



ЗНАЧЕНИЕ И РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РОСТА ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Т. В. Жукова¹, Ю. Г. Шанько², А. В. Белецкий³,
Н. Е. Иванова⁴, Ю. М. Забродская⁴, А. А. Ширинский⁵

¹МИТСО, г. Минск, Республика Беларусь

²БСМП, г. Минск, Республика Беларусь

³Минская центральная районная клиническая больница, г. Минск, Республика Беларусь

⁴Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А. Л. Поленова
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт Петербург, Россия

⁵ГБУЗС Городская больница № 1 им. Н. И. Пирогова, г. Севастополь, Россия

РЕЗЮМЕ. Известно, что клиническое течение глиальных опухолей нередко обнаруживает сходство с воспалительными заболеваниями головного мозга, что позволило выделить особый воспалительный тип течения глиом. Хронические процессы, связанные с персистенцией инфекционного этиологического фактора, протекают по типу продуктивного воспаления, при этом сам этиологический фактор обуславливает пролиферативную клеточную реакцию

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: возможности применения морфологических механизмов роста глиальных опухолей в клинической практике

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: текущие и архивные биопсии 1424 глиальных опухоли, контаминированных ВПГ (глиобластомы (748), анапластические астроцитомы (103), астроцитомы (248), олигодендроглиомы (126), анапластические олигодендроглиомы (25), смешанные глиомы (60), анапластические смешанные глиомы (15), эпендимомы (85), анапластические эпендимомы (14)).

Контрольные группы составили опухоли, не экспрессирующие антитела к ВПГ, в которых не выявлялись внутридерные включения, характерные для ВПГ.

Окраска гематоксилином-эозином производилась в аппарате автоматической окраски по общепринятой гистологической методике.

Для выявления в опухолях ВПГ использовалось иммуногистохимическое исследование с антителами к антигену ВПГ I и II типа. Определялась пролиферативная активность (Ki-67). Проводился подсчет сосудов (CD34). Для идентификации воспалительной инфильтрации проводили ИГХ-исследование с набором моноклональных антител CD45 (общий лейкоцитарный фактор), CD8 (Т-лимфоциты). Для изучения апоптоза применялось ИГХ-исследование с p53 и bcl-2. Для изучения агрессивности роста опухолей изучался рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлено, что глиобластомы, протекавшие на фоне хронического воспаления, имеют разность медиан экспрессии bcl-2 и p53 в эндотелии сосудов равную 7,9 %. При обострении хронического воспалительного процесса — 8,7 %. Для анапластических астроцитов разность при хроническом воспалении составляла 7,9 %, при его обострении — 8,2 %, для анапластических олигодендроглиом — 6,9 % и 7,1 %, для анапластических олигоастроцитов — 7,4 и 8,1 %, для анапластических эпендимом — 7,2 % и 7,8 % соответственно.

Разность экспрессии bcl-2 и p53 в опухолевых клетках при хроническом воспалении и его обострении для глиобластом составила 1,4 % и 1,5 %, для анапластических астроцитов — 0,73 % и 0,8 %, для анапластических олигодендроглиом — 0,7 % и 0,8 %, для анапластических олигоастроцитов — 0,7 % и 0,8 %, для анапластических эпендимом — 0,6 % и 0,7 %. Разница экспрессии антиапоптозного (bcl-2) и апоптозного (p53) факторов для эндотелиальных клеток достоверно больше, чем для опухолевых ($p < 0,01$), что определяет первичность роста сосудов. При сравнении каждой из групп высокозлокачественных глиальных опухолей с контрольной группой количество экспрессии Ki-67 в эндотелиальных клетках было повышено в среднем в 3 раза. Это проявлялось достоверным увеличением количества сосудов в «горячей точке» при обострении продуктивного воспаления, на фоне которого протекают высокозлокачественные глиомы, что заметно ускоряло рост опухоли.

Проведенный корреляционный анализ между количеством экспрессии антител к ВПГ и EGFR в высокозлокачественных глиальных опухолях показал, что имеется положительная корреляционная взаимосвязь между количеством экспрессии антител к ВПГ и EGFR.

Глиальные опухоли низкой злокачественности прогрессируют за счет увеличения клеточной популяции, при двукратном увеличении которой фиксируется появление пролиферирующего сосуда, что увеличивает степень агрессивности роста опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Основной механизм роста высокозлокачественных глиальных опухолей заключается в том, что разница экспрессии антиапоптозного (bcl-2) и апоптозного (p53) факторов для эндотелиальных клеток достоверно больше, чем для опухолевых ($p < 0,01$), что определяет первичность роста сосудов. Основной механизм роста низкозлокачественных глиальных опухолей, характеризуется увеличением их клеточной популяции. При увеличении численности клеток в 2 раза образуется пролиферирующий сосуд, что увеличивает степень агрессивности опухолевого процесса.

