

EDN: MPSPJE

УДК 616-006.04

DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_2_42



АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РОСТА ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ, КОНТАМИНИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Татьяна Владимировна Жукова¹

✉tatsiana.zhukova2018gmail.com, orcid.org/0000-0003-0263-3453

Юрий Георгиевич Шанько²

yuri_shanko@hotmail.com, orcid.org/0000-0001-9604-2675, SPIN-код: 1706-8591

Александр Валентинович Белецкий³

uz-mcrb@mcrb.by, orcid.org/0000-0001-9604-2675, SPIN-код: 1847-6397

Александр Александрович Ширинский⁴

1gbsekret@1gb-sevastopol.ru, orcid.org/0000-0003-8601-2471, SPIN-код: 4849-5097

Анна Васильевна Олешкевич⁵

dr.boriseyko@gmail.com, orcid.org/0000-0003-8601-2471, SPIN-код: 4849-5097

¹ Международный университет МИТСО (ул. Казинца, д. 21, к. 3, г. Минск, Республика Беларусь, 220099)² 5-я городская клиническая больница (ул. Филатова, д. 9, г. Минск, Республика Беларусь, 220026)³ Минская центральная районная клиническая больница (ул. Фрунзенская, д. 1, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь, 223053)⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Севастополя «Городская больница № 1 имени Н. И. Пирогова» (ул. Адмирала Октябрьского, д. 19, г. Севастополь, Российская Федерация, 299011)⁵ РЗ «Биотехнологии» (г. Рихмонд, США)

Резюме

ВВЕДЕНИЕ. Общая стратегия роста нейроэпителиальных опухолей заключается в каскадности изменений биологического поведения опухолевых клеток и эндотелия сосудов, происходящих во время прогрессирования опухолевого процесса с учетом трансформации.

ЦЕЛЬ. Провести анализ клинического применения противовирусного лечения у пациентов с учетом морфологических механизмов роста глиальных опухолей, контаминированных вирусом простого герпеса (ВПГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Материалом для исследования послужили текущие и архивные биопсии 780 высокозлокачественных глиальных опухолей, контаминированных ВПГ.

Для выявления в опухолях ВПГ проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к антигену ВПГ. Контрольные группы составили опухоли, которые не экспрессировали антитела к ВПГ и в которых не выявлялись внутриядерные включения, характерные для ВПГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для высокозлокачественных глиальных опухолей, к которым относятся глиобластома, анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома, анапластическая олигоастроцитома и анапластическая эпендимома, был характерен этапный рост. Скорость роста определяло 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.

Часть вирусного генома, попавшая в опухолевую и эндотелиальную клетку, изменяла скорость роста популяции клеток-хозяев. Возникающее в ответ на изменение в клеточном геноме хозяина продуктивное воспаление стимулировало процессы пролиферации, изменяя скорость апоптоза. При проведении исследования был предложен метод применения этиопатогенетического противовирусного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Значение генома ВПГ для глиальных опухолей огромно. Он пытается сохранить опухолевую клетку – с одной стороны, однако резко повышает способность эндотелия к делению во время совместной репликации генетического материала, с другой стороны. Результатом доказанного сложного механизма роста глиальных опухолей стал метод этиопатогенетического противовирусного лечения, что позволило продлить безрецидивный период в среднем в 2 раза во всех группах высокозлокачественных глиом.

Ключевые слова: высокозлокачественные глиомы, механизмы роста, противовирусная терапия, безрецидивный период

Для цитирования: Жукова Т. В., Шанько Ю. Г., Белецкий А. В., Ширинский А. А., Олешкевич А. В. Анализ клинического применения противовирусного лечения у пациентов с учетом морфологических механизмов роста глиальных опухолей, контаминированных вирусом простого герпеса // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2024. Т. XVI, № 2. С. 42–49. DOI: 10.56618/2071–2693_2024_16_2_42.

