analyze intracellular pH measurement with phosphorus-31 MR spectroscopy in glioblastoma cells and to compare these data with intracellular pH in healthy volunteers.

**Material and methods.** There were 10 patients aged 41 — 67 years with supratentorial glioblastomas. Intracellular pH in glioblastoma cells was compared with pH in healthy persons.

**Results.** We found a tendency to increased intracellular pH in glioblastoma cells in comparison with pH in intact brain tissue.

**Conclusion.** Intracellular pH in brain tissue can be used as a potential marker of early abnormalities which could not be detected by conventional MRI. Moreover, these data may be valuable to estimate the efficacy of chemotherapy. The study was supported by Russian Science Foundation (grant No. 18-15-00337)

***Keywords:*** *MR spectroscopy, brain metabolism, intracellular pH, glioblastoma.*

**Information about the authors:**
Mertsalova M.P. — https://orcid.org/0000-0002-8256-607X; e-mail: mmertsalova@inbox.ru
Pronin I.N. — https://orcid.org/0000-0002-4480-0275
Zakharova N.E. — https:////orcid.org/0000-0002-0516-3613
Podoprigora A.E. — https://orcid.org/0000-0003-4932-2521
Batalov A.I. — https://orcid.org/0000-0002-8924-7346
Tyurina A.N. — https://orcid.org/0000-0002-2333-7867
Shults E.I. — https://orcid.org/0000-0001-5406-944X
Pogosbekyan E.L. — https://orcid.org/0000-0002-4803-6948
Fadeeva L.M. — https://orcid.org/0000-0002-3240-5585
Golanov A.V. — https://orcid.org/0000-0002-0976-4547
Postnov A.A.— https://orcid.org/0000-0003-2504-2090
Rodionov P.V. — https://orcid.org/0000-0002-3809-0406
**Corresponding author:** Mertsalova M.P. — e-mail: mmertsalova@inbox.ru

**To cite this article:**
Mertsalova MP, Pronin IN, Zakharova NE, Podoprigora AE, Batalov AI, Tyurina AN, Shults EI, Pogosbekyan EL ,Fadeeva LM, Golanov AV, Postnov AA, Rodionov PV. Intracellular pH measurement in glioblastoma cells: the possibilities of phosphorus-31 MR spectroscopy. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2020;84(6):26–32. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/neiro20208406126–32

**Список сокращений**

МРС — магнитно-резонансная спектроскопия
МРТ — магнитно-резонансная томография
PCr — фосфокреатин
Pi — неорганический фосфат
pH — водородный показатель
δPi — химический сдвиг пика неорганического фосфата

В неинвазивной диагностике заболеваний головного мозга наряду со стандартной магнитно-резонансной томографией (МРТ) широко применяются методики мультиядерной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) [1—4], одна из которых — фосфорная МРС — используется для оценки энергетического метаболизма клеток головного мозга. В дополнение к уже известным возможностям этого метода в изучении энергетического профиля клеток фосфорная МРС позволяет измерить внутриклеточный уровень водородного показателя (pH) мозгового вещества *in vivo* в отличие от большинства методов, основанных на определении pH тканей *in vitro* [5—7].

Возможность оценки внутриклеточного pH с помощью резонансных частот пиков фосфорных спектров продемонстрирована в 1973 г. в работе R. Moon и J. Richards из Калифорнийского Технологического института [8]. В этой работе авторы представили результаты исследования влияния внутриклеточного pH на резонансные частоты фосфолипидов в фосфорном спектре. Резонансные частоты клеточных фосфолипидов — продуктов энергетического обмена — возрастали с увеличением уровня внутриклеточного pH среды, тогда как резонанс фосфокреатина оставался постоянным.