Агрессивность заболевания зависит от наличия признаков обострения воспаления, вызванного контаминацией глиальных опухолей ВПГ, так как активация EGFR прямо связана с высокой степенью злокачественности опухоли, с анеуплоидией и пролиферативным индексом.

При планировании объёма оперативного вмешательства при проведении операций по удалению глиальных опухолей должно учитываться удаление максимального количества пролиферирующих сосудов в перитуморозной зоне, как причины, провоцирующей наступление рецидива, что значительно повысит радикальность оперативного вмешательства, не снижая при этом качества жизни пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глиобластома, высокозлокачественные глиомы, низкозлокачественные глиомы, механизмы роста, скорость рецидивирования.

Для цитирования: Жукова Т. В., Шанько Т. В., Белецкий А. В., Иванова Н. Е., Забродская Ю. М., Ширинский А. А. Значение и роль морфологических механизмов роста глиальных опухолей в клинической практике. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):47–54. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_48.

SIGNIFICANCE AND ROLE OF MORPHOLOGICAL MECHANISMS OF GROWTH OF GLIAL TUMORS IN CLINICAL PRACTICE

T. V. Zhukova¹, YU. G. Shan'ko², A. V. Beletskiy³, N. E. Ivanova⁴, YU. M. Zabrodskaaya⁴, A. A. Shirinskiy⁵

¹ MITSO, Minsk, Republic of Belarus

² City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus

³ Central District Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

⁴ Russian Research Neurosurgical Institute them. A. L. Polenov

FSBI NMITS im. VA Almazov Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

⁵ GBUZS City Hospital № 1 named after N. I. Pirogova, Sevastopol, Russia

SUMMARY. It is known that the clinical course of glial tumors often shows similarities with inflammatory diseases of the brain, which made it possible to distinguish a special inflammatory type of gliomas. Chronic processes associated with the persistence of an infectious etiological factor proceed as a productive inflammation, while the etiological factor itself causes a proliferative cellular response.

AIM OF THE STUDY: biopsies of 1424 glial tumors contaminated with HSV (glioblastomas (748), anaplastic astrocytomas (103), astrocytomas (248), oligodendrogliomas (126), anaplastic oligodendrogliomas (25), mixed gliomas (60), anaplastic mixed gliomas (15), ependymomas (85), anaplastic ependymomas (14)).

The control groups consisted of tumors that did not express antibodies to HSV, in which intranuclear inclusions characteristic of HSV were not detected.

Staining with hematoxylin-eosin was carried out in an automatic staining apparatus according to the generally accepted histological method. To detect HSV in tumors, an immunohistochemical study was used with antibodies to the antigen of HSV type I and II. Proliferative activity (Ki-67) was determined. Vessels were counted (CD34). To identify inflammatory infiltration, an IHC study was performed with a set of monoclonal antibodies CD45 (total leukocyte factor), CD8 (T-lymphocytes). The IHC assay with p53 and bcl-2 was used to study apoptosis. To study the aggressiveness of tumor growth, the epidermal growth factor receptor (EGFR) was studied.

RESULTS. It was found that glioblastomas occurring against the background of chronic inflammation have a median difference in the expression of bcl-2 and p53 in the vascular endothelium equal to 7.9 %. With an exacerbation of a chronic inflammatory process — 8.7 %. For anaplastic astrocytomas, the difference in chronic inflammation was 7.9 %, with its exacerbation — 8.2 %, for anaplastic oligodendrogliomas — 6.9 % and 7.1 %, for anaplastic oligoastrocytomas — 7.4 and 8.1 %, for anaplastic ependymomas — 7.2 % and 7.8 %, respectively. The difference between the expression of bcl-2 and p53 in tumor cells during chronic inflammation and its exacerbation for glioblastomas was 1.4 % and 1.5 %, for anaplastic astrocytomas — 0.73 % and 0.8 %, for anaplastic oligodendrogliomas — 0.7 % and 0.8 %, for anaplastic oligoastrocytomas — 0.7 % and 0.8 %, for anaplastic ependymomas — 0.6 % and 0.7 %. The difference in the expression of anti-apoptotic (bcl-2) and apoptotic (p53) factors for endothelial cells is significantly greater than for tumor cells ($p < 0.01$), which determines the primacy of vessel growth. When comparing each of the groups of high-grade glial tumors with the control group, the amount of Ki-67 expression in endothelial cells was increased by an average of 3 times in each of the groups. This was manifested by a significant increase in the number of vessels in the «hot spot», accompanied by an acceleration of tumor growth.

