

НЕЙРОХИРУРГИЯ / NEUROSURGERY

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2024.2.5>

ЗНАЧЕНИЕ МОЗГОВОГО ПЕСКА ЭПИФИЗА И КАЛЬЦИФИКАТОВ В НЕРВНОЙ ТКАНИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Научная статья

Рева Г.В.^{1,*}, Щеглов Б.О.², Шахариар И.М.³, Рева И.В.⁴, Стегний К.В.⁵, Усов В.В.⁶, Можилевская Е.С.⁷, Хамуева Е.В.⁸, Жибанов П.В.⁹, Пархоменко К.Н.¹⁰, Калашник А.А.¹¹, Лукьянчук Е.В.¹²¹ ORCID : 0000-0001-6502-4271;² ORCID : 0000-0002-2262-1831;³ ORCID : 0000-0001-6710-7599;⁴ ORCID : 0000-0002-3727-393X;⁵ ORCID : 0000-0003-0472-9504;⁶ ORCID : 0000-0002-1182-7551;⁷ ORCID : 0000-0002-1706-9472;⁸ ORCID : 0009-0002-1656-3513;⁹ ORCID : 0000-0003-0740-1918;¹⁰ ORCID : 0009-0004-7770-9234;¹¹ ORCID : 0009-0009-2846-7343;¹² ORCID : 0009-0004-5693-0415;^{1,4} ИМЕРК, Ниигата, Япония^{1,4} Инновационный научный центр университета Линьи, Линьи, Китай^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12} Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация^{5, 8} Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (revagal[at]yandex.ru)

Аннотация

Медиана выживаемости пациентов с опухолями мозга варьирует по данным многих авторов от нескольких месяцев до 5 лет. Методов лечения, ведущих к выздоровлению, на современном этапе не существует. На современном этапе требуется поиск ключевых мишеней в патогенетическом каскаде малигнизации структур нервной ткани головного мозга для разработки стратегии патогенетически обоснованного лечения.

Цель исследования: на основе морфологических, клинических и рентгенологических данных выполнить сравнительный анализ гистологических и биохимических показателей мозгового песка эпифиза и кальцификатов головного мозга. Дать оценку гистогенетических особенностей изучаемых структур.

Материалы и методы: исследования проведены на 37 биоптатах опухолей головного мозга человека с помощью классических гистологических методов и анализа на микроскопе фирмы Olympus Vx53 с изготовлением иллюстраций с цифровой камерой PDx25. Мозговой песок эпифиза был изучен с помощью фазово-контрастной микроскопии.

Результаты исследования: выявлены возрастные особенности мозгового песка эпифиза и головного мозга. Установлены особенности, связанные с патологией нервной системы ишемической этиологии. Предложена собственная концептуальная модель происхождения и значения эпифизарного песка и псаммозных телец. Получены доказательства их значения в патогенезе опухолей мозга.

Заключение: нейрональные внутриклеточные и интерстициальные включения песка в опухолях мозга и эпифизе имеют разные источники развития, отличаются функционально и имеют значение при малигнизации нервной ткани мозга. Полученные в исследовании данные расширяют спектр диагностических мероприятий в выявлении малигнизации структур мозга и могут быть использованы в прогнозировании исхода и профилактики рецидива опухолей, а также могут быть рассмотрены в качестве ключевых мишеневых структур в разработке таргетной консервативной терапии опухолей мозга.

Полученные гистопатологические данные и сравнительный анализ мозгового песка эпифиза и псаммозных телец опухолей мозга послужат для дальнейшего развития технологий магнитно-резонансной томографии (МРТ) и расширения диагностических критериев для дифференциальной диагностики и характеристики малигнизирующихся тканей *in vivo*.

Ключевые слова: опухоли мозга, малигнизация, мозговой песок, псаммозные тельца, кальцификация, апоптоз, адаптация, гипоксия, эпифиз, кровеносные сосуды мозга, нейроглия, старение, ишемия.

THE IMPORTANCE OF PINEAL BRAIN SAND AND CALCIFICATIONS IN THE NERVOUS TISSUE IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BRAIN TUMORS

Research article

Reva G.V.^{1,*}, Shcheglov B.O.², Shakhariar I.M.³, Reva I.V.⁴, Stegnii K.V.⁵, Usov V.V.⁶, Mozhilevskaya Y.S.⁷, Khamueva Y.V.⁸, Zhibanov P.V.⁹, Parkhomenko K.N.¹⁰, Kalashnik A.A.¹¹, Lukyanchuk Y.V.¹²¹ ORCID : 0000-0001-6502-4271;² ORCID : 0000-0002-2262-1831;³ ORCID : 0000-0001-6710-7599;⁴ ORCID : 0000-0002-3727-393X;

⁵ ORCID : 0000-0003-0472-9504;⁶ ORCID : 0000-0002-1182-7551;⁷ ORCID : 0000-0002-1706-9472;⁸ ORCID : 0009-0002-1656-3513;⁹ ORCID : 0000-0003-0740-1918;¹⁰ ORCID : 0009-0004-7770-9234;¹¹ ORCID : 0009-0009-2846-7343;¹² ORCID : 0009-0004-5693-0415;^{1,4} IMERK, Niigata, Japan^{1,4} Innovation research center, Linyi, China^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12} Far eastern federal university, Vladivostok, Russian Federation^{5, 8} Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, Russian Federation

* Corresponding author (revagal[at]yandex.ru)

Abstract

According to many authors, the median survival of patients with brain tumors varies from several months to 5 years. There are no treatment methods leading to recovery at the present stage. At the present stage, it is necessary to search for key targets in the pathogenetic cascade of malignancy of the structures of the nervous tissue of the brain to develop a strategy for pathogenetically substantiated treatment.

Objective of the study: based on morphological, clinical and radiological data, to perform a comparative analysis of the histological and biochemical parameters of the pineal gland brain sand and brain calcifications. To assess the histogenetic features of the studied structures.

Materials and methods: the studies were conducted on 37 biopsies of human brain tumors using classical histological methods and analysis on an Olympus Bx52 microscope, with the production of illustrations with a PDx25 digital camera. The pineal gland brain sand was studied using phase-contrast microscopy.