ANALYSIS OF THE CLINICAL USE OF ANTIVIRAL TREATMENT IN PATIENTS TAKING INTO ACCOUNT THE MORPHOLOGICAL MECHANISMS OF GROWTH OF GLIAL TUMORS CONTAMINATED WITH HERPES SIMPLEX VIRUS

Tatyana V. Zhukova¹

✉tatsiana.zhukova2018gmail.com, orcid.org/0000-0003-0263-3453

Yuri G. Shanko²

yuri_shanko@hotmail.com, orcid.org/0000-0001-9604-2675, SPIN-code: 1706-8591

Alexander V. Beletsky³

uz-mcrb@mcrb.by, orcid.org/ 0000-0001-9604-2675, SPIN-code: 1847-6397

Alexander A. Shirinsky⁴

1gbsekret@1gb-sevastopol.ru, orcid.org/ 0000-0003-8601-2471, SPIN-code: 4849-5097

Hanna V. Oleshkevich⁵

dr.boriseyko@gmail.com, orcid.org/ 0000-0003-8601-2471, SPIN-code: 4849-5097

¹ MITSO International University (21 Kazinets street, building 3, Minsk, Republic of Belarus, 220099)

² 5th City Clinical Hospital (9 Filatova street, Minsk, Republic of Belarus, 220026)

³ Minsk Central District Clinical Hospital (9 Frunzenskaya street, Minsk district, Borovlyany village, Republic of Belarus, 223053)

⁴ City Hospital No. 1 named after N. I. Pirogov (19 Admiral Oktyabrsky street, Sevastopol, Russian Federation, 299011)

⁵ R3 Biotechnologies (Richmond, CA, USA)

Abstract

INTRODUCTION. The general strategy for the growth of neuroepithelial tumors is a cascade of changes in the biological behavior of tumor cells and vascular endothelium that occur during the progression of the tumor process, taking into account transformation.

MATERIALS AND METHODS. The study material included current and archival biopsies of 780 highly malignant glial tumors contaminated with herpes simplex virus (HSV).

To detect HSV in tumors, an immunohistochemical (IHC) study was performed with antibodies to the HSV antigen. The control groups consisted of tumors that did not express antibodies to HSV and in which intranuclear inclusions characteristic of HSV were not detected.

RESULTS. High-grade glial tumors, which include glioblastoma, anaplastic astrocytoma, anaplastic oligodendroglioma, anaplastic oligoastrocytoma, and anaplastic ependymoma, showed staged growth. The growth rate was determined by the ratio of growth factors, which include primarily the ratio of apoptotic p53 and anti-apoptotic factor bcl-2, the index of proliferative activity, as well as the number of vessels in the most vascularized (“hot”) spot. Part of the viral genome that entered the tumor and endothelial cells changed the growth rate of the host cell population. The productive inflammation that occurs in response to changes in the host cell genome stimulates proliferation processes, changing the rate of apoptosis. During the study, a method of using etiopathogenetic antiviral treatment was proposed.

CONCLUSION. The significance of the HSV genome for glial tumors is enormous. It tries to preserve the tumor cell, on the one hand, but sharply increases the ability of the endothelium to divide during the joint replication of genetic material, on the other hand. The result of the proven complex mechanism of growth of glial tumors was the method of etiopathogenetic antiviral treatment, which made it possible to extend the relapse-free period by an average of two times for all groups of high-grade gliomas.

Keywords: high-grade gliomas, growth mechanisms, antiviral therapy, relapse-free period

For citation: Zhukova T. V., Shanko Yu. G., Beletsky A. V., Shirinsky A. A., Oleshkevich H. V. Analysis of the clinical use of antiviral treatment in patients taking into account the morphological mechanisms of growth of glial tumors contaminated with herpes simplex virus. Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov. 2024;XVI(2):42–49. DOI: 10.56618/2071–2693_2024_16_2_42.

Введение

Общая стратегия роста нейроэпителиальных опухолей заключается в каскадности изменений биологического поведения опухолевых клеток и эндотелия сосудов, происходящих во время прогрессирования опухолевого процесса с учетом трансформации [1, 2].