The correlation analysis between the amount of expression of antibodies to HSV and EGFR in high-grade glial tumors showed that there is a positive correlation between the amount of expression of antibodies to HSV and EGFR.

Glial tumors of low malignancy progress due to an increase in the cell population, with a twofold increase in which the appearance of a proliferating vessel is fixed, which increases the degree of aggressiveness of tumor growth.

CONCLUSION. The main growth mechanism of high-grade glial tumors is that the difference in the expression of anti-apoptotic (bcl-2) and apoptotic (p53) factors for endothelial cells is significantly greater than for tumor cells ($p < 0.01$), which determines the primacy of vessel growth. The main growth mechanism of low-grade glial tumors is characterized by an increase in their cell population. With an increase in the number of cells by 2 times, a proliferating vessel is formed, which increases the degree of aggressiveness of the tumor process. The aggressiveness of the disease depends on the presence of signs of exacerbation of inflammation caused by contamination of glial tumors with HSV, since EGFR activation is directly related to a high degree of tumor malignancy, aneuploidy, and a proliferative index. When planning the volume of surgical intervention during operations to remove glial tumors, the removal of the maximum number of proliferating vessels in the peritumorous zone should be taken into account as a cause provoking the onset of relapse, which will significantly increase the radicalness of the surgical intervention without reducing the quality of life of the patient.

KEY WORDS: glioblastoma, high-grade gliomas, low-grade gliomas, growth mechanisms, recurrence rate.

For citation: Zhukova T. V., Shanko T. V., Beletsky A. V., Ivanova N. E., Zabrodskaya Yu. M., Shirinsky A. A. Significance and role of morphological mechanisms of growth of glial tumors in clinical practice. Russian neurosurgical journal. prof. A. L. Polenova. 2023;15(2):47–54. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_48.

Введение. Известно, что клиническое течение глиальных опухолей нередко обнаруживает сходство с воспалительными заболеваниями головного мозга, что позволило выделить особый воспалительный тип течения глиом [1, 2].

Хронические процессы, связанные с персистенцией инфекционного этиологического фактора, протекают по типу продуктивного воспаления, при этом сам этиологический фактор обуславливает пролиферативную клеточную реакцию [3, 4, 5, 10].

Цель исследования: возможности применения морфологических механизмов роста глиальных опухолей в клинической практике.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили текущие и архивные биопсии 1424 нейроэпителиальных опухолей, контаминированных ВПГ. Исследованы глиальные опухоли разной степени злокачественности, как наиболее удобные для статистической обработки: глиобластомы (748), анапластические астроцитомы (103), астроцитомы (248), олигодендроглиомы (126), анапластические олигодендроглиомы (25), смешанные глиомы (60), анапластические смешанные глиомы (15), эпендимомы (85), анапластические эпендимомы (14). Другие нейроэпителиальные опухоли встречались в единичных случаях.

Контрольные группы составили опухоли, не экспрессирующие антитела к ВПГ, в которых не выявлялись внутриядерные включения, характерные для ВПГ. Для глиобластом — 58 опухолей, для анапластических астроцитов — 10, для астроцитов — 20, для олигодендроглиом — 10, для олигоастроцитов — 8, для эпендимом — 8. Для анапластических олигоастроцитов, анапластических олигодендроглиом и эпендимом контрольные группы составили по 2 случая.

Окраска гематоксилином-эозином производилась в аппарате автоматической окраски по общепринятой гистологической методике.

Для выявления в опухолях ВПГ использовалось иммуногистохимическое исследование с антителами к антигену вируса простого герпеса I и II типа.

Стандартная оценка патологоанатомом митотического индекса Ki-67 и гистологической дифференцировки хорошо коррелирует с поведением опухоли и ее реакцией на терапию. По экспрессии Ki-67 в исследовании определялся индекс пролиферативной активности (ИПА).

Количество сосудов выявлялось при помощи моноклональных антител к CD-34, являющихся иммуногистохимическим маркером эндотелиальных клеток. Микрососуды, которые маркировались CD-34, подсчитывались на большом увеличении микроскопа (х 400) в наиболее васкуляризированных участках, в так называемой «горячей точке». Каждую иммунореактивную эндотелиальную клетку считали исчисляемым сосудом. Для идентификации воспалительной инфильтрации проводилось иммуногистохимическое исследование с набором моноклональных антител CD45 (общий лейкоцитарный фактор), CD8 (Т-киллеры и супрессоры). Для изучения апоптоза проводилось иммуногистохимическое исследование с p53 и bcl-2, являющимися факторами ускорения либо замедления апоптоза. Для изучения агрессивности роста опухолей изучался рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor).

