

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1249>

Дейтериевая магнитно-резонансная спектроскопия в изучении метаболизма глюкозы в головном мозге в норме и при нейроонкологии. Обзор литературы

© Пронин И.Н.¹, Тюрина А.Н.¹, Лесив А.В.², Ивашкин П.Е.², Теряева Н.Б.¹,
Погосбекян Э.Л.^{1*}, Сударикова А.В.¹, Баталов А.И.¹, Фадеева Л.М.¹

¹ ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская улица, д. 16, Российская Федерация

² ООО «Сольвекс»; 121205 Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой б-р, д. 42, стр. 1, №1131/8, Российская Федерация

Цель исследования: представить новый метод оценки катаболизма глюкозы в тканях мозга в норме и при нейроонкологии, основанный на МР-спектроскопии на частоте изотопа водорода дейтерия, получивший название дейтериевая метаболическая визуализация – DMI.

Материал и методы. Проведен поиск научных публикаций в системах индексирования статей PubMed и Google Scholar за 2017–2022 гг. по ключевым словам: deuterium spectroscopy, DMI, DMV, PET, non-proton spectroscopy, brain tumour metabolism, Warburg effect in brain tumour, glucose/glucolytic flux/metabolism.

Результаты. Проанализировано 474 статьи, 21 из которых использована в данном обзоре. В список литературы дополнительно включено 9 статей за 1924–2014 гг. Освещены история развития протонной и мультиядерной МР-спектроскопии (фосфорная, углеродная, дейтериевая) и ПЭТ-диагностики, а также вопросы визуальной и количественной оценки диагностических признаков нарушения тканевого метаболизма в опухолях головного мозга. Рассмотрены перспективы применения дейтериевой МР-спектроскопии в клинической практике.

Заключение. Метод DMI дает дополнительную по сравнению с ПЭТ с фтордезоксиглюкозой информацию о метаболических изменениях при анаэробном гликолизе в опухоли и может быть реализован и выполнен на клинических МР-томографах.

Ключевые слова: МР-спектроскопия, дейтериевая метаболическая визуализация, DMI, церебральный метаболизм, опухоли мозга, эффект Варбурга

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Пронин И.Н., Тюрина А.Н., Лесив А.В., Ивашкин П.Е., Теряева Н.Б., Погосбекян Э.Л., Сударикова А.В., Баталов А.И., Фадеева Л.М. Дейтериевая магнитно-резонансная спектроскопия в изучении метаболизма глюкозы в головном мозге в норме и при нейроонкологии. Обзор литературы. *Медицинская визуализация*. 2023; 27 (3): 141–151. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1249>

Поступила в редакцию: 15.08.2022. Принята к печати: 27.01.2023. Опубликовано online: 15.06.2023.

Deuterium magnetic resonance spectroscopy for assessing glucose metabolism in healthy and in neurooncology diseased brain. Review

© Igor N. Pronin¹, Anastasia N. Tyurina¹, Alexey V. Lesiv², Pavel E. Ivashkin²,
Nadezhda B. Teryaeva¹, Eduard L. Pogosbekyan^{1*}, Anna V. Sudarikova¹,
Artyom I. Batalov¹, Liudmila M. Fadeeva¹



¹ N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 16, 4rd Tverskaya-Yamskaya str., Moscow 125047, Russian Federation

² Solvex Limited Liability Company; 1131/4, 42, Bolshoy blvd., Skolkovo Innovation Center, Moscow 121205, Russian Federation

Aim: to present a new method for assessing glucose catabolism in brain tissues of healthy volunteers and neurooncology patients. This method is MR spectroscopy with resonance frequency of deuterium (hydrogen isotope) called deuterium metabolic imaging - DMI.

Material and methods. We searched scientific papers in PubMed and Google Scholar indexing systems for 2017–2022 publication years. Keywords used: deuterium spectroscopy, DMI, DMV, PET, non-proton spectroscopy, brain tumor metabolism, Warburg effect in brain tumor, glucose/glucolytic flux/metabolism.

Results. 474 articles were analyzed, 21 of which were used for this review. The references list additionally includes 9 articles for 1924–2014 publication years. The review covers the history of proton and multinuclear MR spectroscopy (phosphorus, carbon, deuterium) development of and PET diagnostics. We described DMI applicability in visual and quantitative assessment of tissue metabolism disorders in brain tumors and discussed its future use in clinical practice.

Conclusion. Compared to fluorodeoxyglucose (FDG) PET, the DMI method provides additional information on metabolic disorders during anaerobic glycolysis in a tumor. DMI can be implemented and performed on clinical MRI scanners.

Keywords: MR spectroscopy, deuterium metabolic imaging, DMI brain metabolism, brain tumors, Warburg effect

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Pronin I.N., Tyurina A.N., Lesiv A.V., Ivashkin P.E., Teryaeva N.B., Pogosbekian E.L., Sudarikova A.V., Batalov A.I., Fadeeva L.M. Deuterium magnetic resonance spectroscopy for assessing glucose metabolism in healthy and in neurooncology diseased brain. Review. *Medical Visualization*. 2023; 27 (3): 141–151. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1249>

Received: 15.08.2022.

Accepted for publication: 27.01.2023.

Published online: 15.06.2023.

Введение

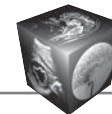
Многие заболевания головного мозга, такие как опухоли, сосудистые и нейродегенеративные заболевания, сопровождаются изменением тканевого метаболизма. Один из основных методов изучения церебрального метаболизма – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), требует специального оборудования и применения радиоактивных радиофармпрепаратов. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) косвенно отражает скорость катаболизма, но этот метод не может визуализировать продукты метаболических преобразований после фосфорилирования глюкозы.

Развитие методов визуализации и количественной оценки энергетического метаболизма головного мозга *in vivo* за последнее время открыло новые возможности в понимании работы мозга в норме и при наличии патологических повреждений и заболеваний. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (МРТ), МР-перфузия и магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) дали возможность получить дополнительную количественную информацию о метаболической активности мозга [1–5]. В этом обзоре мы рассматриваем новый метод оценки катаболизма глюкозы в тканях мозга, основанный на МРС на частоте изотопа водорода дейтерия, получивший название дейтериевая метаболическая визуализация – DMI. Этот метод дает дополнительную,

по сравнению с ПЭТ с ФДГ и протонной МРС, информацию о метаболических изменениях при анаэробном гликолизе в опухоли. Он может быть реализован и выполнен на клинических МР-томографах и позволит улучшить наше представление о биологии опухолей и церебральном метаболизме, точнее определить активность опухоли во время терапии, оценить ответ опухоли на лечение и дифференцировать рецидив опухоли и осложнения, связанные с лечением.