Цель исследования – провести анализ клинического применения противовирусного лечения у пациентов с учетом морфологических механизмов роста глиальных опухолей, контаминированных вирусом простого герпеса (ВПГ).

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили текущие и архивные биопсии 780 высокозлокачественных глиальных опухолей, контаминированных вирусом простого герпеса. Диагноз ставился в соответствии с классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы (ЦНС) от 2016 г. (проект, в рамках которого проводилось исследование, закончен в 2017 г.).

Для выявления в опухолях ВПГ проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к антигену ВПГ. Контрольные группы составили опухоли, которые не экспрессировали антитела к ВПГ и в которых не выявлялись внутриядерные включения, характерные для ВПГ. Использовались моноклональные антитела:

Bcl-2 – моноклональные, мышинные, клон E17, разведение 1:50, фирма-производитель – *BioGenex*;

p53 – моноклональные, мышинные, клон DO-7, разведение 1:50, фирма-производитель – *DakoCytomation*;

Ki-67 – моноклональные, мышинные, клон BGX-Ki67, разведение 1:50, фирма-производитель – *BioGenex*;

Anti-Herpes Simplex Virus Type 1 – поликлональные кроличьи, клон B0114, разведение 1:100, фирма-производитель – *DakoCytomation*;

Anti-Herpes Simplex Virus Type 2 – поликлональные кроличьи, клон B0116, разведение 1:100, фирма-производитель – *DakoCytomation*;

Результаты исследования и их обсуждение

Для высокозлокачественных глиальных опухолей, контаминированных вирусом простого герпеса (контрольная группа), к которым относятся глиобластома, анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома, анапластическая олигоастроцитома и анапластическая эпендимома, был характерен этапный рост. Скорость роста определяло 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 нейроэпителиальных опухолей, контаминированных ВПГ, были выше для опухолей, протекающих на фоне обострения хронического воспаления. Показатели роста высокозлокачественных опухолей отображены в табл. 1; 2.

Из данных табл. 1; 2 следует, что глиобластома, протекавшая на фоне хронического воспаления, имела разность медиан экспрессии bcl-2 и p53 в эндотелии сосудов, равную 7,9 %. При обострении хронического воспалительно-

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

Table 1. Average growth rates of high-grade 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 высокозлокачественных глиом, протекающих на фоне обострения хронического воспаления

Table 2. Average growth rates of high-grade 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)	12,8 (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)	12,7 (9,6; 15,5)
Анапластическая эпендимома	23,2 (16,8; 23,4)	15,2 (12,9; 16,2)	13,5 (11,2; 14,7)	12,8 (10,6; 14,1)

го процесса – 8,7 % ($p < 0,01$). Для анапластической астроцитомы разность экспрессии при хроническом воспалении составляла 7,9 %, при его обострении – 8,2 % ($p < 0,05$), для анапластической олигодендроглиомы – 6,9 и 7,1 % ($p < 0,05$), для анапластической олигоастроцитомы – 7,4 и 8,1 % ($p < 0,05$), для анапластической эпендимомы – 7,2 и 7,8 % ($p < 0,05$) 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 анапластической астроцитомы – 0,73 и 0,8 %, для анапластической олигодендроглиомы – 0,7 и 0,8 %, для анапластической олигоастроцитомы – 0,7 и 0,8 %, для анапластической эпендимомы – 0,6 и 0,7 %. Различия в экспрессии апоптозных и антиапоптозных факторов в опухолевых клетках при хроническом воспалении и его обострении были недостоверны во всех группах высокозлокачественных нейроэпителиальных опухолей. При сравнении каждой из групп высокозлокачественных глиальных опухолей с контрольной группой количество экспрессии bcl-2 в эндотелиальных клетках было повышено в среднем в 3 раза ($p < 0,01$ по каждой из групп).