Использовались антитела:

CD45 — моноклональные, мышинные, клон LJ27.9, разведение 1:200, фирма-производитель: BioGenex, 2012 г.;

CD8 — моноклональные, мышинные, клон Т8, разведение 1:150, фирма-производитель: BioGenex, 2012 г.;

CD34 — моноклональные, мышинные, клон QBEND, разведение 1:100, фирма-производитель: BioGenex, 2012 г.;

Bcl-2 — моноклональные, мышинные, клон Е 17, разведение 1:50, фирма-производитель: BioGenex, 2012 г.;

P-53 — моноклональные, мышинные, клон DO-7, разведение 1:50, фирма-производитель: DakoCytomation, 1012 г.;

Ki-67 — моноклональные, мышинные, клон BGX-Ki67, разведение 1:50, фирма-производитель: BioGenex, 2012 г.;

Anti-Herpes Simplex Virus Type 1 — поликлональные кроличьи, клон B0114, разведение 1:100, фирма-производитель DakoCytomation, 1012 г.;

Anti-Herpes Simplex Virus Type 2 — поликлональные кроличьи, клон B0116, разведение 1:100, фирма-производитель DakoCytomation, 1012 г.;

EGFR — моноклональные кроличьи, клон EP38Y, разведение 1:30, фирма-производитель DakoCytomation, 1012 г.

Иммуногистохимический анализ проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования.

Морфометрическое исследование включало анализ интенсивности и клеточного состава воспаления в опухолевой ткани, особенностей кровоснабжения опухолей, а также особенности ее пролиферативной активности, интенсивность апоптоза.

Морфометрическое исследование проводилось при помощи программы «Bioscan» с анализом внутриядерных герпетических включений, признаков воспалительной инфильтрации.

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили с применением пакета «Статистика» программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010. Распределения количественных данных проверяли на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка. При распределении цифрового значения, отличного от нормального, результаты представляли в виде медианы. Взаимосвязь между показателями определялась методом двустороннего непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность различия между показателями устанавливалась с помощью двустороннего непараметрического метода Манна-Уитни. Пороговым значением при принятии решения о статистической значимости определяли значение $p=0,05$.

При значении оценочного $p<0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты. Для высокозлокачественных глиальных опухолей контаминация ВПГ составила 92 %, что наглядно можно увидеть на рисунке 1, отражающем процесс контаминации при иммуногистохимической реакции с антителами к ВПГ I.

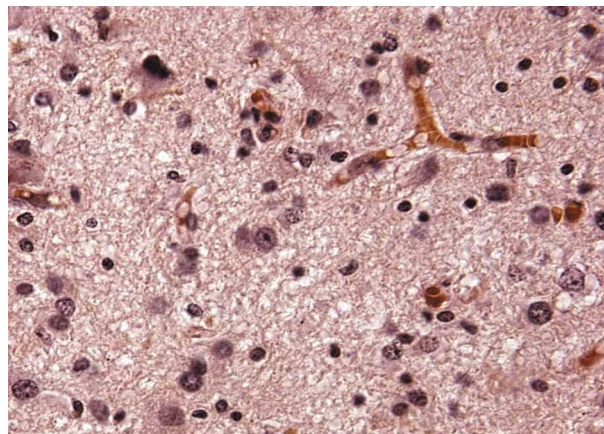


Рисунок 1. Женщина 60 лет. Глиобластома. Антиген ВПГ в опухолевых клетках и эндотелии сосудов.

Иммуногистохимическое окрашивание к антигену вируса простого герпеса $\times 200$

Figure 1. Woman 60 years old. Glioblastoma. HSV antigen in tumor cells and vascular endothelium. Immunohistochemical staining for herpes simplex virus antigen $\times 200$

Скорость роста определяет соотношение ростовых факторов, к которым относятся прежде всего соотношение апоптозного p53 и антиапоптозного фактора bcl-2, индекс пролиферативной активности, а также количество сосудов в наиболее васкуляризированной («горячей») точке. Все перечисленные показатели для глиальных опухолей, контаминированных ВПГ, выше для опухолей, протекающих на фоне обострения хронического воспаления. Показатели роста высоко злокачественных опухолей отображены в таблицах 1, 2, 3.

