



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.043>
УДК 576.31:616.155-006:616.523



Жукова Т.В.¹✉, Шанько Ю.Г.², Белецкий А.В.³, Иванова Н.Е.⁴, Забродская Ю.М.⁴,
Ситовская Д.А.⁴, Зрелов А.А.⁴, Ширинский А.А.⁵

¹Международный университет «МИТСО», Минск

²Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск

³Минская центральная районная клиническая больница, Минск

⁴Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
имени профессора А.Л. Поленова – Национальный медицинский исследовательский
центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

⁵Городская больница № 1 имени Н.И. Пирогова, Севастополь

Патоморфологическая оценка перитуморозной зоны высокозлокачественных глиом как критерий минимизации объема оперативного вмешательства

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Жукова Т.В. – концепция морфологического исследования; Шанько Ю.Г. – концепция нейрохирургического исследования; Белецкий А.В. – дизайн исследования; Иванова Н.Е. – дизайн исследования; Забродская Ю.М. – концепция морфологического исследования; Ситовская Д.А. – концепция иммуногистохимического исследования; Зрелов А.А. – концепция нейрохирургического исследования; Ширинский А.А. – обзор литературы (общий).

Подана: 08.02.2022

Принята: 21.03.2022

Контакты: down-house@tut.by

Резюме

Введение. Доказанный факт первичности роста сосудов при продолженном росте глиом является важным при определении объема планирования оперативного вмешательства. Это позволит убрать не только опухоль, но и пролиферирующие близлежащие опухолевые сосуды, что значительно повысит радикальность оперативного вмешательства.

Цель. Изучение перитуморозной зоны в связи с определением минимального объема оперативного вмешательства для максимального сохранения функционирования организма пациента после оперативного лечения с учетом радикальности удаления опухоли.

Материалы и методы. Архивные биопсии 748 глиобластом, 103 анапластических астроцитом, 25 анапластических олигодендроглиом, 14 анапластических эпендимом, контаминированных вирусом простого герпеса (ВПГ), у пациентов от 18 до 80 лет, оперированных в Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии (Минск). Для выявления в опухолях вируса простого герпеса проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к антигену ВПГ I и II типа. Для подсчета количества сосудов (как важного фактора опухолевой прогрессии) использовали моноклональные антитела к CD34. Для идентификации воспалительной инфильтрации проводили ИГХ-исследование с набором моноклональных антител CD45 (общий лейкоцитарный фактор), CD8 (Т-лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты), а также Plasmasel. Для изучения апоптоза применялось ИГХ-исследование с p53 и bcl-2.

Были также использованы уникальные данные, полученные сотрудниками Российского научно-исследовательского института им. проф. А.Л. Поленова при комплексном исследовании 6 умерших с глиобластомой в возрасте от 18 до 63 лет с использованием посмертной МРТ.

Результаты. Рост опухоли сопровождался появлением большого количества сосудов и круглоклеточных инфильтратов не только в опухолевой ткани, но и в перитуморозной зоне, что может стать диагностическим критерием для определения объема оперативного вмешательства при удалении высокозлокачественных глиом. Часть вирусного генома, попавшая в опухолевую и эндотелиальную клетку, изменяет скорость роста популяции клеток-хозяев, однако количество антиапоптозного фактора изменяется более значительно в эндотелии сосудов ($p < 0,01$) при наличии признаков обострения хронического воспаления. Одновременно независимые исследования, проведенные при МРТ опухолей во время аутопсии, показали, что вокруг опухолей различной гистоструктуры как прижизненно, так и посмертно определяется зона гиперинтенсивного МР-сигнала на T2 ВИ и ИП FLAIR, с нечеткими контурами. Прицельное микроскопическое исследование выявило в этих зонах структурные изменения вещества мозга с гистологическими признаками воспаления.

Заключение. Проведенный анализ вышеизложенного убедительно доказывает, что при планировании оперативного вмешательства по поводу удаления высокозлокачественных глиом, наряду с применением МРТ с контрастированием, использование стереотаксической биопсии значительно облегчит применение возможностей 3D-прототипирования в нейрохирургии. Использование «cito»-диагностики во время оперативного вмешательства по поводу удаления высокозлокачественной глиальной опухоли наряду с применением методов фотофлуоресценции улучшит показатель радикальности операции за счет диагностики процессов в перитуморозной зоне.