Часть вирусного генома, попавшая в опухолевую и эндотелиальную клетку, изменяла скорость роста популяции клеток-хозяев. Возникающее в ответ на изменение в клеточном геноме хозяина продуктивное воспаление стимулировало процессы пролиферации, изменяя скорость апоптоза. Экспрессия антиапоптозного фактора bcl-2 увеличивалась поочередно в опухолевых и в эндотелиальных клетках в зависимости от фазы роста опухоли, который на-

чинался с увеличения количества сосудов, однако количество антиапоптозного фактора изменялось более значительно в сосудах ($p < 0,01$).

При сравнении экспрессии p53 и bcl-2 в опухолях, протекающих на фоне хронического воспаления и в стадии его обострения, наибольшая разница между этими показателями была отмечена в случае, когда опухоли протекали на фоне обострения хронического воспаления. В контрольной группе опухолей экспрессия p53 и bcl-2 была достоверно не различима. Это проявлялось достоверным уменьшением количества сосудов в «горячей» точке ($p < 0,01$) [2, 3].

Опухоли, экспрессирующие рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor), имеют значительно худший прогноз. Считается, что активация EGFR прямо связана с высокой степенью злокачественности опухоли, с анеупloidией и пролиферативным индексом. Активация гена-рецептора эпидермального фактора роста ускоряет деление и продвижение эпителиальных клеток.

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 ($p < 0,01$).

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. Очевиден факт первоначального роста опухолевых сосудов, которые обгоняли рост самой опухоли [3].

При изучении историй болезни пациентов с глиомами было установлено, что в случаях, когда опухоль протекала на фоне обострения хронического воспаления, рецидив наступал в 2 раза быстрее. У пациентов с глиобластомами он выявлялся от 3 до 6 месяцев, в то время как на фоне хронизации процесса эти опухоли рецидивировали в интервале 9–12 месяцев. Для пациентов с анапластическими астроцитомами и анапластическими олигодендроглиомами этот период составлял 6–9 и 12–18 месяцев соответственно.

Таким образом, для определения тактики лечения пациента и прогнозирования продолженного роста глиальных опухолей при помощи моноклональных антител к CD34 определялось количество сосудов в одном (наиболее васкуляризованном) поле зрения. Это являлось прогностическим признаком для скорости рецидивирования, так как увеличение количества вновь образованных сосудов в опухоли являлось неблагоприятным и указывало на скорое возникновение рецидива (продолженного роста) в случае глиальных опухолей. Для анапластической астроцитомы оно составило 25 и более, для анапластической олигодендроглиомы – 26 и более, для глиобластомы – 37 и более [3, 4].

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. Экспрессия же bcl-2 изменялась в обратной пропорции.

Было 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 дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Доказано, что этому способствует часть генома ВПГ, попавшая в опухолевую клетку. В глиальных опухолях в устойчиво трансформированных вирусом клетках устанавливалось равновесие, когда вирус не убивал

клетку, а клетка сохраняла часть вирусного гена при размножении. Это достигается в результате интеграции онкогенных вирусных генов в клеточный геном или перехода вируса в персистирующее состояние при латентной инфекции, когда часть генома сохраняется в клетке в форме автономно реплицирующихся эписом. Можно предположить, что 7–8 % глиальных опухолей имели часть генома вируса именно в виде эписом. В таком случае вирусные частицы не определялись в эндотелиальных и опухолевых клетках при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также при помощи иммуногистохимического исследования к антигену ВПГ. В этом случае ни в опухолевой ткани, ни в эндотелии сосудов мы не обнаруживали воспалительного инфильтрата, состоящего из Т-лимфоцитов. Если в таком состоянии вирусный онкоген мог стабильно реплицироваться, вирусный онкопротеин подталкивал клетку к вступлению в фазу S и способствовал ее иммортализации, что морфологически проявлялось повышением экспрессии bcl-2 в опухолевых и эндотелиальных клетках [3–6].