Протонная и не-протонная МРС

В основе МРТ лежит явление ядерного магнитного резонанса с использованием, как правило, магнитных свойств ядер водорода в молекулах воды. Протонная МРС измеряет сигналы от протонов водорода в составе молекул метаболитов *in vivo*, строит распределение концентрации основных метаболитов в тканях в зависимости от химического сдвига их резонансных частот относительно резонансной частоты протонов в молекуле воды и позволяет “картировать” распределение метаболитов на анатомических срезах головного мозга. Стандартная протонная МРС дает информацию о равновесной концентрации основных метаболитов: N-ацетил-аспартата (NAA), холина (Cho), креатина (Cr), миоинозитола (ml), лактата (Lac) в тканях, а также об отношениях их концентраций: NAA/Cr, Cho/Cr и др. В сфере клинических применений протонная МРС дает информацию



о локализации метаболических процессов в клетках мозга в норме и при патологии, выявляя метаболиты-биомаркеры, которые используются при определении типа опухоли, степени ее злокачественности, в дифференциальной диагностике опухолей и неопухолевых процессов и т.п. [3–7].

Использование в МРС ядер других элементов, встречающихся в молекулах метаболитов, в настоящее время ограничено, что связано с магнитным моментом ядер, их физиологической концентрацией в тканях, относительной чувствительностью и гиромангнитным отношением. Кроме протонов, для МРС и МРТ пригодны ядра ^{13}C , ^{17}O , ^{19}F , ^{23}Na , ^{39}K , ^{31}P и $^{35/37}\text{Cl}$. Не-протонная МРС активно используется в изучении метаболизма мозга в норме и при патологии, особенно на доклиническом этапе [2, 3, 5, 8, 9].

Фосфорная МРС (^{31}P -МРС) сейчас становится одним из перспективных методов изучения энергетического метаболизма в мозге животных и человека. ^{31}P -МРС позволяет оценить присутствие макроэргических фосфатов, фосфомоно- и диефиров в тканях мозга и вычислить тканевый pH даже в магнитных полях 3,0 Тл [1–3, 5, 8, 9].

Углеродная МРС (^{13}C -МРС) долгое время была практически единственным малоинвазивным методом изучения путей энергетического метаболизма мозга животных [3, 5]. ^{13}C -МРС обычно проводят в высокопольных сканерах с помощью специальных катушек. Меченный ^{13}C субстрат вводят внутривенно, что позволяет оценить молекулярные преобразования маркированной ^{13}C -глюкозы по ходу ее метаболических превращений. При этом исходное вещество постепенно преобразуется в конечный продукт. Изменение концентрации маркированного продукта на каждой стадии метаболического пути позволяет получить информацию о скорости метаболизма. Скорости ферментативных реакций на метаболических путях (гликолиз, цикл Кребса, окислительное фосфорилирование и др.) важны для понимания энергетики нервной ткани в норме и при патологических состояниях. Для клинического применения данный метод оказался технически сложным и дорогим. МР-исследование занимает длительное время (не менее 30 мин или часа) и карты метаболитов имеют низкое пространственное разрешение, несмотря на высокую напряженность магнитного поля [5].

Пространственное разрешение карт метаболитов удалось повысить за счет использования гиперполяризованного ^{13}C в качестве маркера, но при этом значительно выросла сложность оборудования для изготовления гиперполяризованных препаратов и, соответственно, стоимость углеродной МРС [3, 10].

Дейтериевая МРС

В последние 5 лет появились сообщения об использовании изотопа водорода – дейтерия в качестве маркера продуктов метаболических преобразований глюкозы вместо гиперполяризованного углерода ^{13}C [11–19]. Дейтерий – стабильный изотоп водорода, который был открыт в 1932 г. [20]. Оксид дейтерия, или тяжелая вода, производится в больших количествах из-за его применения в ядерных реакторах и исследованиях ядерной энергии. По этой причине оксид дейтерия некоторое время считался радиоактивным, хотя это не так. В 1935 г. в журнале Nature была опубликована статья R. Schoenheimer и D. Rittenberg, в которой были рассмотрены возможности применения дейтерия в качестве индикатора промежуточных продуктов клеточного метаболизма [21]. Только за первые 10 лет после открытия дейтерия было опубликовано более 200 работ, подтвердивших возможность использования дейтерия в качестве индикатора в исследованиях метаболизма у животных и у человека [22]. В работе J.A. Detre и соавт. использовали оксид дейтерия – $^2\text{H}_2\text{O}$ в качестве растворимого внутрисосудистого маркера при МР-исследованиях мозгового кровотока и определении скорости мозгового кровотока при болюсном внутривенном введении $^2\text{H}_2\text{O}$ [23].

МРС на резонансной частоте дейтерия оказалась перспективным прямым методом изучения метаболизма глюкозы. Меченные дейтерием препараты (глюкоза – для головного мозга или ацетат – для печени) эквивалентны природным и не радиоактивны. Встречаемость в природе у дейтерия составляет 0,0156%. Это снижает сатурационные эффекты при получении спектров. Постоянные времена T1-релаксации у дейтерированных воды и лактата составляют около 300 мс, а для дейтерированной глюкозы – 65 мс. Короткие постоянные времена релаксации T2, порядка 20–40 мс, позволяют использовать импульсные последовательности с короткими временами повторения [5, 12].

В 2017 г. M. Lu и соавт. впервые применили МРС на частоте дейтерия для получения информации о метаболических процессах аэробного и анаэробного метаболизма глюкозы в тканях мозга [11]. Авторы болюсно вводили препарат дейтерированной глюкозы в хвостовую вену крысы и на сдвоенной (^1H - ^2H) катушке проводили динамическую ^2H -МРС. Исследования выполнялись на МР-сканере с полем 16,4 Тл. Авторам удалось количественно оценить скорость потребления глюкозы мозгом (cerebral glucose consumption rate – CMR_{Glx}) и скорость химических реакций в цикле Кребса (V_{TCA}), а также различить метаболическую актив-