Results of the study: age-related features of the brain sand of the pineal gland and brain were revealed. Features associated with the pathology of the nervous system of ischemic etiology were established. A proprietary conceptual model of the origin and significance of epiphyseal sand and psammosis bodies was proposed. Evidence of their significance in the pathogenesis of brain tumors was obtained.

Conclusion: neuronal intracellular and interstitial inclusions of sand in brain tumors and the pineal gland have different sources of development, differ functionally and are important in the malignancy of the nervous tissue of the brain. The data obtained in the study expand the range of diagnostic measures in identifying malignancy of brain structures and can be used in predicting the outcome and preventing relapse of tumors, and can also be considered as key target structures in the development of targeted conservative therapy for brain tumors.

The obtained histopathological data and comparative analysis of the pineal gland brain sand and psammous bodies of brain tumors will serve for the further development of magnetic resonance imaging (MRI) technologies and the expansion of diagnostic criteria for differential diagnosis and characterization of malignant tissues in vivo.

Keywords: brain tumors, malignancy, brain sand, psammous bodies, calcification, apoptosis, adaptation, hypoxia, pineal gland, brain blood vessels, neuroglia, aging, ischemia.

Введение

Несмотря на многочисленные методы исследования в онкологии, развитии молекулярно-генетических технологий, позволяющих выявить нарушения в геноме патологически измененных клеток, на современном этапе в решении проблем малигнизации в структуре нервной системы по-прежнему доминируют всего три вида лечения: лучевая терапия (ЛТ), химиотерапия (ХТ) и хирургические методы [2], [21], [24], [31]. При этом медиана выживаемости пациентов с опухолями мозга варьирует по данным разных авторов от нескольких месяцев до 5 лет. Причины этого кроются в отсутствии общей концепции рака, понимания причины патогенеза малигнизации и источников опухолевых клеток. На этапе разработок находятся клеточные технологии и таргетная доставка лекарственных препаратов в опухоли. Классификация опухолей центральной нервной системы, принятая комиссией ВОЗ по опухолям мозга (Женева, 1976) учитывает 120 различных морфологических форм и не рекомендует для них классификацию TNM – раков висцеральных систем. Эту классификацию можно расширить, так как NGS, используемый в лабораторной онкологической практике, Oncomine Focus Assay, анализ, основанный на технологии секвенирования Ion Torrent позволяет детектировать до 1000 различных мутаций в 52 ключевых генах, связанных с развитием злокачественных опухолей, и ассоциированных с толерантностью к лучевой и химиотерапии [11], [16], [25]. При этом наименее изучен патогенез псаммоматозной менингиомы — менинготелиоматозной или фиброзной с большим количеством псаммомных телец (*corpora arenacea*) [26].

Многие авторы считают, что эпифизарные песчинки и мозговой песок, формирующийся при малигнизации ткани головного мозга, являются идентичными структурами, имеющими в основе общие источники развития, одинаковый морфогенез и биохимический состав [6], [9]. Однако псаммомные тельца опухолей мозга и эпифизарный песок (*corpora arenacea*) и (*corpora arenacea, acervulus*) имеют значительные гистогенетические и физиологические отличия [1]. Голубую флюоресценцию мозгового песка в ультрафиолетовых лучах связывают с наличием в песчинках фосфорнокислого кальция, отмечая идентичность с голубой флюоресценцией миелиновых оболочек [7], [13]. Принято считать, что мозговой песок является результатом секреции пинеалоцитов, но гистоморфологические и иммуногистохимические данные, подтверждающие гипотетические положения о происхождении мозгового песка, на современном этапе отсутствуют [8]. Множество точек зрения о развитии, значении мозгового песка в гистофизиологии

мозга в целом порождает фантастические предположения о его функциональных возможностях, что ставит вопрос изучения мозгового песка эпифиза и псаммозных телец в опухолях мозга в ряд актуальнейших, требующих глубочайшего незамедлительного исследования [10], [22]. Кровоснабжение опухолевой ткани имеет огромное значение для её прогрессии и прогноза [28]. Образование новых сосудов необходимо для роста опухоли более 0,2 см в диаметре [30]. В последнее время достигнут значительный прогресс в понимании механизмов неангиогенеза опухолей, охарактеризованы индукторы и ингибиторы ангиогенеза, которые регулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток. Облитерация сосудов кальцификатами может рассматриваться с позиции противостояния ткани мозга распространению малигнизации и адаптации для создания условий нарушения трофического обеспечения опухоли мозга. de Godoy ES, de Oliveira JRM (2024) указывают на связь псаммозных телец и инсультов после лучевой терапии [11]. По мере появления новых методов МРТ крайне важно проверить, что очевидные аномальные особенности, наблюдаемые в исследованиях визуализации, коррелируют с гистопатологией. Taglia, I., Bonifati, V., Mignarri A., Dotti M.T., Federico, A. (2015) [28] и Anheim M., Lopez-Sanchez U., Giovannini D., Richard A.C., Touhami J., N'guyen L. et al. (2016) [4] наблюдали семейные мозговые кальцификации, Arii J., Tanabe Y., Makino M., Sato H., Kohno Y. (2002) отмечали кальцификаты у детей с гипотериоидитами [5], Guo X.-X., Zou X.-H., Wang C. (2024) также считают эти процессы наследственными [30], а Wang C., Li Y., Shi L., Ren J. (2024) показали связь кальцификатов с геномными нарушениями [29].

Эти спорные и дискуссионные факты послужили основой для выбора направления наших исследований.

Цель исследования. Повысить эффективность диагностики и лечения опухолей головного мозга человека.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности мозгового песка эпифиза и кальцификатов опухолей мозга.
2. Установить значение изученных структур в дифференциальной диагностике, прогнозировании исхода опухолей и профилактике рецидивов.
3. Рассмотреть возможность использования данных о кальцификатах опухолей мозга в качестве ключевого морфологического субстрата для дополнения в патогенез малигнизации и разработки таргетной терапии опухолей головного мозга.