При проведении исследования был предложен метод применения этиопатогенетического противовирусного лечения пациентов с глиальными опухолями в раннем послеоперационном периоде. Метод был основан на обнаружении наличия контаминации нейроэпителиальных опухолей ВПГ и применении противовирусного лечения с целью увеличения безрецидивного периода. Известен способ лечения глиобластомы в послеоперационном периоде с использованием стандартной химиотерапии. Недостаток способа заключается в низкой эффективности. Продолжительность жизни больных, согласно приказу № 80 «Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями» от 9 февраля 2019 г., не превышает 1,5 года, а безрецидивный период не превышает полугода. Проводимые в настоящее время в Республике Беларусь и в России исследования позволили уточнить, что основная роль в опухолевом росте нейроэпителиальных опухолей принадлежит вирусу простого герпеса I и II типов. Стало известно, что этиопатогенез злокачественных новообразований, в частности, глиобластом, связан с интеграци-

ей низкокопийных ДНК вируса герпеса в хромосомы малигнизующихся клеток [6].

Задачей исследования являлось повышение эффективности лечения глиобластом в послеоперационном периоде.

Поставленная задача была достигнута одновременным использованием для лечения Ацикловира или его производных и Метронидозола. Метронидозол относится к группе имидазольных соединений с широким спектром антимикробной активности. Механизм его действия связан с интеркаляцией ДНК.

Суть способа послеоперационного лечения глиобластомы заключается в том, что в течение 10–12 дней вводят Ацикловир внутривенно в количестве 10–15 мг/кг массы тела в день и Метронидозол внутривенно в количестве 500 мг 2 раза в день, при необходимости курс лечения повторяют.

Использование способа повышает эффективность лечения глиобластом в послеоперационном периоде, удлиняет безрецидивный период, увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Методика применения способа: после проведения операции по поводу удаления глиобластомы проводили биопсию удаленной опухоли пациента. При проведении патологоанатомического исследования готовились препараты: из парафиновых блоков получали срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления в опухолях вируса простого герпеса проводили иммуногистохимическое исследование с выявлением антигена ВПГ I и ВПГ II.

При постановке диагноза контаминации опухоли ВПГ проводили лечение Метронидозолом в комбинации с Ацикловиром по выше-

описанной схеме в течение 10–12 дней под контролем биохимических анализов, курс лечения повторяли по результатам контроля ПЦР и контроля с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Противовирусное лечение проводилось 24 пациентам с глиобластомами, прооперированным в нейрохирургическом отделении № 1 Республиканского научного центра неврологии и нейрохирургии (г. Минск, Республика Беларусь). В исследовании принимали участие 24 человека (12 женщин, 12 мужчин). Контрольную группу составили также 24 человека (12 женщин, 12 мужчин). Средний возраст в исследовательской группе составил 42,3 (28,6; 51,2) года, в контрольной – 45,2 (28,9; 54,5) года. Во всех случаях исследовательской и контрольной групп опухоль удалялась субтотально. Пациенты исследовательской группы получали лечение Ацикловиром в комбинации с Метронидозолом по ранее описанной схеме. Проведенный анализ клинических наблюдений показал, что длительность безрецидивного периода увеличилась на 64,6 % (табл. 3).

При проведении клинической апробации метода на базе 5-й городской клинической больницы (г. Минск, Республика Беларусь), которую проходили 15 пациентов с глиобластомами, безрецидивный период составил 19 месяцев, что на 37 % выше среднестатистических мировых данных, составляющих 12,5 месяца (медиана выживаемости в базе данных RTOG составила 12,5 месяца, при историческом контроле, $p=0,14$), что дало возможность предположить возможность улучшения результатов лечения у этой категории пациентов. Общая выживаемость до 1 года в группе пациентов, получавших противовирусное лечение в комбинации с Метронидозолом в раннем послеопе-

Таблица 3. Анализ клинических наблюдений пациентов с глиальными опухолями, проходившими лечение Ацикловиром в комбинации с Метронидозолом

Table 3. Analysis of clinical observations of patients with glial tumors treated with Acyclovir in combination with Metronidazole

Опухоль	Пол	Возраст, лет	Локализация	Радикальность операции	Ацикловир + Метронидозол	Безрецидивная выживаемость, месяцы
Глиобластома	12 – ж.; 12 – м.	42,3 (28,6; 51,2)	Височнотеменная	Субтотальное удаление	+	17,2 (11,2; 26,3)
Контроль	12 – ж.; 12 – м.	45,2 (28,9; 54,5)	Височнотеменная	Субтотальное удаление	–	6,1 (3,2; 6,5)

рационном периоде, составила 95,8 %, в контрольной группе – 43,5 %. Полученные результаты комплексного лечения пациентов с глиобластомами показали достоверное улучшение однолетней выживаемости в этой группе [6–8].