Таблица 1. Средние показатели роста высоко злокачественных глиом, протекающих на фоне хронического воспаления.

Table 1. Average growth rates of highly malignant gliomas occurring against the background of chronic inflammation

Опухоль	bcl-2 (сосуд) %	p53 (сосуд) %	bcl-2 (опухоль) %	p53 (опухоль) %
Глиобластома	26,7 (19,4;33,6)	18,7 (12,3;24,5)	14,7 (12,9;16,5)	13,2 (9,9;16,5)
Анапластическая астроцитома	21,7 (14,3;27,5)	13,8 (10,1;16,5)	13,5 (9,4;16,7)	12,8 (8,1;14,9)
Анапластическая олигодендроглиома	20,6 (15,9;25,6)	13,6 (6,4;18,3)	13,7 (7,9;19,5)	12,6 (8,2;16,5)
Анапластическая олигоастроцитома	19,6 (12,6;28,2)	12,2 (8,1;16,9)	13,6 (7,6;19,3)	12,8 (7,8;16,5)
Анапластическая эпендимома	21,1 (18,6;23,2)	13,5 (7,2;19,1)	13,7 (7,7;19,4)	12,8 (6,2;18,1)

Таблица 2. Средние показатели роста высоко злокачественных глиом, протекающих на фоне обострения хронического воспаления. Table 2. Average growth rates of highly malignant gliomas occurring against the background of exacerbation of chronic inflammation.

Опухоль	bcl-2 (сосуд) %	p53 (сосуд) %	bcl-2 (опухоль) %	p53 (опухоль) %
Глиобластома	29,1 (28,4; 32,6)	20,3 (16,8;25,1)	14,8 (11,4;17,5)	13,3 (11,2;14,7)
Анапластическая астроцитома	23,6 (17,1;23,7)	15,4 (13,2;17,7)	13,6 (11,7;14,1)	13,1 (10,6;14,1)
Анапластическая олигодендроглиома	22,9 (16,8;26,3)	15,8 (13,4;18,1)	13,6 (11,5;13,9)	12,8 (11,1;14,2)
Анапластическая олигоастроцитома	22,7 (16,1;27,2)	14,7 (11,2;17,1)	13,5 (12,1;14,5)	13,1 (9,6;15,5)
Анапластическая эпендимома	23,2 (16,8;23,4)	15,2 (12,9;1,6,2)	13,5 (11,2;14,7)	12,9 (10,6;14,1)

Из таблиц 1 и 2 следует, что глиобластомы, протекавшие на фоне хронического воспаления, имели разность медиан экспрессии bcl-2 и p53 в эндотелии сосудов равную 7,9 %, при обострении хронического воспалительного процесса — 8,7 % ($p < 0,01$). Для анапластических астроцитов соответственно 7,9 % и 8,2 % ($p < 0,05$), для анапластических олигодендроглиом — 6,9 % и 7,1 % ($p < 0,05$), для анапластических олигоастроцитов — 7,4 и 8,1 % ($p < 0,05$), для анапластических эпендимом — 7,2 % и 7,8 %.

Разность экспрессии bcl-2 и p53 в опухолевых клетках при хроническом воспалении и его обострении для глиобластом составила 1,4 % и 1,5 %, для анапластических астроцитов — 0,73 % и 0,8 %, для анапластических олигодендроглиом — 0,7 % и 0,8 %, для анапластических олигоастроцитов — 0,7 % и 0,8 %, для анапластических эпендимом — 0,6 % и 0,7 %. Разница экспрессии антиапоптозного (bcl-2) и апоптозного (p53) факторов для эндотелиальных клеток достоверно больше, чем для опухолевых ($p < 0,01$), что определяет первичность роста сосудов.

ИПА эндотелия в опухолях, протекающих на фоне обострения хронического воспаления, в 3 раза превышал ИПА в контрольной группе и

Это проявлялось достоверным увеличением количества сосудов в «горячей точке» ($p < 0,01$), что отражено в таблице 3.

Проведенный корреляционный анализ между количеством экспрессии антител к ВПГ и EGFR в высокозлокачественных глиальных опухолях показал, что имеется положительная корреляционная взаимосвязь между количеством экспрессии антител к ВПГ и EGFR ($R=0,900632$), ($p < 0,01$).

Активация EGFR прямо связана с высокой степенью злокачественности опухоли, с анеуплоидией и пролиферативным индексом. Активация гена-рецептора эпидермального фактора роста ускоряет деление и продвижение эндотелиальных клеток [6, 7].