В 1985 г. O. Petroff и соавт. продолжили исследование зависимости резонансов пиков фосфорного магнитно-резонансного спектра тканей печени и мозга и получили уравнение для вычисления внутриклеточного pH по величине химического сдвига пика неорганического фосфата (Pi) (основной вклад в который вносит магнитно-резонансный сигнал от цитоплазмы) относительно химического сдвига пика фосфокреатина (PCr), которое применяют сейчас в фосфорной МРС для оценки внутриклеточного pH [9].

Внутриклеточный pH является важным физиологическим параметром, который изменяется при различных патологических состояниях мозгового вещества, в том числе при опухолях. Ранее в экспериментальных исследованиях доказано, что внутриклеточный уровень pH опухолей имеет более щелочные значения по сравнению с нормальным мозговым веществом [9—11]. В дальнейшем появились работы по измерению уровня pH с помощью фосфорной МРС в клинических условиях при различной патологии головного мозга — демиелинизирующих процессах, ишемических изменениях, травме, а также при опухолевом поражении [6, 7, 12—14]. Однако полученные результаты при исследовании pH опухолей значительно варьировали.

Цель исследования — изучить возможности измерения внутриклеточного pH с помощью фосфорной МРС в глиобластомах, а также сравнить полученные данные со значениями внутриклеточного pH здоровых добровольцев.

## Материал и методы

В исследование включены 10 пациентов в возрасте от 41 года до 67 лет (средний возраст 55,8 года) с первоначальным диагнозом глиобластомы, который в дальнейшем подтвержден гистологически. Перед проведением фосфорной МРС всем пациентам выполнено анатомическое МРТ сканирование по стандартному протоколу. При МРС раз-

***Таблица 1.*** **Магнитно-резонансная характеристика глиобластом**

| № | Пол | Возраст | Соотношение некротического/солидного компонентов | Кровоизлияние в опухоль | Выраженность перифокального отека | Характер контрастного усиления | pH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | м | 53 | Преобладает некроз | Есть | Выраженный | Кольцевидное | 7,58 |
| 2 | м | 63 | Преобладает некроз | Есть | Нет | Кольцевидное | 7,20 |
| 3 | м | 41 | Преобладает солидный компонент | Нет | Не выражен | Кольцевидное | 7,07 |
| 4 | м | 67 | Преобладает солидный компонент | Нет | Нет | Диффузное | 7,04 |
| 5 | м | 46 | Преобладает некроз | Нет | Минимальный | Кольцевидное | 6,96 |
| 6 | ж | 51 | Преобладает некроз | Есть | Нет | Кольцевидное | 6,98 |
| 7 | м | 63 | Преобладает некроз | Нет | Выраженный | Кольцевидное | 6,98 |
| 8 | ж | 58 | Преобладает некроз | Есть | Минимальный | Кольцевидное | 6,98 |
| 9 | ж | 57 | Равное соотношение некроза с солидным компонентом | Есть | Выраженный | Кольцевидное | 6,89 |
| 10 | м | 59 | Преобладает некроз | Нет | Выраженный | Кольцевидное | 6,78 |

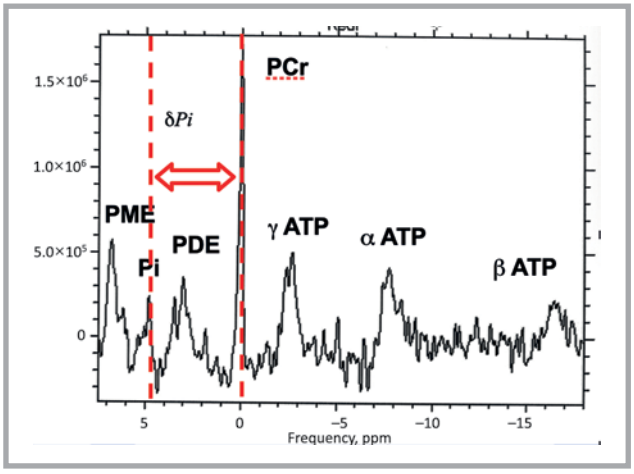



***Рис. 1. Схематическое изображение фосфорного спектра.***

Красная стрелка указывает расстояние между пиком фосфокреатина (PCr) и пиком неорганического фосфата (Pi), являющееся химическим сдвигом неорганического фосфата (δPi) относительно пика PCr. Подставляя полученное значение δPi в специальную формулу, можно получить значение внутриклеточного pH исследуемой ткани.