Ключевые слова: высокозлокачественные глиомы, перитуморозная зона, «cito»-диагностика, пролиферирующие сосуды, радикальность удаления



Zhukova T.¹, Shan'ko Yu.², Beletskiy A.³, Ivanova N.⁴, Zabrodsкая Yu.⁴, Sitovskaya D.⁴, Zrellov A.⁴, Shirinskiy A.⁵

¹ MITSO International University, Minsk

² Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk

³ Minsk Central District Clinical Hospital, Minsk

⁴ Polenov Neurosurgical Institute – Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg

⁵ City Hospital No.1 named after N.I. Pirogov, Sevastopol

Pathological Evaluation of the Peritumorous Zone of High-Grade Gliomas as a Criterion for Minimizing the Volume of Surgical Intervention

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Zhukova T. – the concept of morphological research; Shanko Yu. – the concept of neurosurgical research; Beletsky A. – study design; Ivanova N. – study design; Zabrodsкая Ju. – the concept of morphological research; Sitovskaya D. – the concept of immunohistochemical research; Zrellov A. – the concept of neurosurgical research; Shirinsky A. – literature review (general).

Submitted: 08.02.2022

Accepted: 21.03.2022

Contacts: down-house@tut.by

Abstract

Introduction. The proven fact of the primacy of vessel growth, followed by tumor cells, is important in determining the scope of planning surgery for the removal of gliomas. This will remove not only the tumor, but also proliferating tumor vessels, which will significantly increase the radicalness of the surgical intervention.

Purpose. The study of the peritumoral zone in connection with the determination of the minimum amount of surgical intervention to maximize the functioning of the patient's body after surgical treatment, taking into account the radical removal of the tumor.

Materials and methods. Archived biopsies of 890 high-grade glial tumors contaminated with the herpes simplex virus (HSV) in patients from 18 to 80 years old, operated on at the Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk). To detect the herpes simplex virus (HSV) in tumors, an immunohistochemical (IHC) study was performed with antibodies to the HSV type I and II antigen. Antibodies to Ki-67 were used to determine proliferative activity. Monoclonal antibodies to CD34 were used to count the number of vessels (as an important factor in tumor progression). To identify inflammatory infiltration, an IHC study was performed with a set of monoclonal antibodies CD45 (total leukocyte factor), CD8 (T-lymphocytes), CD20 (B-lymphocytes), and Plasmosel. To study apoptosis, IHC study with p53 and bcl-2 was used. We also used unique data obtained from 6 deceased with glioblastoma aged 18 to 63 years by employees of the Russian Research Institute. prof. A.L. Polenov, a unique comprehensive study of GM macropreparations using postmortem MRI was carried out.

Results. Tumor growth was accompanied by the appearance of a large number of vessels and round cell infiltrates not only in the tumor tissue, but also in the peritumoral zone, which can become a diagnostic criterion for determining the extent of surgical

intervention when removing high-grade gliomas. Part of the viral genome that has entered the tumor and endothelial cells changes the growth rate of the host cell population, however, the amount of the anti-apoptotic factor changes more significantly in the vascular endothelium ($p < 0.01$) in the presence of signs of exacerbation of chronic inflammation. At the same time, independent studies conducted with MRI of tumors during autopsy showed that around tumors of various histostuctures, both in vivo and postmortem, there is a zone of hyperintense MR signal on T2 WI and FLAIR IP, with fuzzy contours. Targeted microscopic examination revealed structural changes in the substance of the brain in these areas, with histological signs of inflammation.

Conclusion. The above analysis convincingly proves that when planning surgery for the removal of high-grade gliomas, along with the use of contrast-enhanced MRI, the use of stereotaxic biopsy will greatly facilitate the use of 3D prototyping in neurosurgery. The use of "cito" diagnostics during surgery for the removal of a high-grade glial tumor using photofluorescence methods will improve the radicalness of the operation by diagnosing processes in the peritumoral zone.

Keywords: high-grade gliomas, peritumoral zone, "cito" diagnostics, proliferating vessels, radical removal

■ ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли требуют для роста интенсивного кровоснабжения и достигают заметных размеров после развития в них кровеносных сосудов.

По морфологическим изменениям ангиогенез делят на две основные фазы – фазу активации и фазу становления. В фазе активации происходит инициирование роста кровеносных капилляров в ответ на ангиогенный стимул, поступающий из внешней среды. Фаза активации складывается из ряда последовательных этапов:

- 1) стимуляции факторами роста ангиогенной активности эндотелиальных клеток, выстилающих кровеносный сосуд;
- 2) дестабилизации предсуществующего сосуда в результате реакции адвентициальных клеток и перицитов;
- 3) локальной деградаци базальной мембраны предсуществующего кровеносного сосуда и близлежащего внеклеточного матрикса в результате секреции активированными эндотелиальными клетками протеолитических ферментов;
- 4) миграции эндотелиальных клеток в интерстициальное пространство, сопровождающейся их пролиферацией [1].