Пребывание в реанимационно-анестезиологическом отделении у пациентов исследовательской группы составила 18,6 ч, в контрольной группе – 28 ч. Экономический эффект для одного пациента составляет 700 рублей (средняя стоимость пребывания на койке отделения реанимации для нейрохирургического стационара составляет 2000 белорусских рублей).

Заключение

Значение генома ВПГ для глиальных опухолей огромно. Он пытается сохранить опухолевую клетку – с одной стороны, однако резко повышает способность эндотелия к делению во время совместной репликации генетического материала, с другой стороны. Результатом доказанного сложного механизма роста глиальных опухолей стал метод этиопатогенного противовирусного лечения, что позволило продлить безрецидивный период в среднем в 2 раза во всех группах высокозлокачественных глиом.

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. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study. The study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013).

Литература / References

1. Забродская Ю. М., Гайкова О. Н., Ган О. В. и др. Патоморфологическое исследование и анализ водно-электролитного состава белого вещества перифокальной зоны злокачественных опухолей головного мозга // Вестн. ВолгГМУ. 2011. Т. 3, № 39. С. 4–45. [Zabrodska Yu. M., Gaykova O. N., Gan O. V., Trofimova A. V., Gadzhiyev K. V. Patomorfology and water electrolytic content in peritumoral brain white matter of malignant neuroectodermal tumors. Vestnik VolgGМУ. 2011;3(39):42–45 (In Russ.).]
2. Жукова Т. В., Смеянович А. Ф., Недзьведь М. К. и др. Клинические и морфологические особенности роста высокозлокачественных нейроэпителиальных опухолей, контаминированных вирусом простого герпеса // Известия Национальной академии наук Беларуси. Сер. мед. наук. 2013. № 4. С. 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.). Doi: 10.56618/2071–2693_2013_15_1_16. EDN: NSPSRE.]
3. Морфологические особенности острых и хронических герпетических энцефалитов / М. К. Недзьведь, М. Е. Хмара, И. И. Протас, А. С. Гузов // Материалы I конгр. морфологов Беларуси. Минск, 1996. С. 65–66. [Nedz'ved' M. K., Khmara M. Ye., Protas I. I., Guзов A. S. Morfologicheskiye osobennosti ostrykh i khronicheskikh gerpeticheskikh entsefalitov. Materialy I kongressa morfologov Belarusi. Minsk; 1996, pp. 65–66.]
4. Preiser W., Weber B., Klos G. Unusual course of herpes simplex virus encephalitis after acyclovir therapy. Infection. 1996;(24):384–389. Doi: 10.1007/BF01716086.
5. Xinpeng 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. Doi: 10.1016/s1525-0016(03)00092-3.
6. Arto I., Vapalahti M., Tyyne K., Hurskainen H. AdvHSVtk Gene Therapy with Intravenous Ganciclovir. Improves Survival in Human Malignant Glioma. Molecular therapy. 2004;(5):181–191. Doi: 10.1016/j.ymthe.2004.08.002.
7. Патент 18833 Респ. Беларусь, МПК G01N 33/48. Способ прогнозирования возникновения рецидива глиобластомы через 3–6 месяцев / А. В. Белецкий, Т. В. Жукова, С. Н. Мартынюк, А. Л. Танин, Ю. Г. Шанько, А. Ф. Смеянович, А. А. Ширинский, С. Д. Безубик; заявитель ГУ «РНПЦ травматологии и ортопедии». № A20111677; заявл. 07.12.2011; опубл. 30.12.2014 // Афіцыйны бюл. / Нац. Центр інтэлектуал. Уласнасці. 2014. № 6. С. 118. URL: <http://med.by/methods> (дата обращения: 12.02.2023). [Patent 18833 Resp. Belarus, МПКG01N33/48. Sposob prognozirovaniya vozniknoveniia recidiva glioblastomy cherez 3–6 mesiacev / A. V. Belecky, T. V. Zhukova, S. N. Martinuk, A. L. Tanin, Y. G. Shanko, A. F. Smeianovich, A. A. Shirinskiy, S. D. Bezubik; zaiavitel. GU «RNPC travmatologii i ortopedii». No. A20111677; opubl. 30.12.2014. Aficini bul.; Nac. Ctntr Intelctual. Ulasnacti. 2014;(6), pp. 118. Available from: <http://med.by/methods> [Accessed 12 February 2023].]
8. Метод лечения нейроэпителиальных опухолей, контаминированных вирусом простого герпеса, противовирусными лекарственными средствами в комбинации с метронидозолом в раннем послеоперационном периоде: инструкции по применению № 134-1013: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь; сост. Т. В. Жукова, А. В. Белецкий, С. Н. Мартынюк, А. Ф. Смеянович, А. Л. Танин, С. Д. Безубик, А. А. Ширинский // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний / М-во здравоохранения Республики Беларусь. Дополн. изд. Электрон. дан. Минск: ГУ РНМБ, 2013. 1 эл. опт. диск. URL: <http://med.by/methods> (дата обращения: 02.02.2024). [Metod lechenia neyroaepitalnyh opuholey, kontaminirovannuh virusom prostogo gerpesa, protivovirusnymi lekarstvennymi credstvami v combinacii s metronidazolom v rannem posleoperacionnom periode: instruccya po primeneniiu]