меры исследуемого вокселя составили 6×6×2 см. Помимо солидного компонента опухоли в область интереса попали участки некроза, геморрагический компонент, зона отека—инфильтрации, а также неизмененное мозговое вещество. В качестве контрольной группы взяты результаты исследования 23 условно здоровых добровольцев, полученные ранее (И.Н. Пронин и соавт., 2019) [15]. В той же статье подробно описана методика выполнения фосфорной МРС, которую использовали при проведении этого исследования. Обработку спектров проводили с помощью программы SAGE. Расчет внутриклеточного pH опухолевой ткани проводили по формуле, предложенной O. Petroff и соавт., которую использовали в большинстве работ по измерению внутриклеточного pH [7, 9, 12, 14, 15]:

$$pH=6,77+\log[(\delta Pi-3,29)/(5,68-\delta Pi)],$$

где δP*i* — химический сдвиг пика *Pi* относительно пика *PCr*, который расположен на шкале на уровне 0 ppm. На **рис. 1** представлено схематическое изображение определения химического сдвига Pi относительно пика PCr.

Статистическая обработка проведена в программе R-project (https://www.r-project.org), для ROC-анализа использовали библиотеку pROC (порог значимости выше 0,7—0,8 рассматривали в качестве порога статистической значимости). Статистическая значимость рассматривалась при пороге значимости $p<0,05$.

## Результаты

При структурной МРТ все глиобластомы имели разнообразную магнитно-резонансную МР картину и различались по ряду признаков, включая наличие кровоизлияния в опухоль, соотношение некротического и тканевого компонентов, выраженность перифокального отека, а также характер контрастного усиления **(табл. 1)**. Все глиобластомы по молекулярно-генетическому статусу имели IDH1 дикий тип. Содержание MGMT в опухоли не оценивали.

Во всех исследованиях получен фосфорный спектр, в котором четко определялись пики PCr и Pi, необходимые для вычисления уровня pH, а также остальные пики основных фосфоросодержащих метаболитов, результаты обработки которых не вошли в данное исследование. Вычисление внутриклеточного уровня pH проведено на основе представленной выше формулы. В **табл. 2** приведены средние значения внутриклеточного pH глиобластомы и здорового мозгового вещества. Фосфорный спектр глиобластомы показан на **рис. 2**.

В нашем исследовании у пациентов в глиобластомах среднее значение pH составило 7,047±0,21, а в мозговом веществе здоровых добровольцев — 6,943±0,044. У исследуемых с глиобластомами стандартное отклонение было в несколько раз выше по сравнению со стандартным отклонением pH у добровольцев контрольной группы. Полученные значения pH глиобластом находились в диапазоне от 6,787 до 7,58. В 4 случаях в глиобластомах выяв-

***Таблица 2.*** **Среднее значение внутриклеточного pH ткани глиобластом и здоровой мозговой ткани по данным магнитно-резонансной спектроскопии**

| Группы | Среднее значение pH |
|---|---|
| Контрольная группа | 6,943±0,044 |
| Группа с глиобластомами | 7,047±0,21 |