Материал и методы

Изучены 142 биоптата опухолей головного мозга, а также 98 эпифизов умерших пациентов различного возраста и пола, имеющих в анамнезе инсульт и шизофрению, а также опухоли висцеральных систем с метастазами в мозг. Из парафиновых блоков изготовлены срезы толщиной 5 мкм с последующей окраской гематоксилином и эозином. Микроскопический анализ выполнен на микроскопе Olympus BX53. Изображения гистологических слайдов были получены с помощью фирменного программного обеспечения для обработки изображений CellSens (Olympus Life Science, Токио, Япония), а цифровые слайды были подготовлены с помощью Aperio Scan Scope (Leica Biosystems Inc., Буффало, Гроув, Иллинойс).

Результаты исследований и их обсуждение

Установлено, что на фоне опухолей мозга идентифицируются исключительно округлые образования, соответствующие по форме кровеносным сосудам. Формирующиеся кальцификаты не выходят за пределы просвета и стенки кровеносного сосуда, могут быть представлены как одиночными образованиями, идентифицирующимися в просвете сосуда, так и располагаться диффузно в интерстиции опухоли. Не все сосуды подвергаются кальцификации, рядом с облитерированными сосудами идентифицируются неизмененные сосуды, содержащие в просвете эритроциты и лейкоциты. Нами отмечена динамика интенсивности кальцификации по вектору от периферии опухоли к центру (рисунок 1, 2, 3).

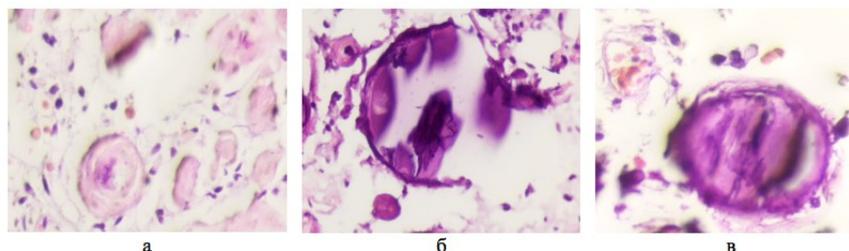


Рисунок 1 - Опухоль мозга человека 56 лет, псаммозные тельца в структуре опухоли мозга мужчины 59 лет
DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2024.2.5.1>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; микрофото, увеличение x400

Размеры псаммозных телец находятся в зависимости от диаметра просвета сосудов, подвергшихся кальцификации, имеют округлую форму. Морфологические данные свидетельствуют, что процесс облитерации сосуда начинается с гиперплазии и гипертрофии эндотелиоцитов с последующими дистрофическими процессами и кальцификацией (рисунок 2).

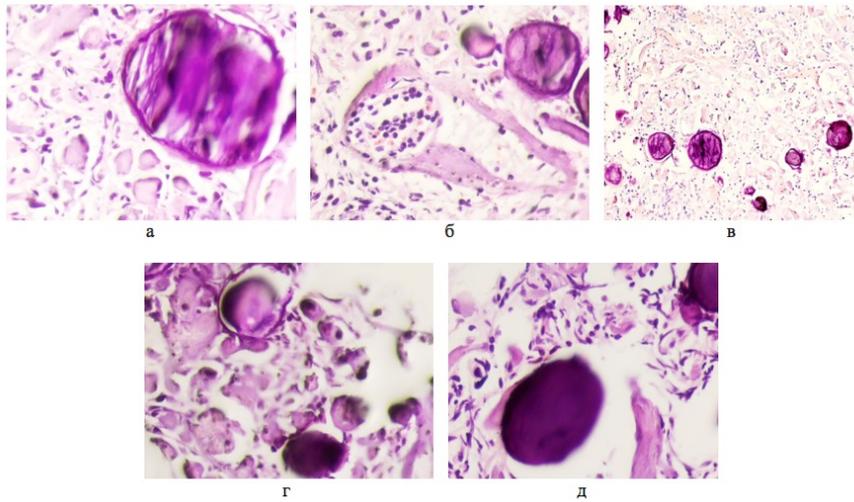


Рисунок 2 - Опухоль мозга мужчины 67 лет. Псаммозные тельца (а, б, в) и просвет кровеносного сосуда (б) с лейкоцитами и эритроцитами в структуре опухоли мозга
DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2024.2.5.2>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; микрофото увеличение а, б, г, д — х400; в — х200

Разнообразие морфологической картины, наблюдаемое в динамике образования псаммозных телец в опухолях мозга в центре опухоли и её окружении позволяет сделать вывод, что ведущим в патогенезе малигнизации при данном типе опухолевого процесса является гибель эндотелия, но не все сосуды кальцинируются, часть из них облитерируется за счет фибриноидных структур (рисунок 3).

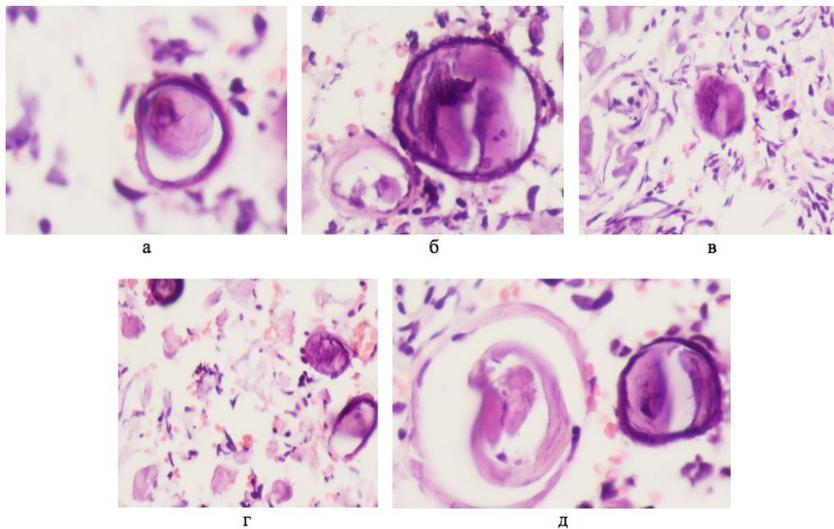


Рисунок 3 - Опухоль мозга человека 47 лет. Псаммозные тельца (а, б, в) и просвет кровеносного сосуда (г, д) с нитями фибрина не эндотелиального генеза в структуре опухоли
DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2024.2.5.3>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; микрофото увеличение а, б — х400; в — х200

По данным наших исследований, формирующиеся массы, облитерирующие сосуд с формированием псаммозных телец, имеют линейное направление, а не спиральное или концентрическое, как в мозговом песке эпифиза. Кроме этого, при окрашивании гематоксилином и эозином препаратов эпифиза, эпифизарный песок приобретает гомогенное окрашивание, как и псаммозные тельца опухолей мозга, но при использовании фазово-контрастной микроскопии отчетливо видны концентрические спиральные наслоения клеток, имеющих голубое свечение (рисунок 4).