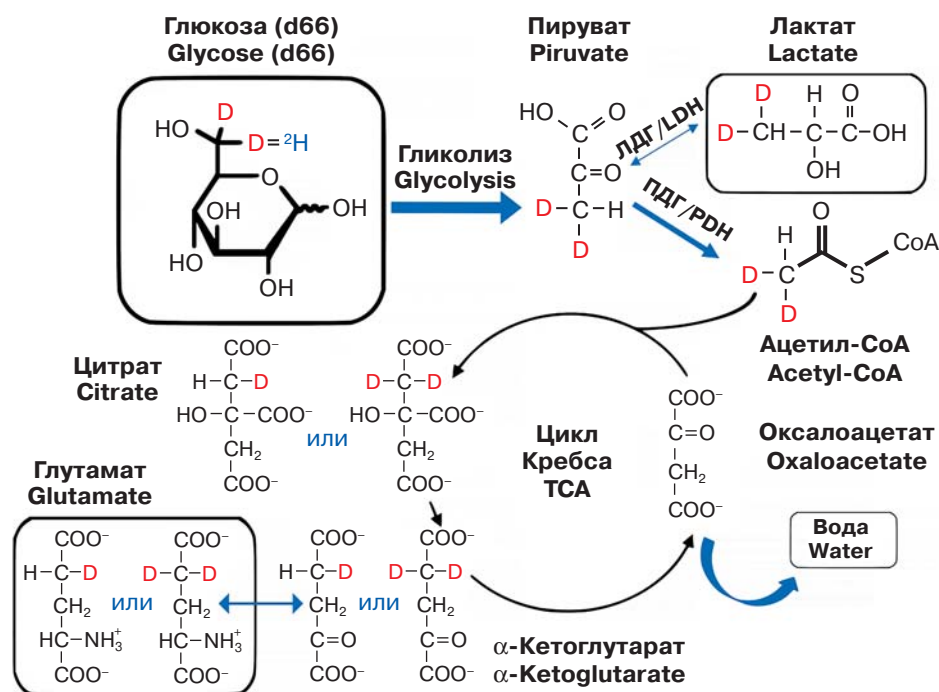


Рис. 1. Схема метаболизма ^2H -меченной D-глюкозы-6,6- d_2 (d66) в ткани головного мозга для применения в динамической ДМРС. Глюкоза сначала включается в пул пирувата с образованием [3,3- d_2] пирувата посредством гликолиза, который затем превращается в [3,3- d_2] лактат, катализируемый лактатдегидрогеназой (ЛДГ). [3,3- d_2] пируват также может транспортироваться в митохондрии и превращаться в [3,3- d_2] ацетил-КоА посредством декарбоксилирования пирувата пируватдегидрогеназой (ПДГ). При вступлении пирувата в цикл Кребса будут производиться промежуточные соединения [4- d] или [4,4- d_2] цитрата и [4- d] или [4,4- d_2] α -кетоглутарата с образованием [4- d] или [4,4- d_2] глутамата. Во время следующих стадий цикла Кребса ^2H -меченные соединения могут выйти из цикла и обменяться с протоном (-ами) в молекулах воды, став дейтерированной водой. ^2H или D в составе молекул метаболитов помечены красным цветом. Содержащие дейтерий глюкоза (d66), лактат, глутамат и вода – вещества, подлежащие обнаружению с помощью ДМРС *in vivo*. Модифицировано из статьи [11].

Fig. 1. Diagram of ^2H -labeled D-glucose-6,6- d_2 (d66) metabolism in brain tissue. Such metabolism is discovered by dynamic DMRS. Initially, glucose incorporates into pyruvate pool and forms [3,3- d_2] pyruvate through glycolysis. Then, pyruvate transforms into [3,3- d_2] lactate, which is catalyzed by lactate dehydrogenase (LDH). Also, [3,3- d_2] pyruvate can be transported to mitochondria and transformed into acetyl-CoA as result of decarboxylation of pyruvate by pyruvate dehydrogenase (PDH). When pyruvate enters Krebs cycle intermediates of [4- d] or [4,4- d_2] citrate and [4- d] or [4,4- d_2] α -ketoglutarate will be produced. It generates [4- d] or [4,4- d_2] glutamate. During the following steps of Krebs cycle ^2H labeled products may interact with protons in water molecule which leads to appear deuterated water. ^2H or D in molecules are marked by red color. Deuterated glucose (d66), lactate, glutamate and water are visualized by DMRS *in vivo*. Modified from [11].

ность мозга крысы в зависимости от глубины анестезии, показав высокую чувствительность дейтериевой МРС в определении динамики метаболизма мозга. Эта работа способствовала продвижению дейтерия как маркера в клинические исследования метаболизма глюкозы у животных и человека в норме и при патологии. На рис. 1 показана упрощенная схема трансформации маркированной дейтерием глюкозы (d66) в ходе гликолиза и цикла Кребса [5, 11].

Не вдаваясь в детали представленных на рис. 1 биохимических превращений, подробно описанных в специальной литературе, можно видеть, что дейтерий (выделен красным цветом) присутствует

в составе продуктов преобразования меченой глюкозы-d66 на всех этапах метаболического пути: в составе пирувата, лактата, глутамата и воды, пики которых визуализирует дейтериевая МРС (ДМРС).

В 2018 г. была опубликована работа Н. De Feyter и соавт., в которой был представлен новый метод картирования метаболизма глюкозы в мозге, основанный на дейтериевой 3D-МРС [12]. 3D-МРС на частоте дейтерия была проведена для головного мозга как для животных, так и для людей (2 – здоровые добровольцы, 2 – пациенты с глиобластомой). На рис. 2 показаны дейтериевые спектры нормального мозга крысы, полученные *in vivo* до и после введения дейтерированной глю-

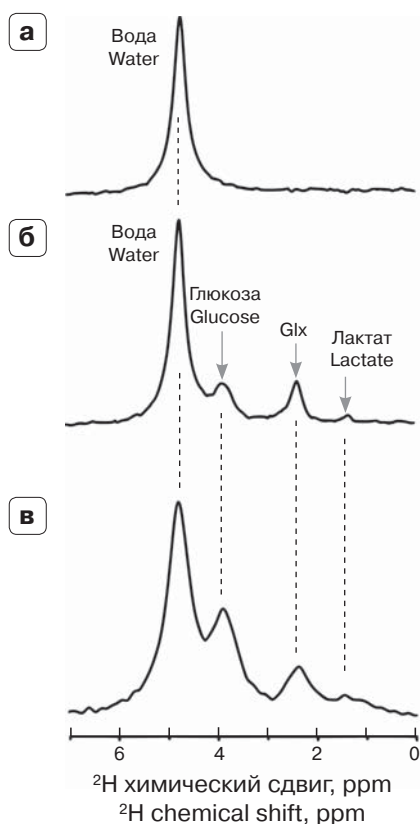
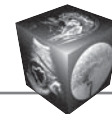


Рис. 2. Дейтериевые спектры мозга крысы, полученные *in vivo* в магнитном поле 11,7 Тл. **а, б** – до и после введения препарата дейтерированной глюкозы без локализации области интереса; **в** – дейтериевый спектр мозга человека (клинический сканер, поле 4 Тл) без патологии. Сканирование проводили через 60 мин после перорального введения дейтерированной глюкозы. Модифицировано из статьи [12].

Fig. 2. Deuterium spectra of rat brain obtained *in vivo* in a magnetic field of 11.7 T. **а, б** – before and after administration of the deuterated glucose without localization of the region of interest; **в** – deuterium spectrum of healthy human brain (clinical scanner, 4 T magnetic field). Scanning was performed 60 min after oral administration of deuterated glucose. Modified from [12].