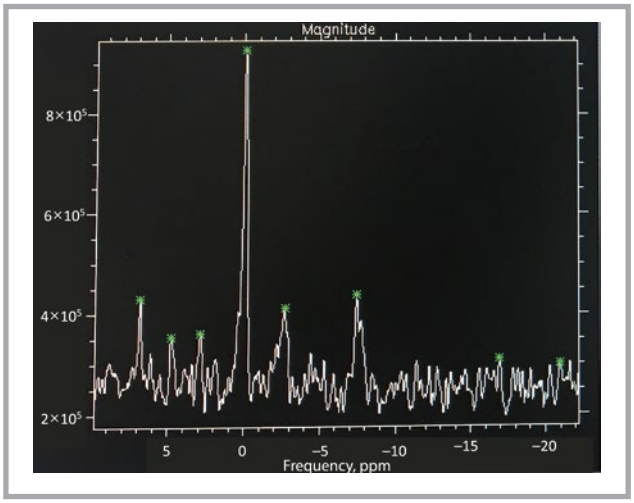



***Рис. 2.*** **Фосфорный спектр глиобластомы.**

Самый высокий пик спектра, соответствующий значению 0 ppm на шкале химического сдвига, относится к фосфокреатину. Три пика спектра, расположенные в отрицательной зоне шкалы, соответствуют АТФ. В положительной зоне спектра расположены пики неорганического фосфата (ближний к фосфокреатину), далее — пики фосфодиэфиров и фосфомоноэфиров.

лен более высокий уровень pH по сравнению со здоровой тканью мозга. В 2 случаях значения pH были ниже, чем в здоровом веществе мозга. На **рис. 3** представлена глиобластома с максимальным значением уровня pH — 7,58. В проведенном нами ROC-анализе и при обработке данных с применением теста Манна—Уитни статистически значимого различия уровня pH глиобластом с уровнем pH здорового мозгового вещества не было.

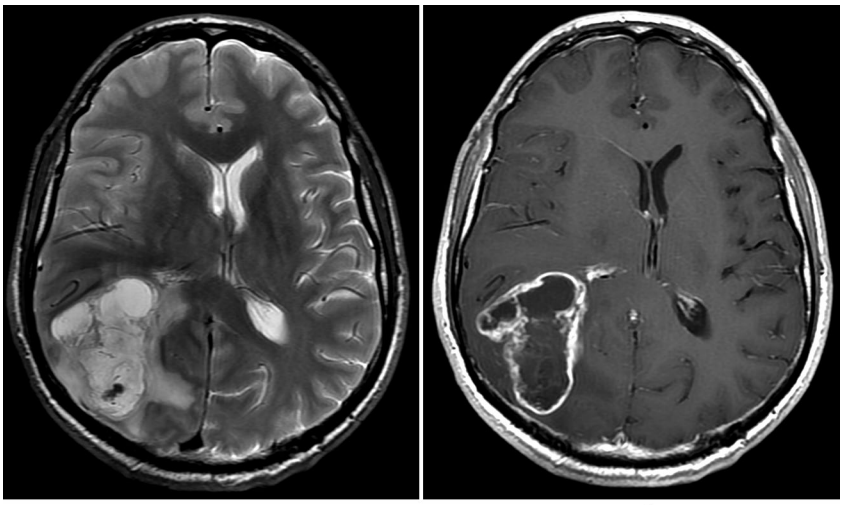
## Обсуждение

В нашем исследовании мы получили более щелочные значения pH глиобластом по сравнению с pH здорового мозгового вещества, однако из-за большого разброса значений pH глиобластом статистически значимого различия между показателями этих двух групп не получено. Такое разнообразие значений pH среди опухолей, вероятно, обусловлено выраженной структурной неоднородностью глиобластомы, в которой присутствует большое количество некротических и геморрагических компонентов в сочетании с особенностью методики, заключающейся в исследовании большого объема ткани. Помимо солидного компонента опухоли в исследуемый воксель неизбежно попадают участки некроза, кровоизлияний, нормальная паренхима мозга, область отека и др., что в результате приводит к искажению истинного значения внутриклеточного pH опухолевых клеток.