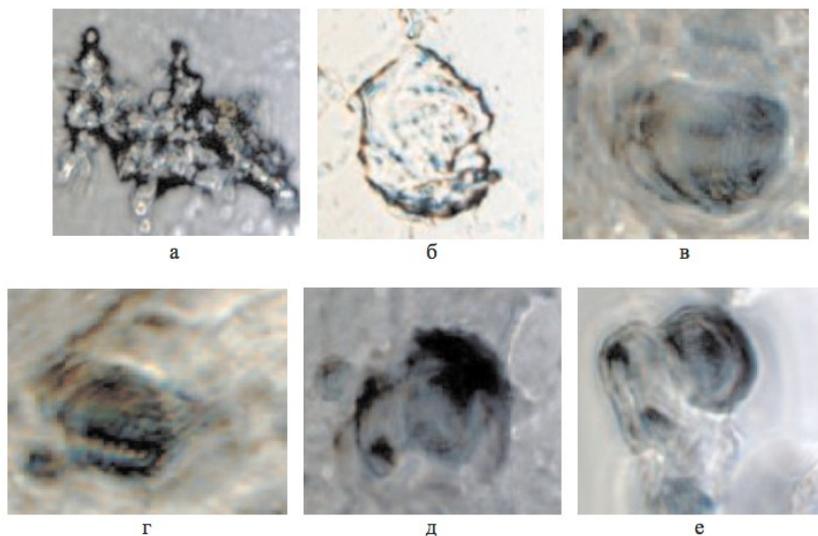


Рисунок 4 - Эпифиз человека 73 лет. Эпифизарный мозговой песок. Нативный препарат
DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2024.2.5.4>

Примечание: фазовоконтрастная микроскопия; микрофото, увеличение — $\times 400$

Известно, что патологическая внутричерепная кальцификация делится на инфекционную, врожденную, эндокринную/метаболическую, сосудистую и неопластическую [3]. На современном этапе основное внимание уделяется обсуждению вопросов этиологии внутричерепной кальцификации [4], [5]. Эндокринные/метаболические заболевания, вызывающие внутричерепную кальцификацию, в основном связаны с дисфункцией паращитовидных желез и щитовидной железы, а также врожденными нарушениями метаболизма, такими как митохондриальные миопатии (MELAS) или митохондриальная энцефалопатия, лактатацидоз и инсультоподобные процессы; синдромы Кернса-Сейра и Коккейна, интерферопатии (синдром Айкарди-Гутьера) и лизосомные нарушения (болезнь Краббе) [10], [12], [14], [15], [19]. Конкретными неинфекционными причинами внутричерепной кальцификации, которые имитируют TORCH, являются токсоплазмоз и другие инфекции, такие как сифилис, ветряная оспа, парвовирус В19, краснуха, цитомегаловирус и герпес, инфекции, известные как псевдо-TORCH. Кавернозные мальформации, артериовенозные мальформации, артериовенозные свищи и хроническая венозная гипертензия также являются известными причинами внутричерепной кальцификации. Другие сосудистые причины внутричерепной кальцификации включают раннее проявление атеросклероза у детей с такими факторами риска, как гипергомоцистеинемия, семейная гиперхолестеринемия и другими, зажившая гематома, старый инфаркт и нарушения микроциркуляторного русла, такие как заболевания, связанные с COL4A1 и COL4A2 [8], [29]. Внутричерепная кальцификация также наблюдается при нескольких опухолях головного мозга у детей [3]. Клиническая и семейная информация, такая как возраст на момент проявления, воздействие тератогенов на мать, включая вирусы, и связь с хромосомными аномалиями, патогенными генами и постнатальными инфекциями, облегчает сужение дифференциальной диагностики множественных причин внутричерепной кальцификации [18]. Многие авторы связывают появление мозговых кальцификатов в виде псаммозных телец при развитии метастазирования в мозг первичных опухолей, а также как осложнения после лечения опухолей с помощью лучевой терапии [23]. На фоне этих данных понятны отличия от псаммозных телец опухолей мозга песка, выявляемого в эпифизе человека, который выявляется в норме на протяжении всей жизни человека, начиная с 3-х лет и отсутствует у пациентов, страдающих шизофренией [1], [17]. Роль мозгового песка эпифиза при разнообразных нарушениях умственной деятельности неоднократно становилась предметом исследований, при различных заболеваниях, в том числе шизофрении и болезни Альцгеймера, отмечались отклонения концентрации в плазме крови гормона эпифиза мелатонина, а также изменения циркадных циклов, сна и бодрствования, поведения больных [14]. Морфологическая картина свечения кристаллов в фазовоконтрастном микроскопе представляет собой концентрические наложенные круги, а не «мальтийский крест», как это утверждают некоторые авторы. При этом идентифицируется спиральная или концентрическая структура свечения (рисунок 5).