козы (**а** и **б**) в магнитном поле 11,7 Тл и спектр мозга здорового человека (**в**), полученный на клиническом сканере с полем 4 Тл (**в**). Сканирование здоровых добровольцев проводили через 60 мин после перорального введения дейтерированной глюкозы. На дейтериевых спектрах присутствовали пики меченных ^2H глюкозы (Glc), глутамин-глутамата (Glx) и лактата (Lac). Шкалы химического сдвига ^2H и ^1H аналогичны, резонансы метаболитов лежат в диапазоне от 0 до 6 мд (мд – миллионная доля, или parts per million – ppm). Уровни Lac и Glx в дейтериевом спектре соответствуют активности бескислородного (при недостатке кислоро-

да) и кислородного путей расщепления глюкозы соответственно. ДМРС мозга крыс продемонстрировала незначимое снижение уровня глюкозы ($p = 0,17$) в опухолевой ткани, но значимое повышение уровня лактата ($p = 0,0001$) [24]. Такие изменения указывают на потребность в глюкозе и активное анаэробное расщепление глюкозы в опухолевой ткани. Опухолевые клетки часто демонстрируют высокие скорости аэробного катаболизма, создавая условия для быстрого роста и пролиферации клеток. Подобный тип метаболизма был описан О. Варбургом [24] и получил название эффекта Варбурга. В 1931 г. О. Варбург был удостоен Нобелевской премии за открытие этого эффекта. Н. De Feyter и соавт. количественно оценивали эффект Варбурга по отношению высоты пиков Lac/Glx. Авторы построили метаболические карты по глюкозе, лактату и глутамин/глутамату для головного мозга как для животных, так и для людей. Оказалось, что по патологической метаболической активности, т.е. по эффекту Варбурга, можно обнаружить опухолевые ткани у крыс и у пациентов с глиобластомой (рис. 3) [12–16].

У пациентов с рецидивирующей глиобластомой карты Lac / Glx (разрешение $2 \times 2 \times 2$ см) выявили гиперинтенсивные точки, совпадающие с опухолью. У пациента с менингиомой метаболические карты не выявили эффекта Варбурга. Кроме того, данные ДМРС, полученные у пациента с глиобластомой через 1 нед после завершения 30-дневной лучевой терапии, также не показали высоких уровней ^2H -меченного лактата в поражении. Таким образом, наличие эффекта Варбурга может коррелировать со степенью злокачественности опухоли и/или ее агрессивностью, и метаболизм глюкозы потенциально может быть биомаркером терапевтического эффекта.

Кроме того, в этой работе были измерены времена продольных и поперечных релаксаций дейтерированных субстратов *in vivo* и *in vitro* (препараты мозга крысы) и исследован терапевтический эффект применения дихлорацетата (DCA) у крыс с глиомой, а также оценено применение дейтерированного ацетата, стимулирующего продукцию пирувата на митохондриальном этапе энергетического обмена и количественно оценен запас дейтерированного гликогена в печени грызунов и человека [12].

Актуальность исследований метаболической активности мозга с помощью дейтериевой метаболической визуализации подтверждает появление в журналах *Neuroscience* и *Radiology* обзорных статей, в которых рассматриваются преимущества этого метода по сравнению с имеющимися клиническими методами перфузионной МРТ,

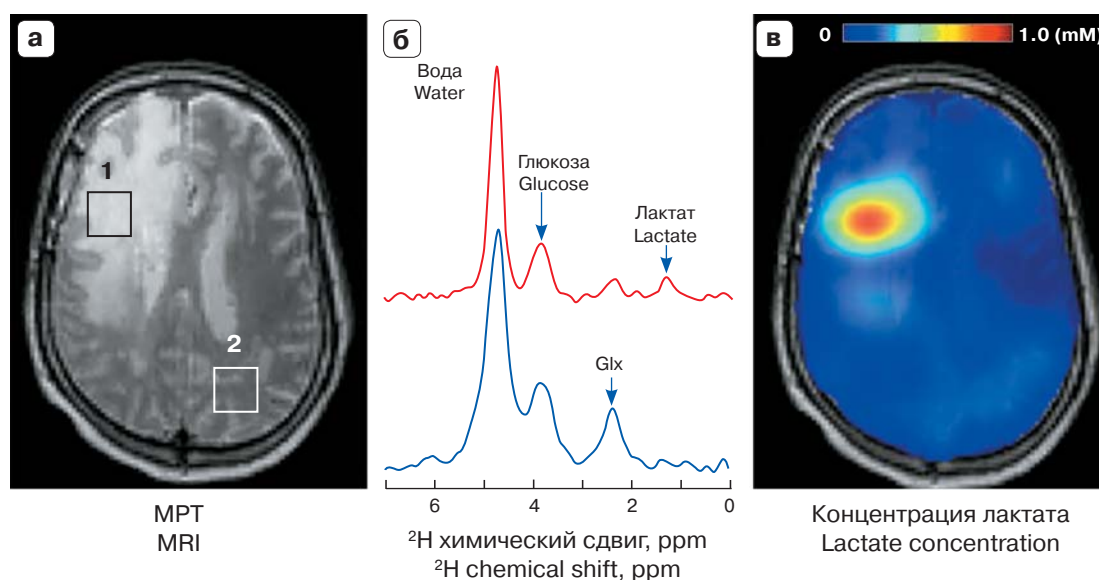
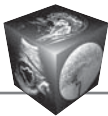


Рис. 3. ДМРС визуализирует эффект Варбурга у пациента с глиобластомой после перорального приема $[6,6'\text{-}^2\text{H}_2]$ глюкозы [10]. **а** – T2-взвешенное изображение пациента с глиобластомой в правой лобной доле с областями интереса: 1 – в опухоли и 2 – в неповрежденном веществе мозга; **б** – дейтериевые спектры для этих областей (красным цветом показан спектр от области в опухоли, синим – от области в неповрежденном веществе мозга); **в** – карта распределения Лак, совмещенная с T2-MPT, максимальная концентрация лактата была порядка 1 мМ/л. ДМРС проводили на временном отрезке 75–105 мин после перорального принятия пациентом раствора дейтерированной глюкозы (200 мл раствора дейтерированной глюкозы с концентрацией 0,75 г/кг массы тела пациента). Модифицировано из статьи [12].

Fig. 3. Deuterium MRS visualizes the Warburg effect in a patient with glioblastoma after oral administration of $[6,6'\text{-}^2\text{H}_2]$ glucose (10). **a** – T2w of a patient with glioblastoma in the right frontal lobe, with regions of interest: 1 – in the tumor and 2 – in the normal appearing brain tissue; **б** – deuterium spectra for these regions (red color shows the spectrum from the region in the tumor, blue – from the region in the normal appearing brain tissue); **в** – map of lactate concentration fused with T2 MRI. The maximum concentration of lactate was approximately 1 mM/l. Deuterium MRS was performed 75–105 min after oral administration of deuterated glucose by the patient. (200 ml of deuterated glucose with concentration of 0.75 g/kg of the patient's weight). Modified from [12].

диффузионной МРТ, протонной, фосфорной и углеродной МРС и ПЭТ с радиоактивным препаратом глюкозы (^{18}F -дезоксиглюкоза – ФДГ) в изучении мозгового вещества [16–19].

В 2020 г. R. de Graaf и соавт. оценили чувствительность дейтериевой метаболической визуализации как для небольших катушек для исследования мозга животных, так и для более крупных, головных катушек клинических МР-сканеров на фантомах, препаратах мозга и головном мозге человека [25]. Оказалось, что чувствительность сканера линейно зависит от индукции магнитного поля сканера (от 4 до 11,7 Тл). ДМРС в магнитном поле 7 Тл позволила получать трехмерные дейтериевые спектры с номинальным разрешением 1 мл, что свидетельствует о возможности применения ДМРС для широкого спектра патологий мозга в клинике.