В других работах по оценке pH глиобластом также определялась тенденция к изменению уровня pH в сторону щелочных значений. Например, в исследовании D. Maintz и соавт. получен уровень pH 7,12±0,02 (контрольные значения pH 7,04±0,01) [12]. В другом исследовании K. Wenger и соавт. измеряли pH *in vivo* пациентам с первичной глиобластомой до и после проведения антиангиогенной терапии. В их исследовании среднее значение уровня pH глиобластом до лечения составило 7,11±0,053, и статистически значимо отличалось от значений контрольной группы (7,017±0,026) [14]. Следует отметить, что исследование K. Wenger и соавт. выполнено с применением мультивоксельной технологии.

Изменение уровня pH в сторону щелочных значений имеет биохимическое объяснение. Считается, что злокачественные опухоли, такие как глиобластомы, характеризуются высоким по сравнению с нормальным мозговым веществом уровнем анаэробного гликолиза [16], так как в процессе своей жизнедеятельности преобразуют глюкозу в пировиноградную кислоту, а затем в лактат, как при отсутствии кислорода (анаэробный гликолиз с последующим молочнокислым брожением), так и при его наличии в клетке (так называемый Warburg-эффект) [17]. В ходе этого процесса кроме извлечения энергии опухолевые клетки также снижают pH внеклеточной среды за счет активного транспорта протонов ($H^+$) и лактата во внеклеточное пространство [18]. При проведении некоторыми исследователями измерений внеклеточного pH *in vivo* продемонстрировано, что микроокружение солидных опухолей является более кислым, чем микроокружение нормально дифференцированных клеток [10, 19, 20]. Кислая внешняя среда, не являясь вредной для самих опухолевых клеток, способствует повышению пролиферативной активности, более высокой инвазии опухолевых клеток, а также усиливает опухолевый неоангиогенез [21—23]. При этом транзиторное повышение внутриклеточного pH активирует некоторые механизмы, усиливающие клеточную пролиферацию, а также ингибирующие клеточный апоптоз, что способствует более высокой выживаемости патологических клеток в агрессивной для них среде [23—25]. Таким образом, характерными особенностями опухолевого роста являются повышение скорости гликолиза, а также изменения в работе ионных насосов и транспортных белков плазматической мембраны, которые осуществляют экспорт протонов и лактата во внеклеточное пространство. Это позволяет опухолевым клеткам поддерживать более высокий внутриклеточный уровень pH, усиливающий их пролиферативную активность и способность к инвазии [24, 25].

Такие особенности соотношения pH внутри- и внеклеточной среды стали основой для изучения



а б

***Рис. 3.*** **Глиобластома правой теменной доли.**

Магнитно-резонансная томография в режиме Т2 (а) и Т1 после контрастного усиления (б) демонстрирует гетерогенное строение внутримозговой опухоли с кольцевидным типом контрастного усиления.

эффективности некоторых химиотерапевтических препаратов [26]. В исследованиях N. Raghunand и соавт. на опухолях мышей *in vivo* показано, что индуцированное повышение внеклеточного pH в опухоли приводило к усилению цитотоксической активности химиотерапевтических препаратов [27, 28]. В нашем исследовании уровень pH одной из глиобластом имел очень высокое значение — 7,58. Такая информация может в дальнейшем лечь в основу клинических исследований с целью изучения эффективности применяемых химиотерапевтических препаратов в опухолях с различными кислотно-щелочными характеристиками.

Наряду с фосфорной МРС существуют и другие способы измерения внутриклеточного pH *in vivo* [29]. Среди этих методов следует отметить недавно появившийся метод амидно-протонного трансфера (APT-CEST), который использует pH-зависимую скорость обмена амидных или аминных протонов с водой для контраста и обладает достаточно хорошим пространственным разрешением [30, 31]. Недостатками такого метода являются двухмерность полученных данных, а также выраженные технические артефакты, искажающие точность исследований.