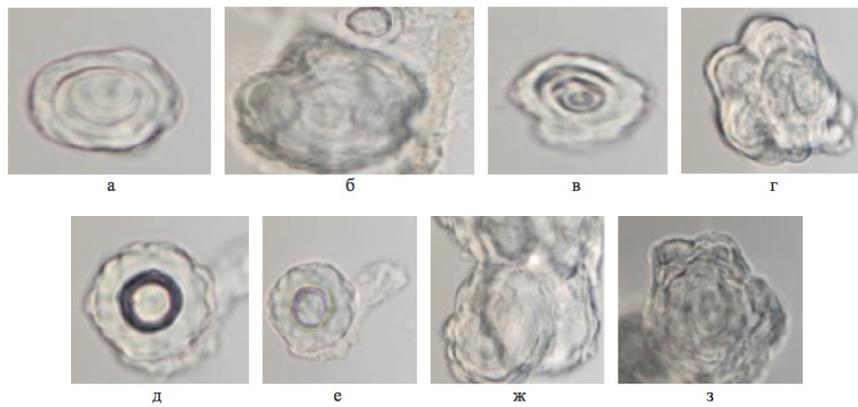


Рисунок 5 - Эпифиз человека 73 лет. Эпифизарный мозговой песок. Нативный препарат
DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2024.2.5.5>

Примечание: фазовоконтрастная микроскопия; микрофото увеличение — х400

Неорганический компонент эпифизарного песка известен и включает: гидроксиапатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, фосфат кальция $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, гидрофосфат кальция $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, карбонатапатит CaCO_3OH , кальцит CaCO_3 . Помимо этого неорганического компонента, есть и органический, который имеет две составляющие: гормональную (сюда входят более 10 гормонов шишковидной железы) и негормональную (в структуре мембран и цитоплазматического матрикса клеток пинеалоцитов) [27]. По нашим данным, в мозговой песок включаются и апоптозирующие астроциты, окружающие пинеалоциты [1]. Гормональная составляющая органического компонента мозгового песка: индоламины – мелатонин, серотонин; производные триптофана – 5-гидрокситриптофол, 5-метокситриптамин, 5-метокситриптофол, норадреналин, адреногломерулотропин; пептиды – аргинин, вазотоцин, пинолин, тиреотропин релизинг-фактор. Соединения органического и неорганического компонентов мозгового песка придают ему большую прочность, сравнимую с прочностью стали. Maślińska D., Laure-Kamionowska M., Deręowski K., Maśliński S. (2010) связывают образование песка с функциональной активностью тучных клеток, располагающихся в субкапсулярной зоне и вокруг кровеносных сосудов вблизи формирующихся кристаллов, и ассоциируют образование песка с пинеалоцитами [20]. Некоторые авторы отмечают увеличение с возрастом кальцификатов не только в эпифизе, но и в сосудистых сплетениях мозга [17], что согласуется с наблюдаемыми нами в перивентрикулярной зоне гипоталамуса больных, погибших от инсульта, кальцификаты, которые имели меньшие размеры по сравнению с таковыми в эпифизе. Grases F., Costa-Bauzá A., Prieto R.M. (2010) отметили снижение синтеза мелатонина с возрастом у всех, но особенно у больных с болезнью Альцгеймера [15], связав этот процесс с кальцификацией. Известно, что существует значительное соответствие между кальцификацией шишковидной железы и поясничной дегенерацией межпозвоночных дисков, а также атеросклерозом брюшной аорты. Zhu Q., Jiang H., Cui Y., Ren X., Li M., Zhang X., Li H., Shen S., Li M., Lin S. (2024) считают, что кальцификация является отличительной чертой олигодендроглиомы (ODG), и может использоваться в качестве диагностического фактора с неясными прогностическими последствиями. Авторами отмечено, что ODG с кальцификацией имели больший диаметр опухоли; меньшую степень резекции; более высокую степень злокачественности опухоли; более высокий уровень метилирования MGMT; более высокий индекс Ki-67; и более высокие показатели пересечения средней линии, усиления, кисты и кополисомии 1q/19p [31].

Заключение

Результаты исследования и анализ доступной литературы по вопросу строения, источников развития и механизмов формирования эпифизарного песка и псаммозных телец опухолей мозга демонстрируют отличия и структурные особенности изученных структур. Эпифизарный песок в основе органического компонента имеет нейроглиальную природу, а псаммозные тельца опухолей мозга человека в основе органической составляющей имеют поврежденный, гиперплазированный, гипертрофированный и дистрофированный эпителий. Магнитные свойства эпифизарного песка, способность притягиваться к препаровальной металлической игле и другим металлическим предметам свидетельствует об особенностях не только структуры, химических и физических свойств, но и иной функциональной значимости. Тот факт, что мозговой песок эпифиза, в отличие от псаммозных телец, идентифицируется в структуре железы с 3-х лет и в течение всей жизни в норме, при этом отсутствует в эпифизе пациентов, страдающих шизофренией, что говорит о его физиологической значимости в психической деятельности человека. Мозговой песок эпифиза можно выделить полностью из структуры железы, он не связан с кровеносными сосудами, а псаммозные тельца, полностью облитерирующие кровеносные сосуды, связаны с окружением сосуда соединительной тканью адвентиции. Наличие клеток с голубым свечением в фазовоконтрастном микроскопе свидетельствует о нейрональном генезе и физиологической регенерации пинеальной железы человека с участием нейроглиальных клеток в образовании мозгового песка. Отсутствие интимных связей микроциркуляторного русла и эпифизарного песка может свидетельствовать о том, что его значение сильно преувеличено, или его влияние на организм может проявляться другими способами, не гуморального характера. Выполненные нами ранее исследования показали, что у больных с

ишемией мозга кристаллы эпифизарного песка крупнее, что связано с более высокими процессами апоптоза глии у данной группы пациентов.

Таким образом, эпифизарный мозговой песок и псаммозные телец опухоли мозга представляют собой различные структуры и требуют дальнейшего изучения. Увеличение количества и размеров песка в эпифизе человека с возрастом, а также большое его количество в эпифизе умерших от инсульта может свидетельствовать о том, что нейроглиа эпифиза в результате хронической ишемии, изменения качества возрастного гемоглобина подвергается более высокому уровню процессов апоптоза и участвует в повышенном морфогенезе песка. Формирование псаммозных телец в опухолях мозга хотя и связано с гибелью эндотелиоцитов вследствие гипоксии, является первопричиной ишемии мозга, апоптоза нейронов и малигнизации. Наличие псаммозных телец в малигнизирующихся органах висцеральных систем и их наличие в щитовидной железе требует дополнительного изучения и подтверждения малигнизации, не как локального процесса, а результата системных нарушений в организме пациента с онкологической патологией.