В 2021 г. R. de Graaf и H. De Feyter опубликовали в интернете подробные рекомендации по проведению ДМРС [25, 26]. По предложенной авторами

схеме дейтерий попадает в кровь человека при пероральном приеме раствора дейтерированного субстрата, например дейтерированной глюкозы [24], примерно за час до ДМРС. По данным ДМРС затем строят карты распределения в тканях мозга меченных дейтерием метаболитов, участвующих в энергетическом метаболизме головного мозга (см. рис. 3).

Ф. Kreis и соавт. (2020) для оценки скорости процессов катаболизма глюкозы [13] применили динамическую ДМРС, повторяемую каждые 10 мин в течение часа после введения дейтерированной глюкозы в хвостовую вены крысы. В декабре 2021 г. были опубликованы результаты аналогичных исследований катаболизма глюкозы в мозге человека [16]. В работе L. Ruhm и соавт. сообщается о результатах исследования 15 добровольцев с помощью динамической ДМРС в магнитном поле 9,4 Тл [16]. Добровольцы принимали перорально препарат дейтерированной глюкозы $[6,6'\text{-}^2\text{H}_2]$. Динамическую ДМРС с интервалом

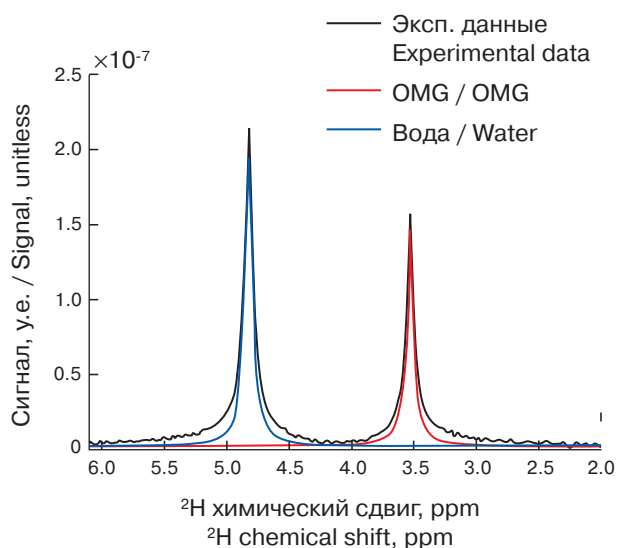
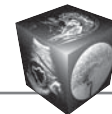


Рис. 4. Дейтериевый спектр фантома с 3-О-метилглюкозой (OMG) с концентрацией 4,3 мМ/л. Синим цветом показан пик воды, красным – пик OMG, черным – спектр фантома. Модифицировано из статьи [24].

Fig. 4. Deuterium spectrum of a phantom with 3-O-methylglucose (OMG) with concentration of 4.3 mM/l. The water peak is shown in blue, the OMG peak in red and the phantom spectrum in black. Modified from [24].

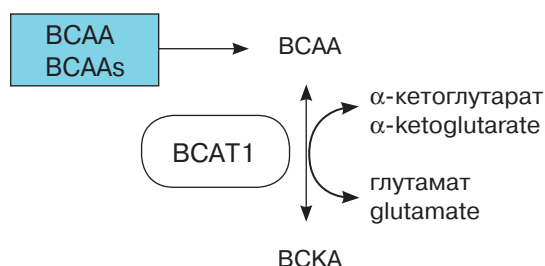


Рис. 5. Упрощенная схема метаболического пути аминокислот с разветвленной цепью (BCAA). При некоторых видах рака предполагается, что аминотрансфераза 1 с разветвленной цепью превращает в цитозоле кетокислоты с разветвленной цепью обратно в аминокислоты с разветвленной цепью. BCAA – аминокислота с разветвленной цепью; BCKA – кетокислота с разветвленной цепью; BCAT1 – аминотрансфераза 1 с разветвленной цепью (цитозоль). Модифицировано из статьи [28].

Fig. 5. Simplified diagram of the metabolic pathway of branched chain amino acids (BCAAs). In some cancer types, BCAT1 is thought to convert BCKA back to BCAAs in the cytosol. BCAA – branched chain amino acid; BCKA – branched chain keto acid; BCAT1 is a branched chain aminotransferase 1 (cytosol). Modified from [28].

10 мин повторяли в течение часа. В дейтериевых спектрах с разрешением по химическому сдвигу 2,97 мд регистрировали пики метаболитов: дейтерированной воды, глюкозы и Glx (комбинированный резонанс глутамата/глутамин), продуцируемых по ходу цикла Кребса (ТСА) и строили карты распределения этих метаболитов во всем мозге.

В доклинических исследованиях метаболизма головного мозга методом ДМРС наряду с дейтерированной глюкозой применяют целый ряд дейтерированных препаратов: 3-О-метилглюкозу (3OMG-метаболизм глюкозы), 2-аминоизомасляную кислоту (AIBA – оценка транспорта аминокислот и синтеза белков при пролиферации), дейтерированные валин, ацетат, холин, фумарат и др., которые связаны с нарушением метаболических процессов головного мозга, от повреждения клеточных мембран до гибели клеток [5, 13, 19].

В работе В. Hartmann и соавт. проводили МРС с дейтерированной 3-О-метилглюкозой (OMG), которая транспортируется в ткани аналогично природной глюкозе, но не метаболизируется посредством фосфорилирования [27]. ДМРС проводили на доклиническом сканере с полем 7 Тл на фантомах и *in vivo* на крысах с метастазами рака. На рис. 4 пик OMG в дейтериевом спектре фантома виден на химическом сдвиге $3,51 \pm 0,1$ мд. Препарат OMG вводили внутривенно, спектры получали в течение одного часа, пик OMG появлялся в спектре к 55-й минуте после инъекции. В самом метастазе пики воды и 3-метил глюкозы были хорошо видны. Авторы подтвердили возможность применения ДМРС с меченной дейтерием 3-О-метилглюкозой для исследования метаболизма глюкозы в метастазах рака [27]. Эти данные могут послужить основой для будущих исследований, направленных на определение характеристик транспорта глюкозы с помощью дейтериевой МРС.

С помощью дейтерированных валина, лейцина и изолейцина, холина и, в частности, аминокислоты – гомолога аланина (AIB-d6, 2-aminoisobutyric acid-d6) удалось оценить уровень экспрессии аминокислот в тканях [28]. Исследования А.В. Tsuji и соавт. на лабораторных животных (мыши, собаки) показали, что AIB-d6 накапливается в тканях новообразований [29].

Очень перспективным потенциальным применением ДМРС в нейроонкологии представляется получение оценки церебрального метаболизма аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) в опухолевых клетках [28].

На рис. 5 показана упрощенная схема метаболического пути аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) в раковых клетках.