Таким образом, определение взаимосвязи роста экспрессии EGFR в зависимости от увеличения экспрессии ВПГ является еще одним тестом на преимущественное влияние части вирусного генома на деление эндотелиальных клеток (Рис. 2).

Таблица 3. Средние показатели количества сосудов и ИПА высокозлокачественных глиом, протекающих на фоне хронического воспаления и его обострения. Table 3. Average indicators of the number of vessels and IPA in high-grade gliomas occurring against the background of chronic inflammation and its exacerbation.

Опухоль	Сосуд	ИПА (сосуд) %	ИПА (опухоль) %
Глиобластома (обострение хронического воспаления)	37,1 (26,5;44,6)	30,6 (18,2; 42,7)	15,2 (3,4; 7,2)
Глиобластома (хроническое воспаление)	26,4 (18,5; 32,7)	15,2 (3,2; 7,9)	10,3 (28,4; 52,3)
Контрольная группа	12,2 (3,4; 18,5) ($p < 0,01$)	11,2 (36,4; 58,2) ($p < 0,01$)	7,6 (26,4;72,7) ($p < 0,01$)
Анапластическая астроцитома (обострение хронического воспаления)	26,5 (13,5; 37,4)	21,4 (10,5; 28,4)	13,8 (1,5; 3,4)
Анапластическая астроцитома (хроническое воспаление)	12,4 (7,5; 22,4)	11,2 (1,5; 3,4)	8 (19,5; 49,2)
Контрольная группа	10,2 (5,5; 16,4)	7,2 (26,5; 58,4)	6,6 (20,5; 68,4)
Анапластическая олигодендроглиома (обострение хронического воспаления)	25,8 (14,6;28,3)	20,0 (16,8;36,7)	12,9 (1,5; 4,7)
Анапластическая олигодендроглиома (хроническое воспаление)	12,1 (5,4;17,8)	10,8 (18,5;43,5)	8,2 (23,7; 43,4)
Контрольная группа	10,1 (3,4;7,9) ($p < 0,01$)	7,0 (6,5; 13,5) ($p < 0,01$)	6,0 (6,4; 13,6) ($p < 0,01$)

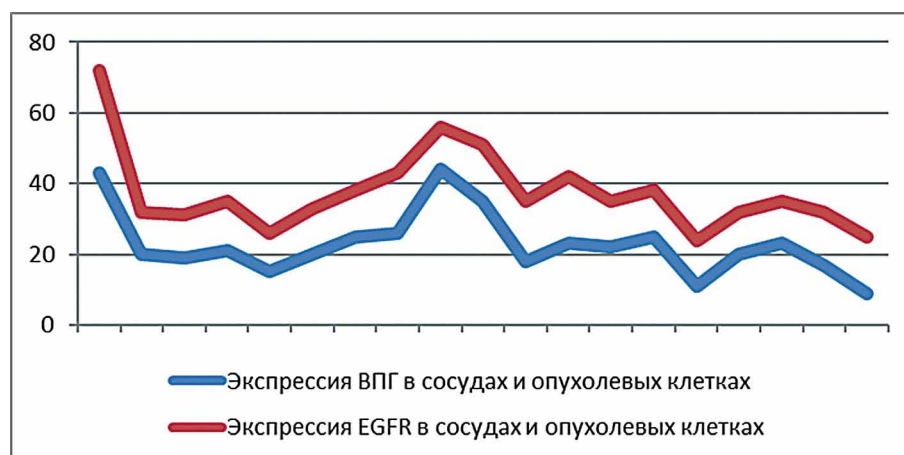


Рисунок 2. Корреляционный анализ между количеством экспрессии антигена ВПГ и EGFR в сосудах анапластических олигодендроглиом (%).

Figure 2. Correlation analysis between the amount of expression of the HSV antigen and EGFR in the vessels of anaplastic oligodendrogliomas (%).

Для низкоккачественных глиальных опухолей, к которым среди изученных опухолей относятся астроцитомы, олигодендроглиомы олигоастроцитомы, эпендимомы, было характерно прогрессирование за счет увеличения клеточной популяции. Клеточная плотность фибриллярных астроцитом была — 91,5 (44,2; 145,5); клеточная плотность протоплазматических астроцитом составляла 95,5 (45,2; 147,2); клеточная плотность гемистоцитарных астроцитом — 147,6 (97,2; 192,8); средняя клеточная плотность для астроцитом составила 98,3 (48,6; 147,4). Клеточная плотность анапластических астроцитом определялась на уровне 186,4 (112,2; 234,5) клеток, клеточная плотность глиобластом — 266,2 (182,2; 334,5).