Благодарности

Авторы выражают благодарность коллективу департамента фундаментальной медицины ДВФУ.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Acknowledgement

The authors express their gratitude to the staff of the Department of Fundamental Medicine, FEFU.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Гульков А.Н. Мозговой песок эпифиза при ишемии мозга / А.Н. Гульков, И.В. Рева, Г.В. Рева [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 10–4. — С. 654–659. — URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35598> (дата обращения: 21.08.24).
2. Admassie D. Incidence of normal pineal and chroids plexus calcification on brain CT (computerized tomography) at Tikur Anbessa Teaching Hospital Addis Ababa, Ethiopia / D. Admassie, A. Mekonnen // Ethiopian Medical Journal. — 2009. — № 47(1). — P. 55–60.
3. Al Hajri F. Physiological Intracranial Calcifications in Children: A computed tomography-based study / F. Al Hajri, S.R. Sirasanagandla, A. Boudaka [et al.] // Sultan Qaboos University Medical Journal. — 2023. — № 23(2). — P. 227–232. — DOI: 10.18295/squmj.9.2022.058.
4. Anheim M. XPR1 mutations are a rare cause of primary familial brain calcification / M. Anheim, U. Lopez-Sanchez, D. Giovannini [et al.] // Journal of Neurology. — 2016. — № 263(8). — P. 1559–1564. — DOI:10.1007/s00415-016-8166-4.
5. Aarii J. Children with irreversible brain damage associated with hypothyroidism and multiple intracranial calcifications / J. Aarii, Y. Tanabe, M. Makino [et al.] // Journal of Child Neurology. — 2002. — №17(4). — P. 309–13. — DOI: 10.1177/088307380201700416.
6. Berberat J. Differentiation between calcification and hemorrhage in brain tumors using susceptibility-weighted imaging: a pilot study / J. Berberat, R. Grobholz, L. Boxheimer [et al.] // American Journal of Roentgenology. — 2014. — № 202(4). — P. 847–50. — DOI: 10.2214/AJR.13.10745.
7. Dohrmann G.J. Small hemorrhages vs. small calcifications in brain tumors: difficulty in differentiation by computed tomography / G.J. Dohrmann, R.B. Geehr, F. Robinson [et al.] // Surgical Neurology. — 1978. — №10(5). — P. 309–312.
8. Borggreffe J. Virtual non-contrast reconstructions improve differentiation between vascular enhancement and calcifications in stereotactic planning CT scans of cystic intracranial tumors / J. Borggreffe, C. Kabbasch, M. Schlamann [et al.] // European Journal of Radiology. — 2022. — № 157. — 110583 p. — DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110583.
9. de Brouwer E.J.M. Histology and computed tomography of incidental calcifications in the human basal ganglia / E.J.M. de Brouwer, P.A. de Jong, A. de Jonghe [et al.] // Neuroradiology. — 2021. — № 63(7). — P. 1145–1148. — DOI: 0.1007/s00234-021-02680-4.
10. Del Brutto O.H. Pineal gland calcification is not associated with sleep-related symptoms. A population-based study in community-dwelling elders living in Atahualpa (rural coastal Ecuador) / O.H. Del Brutto, R.M. Mera, J. Lama [et al.] // Sleep Medicine. — 2014. — DOI: 10.1016/j.sleep.2014.07.008.
11. de Godoy E.S. Exploring the Biological Overlapping Between Brain Calcifications and Tumorigenesis / E.S. de Godoy, J.R.M. de Oliveira // Journal of Molecular Neuroscience. — 2024. — № 74(2). — 54 p. — DOI: 10.1007/s12031-024-02230-6.
12. Ramos E.M. Primary brain calcification: an international study reporting novel variants and associated phenotypes / E.M. Ramos, M. Carecchio, R. Lemos [et al.] // European Journal of Human Genetics. — 2018. — № 26(10). — P. 1462–1477.
13. Ferreira J. First report of a de novo mutation at SLC20A2 in a patient with brain calcification / J. Ferreira, L. Pimentel, M. Keasey [et al.] // Journal of Molecular Neuroscience. — 2014. — № 54. — P. 748–751. — DOI:10.1007/s12031-016-0868-7.
14. Gonçalves F.G. Intracranial calcifications in childhood: Part 2 / F.G. Gonçalves, L. Caschera, S.R. Teixeira [et al.] // Pediatric Radiology. — 2020. — № 50(10). — P. 1448–1475. — DOI: 10.1007/s00247-020-04716-y.