Отдельные стадии метаболизма аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) могут служить важными биомаркерами диагностики опухоли и прогноза. Экспрессия мутантного IDH1, сопряженная с относительно низкой экспрессией BCAT1, дает возможности дифференцировать первичные глиобластомы, характеризующиеся высокой агрессивностью, и относительно менее агрессивные вторичные глиомы. ДМРС может быть использована при этом для оценки активности двух ключевых ферментов катаболизма разветвленных аминокислот: аминотрансферазы 2 (BCAT2) и дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью (BCKDH). Таким образом, ДМРС как метод визуализации может играть решающую роль в характеристике опухоли, разработке противоопухолевых лекарств и в выборе терапии [30].

ДМРС можно применять не только для визуализации анаэробного гликолиза в опухолях мозга. M. Straathof и соавт. применили ДМРС для обнаружения анаэробного гликолиза на модели ишемического инсульта у грызунов (поле 9,4 Тл) [17]. Инсульт является одной из основных причин смерти и инвалидизации населения во всем мире. Ишемический инсульт, вызванный окклюзией большой мозговой артерии, составляет более 80% всех типов инсультов. В течение первых часов ишемического инсульта ограниченный доступ кислорода приводит к активизации анаэробного гликолиза с избыточным образованием лактата, снижению рН, дефициту АТФ и, в конечном итоге, к гибели клеток. Авторы обнаружили, что односторонняя окклюзия средней мозговой артерии (СМА) у крыс приводила к образованию активного ^2H -лактата из инфузии ^2H -глюкозы вокруг очага ишемического инсульта сразу после окклюзии СМА в сочетании со снижением окислительного фосфорилирования, на что указывает пониженный сигнал Glx. Полученные M. Straathof и соавт. данные демонстрируют, что ДМРС можно использовать для выявления нарушений энергетического метаболизма мозга в результате церебральной ишемии [17].

Заключение

Магнитно-резонансная дейтериевая спектроскопия – неинвазивный метод, который позволяет обнаруживать различные дейтерированные соединения *in vivo*, имеет большой потенциал для анализа потребления, перфузии, выведения и метаболизма глюкозы, поскольку дейтерий является стабильным изотопом и не распадается во время метаболических трансформаций меченного дейтерием вещества.

Низкое естественное содержание дейтерия в организме открывает возможность использования ДМРС в сочетании с потребленными перорально или инфузироваемыми дейтерированными субстратами для обеспечения количественного, неинвазивного картирования активного метаболизма в естественных условиях. Этот неинвазивный метод может быть реализован в доклинических и клинических системах МРТ и поэтому имеет большие перспективы для трансляционных исследований. Мы предвидим применение ДМРС в широком спектре патологий, при которых измерение энергетического метаболизма мозга может способствовать (доклиническому) выяснению патофизиологии или (клинической) диагностике и прогнозированию результатов. Кроме того, его использование может быть расширено для мониторинга реакции на лечение, направленное на модуляцию клеточного метаболизма. Более того, сочетание ДМРС с методами функциональной визуализации может помочь понять тесную взаимосвязь между нейроваскулярной функцией, нейротрансмиссией и нейрометаболизмом в отношении здоровья и болезни. Чтобы повысить точность и скорость оценок с помощью ДМРС до уровней, сопоставимых с ПЭТ, методологические достижения должны быть направлены на улучшение пространственного и временного разрешения при сохранении достаточного спектрального разрешения.

Участие авторов

Пронин И.Н. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Тюрина А.Н. – ответственность за целостность всех частей статьи.

Лесив А.В. – участие в научном дизайне, обзор публикаций по теме статьи

Ивашкин П.Е. – участие в научном дизайне, обзор публикаций по теме статьи.

Теряева Н.Б. – участие в научном дизайне.

Погосбемян Э.Л. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Сударикова А.В. – подготовка и редактирование текста.

Баталов А.И. – ответственность за целостность всех частей статьи.

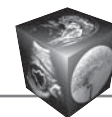
Фадеева Л.М. – написание текста, подготовка и редактирование текста, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' participation

Pronin I.N. – concept and design of the study, approval of the final version of the article.

Tyurina A.N. – responsibility for the integrity of all parts of the article.

Lesiv A.V. – participation in scientific design, review of publications.



Ivashkin P.E. – participation in scientific design, review of publications.

Teryaeva N.B. – participation in scientific design,
Pogosebkan E.L. – writing text, text preparation and editing.

Sudarikova A.V. – text preparation and editing.

Batalov A.I. – responsibility for the integrity of all parts of the article.

Fadeeva L.M. – writing text, text preparation and editing, review of publications.