No. 134-1013; ytv. M-vom zdravooohranenia Respubliki Belarus; coct. T. V. Zhukova, A. V. Belecky, S. N. Martinuk, A. F. Smeianovich, S. D. Bezubik, A. A. Shirinskiy.

Sovremennye metody lechenia, i profilaktiki zabolevaniy. Available from: <http://med.by/methods> [Accessed 02 February 2024].

Сведения об авторах

Татьяна Владимировна Жукова – доктор медицинских наук, доцент, профессор Международного университета «МИТСО» (г. Минск, Республика Беларусь);

Юрий Георгиевич Шанько – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии науки Беларуси, 5-я городская клиническая больница (г. Минск, Республика Беларусь);

Александр Валентинович Белецкий – доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии на-

уки Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, Минская центральная районная клиническая больница (г. Минск, Республика Беларусь);

Александр Александрович Ширинский – врач-нейрохирург высшей категории Городской больницы № 1 им. Н. И. Пирогова (г. Севастополь, Россия);

Анна Васильевна Олешкевич – врач-нейрохирург РЗ «Биотехнологии» (г. Рихмонд, США).

Information about the authors

Tatyana V. Zhukova – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, MITSO International University (Minsk, Republic of Belarus);

Yuri G. Shanko – Dr. of Sci. (Med.), Full Professor, Corresponding Member of the National Academy of Science of Belarus, 5th City Clinical Hospital (Minsk, Republic of Belarus);

Alexander V. Beletsky – Dr. of Sci. (Med.), Full Professor, Academician of the National Academy of Science of

Belarus, Honored Scientist of the Republic of Belarus, laureate of the State Prize of the Republic of Belarus, Minsk Central District Clinical Hospital Minsk, Republic of Belarus);

Alexander A. Shirinsky – Neurosurgeon of the Highest Category, City Hospital No. 1 named after N. I. Pirogov (Sevastopol, Russia);

Hanna V. Oleshkevich – Neurosurgeon, P3 “Biotechnology” (Richmond, USA).

Принята к публикации 06.05.2024

Accepted 06.05.2024