Цитотоксические Т-лимфоциты служат главным фактором в иммунном контроле вирусных инфекций. Их типичным признаком является наличие поверхностного антигена CD8. В 57,8 % случаев исследованного материала глиобластом, в 57 % анапластических астроцитом, в 56,28 % анапластических олигодендроглиом и в 30 % астроцитом, в 31 % олигодендроглиом в периваскулярных и интраваскулярных воспалительных инфильтратах, а также в опухолевой ткани появлялись нейтрофильные лейкоциты, что расценивалось как обострение хронического процесса.

Проведенное исследование подтвердило способность неопластических клеток стимулировать пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, которая была связана с двумя основными событиями: прекращением секреции ими факторов, ингибирующих ангиогенез, что подтверждалось усилением экспрессии p53 в опухолевой ткани в ответ на снижение экспрессии его в сосудах.

Таким образом доказано, что опухолевые клетки, в отличие от эндотелиальных, обладают способностью к независимости роста, нечувствительностью к антиростовым сигналам, способностью

избегать апоптоз, а также неограниченным потенциалом к репликации ДНК. Доказано, что этому способствует часть генома ВПГ, попавшая в опухолевую клетку. В глиальных опухолях в устойчиво трансформированных вирусом клетках устанавливается равновесие, когда вирус не убивал клетку, а клетка сохраняла часть вирусного гена при размножении.

Для глиальных опухолей II степени злокачественности характерна экспрессия антигена ВПГ одновременно и эндотелием сосудов, и опухолевыми клетками. Они прогрессируют за счет увеличения клеточной популяции, при двукратном увеличении которой фиксировалось появление пролиферирующего сосуда, что увеличивает степень агрессивности роста опухоли.

Исключением являются гемистоцитарные астроцитомы, которые имеют ряд морфологических особенностей, таких как периваскулярные воспалительные инфильтраты, самую высокую клеточную плотность среди астроцитом IIIG, а также наличие единичных пролиферирующих сосудов. Опухоли этой группы экспрессируют антиген ВПГ подобно опухолям высокой степени злокачественности, они же чаще других (92 %) астроцитом протекают с повышением степени злокачественности, являясь переходным звеном между опухолями II и IIIG злокачественности [8, 9].

Заключение

Основной механизм роста высокозлокачественных нейроэпителиальных опухолей заключается в том, что разница экспрессии антиапоптозного (bcl-2) и апоптозного (p53) факторов для эндотелиальных клеток достоверно больше, чем для опухолевых ($p < 0,01$), что определяет первичность роста сосудов. Основной механизм роста низкоккачественных нейроэпителиальных опухолей, характер-

ризуется увеличением их клеточной популяции. При увеличении численности клеток в 2 раза образуется пролиферирующий сосуд, что увеличивает степень агрессивности опухолевого процесса.

Агрессивность заболевания зависит от наличия признаков обострения воспаления, вызванного контаминацией глиальных опухолей ВПГ, так как активация EGFR находится в прямой зависимости с высокой степенью злокачественности опухоли, с анеуплоидией и пролиферативным индексом.

При планировании объема оперативного вмешательства при проведении операций по удалению глиальных опухолей должно учитываться удаление максимального количества пролиферирующих сосудов в перитуморозной зоне, как причины, провоцирующей наступление рецидива, что значительно повысит радикальность оперативного вмешательства, не снижая при этом качества жизни пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

Исследование выполнено в рамках государственного задания № 121031100289–2 «Разработка новых технологий нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы». The study was carried out within the framework of state task № 121031100289–2 «Development of new technologies for neurorehabilitation of patients after surgical treatment of tumors of the central nervous system».

ORCID авторов / ORCID of authors

Жукова Татьяна Владимировна/
Zhukova Tatsiana Vladimirovna, 0000-0003-0263-3453

Белецкий Александр Валентинович/
Beleckiy Aleksandr Valentinovich, 0000-0001-9604-2675

Шанько Юрий Георгиевич/
Shanko Yriy Georgievich, 0000-0001-0213-3433

Иванова Наталья Евгеньевна/
Ivanova Natalya Evgeniyavna, ORCID,

Забродская Юлия Михайловна/
Zabrodskaya Yulia Mihaylovna, 0000-0001-6206-2133.