15. Grases F. A potential role for crystallization inhibitors in treatment of Alzheimer's disease / F. Grases, A. Costa-Bauzá, R.M. Prieto // *Medical Hypotheses*. — 2010. — №74(1). — P. 118–9.
16. Hsu S.C. Mutations in SLC20A2 are a major cause of familial idiopathic basal ganglia calcification / S.C. Hsu, R.L. Sears, R.R. Lemos [et al.] // *Neurogenetics*. — 2013. — 14. — P. 11–22. — DOI: 10.1007/s10048-012-0349-2.
17. Kavanaugh M.P. Identification and characterization of a widely expressed phosphate transporter/retrovirus receptor family / M.P. Kavanaugh, D. Kabat // *Kidney International*. — 1996. — № 49. — P. 959–963. — DOI: 10.1038/ki.1996.135.
18. Lin S.R. Characteristics of calcification in tumors of the pineal gland / S.R. Lin, M.D. Crane, Z.S. Lin [et al.] // *Radiology*. — 1978. — № 126(3). — P. 721–726. — DOI: 10.1148/126.3.721.
19. Manyam B.V. What is and what is not 'Fahr's disease' / B.V. Manyam // *Parkinsonism & Related Disorders*. — 2005. — № 11. — P. 73–80. — DOI: 10.1016/j.parkreldis.2004.12.001.
20. Maślińska D. Association of mast cells with calcification in the human pineal gland / D. Maślińska, M. Laure-Kamionowska, K. Deregowski [et al.] // *Folia Neuropathologica*. — 2010. — № 48(4). — P. 276–282. — PMID: 21225510.
21. Mi T.M. Primary familial brain calcifications linked with a novel SLC20A2 gene mutation in a Chinese family / T.M. Mi, W. Mao, Y.N. Cai [et al.] // *Journal of Neurogenetics*. — 2017. — № 31(3). — P. 149–152. — DOI: 10.1080/01677063.2017.1336235.
22. Nelles C. Virtual non-contrast reconstructions improve differentiation between vascular enhancement and calcifications in stereotactic planning CT scans of cystic intracranial tumors / C. Nelles, K.R. Laukamp, N. Große Hokamp [et al.] // *European Journal of Radiology*. — 2022. — № 157. — 110583 p. — DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110583.
23. Raj K K.V. Intracranial calcifications in Post-mortem Computed Tomography and its forensic implications / K.V. Raj K, G. Gokul, A. Yadav [et al.] // *Australian Journal of Forensic Sciences*. — 2024. — P. 1–11. — DOI: 10.1080/00450618.2024.2381526.
24. Rebella G. Calcified brain metastases may be more frequent than normally considered / G. Rebella, N. Romano, G. Silvestri [et al.] // *European Journal of Radiology*. — 2021. — № 31(2). — P. 650–657. — DOI: 10.1007/s00330-020-07164-2.
25. Saito T. Calcification on CT is a simple and valuable preoperative indicator of 1p/19q loss of heterozygosity in supratentorial brain tumors that are suspected grade II and III gliomas / T. Saito, Y. Muragaki, T. Maruyama [et al.] // *Brain Tumor Pathology*. — 2016. — № 33(3). — P. 175–182. — DOI: 10.1007/s10014-016-0249-5.
26. Saitta L. Calcified brain metastases may be more frequent than normally considered / L. Saitta, L. Castellan // *European Journal of Radiology*. — 2021. — № 31(2). — P. 650–657. — DOI: 10.1007/s00330-020-07164-2.
27. Stavrou T. Intracranial calcifications in childhood medulloblastoma: relation to nevoid basal cell carcinoma syndrome / T. Stavrou, E.C. Dubovsky, G.H. Reaman [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. — 2000. — № 21(4). — P. 790–794. — PMID: 10782799. — PMCID: PMC7976642.
28. Taglia I. Primary familial brain calcification: update on molecular genetics / I. Taglia, V. Bonifati, A. Mignarri [et al.] // *Neurological Sciences*. — 2015. — № 36. — P. 787–794. — DOI: 10.1007/s10072-015-2110-8.
29. Wang C. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis / C. Wang, Y. Li, L. Shi [et al.] // *Nature Genetics*. — 2012. — № 44. — P. 254–256. — DOI: 10.1038/ng.1077.
30. Guo X.-X. Spectrum of SLC20A2, PDGFRB, PDGFB and XPR1 mutations in a large cohort of patients with primary familial brain calcification / X.-X. Guo, X.-H. Zou, C. Wang [et al.] // *Human Mutation*. — 2019. — № 40(4). — P. 392–403.
31. Zhu Q. Intratumoral calcification: not only a diagnostic but also a prognostic indicator in oligodendrogliomas / Q. Zhu, H. Jiang, Y. Cui [et al.] // *European Journal of Radiology*. — 2024. — № 34(6). — P. 3674–3685. — DOI: 10.1007/s00330-023-10405-9.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Gulkov A.N. Mozgovoj pesok jepifiza pri ishemii mozga [Pineal gland brain sand in cerebral ischemia] / A.N. Gulkov, I.V. Reva, G.V. Reva [et al.] // *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental Research]*. — 2014. — № 10–4. — P. 654–659. — URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35598> (accessed: 21.08.24). [in Russian]
2. Admassie D. Incidence of normal pineal and chroids plexus calcification on brain CT (computerized tomography) at Tikur Anbessa Teaching Hospital Addis Ababa, Ethiopia / D. Admassie, A. Mekonnen // *Ethiopian Medical Journal*. — 2009. — № 47(1). — P. 55–60.
3. Al Hajri F. Physiological Intracranial Calcifications in Children: A computed tomography-based study / F. Al Hajri, S.R. Sirasanagandla, A. Boudaka [et al.] // *Sultan Qaboos University Medical Journal*. — 2023. — № 23(2). — P. 227–232. — DOI: 10.18295/squmj.9.2022.058.
4. Anheim M. XPR1 mutations are a rare cause of primary familial brain calcification / M. Anheim, U. Lopez-Sanchez, D. Giovannini [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2016. — № 263(8). — P. 1559–1564. — DOI: 10.1007/s00415-016-8166-4.
5. Arii J. Children with irreversible brain damage associated with hypothyroidism and multiple intracranial calcifications / J. Arii, Y. Tanabe, M. Makino [et al.] // *Journal of Child Neurology*. — 2002. — №17(4). — P. 309–13. — DOI: 10.1177/088307380201700416.
6. Berberat J. Differentiation between calcification and hemorrhage in brain tumors using susceptibility-weighted imaging: a pilot study / J. Berberat, R. Grobholz, L. Boxheimer [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. — 2014. — № 202(4). — P. 847–50. — DOI: 10.2214/AJR.13.10745.
7. Dohrmann G.J. Small hemorrhages vs. small calcifications in brain tumors: difficulty in differentiation by computed tomography / G.J. Dohrmann, R.B. Geehr, F. Robinson [et al.] // *Surgical Neurology*. — 1978. — №10(5). — P. 309–312.
8. Borggreffe J. Virtual non-contrast reconstructions improve differentiation between vascular enhancement and calcifications in stereotactic planning CT scans of cystic intracranial tumors / J. Borggreffe, C. Kabbasch, M. Schlamann [et al.] // *European Journal of Radiology*. — 2022. — № 157. — 110583 p. — DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110583.