Список литературы

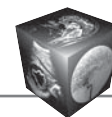
- Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. 2-е изд. в трех томах. М.: ИП "Т.М. Андреева", 2008–2009.
- Магнитно-резонансная спектроскопия / Под. ред. Труфанова Г.Е., Тютина Л.А. СПб.: Изд-во "ЭЛБИ-СПб", 2008. 239 с.
- Maudsley A.A., Andronesi O.C., Barker P.B. et al. Advanced magnetic resonance spectroscopic neuroimaging: Experts' consensus recommendations. *NMR Biomed.* 2021; 34 (5): e4309. <https://doi.org/10.1002/nbm.4309>
- Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Баталов А.И., Шульц Е.И., Тюрина А.Н., Баев А.А., Фадеева Л.М. Современные стандарты МРТ диагностики опухолевых поражений головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2020; 84 (3): 102–112. <https://doi.org/10.17116/neiro202084031102>
- Stagg C., Rothman D. Magnetic Resonance Spectroscopy: Tools for Neuroscience Research and Emerging Clinical Applications. Elsevier, 2014. 398 p. Hardback ISBN: 9780124016880. eBook ISBN: 9780124016972
- Тюрина А.Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Баталов А.И., Захарова Н.Е., Подопригора А.Е., Шульц Е.И., Корниенко В.Н. Протонная 3D-MР-спектроскопия в диагностике глиальных опухолей головного мозга. *Медицинская визуализация.* 2019; 23 (3): 8–18. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-3-8-18>
- Семенова Н.А., Манжурцев А.В., Меньшиков П.Е., Ублинский М.В., Ахадов Т.А. Магнитно-резонансная спектроскопия: неинвазивные исследования метаболизма мозга человека в норме и патологии. *Успехи физиологических наук.* 2019; 50 (1): 58–74. <https://doi.org/10.1134/S0301179819010107>
- Jones P.J., Leatherdale S.T. Stable isotopes in clinical research: safety reaffirmed. *Clin. Sci. (Lond.).* 1991; 80 (4): 277–280. <https://doi.org/10.1042/cs0800277>
- 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 (P) МР-спектроскопия в оценке энергетического метаболизма мозговой ткани и неинвазивном измерении рН. Исследование 23 добровольцев. Часть I. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* 2019; 83 (2): 5–10. <https://doi.org/10.17116/neiro2019830215>
- Wang Z.J., Ohliger M.A., Larson P.E.Z. et al. Hyperpolarized ^{13}C MRI: State of the Art and Future Directions. *Radiology.* 2019; 291 (2): 273–284. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182391>
- Lu M., Zhu X.H., Zhang Y. et al. Quantitative assessment of brain glucose metabolic rates using in vivo deuterium magnetic resonance spectroscopy. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2017; 37 (11): 3518–3530. <https://doi.org/10.1177/0271678X17706444>
- De Feyter H.M., Behar K.L. Deuterium metabolic imaging (DMI) for MRI-based 3D mapping of metabolism in vivo. *Sci. Adv.* 2018; 4 (8): eaat7314. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat7314>
- Kreis F., Wright A.J., Hesse F. et al. Measuring tumor glycolytic flux in vivo by using fast deuterium MRI. *Radiology.* 2020; 294: 289–296. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019191242>
- De Feyter H.M., de Graaf R.A. Deuterium metabolic imaging – Back to the future. *J. Magn. Reson.* 2021; 326: 106932. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2021.106932>
- Hesse F., Somai V., Kreis F. et al. Monitoring tumor cell death in murine tumor models using deuterium magnetic resonance spectroscopy and spectroscopic imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2021; 118 (12): e2014631118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014631118>
- Ruhm L., Avdievich N., Ziegls T. et al. Deuterium metabolic imaging in the human brain at 9.4 Tesla with high spatial and temporal resolution. *Neuroimage.* 2021; 244: 118639. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118639>
- Straathof M., Meerwaldt A.E., De Feyter H.M. et al. Deuterium Metabolic Imaging of the Healthy and Diseased Brain. *Neuroscience.* 2021; 474: 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.01.023>
- Ouwkerk R. Deuterium MR spectroscopy: a new way to image glycolytic flux rates. *Radiology.* 2020; 294 (2): 297–298. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019192024>
- Simões R.V., Henriques R.N., Cardoso B.M. et al. Glucose fluxes in glycolytic and oxidative pathways detected in vivo by deuterium magnetic resonance spectroscopy reflect proliferation in mouse glioblastoma. *Neuroimage Clin.* 2022; 33: 102932. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102932>
- Urey H.C., Brickwedde F.G., Murphy G.M. A Hydrogen Isotope of Mass 2. *Physical Review.* 1932; 39 (1): 164–165. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.39.164>
- Schoenheimer R., Rittenberg D. Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism. *Science.* 1935; 82 (2120): 156–157. <https://doi.org/10.1126/science.82.2120.156>
- Ackerman J.J., Ewy C.S., Kim S.G., Shalwitz R.A. Deuterium magnetic resonance in vivo: the measurement of blood flow and tissue perfusion. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1987; 508: 89–98. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1987.tb32897.x>
- Detre J.A., Subramanian V.H., Mitchell M.D. et al. Measurement of regional cerebral blood flow in cat brain using intracarotid $2\text{H}_2\text{O}$ and 2H NMR imaging. *Magn. Reson. Med.* 1990; 14 (2): 389–395. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910140223>
- Warburg O., Posener K., Negelein E. Über den stoffwechsel der carcinomzelle. *Naturwissenschaften.* 1924; 12 (50): 1131–1137. <https://doi.org/10.1007/BF01504608>
- de Graaf R.A., Hendriks A.D., Klomp D.W.J. et al. On the magnetic field dependence of deuterium metabolic imaging. *NMR Biomed.* 2020; 33 (3): e4235. <https://doi.org/10.1002/nbm.4235>
- De Feyter H.M., Behar K.L., Corbin Z.A. et al. Deuterium metabolic imaging (DMI) for MRI-based 3D mapping of metabolism in vivo. *Sci. Adv.* 2018; 4 (8): eaat7314. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat7314>
- Hartmann B., Müller M., Seyler L. et al. Feasibility of deuterium magnetic resonance spectroscopy of 3-O-Methyl-



- glucose at 7 Tesla. *PLoS One*. 2021; 16 (6): e0252935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252935>
28. Ananieva E.A., Wilkinson A.C. Branched-chain amino acid metabolism in cancer. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2018; 21 (1): 64–70. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000430>
29. Tsuji A.B., Sugyo A., Sudo H. et al. Preclinical assessment of early tumor response after irradiation by positron emission tomography with 2-amino-[3-¹¹C]isobutyric acid. *Oncol. Rep*. 2015; 33 (5): 2361–2367. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3868>
30. Tönjes M., Barbus S., Park Y.J. et al. BCAT1 promotes cell proliferation through amino acid catabolism in gliomas carrying wild-type IDH1. *Nat. Med*. 2013; 19 (7): 901–908. <https://doi.org/10.1038/nm.3217>