Ширинский Александр Александрович/
Shirinskiy Aleksandr Aleksandrovich, 0000-0001-6100-2133

Литература/ References

1. Введение в патологию оперированного мозга. Под ред. Яковенко И. В., Забродская Ю. М., Медведев Ю. А., Нездоровина В. Г. СПб.: ФГБУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» Минздрава России, 2013. [Vvedenie v patologiu operirovannogo mozga. Pod red. Yakovenko I. V., Zabrodskaya Yu. M., Medvedev Yu. A., Nezdorovina V. G. SPb.: FGBU «RNHI im. prof. A. L. Polenova» Minzdrava Rossii_ 2013. (In Russ.)] <http://irbis.almazovcentre>.
2. Xinping F., Lihua T., Jin A. Expression of a Fusogenic Membrane Glycoprotein by an Oncolytic Herpes Simplex Virus Potentiates the Viral Antitumor Effect. *Molecular therapi*. 2003;7 (6): 611–623. 10.1016/s1525-0016 (03) 00092-3.
3. Gawdi R, Gawdi R., Emmady P. D. Blood Brain Barrier Physiology, In: StatPearls. Treasure Island (FL) StatPearls Publishing. 2020;13: 1123–1131. NBK557721
4. Heimberger A. B., Abou-Ghazal M., Reina-Ortiz C., Yang D. S., Sun, W. Qiao W, Hiraoka N., Fuller G. N. Incidence and prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in human gliomas. *Clin. Cancer Res*. 2008;14 (16):5166–5172. 10.1158/1078-0432.CCR-08-0320.
5. Жукова, Т. В., Смеянович А. Ф., Недзьведь М. К., Безубик С. Д., Ахремчук А. И., Ширинский А. А., Мельников С. И. Клинические и морфологические особенности роста высокозлокачественных нейроэпителиальных опухолей, контаминированных вирусом простого герпеса. *Известия национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2013; 4: 21–24. [Ghukova T., Smeynjvic A., Pashkevich L., Bezubik C., L. Parkhach, Ahremchuk A., Chirinsky A, Khmara M. Clinic-morphologic features of the growth and recurrence of neuroepithelial tumors contaminated with herpes simplex virus. *Izvestiya natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk*. 2013; 4, 21–24. (In Russ.)] <https://vestimed.belnauka.by>
6. Жукова, Т. В. Клинико-морфологические механизмы роста нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности, контаминированных вирусом простого герпеса. Т. В. Жукова, А. Ф. Смеянович, М. Е. Хмара, П. Г. Скакун. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2014;6(1):30–34. [Ghukova T., Smeynjvic A., Hmara M., Skakun P. Clinical and morphological mechanisms of growth of low-grade neuroepithelial tumors contaminated with herpes simplex. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov*. 2014;6(1):30–34. (In Russ.)] <https://www.slideshare.net/snint/russian-neurosurgical-journal>
7. Albesiano E., Han J. E, Lim M. Mechanisms of local immunoresistance in glioma. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2010;21 (1):17–29. 10.1016/j.nec.2009.08.008.
8. Arto I., Vapalahti M., Tyne K., Hurskainen H. AdvHSV-tk Gene Therapy with Intravenous Ganciclovir. Improves Survival in Human Malignant Glioma. *Molecular therapy*. 2004; 5:181–191. 10.1016/j.ymthe.2004.08.002.
9. Жукова, Т. В. Прогностическое значение ангиогенеза в нейроэпителиальных опухолях высокой степени злокачественности для возникновения рецидива. Т. В. Жукова, А. Ф. Смеянович, С. Д. Безубик, Малюк Б. М., Кузнецов Я. О. *Известия национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2015;(3):19–23. [Gukova T., Smeyanovich A., Bezubik C., Maluk B., Kuznecov Y. Prognosis of the angiogenesis of the growth of high-malignant neuroepithelial tumors for the relapse occurrence.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series. 2015;(3):19–23. (In Russ.)] <https://vestimed.belnauka.by/jour/article>
10. Воробьева О. М., Ситовская Д. А., Куканов К. К., Эллиниди В. Н., Самусенко И. А., Калинина Н. М., Забродская Ю. М. Феномен псевдотуморозной перекрестной иммуногистохимической реактивности глии при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Архив патологии. 2022;84(2):36–43. <https://doi.org/10.17116/patol20228402136> [Vorobeva O. M., Sitovskaya D. A., Kukanov K. K., Ellinidi V. N., Samusenko I. A., Kalinina N. M., Zabrodskaia Yu. M. The phenomenon of pseudotumorous cross immunohistochemical reactivity of glia in progressive multifocal leukoencephalopathy. Arkhiv Patologii. 2022;84(2):36–43. <https://doi.org/10.17116/patol20228402136> (In Russ.).]