9. de Brouwer E.J.M. Histology and computed tomography of incidental calcifications in the human basal ganglia / E.J.M. de Brouwer, P.A. de Jong, A. de Jonghe [et al.] // *Neuroradiology*. — 2021. — № 63(7). — P. 1145–1148. — DOI: 0.1007/s00234-021-02680-4.
10. Del Brutto O.H. Pineal gland calcification is not associated with sleep-related symptoms. A population-based study in community-dwelling elders living in Atahualpa (rural coastal Ecuador) / O.H. Del Brutto, R.M. Mera, J. Lama [et al.] // *Sleep Medicine*. — 2014. — DOI: 10.1016/j.sleep.2014.07.008.
11. de Godoy E.S. Exploring the Biological Overlapping Between Brain Calcifications and Tumorigenesis / E.S. de Godoy, J.R.M. de Oliveira // *Journal of Molecular Neuroscience*. — 2024. — № 74(2). — 54 p. — DOI: 10.1007/s12031-024-02230-6.
12. Ramos E.M. Primary brain calcification: an international study reporting novel variants and associated phenotypes / E.M. Ramos, M. Carecchio, R. Lemos [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. — 2018. — № 26(10). — P. 1462–1477.
13. Ferreira J. First report of a de novo mutation at SLC20A2 in a patient with brain calcification / J. Ferreira, L. Pimentel, M. Keasey [et al.] // *Journal of Molecular Neuroscience*. — 2014. — № 54. — P. 748–751. — DOI:10.1007/s12031-016-0868-7.
14. Gonçalves F.G. Intracranial calcifications in childhood: Part 2 / F.G. Gonçalves, L. Caschera, S.R. Teixeira [et al.] // *Pediatric Radiology*. — 2020. — № 50(10). — P. 1448–1475. — DOI: 10.1007/s00247-020-04716-y.
15. Grases F. A potential role for crystallization inhibitors in treatment of Alzheimer's disease / F. Grases, A. Costa-Bauzá, R.M. Prieto // *Medical Hypotheses*. — 2010. — № 74(1). — P. 118–9.
16. Hsu S.C. Mutations in SLC20A2 are a major cause of familial idiopathic basal ganglia calcification / S.C. Hsu, R.L. Sears, R.R. Lemos [et al.] // *Neurogenetics*. — 2013. — 14. — P. 11–22. — DOI: 10.1007/s10048-012-0349-2.
17. Kavanaugh M.P. Identification and characterization of a widely expressed phosphate transporter/retrovirus receptor family / M.P. Kavanaugh, D. Kabat // *Kidney International*. — 1996. — № 49. — P. 959–963. — DOI: 10.1038/ki.1996.135.
18. Lin S.R. Characteristics of calcification in tumors of the pineal gland / S.R. Lin, M.D. Crane, Z.S. Lin [et al.] // *Radiology*. — 1978. — № 126(3). — P. 721–726. — DOI: 10.1148/126.3.721.
19. Manyam B.V. What is and what is not 'Fahr's disease' / B.V. Manyam // *Parkinsonism & Related Disorders*. — 2005. — № 11. — P. 73–80. — DOI: 10.1016/j.parkreldis.2004.12.001.
20. Maślińska D. Association of mast cells with calcification in the human pineal gland / D. Maślińska, M. Laure-Kamionowska, K. Deręgowski [et al.] // *Folia Neuropathologica*. — 2010. — № 48(4). — P. 276–282. — PMID: 21225510.
21. Mi T.M. Primary familial brain calcifications linked with a novel SLC20A2 gene mutation in a Chinese family / T.M. Mi, W. Mao, Y.N. Cai [et al.] // *Journal of Neurogenetics*. — 2017. — № 31(3). — P. 149–152. — DOI: 10.1080/01677063.2017.1336235.
22. Nelles C. Virtual non-contrast reconstructions improve differentiation between vascular enhancement and calcifications in stereotactic planning CT scans of cystic intracranial tumors / C. Nelles, K.R. Laukamp, N. Große Hokamp [et al.] // *European Journal of Radiology*. — 2022. — № 157. — 110583 p. — DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110583.
23. Raj K K.V. Intracranial calcifications in Post-mortem Computed Tomography and its forensic implications / K.V. Raj K, G. Gokul, A. Yadav [et al.] // *Australian Journal of Forensic Sciences*. — 2024. — P. 1–11. — DOI: 10.1080/00450618.2024.2381526.
24. Rebella G. Calcified brain metastases may be more frequent than normally considered / G. Rebella, N. Romano, G. Silvestri [et al.] // *European Journal of Radiology*. — 2021. — № 31(2). — P. 650–657. — DOI: 10.1007/s00330-020-07164-2.
25. Saito T. Calcification on CT is a simple and valuable preoperative indicator of 1p/19q loss of heterozygosity in supratentorial brain tumors that are suspected grade II and III gliomas / T. Saito, Y. Muragaki, T. Maruyama [et al.] // *Brain Tumor Pathology*. — 2016. — № 33(3). — P. 175–182. — DOI: 10.1007/s10014-016-0249-5.
26. Saitta L. Calcified brain metastases may be more frequent than normally considered / L. Saitta, L. Castellan // *European Journal of Radiology*. — 2021. — № 31(2). — P. 650–657. — DOI: 10.1007/s00330-020-07164-2.
27. Stavrou T. Intracranial calcifications in childhood medulloblastoma: relation to nevoid basal cell carcinoma syndrome / T. Stavrou, E.C. Dubovsky, G.H. Reaman [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. — 2000. — № 21(4). — P. 790–794. — PMID: 10782799. — PMCID: PMC7976642.
28. Taglia I. Primary familial brain calcification: update on molecular genetics / I. Taglia, V. Bonifati, A. Mignarri [et al.] // *Neurological Sciences*. — 2015. — № 36. — P. 787–794. — DOI: 10.1007/s10072-015-2110-8.
29. Wang C. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis / C. Wang, Y. Li, L. Shi [et al.] // *Nature Genetics*. — 2012. — № 44. — P. 254–256. — DOI: 10.1038/ng.1077.
30. Guo X.-X. Spectrum of SLC20A2, PDGFRB, PDGFB and XPR1 mutations in a large cohort of patients with primary familial brain calcification / X.-X. Guo, X.-H. Zou, C. Wang [et al.] // *Human Mutation*. — 2019. — № 40(4). — P. 392–403.
31. Zhu Q. Intratumoral calcification: not only a diagnostic but also a prognostic indicator in oligodendrogliomas / Q. Zhu, H. Jiang, Y. Cui [et al.] // *European Journal of Radiology*. — 2024. — № 34(6). — P. 3674–3685. — DOI: 10.1007/s00330-023-10405-9.