References

1. Kornienko V.N., Pronin I.N. Diagnostic Neuroradiology. In 3 vol. Moscow: IE “TM Andreeva”, 2008–2009. (In Russian)
2. Magnetic resonance spectroscopy / Eds Trufanov G.E., Tyutin L.A. SPb: “ELBI-SPb”, 2008. 239 p. (In Russian)
3. Maudsley A.A., Andronesi O.C., Barker P.B. et al. Advanced magnetic resonance spectroscopic neuroimaging: Experts’ consensus recommendations. *NMR Biomed*. 2021; 34 (5): e4309. <https://doi.org/10.1002/nbm.4309>
4. Zakharova N.E., Pronin I.N., Batalov A.I. Shul’ts E.I., Tyurina A.N., Baev A.A., Fadeeva L.M. Modern standards for magnetic resonance imaging of the brain tumors. *Burdenko’s Journal of Neurosurgery = Zhurnal “Voprosy neirokhirurgii” imeni N.N. Burdenko*. 2020; 84 (3): 102–112. <https://doi.org/10.17116/neiro202084031102> (In Russian)
5. Stagg C., Rothman D. Magnetic Resonance Spectroscopy: Tools for Neuroscience Research and Emerging Clinical Applications. Elsevier, 2014. 398 p. Hardback ISBN: 9780124016880. eBook ISBN: 9780124016972
6. Tyurina A.N., Pronin I.N., Fadeeva L.M., Batalov A.I., Zakharova N.E., Podoprighora A.E., Shults E.I., Kornienko V.N. Proton 3D MR spectroscopy in the diagnosis of glial brain tumors. *Medical Visualization*. 2019; 23 (3): 8–18. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-3-8-18> (In Russian)
7. Semenova N.A., Manzhurtsev A.V., Menshchikov P.E., Ublinskiy M.V., Akhadov T.A. Magnetic resonance spectroscopy: non-invasive studies of human brain metabolism in normal and pathological conditions. *Progress in Physiological Science*. 2019; 50 (1): 58–74. <https://doi.org/10.1134/S0301179819010107> (In Russian)
8. Jones P.J., Leatherdale S.T. Stable isotopes in clinical research: safety reaffirmed. *Clin. Sci. (Lond.)*. 1991; 80 (4): 277–280. <https://doi.org/10.1042/cs0800277>
9. Pronin I.N., Zakharova N.E., Podoprighora A.E., Batalov A.I., Tyurina A.N., Mertsalova M.P., Fadeeva L.M., Golanov A.V., Postnov A.A., Rodionov P.V., Potapov A.A. Phosphorus (P) magnetic resonance spectroscopy for evaluation of brain tissue metabolism and measuring non-invasive pH. A study involving 23 volunteers. Part I. *Burdenko’s Journal of Neurosurgery = Zhurnal “Voprosy neirokhirurgii” imeni N.N. Burdenko*. 2019; 83 (2): 5–10. <https://doi.org/10.17116/neiro2019830215> (In Russian)
10. Wang Z.J., Ohliger M.A., Larson P.E.Z. et al. Hyperpolarized ¹³C MRI: State of the Art and Future Directions. *Radiology*. 2019; 291 (2): 273–284. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182391>
11. Lu M., Zhu X.H., Zhang Y. et al. Quantitative assessment of brain glucose metabolic rates using in vivo deuterium magnetic resonance spectroscopy. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab*. 2017; 37 (11): 3518–3530. <https://doi.org/10.1177/0271678X17706444>
12. De Feyter H.M., Behar K.L. Deuterium metabolic imaging (DMI) for MRI-based 3D mapping of metabolism in vivo. *Sci. Adv*. 2018; 4 (8): eaat7314. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat7314>
13. Kreis F., Wright A.J., Hesse F. et al. Measuring tumor glycolytic flux in vivo by using fast deuterium MRI. *Radiology*. 2020; 294: 289–296. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019191242>
14. De Feyter H.M., de Graaf R.A. Deuterium metabolic imaging – Back to the future. *J. Magn. Reson*. 2021; 326: 106932. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2021.106932>
15. Hesse F., Somai V., Kreis F. et al. Monitoring tumor cell death in murine tumor models using deuterium magnetic resonance spectroscopy and spectroscopic imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2021; 118 (12): e2014631118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014631118>
16. Ruhm L., Avdievich N., Ziegs T. et al. Deuterium metabolic imaging in the human brain at 9.4 Tesla with high spatial and temporal resolution. *Neuroimage*. 2021; 244: 118639. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118639>
17. Straathof M., Meerwaldt A.E., De Feyter H.M. et al. Deuterium Metabolic Imaging of the Healthy and Diseased Brain. *Neuroscience*. 2021; 474: 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.01.023>
18. Ouwerkerk R. Deuterium MR spectroscopy: a new way to image glycolytic flux rates. *Radiology*. 2020; 294 (2): 297–298. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019192024>
19. Simões R.V., Henriques R.N., Cardoso B.M. et al. Glucose fluxes in glycolytic and oxidative pathways detected in vivo by deuterium magnetic resonance spectroscopy reflect proliferation in mouse glioblastoma. *Neuroimage Clin*. 2022; 33: 102932. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102932>
20. Urey H.C., Brickwedde F.G., Murphy G.M. A Hydrogen Isotope of Mass 2. *Physical Review*. 1932; 39 (1): 164–165. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.39.164>
21. Schoenheimer R., Rittenberg D. Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism. *Science*. 1935; 82 (2120): 156–157. <https://doi.org/10.1126/science.82.2120.156>
22. Ackerman J.J., Ewy C.S., Kim S.G., Shalwitz R.A. Deuterium magnetic resonance in vivo: the measurement of blood flow and tissue perfusion. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 1987; 508: 89–98. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1987.tb32897.x>
23. Detre J.A., Subramanian V.H., Mitchell M.D. et al. Measurement of regional cerebral blood flow in cat brain using intracarotid 2H₂O and 2H NMR imaging. *Magn. Reson. Med*. 1990; 14 (2): 389–395. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910140223>
24. Warburg O., Posener K., Negelein E. Über den stoffwechsel der carcinomzellen. *Naturwissenschaften*. 1924; 12 (50): 1131–1137. <https://doi.org/10.1007/BF01504608>
25. de Graaf R.A., Hendriks A.D., Klomp D.W.J. et al. On the magnetic field dependence of deuterium metabolic imaging. *NMR Biomed*. 2020; 33 (3): e4235. <https://doi.org/10.1002/nbm.4235>
26. De Feyter H.M., Behar K.L., Corbin Z.A. et al. Deuterium metabolic imaging (DMI) for MRI-based 3D mapping



- of metabolism in vivo. *Sci. Adv.* 2018; 4 (8): eaat7314. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat7314>
27. Hartmann B., Müller M., Seyler L. et al. Feasibility of deuterium magnetic resonance spectroscopy of 3-O-Methyl-glucose at 7 Tesla. *PLoS One.* 2021; 16 (6): e0252935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252935>
 28. Ananieva E.A., Wilkinson A.C. Branched-chain amino acid metabolism in cancer. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2018; 21 (1): 64–70. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000430>
 29. Tsuji A.B., Sugyo A., Sudo H. et al. Preclinical assessment of early tumor response after irradiation by positron emission tomography with 2-amino-[3-¹¹C]isobutyric acid. *Oncol. Rep.* 2015; 33 (5): 2361–2367. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3868>
 30. Tönjes M., Barbus S., Park Y.J. et al. BCAT1 promotes cell proliferation through amino acid catabolism in gliomas carrying wild-type IDH1. *Nat. Med.* 2013; 19 (7): 901–908. <https://doi.org/10.1038/nm.3217>

Для корреспонденции*: Погосбекян Эдуард Леонидович – 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, отделение рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”. Тел. +7-985-246-43-68. E-mail: epogosebkyan@nsi.ru

Пронин Игорь Николаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

Тюрина Анастасия Николаевна – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-2333-7867>

Лесив Алексей Валерьевич – генеральный директор ООО “Сольвекс”, Москва.

Ивашкин Павел Евгеньевич – сотрудник ООО “Сольвекс”, Москва.

Теряева Надежда Борисовна – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8535-8535>

Погосбекян Эдуард Леонидович – медицинский физик отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4803-6948>

Сударикова Анна Вячеславовна – аспирант ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5820-5947>

Баталов Артем Игоревич – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

Фадеева Людмила Михайловна – ведущий инженер отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-3240-5585>

Contact*: Eduard L. Pogosebkyan –16, 4-th Tverskaya-Yamskaya str., Moscow 125047, Russian Federation. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Neuroimaging department. Phone: +7-985-246-43-68. E-mail: epogosebkyan@nsi.ru

Igor N. Pronin – Full Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Neuroimaging department, Deputy Director of Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

Anastasia N. Tyurina – Cand. of Sci. (Med.), researcher in Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-2333-7867>

Alexey V. Lesiv – CEO of Solvex Limited Liability Company, Moscow.

Pavel E. Ivashkin – researcher in Solvex Limited Liability Company, Moscow.

Nadezhda B. Teryaeva – Cand. of Sci. (Med.), doctor in laboratory of clinical diagnostics in Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8535-8535>

Eduard L. Pogosebkyan – medical physicist in Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4803-6948>

Anna V. Sudarikova – postgraduate in Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5820-5947>

Artyom I. Batalov – Cand. of Sci. (Med.), researcher in Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

Liudmila M. Fadeeva – senior engineer in Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-3240-5585>