Фаза становления заключается в структурной организации мигрирующих эндотелиальных клеток в капиллярноподобные структуры с формированием зрелых капилляров. Установлено, что вирус простого герпеса активизирует пролиферацию эндотелиальных клеток в стенке кровеносных сосудов, вследствие чего соотношение между толщиной стенки сосуда и его просвета изменяется в пользу толщины стенки сосуда, что является отправной точкой для почкования, т. е. одного из механизмов ангиогенеза. Так как клетки ЦНС содержат ДНК ВПГ в геноме, то вирусная мРНК в период латентной инфекции стимулирует процессы пролиферации, ассоциируясь с внутриядерными герпетическими включениями в клетках ЦНС [2].



Отмечено, что вокруг глиальных опухолей наблюдаются явления перитуморозной ангиопатии, характеризующиеся структурными изменениями сосудов в перифокальной зоне опухоли, проявляющиеся в виде гипертрофии и перикалибровки сосудов. Таким образом, учет состояния перитуморозной зоны при проведении оперативного вмешательства может заметно улучшить его результат и значительно продлить жизнь пациентов.

Перитуморозная зона при глиобластомах состоит из трех слоев: слоя инвазии, демаркационного слоя, для которого характерны: отек, деструктивные изменения астроцитов, явления их клазматодендролита, появление отечных форм олигодендроцитов, наличие зернистых шаров, лимфоцитарная инфильтрация, а также слоя пролиферации клеток микро- и макроглии, среди которых заметна пролиферация палочкоядерных форм. Все эти изменения являются серьезным фактором для прогноза наступления рецидива глиальных опухолей различной степени злокачественности [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение перитуморозной зоны в связи с определением минимального объема оперативного вмешательства для максимального сохранения функционирования организма пациента после оперативного лечения с учетом радикальности удаления опухоли.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучен архивный материал 748 биопсий глиобластом, 103 анапластических астроцитом, 25 анапластических олигодендроглиом, 14 анапластических эпендимом у пациентов от 18 до 80 лет, оперированных в Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии (Минск).

Для выявления в опухолях ВПГ как фактора, усиливающего пролиферацию опухолевых и эндотелиальных клеток, проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к антигену ВПГ.

Контрольную группу составили опухоли, которые не экспрессировали антитела к ВПГ и в которых не выявлялись внутриядерные включения, характерные для ВПГ (58 опухолей).

Для проведения морфологического исследования кусочки опухоли фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине и заключали в парафин. Толщина гистологических срезов составила 4 мкм. Все препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Для выявления в опухолях ВПГ проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к антигену ВПГ I и II типа.

Для подсчета количества сосудов (как важного фактора опухолевой прогрессии) использовали моноклональные антитела к CD34, являющиеся иммуногистохимическим маркером эндотелиальных клеток. Экспрессию CD34 определяли по количеству четко окрашенных в коричневый цвет стенок сосудов, а также отдельно расположенных иммунореактивных эндотелиальных клеток коричневого цвета. Микрососуды, которые маркировались CD34, подсчитывали в наиболее васкуляризированных участках, так называемой горячей точке, при большом увеличении микроскопа (×40). Каждую иммунореактивную эндотелиальную клетку считали исчисляемым сосудом. Для идентификации воспалительной инфильтрации проводили

ИГХ-исследование с набором моноклональных антител CD45 (общий лейкоцитарный фактор), CD8 (Т-лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты), а также Plasmasel. Для изучения апоптоза применялось ИГХ-исследование с p53 и bcl-2, являющимися факторами ускорения либо замедления апоптоза.

CD45 – моноклональные мышиные, клон LJ27.9, разведение 1:200, фирма-производитель BioGenex.

CD8 – моноклональные мышиные, клон T8, разведение 1:150, фирма-производитель BioGenex.

CD34 – моноклональные мышиные, клон QBEND, разведение 1:100, фирма-производитель BioGenex.

Bcl-2 – моноклональные мышиные, клон E17, разведение 1:50, фирма-производитель BioGenex.

P53 – моноклональные мышиные, клон DO-7, разведение 1:50, фирма-производитель DakoCytomation.

Anti-Herpes Simplex Virus Type 1 – поликлональные кроличьи, клон B 0114, разведение 1:100, фирма-производитель DakoCytomation.

Anti-Herpes Simplex Virus Type 2 – поликлональные кроличьи, клон B 0116, разведение 1:100, фирма-производитель DakoCytomation.

Для проведения ИГХ-анализа использовали срезы с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для «демаскировки» антигенов срезы прогревали на водяной бане в предварительно нагретом до 95–99 °С буфере в течение 30 мин. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 15–20 мин. и переносили в фосфатный буфер на 5 мин. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 10 мин. в темноте с 3%-ной перекисью водорода, приготовленной на дистиллированной воде, а затем промывали 5 мин. в фосфатном буфере. Для блокировки неспецифического связывания антител срезы инкубировали 15 мин. с 1%-ным раствором бычьего сыvorоточного альбумина. Инкубацию с первичными антителами проводили при 40 °С в течение 16 ч. После первичных антител стекла промывали 2 раза по 5 мин. в фосфатном буфере. Инкубация с проявочной тест-системой проходила при комнатной температуре в течение 20 мин., затем срезы промывали 2 раза по 5 мин. Для визуализации ИГХ-реакции использовали DAB+ систему DAKO. Реакцию проводили в темноте в течение 5–10 мин. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали под покровные стекла.