## Заключение

Фосфорная магнитно-резонансная спектроскопия является развивающимся методом измерения внутриклеточного pH мозгового вещества *in vivo*, исследование которого в глиобластомах показало тенденцию к защелачиванию внутриклеточной составляющей опухолей. Такой метод имеет как преимущества, так и недостатки, в основном связанные с большим объемом исследуемого вокселя. Техническое усовершенствование методики в виде применения мультивоксельной технологии, высокопольного томографа и многоканальной фосфорной катушки повысит точность измерения внутриклеточного pH, увеличив пространственное разрешение. Изменение внутриклеточного pH мозгового вещества в дальнейшем может быть использовано в качестве потенциального маркера ранних патологических изменений, не визуализируемых при стандартном магнитно-резонансном томографическом исследовании, а также в оценке эффективности противоопухолевой терапии. Механизмы, приводящие к вариациям значений pH в различных по структуре опухолях, остаются неясными и должны быть изучены в дальнейшем.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования — Пронин И.Н., Мерцалова М.П.

Сбор и обработка материала — Мерцалова М.П., Шульц Е.И., Баталов А.И., Тюрина А.Н., Родионов П.В.

Статистический анализ данных — Фадеева Л.М., Погосбекян Э.Л.

Написание текста — Мерцалова М.П.

Редактирование — Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Подопригора А.Е., Голанов А.В., Постнов А.А.

*Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №18-15-00337.*

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. *Диагностическая нейрорадиология*. Т. 1. М.: Издательство: «Т.М. Андреева»; «Т.А. Алексеева»; 2008.
Kornienko VN, Pronin IN. *Diagnosticheskaya nejroradiologiya*. T. 1. M.: Izdatel'stvo: «T.M. Andreeva»; «T.A. Alekseeva»; 2008. (In Russ.).
2. Mandal P. Brain Metabolic Mapping with MRS: A Potent Noninvasive Tool for Clinical Diagnosis of Brain Disorders. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(suppl 6):1-3.
https://doi.org/10.3174/ajnr.a4020
3. Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, Shibata DK, Bernal B, Zurakowski D, Comstock B, Jarvik JG. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*. 2007;27(7):1404-1411.
4. Kamble RB, Peruvumba NJ, Shivashankar R. Energy Status and Metabolism in Intracranial Space Occupying Lesions: A Prospective 31p Spectroscopic Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2014;8(11):RC05-RC8.
https://doi.org/10.7860/jcdr/2014/10176.5139
5. Cadoux-Hudson TA, Blackledge MJ, Rajagopalan B, Taylor DJ, Radda GK. Human primary brain tumour metabolism *in vivo*: a phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *British Journal of Cancer*. 1989;60(3):430-436.
https://doi.org/10.1038/bjc.1989.300
6. Stovell MG, Yan JL, Sleigh A, Mada MO, Carpenter TA, Hutchinson PJ, Carpenter KL. Corrigendum: assessing metabolism and injury in acute human traumatic brain injury with magnetic resonance spectroscopy: current and future applications. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:642.
https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00426
7. Levine SR, Helpern JA, Welch KM, Vande Linde AM, Sawaya KL, Brown EE, Ramadan NM, Deveshwar RK, Ordidge RJ. Human focal cerebral ischemia: evaluation of brain pH and energy metabolism with P-31 NMR spectroscopy. *Radiology*. 1992;185(2):537-544.
https://doi.org/10.1148/radiology.185.2.1410369
8. Moon RB, Richards JH. Determination of intracellular pH by 31P magnetic resonance. *The Journal of Biological Chemistry*. 1973;248(20):7276-7278.
9. Petroff O, Prichard J, Behar K, Alger J, den Hollander J, Shulman R. Cerebral intracellu lar pH by 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Neurology*. 1985;35(6):781-781.
https://doi.org/10.1212/wnl.35.6.781
10. Gillies RJ, Raghunand N, Karczmar GS, Bhujwalla ZM. MRI of the tumor microenvironment. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*. 2002;16(4):430-450.
https://doi.org/10.1002/jmri.10181
11. Boyer MJ, Tannock IF. Regulation of intracellular pH in tumor cell lines: influence of microenvironmental conditions. *Cancer Research*. 1992;52:4441-4447.
12. Maintz D, Heindel W, Kugel H, Jaeger R, Lackner K. Phosphorus-31 MR spectroscopy of normal adult human brain and brain tumours. *NMR in Biomedicine*. 2002;15(1):18-27.
https://doi.org/10.1002/nbm.735
13. Kauv P, Ayache S, Créange A, Chalah M, Lefaucheur J, Hodel J, Brugières P. Adenosine Triphosphate Metabolism Measured by Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy: A Potential Biomarker for Multiple Sclerosis Severity. *European Neurology*. 2017;77(5-6):316-321.
https://doi.org/10.1159/000475496
14. Wenger K, Hattingen E, Franz K, Steinbach J, Bähr O, Pilatus U. Intracellular pH measured by 31P-MR-spectroscopy might predict site of progression in recurrent glioblastoma under antiangiogenic therapy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;46(4):1200-1208.
https://doi.org/10.1002/jmri.25619
15. Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Подопригора А.Е., Баталов А.И., Тюрина А.Н., Мерцалова М.П., Фадеева Л.М., Голанов А.В., Постнов А.А., Родионов П.В., Потапов А.А. Фосфорная (Р) МР-спектроскопия в оценке энергетического метаболизма мозговой ткани и неинвазивном измерении Ph. Исследование 23 добровольцев. Часть I. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2019;83(2):5-10.
Pronin IN, Zakharova NE, Podoprigora AE, Batalov AI, Tyurina AN, Mertsalova MP, Fadeeva LM, Golanov AV, Postnov AA, Rodionov P.V., Potapov AA. Phosphorus (P) magnetic resonance spectroscopy for evaluation of brain tissue metabolism and measuring non-invasive pH. A study involving 23 volunteers. Part I. *Voprosy neirokhirurgii imeni NN. Burdenko*. 2019;83(2):5-10. (In Russ.).
ttps://doi.org/10.17116/neiro2019830215
16. Oudard S, Arvelo F, Miccoli L, Apiou F, Dutrillaux AM, Poisson M, Dutrillaux B, Poupon MF. High glycolysis in gliomas despite low hexokinase transcription and activity correlated to chromosome 10 loss. *British Journal of Cancer*. 1996;74(6):839-845.
https://doi.org/10.1038/bjc.1996.446
17. Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *The Journal of General Physiology*. 1927;8(6):519-530.
https://doi.org/10.1085/jgp.8.6.519
18. Fais S, Venturi G, Gatenby B. Microenvironmental acidosis in carcinogenesis and metastases: new strategies in prevention and therapy. *Cancer Metastasis Reviews*. 2014;33(4):1095-1108.
https://doi.org/10.1007/s10555-014-9531-3
19. Granja S, Tavares-Valente D, Queirós O, Baltazar F. Value of pH regulators in the diagnosis, prognosis and treatment of cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2017;43:17-34.
https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2016.12.003
20. Huber V, De Milito A, Harguindey S, Reshkin SJ, Wahl ML, Rauch C, Chiesi A, Pouysségur J, Gatenby RA, Rivoltini L, Fais S. Proton dynamics in cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2010;8:57.
https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-57
21. Smallbone K, Gatenby RA, Gillies RJ, Maini PK, Gavaghan DJ. Metabolic changes during carcinogenesis: potential impact on invasiveness. *Journal of Theoretical Biology*. 2007;244(4):703-713.
https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2006.09.010
22. Martínez-Zaguilán R, Seftor EA, Seftor RE, Chu YW, Gillies RJ, Hendrix MJ. Acidic pH enhances the invasive behavior of human melanoma cells. *Clinical and Experimental Metastasis*. 1996;14(2):176-186.
https://doi.org/10.1007/BF00121214
23. Fukumura D, Xu L, Chen Y, Gohongi T, Seed B, Jain RK. Hypoxia and acidosis independently up-regulate vascular endothelial growth factor transcription in brain tumors *in vivo*. *Cancer Research*. 2001;61(16):6020-6024.
24. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nature Reviews. Cancer*. 2004;4(11):891-899.
https://doi.org/10.1038/nrc1478
25. Schornack PA, Gillies RJ. Contributions of cell metabolism and H+ diffusion to the acidic pH of tumors. *Neoplasia*. 2003;5(2):135-145.
https://doi.org/10.1016/s1476-5586(03)80005-2
26. Gerweck LE, Seetharaman K. Cellular pH gradient in tumor versus normal tissue: potential exploitation for the treatment of cancer. *Cancer Research*. 1996;56(6):1194-1198.
27. Raghunand N, He X, van Sluis R, Mahoney B, Baggett B, Taylor CW, Paine-Murrieta G, Roe D, Bhujwalla ZM, Gillies RJ. Enhancement of chemotherapy by manipulation of tumour pH. *British Journal of Cancer*. 1999;80(7):1005-1011.
https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690455
28. Raghunand N, Mahoney B, van Sluis R, Baggett B, Gillies RJ. Acute metabolic alkalosis enhances response of C3H mouse mammary tumors to the weak base mitoxantrone. *Neoplasia*. 2001;3(3):227-235.
https://doi.org/10.1038/sj/neo/7900151
29. Anemone A, Consolino L, Arena F, Capozza M, Longo DL. Imaging tumor acidosis: a survey of the available techniques for mapping *in vivo* tumor pH. *Cancer Metastasis Reviews*. 2019;38(1-2):25-49.
https://doi.org/10.1007/s10555-019-09782-9
30. Schüre JR, Shrestha M, Breuer S, Deichmann R, Hattingen E, Wagner M, Pilatus U. The pH sensitivity of APT-CEST using phosphorus spectroscopy as a reference method. *NMR in Biomedicine*. 2019;32(11):e4125.
https://doi.org/10.1002/nbm.4125
31. Consolino L, Anemone A, Capozza M, Carella A, Irrera P, Corrado A, Dhakan C, Bracesco M, Longo DL. Non-invasive Investigation of Tumor Metabolism and Acidosis by MRI-CEST Imaging. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:161.
https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00161


Поступила 08.06.2020
Received 08.06.2020
Принята к печати 28.08.2020
Accepted 28.08.2020

## Комментарий

Работа посвящена применению метода фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии (31P-МРС) для изучения внутриклеточного pH глиобластомы и сравнению полученных данных со значениями pH мозгового вещества здоровых добровольцев. Метод фосфорной спектроскопии позволяет визуализировать основные фосфорсодержащие метаболиты, присутствующие в клетке, с помощью которых можно изучить энергетических профиль патологической ткани, а также измерить уровень ее внутриклеточного pH. Другими словами, 31P-МРС позволяет неинвазивно получать важную информацию об изменениях в фундаментальных клеточных процессах при различной патологии головного мозга, в том числе при злокачественных опухолях головного мозга, наиболее агрессивной из которых является глиобластома. С помощью фосфорного спектра можно вычислить значения внутриклеточного pH опухоли, вариация значений которого отражает степень метаболических нарушений клеток, что может служить маркером ответа опухоли на проводимое химио/лучевое лечение.

При сопоставлении уровня внутриклеточного pH в глиобластомах со значениями pH тканей мозга здоровых добровольцев выявлена тенденция к увеличению уровня внутриклеточного pH в опухолях по сравнению с уровнем pH здоровых тканей.

Результаты исследования для определения воспроизводимости сопоставлялись с данными других авторов. Полученные значения pH не противоречат измерениям, выполненным другими авторами.

На основании проведенных исследований авторы показали, что данная методика в дальнейшем может быть использована в качестве потенциального маркера ранних патологических изменений, не визуализируемых при стандартном магнитно-резонансном томографическом исследовании, а также в оценке эффективности противоопухолевой терапии.

*А.Х. Бекяшев (Москва)*