Результаты окрашивания оценивали с применением светового микроскопа Leica (Германия) при 100-, 200- и 400-кратном увеличении. Для всех маркеров определяли локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Количество положительных клеток оценивали в зонах, содержащих их максимальное количество. Подсчет клеток производился на 10 полей зрения. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10.

У 6 умерших с глиобластомой в возрасте от 18 до 63 лет сотрудниками Российского научно-исследовательского института им. проф. АЛ. Поленова проведено уникальное комплексное исследование макропрепаратов ГМ с использованием посмертной МРТ. Аутопсию производили позднее 24 ч. после смерти. ГМ фиксировали в растворе нейтрального формалина нарастающей концентрации от 5% до 10%



в течение месяца. Предварительно в сосуды мозга и в желудочковую систему через отверстие Мажанди вводили 5%-ный раствор нейтрального формалина. Через месяц проводили МРТ фиксированного ГМ.

Исследование осуществляли на МР-томографе Signa Infinity фирмы General Electric (1,5 Тесла) с использованием головной катушки. Первым этапом получали ориентировочные изображения (программа Localise), затем – серию изображений с толщиной среза 2 мм в аксиальной плоскости (в режимах axT2 FSE 2 mm, axIR 1200 2 mm, axT1SE 2 mm). Ориентация срезов осуществлялась относительно линии, соединяющей переднюю и заднюю спайки ГМ. Остальные срезы располагались параллельно данной линии. Затем изготавливались анатомические горизонтальные срезы толщиной 5 мм параллельно межкомиссуральной плоскости.

Во всех случаях вокруг новообразований регистрировалась зона гиперинтенсивного сигнала на T2 ВИ. На макропрепарате ПЗ была представлена неизмененным белым веществом мозга или отмечались небольшая дряблость и побледнение ткани. После сопоставления МР-срезов с идентичными анатомическими срезами производился прицельный забор образцов на разном расстоянии от опухоли в количестве от 3 до 7 в зависимости от распространенности изменений в ПЗ, соответствующих зоне гиперинтенсивного МР-сигнала.

Проводка производилась по стандартной методике с заливкой в парафин. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином, по методам Шпильмейера и Ниссля. При гистологической оценке ПЗ были исключены образцы с признаками опухолевой инвазии. Производился подсчет клеток на единицу площади в 10 полях зрения на увеличениях 100 и 200 в зоне, соответствующей измененному МР-сигналу, и в фоновом веществе. При количественной оценке использовалась программа обеспечения анализа изображений ImageScope, Color версия Lite S, M. Подсчет клеток производился на 10 полей зрения. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Глиомы контаминированы ВПГ на 93%, что подтверждается экспрессией антител к ВПГ. Проявлением воспаления, вызванного ВПГ в опухолевой ткани и в стенке сосудов, являлись преимущественно пери- и интраваскулярная лимфоцитарная инфильтрация в 57,08% с наличием нейтрофильных лейкоцитов, а также наличие в эндотелии сосудов и в опухолевых клетках внутриядерных герпетических включений I и II типа (рис. 1, 2).

Внутриядерные герпетические включения определялись не только в опухолевой, но и в прилежащей к ним нервной ткани. В сосудах опухоли отмечалась выраженная круглоклеточная инфильтрация, что свидетельствовало о наличии в глиомах хронического воспалительного процесса.

Рост опухолевой ткани сопровождался появлением большого количества сосудов и круглоклеточных инфильтратов. Подобные инфильтраты с примесью большого количества нейтрофилов отмечены не только в опухолевой ткани, но и в перитуморозной зоне, что может быть диагностическим критерием для определения объема оперативного вмешательства при удалении высокозлокачественных глиом.

При исследовании высокозлокачественных глиом, контаминированных вирусом простого герпеса, были выделены следующие виды образования сосудов: в виде

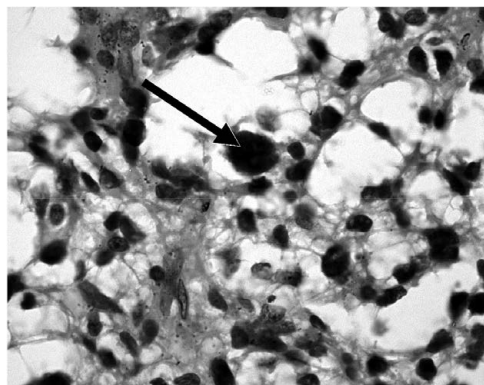


Рис. 1. Женщина, 58 лет. Глиобластома. Внутрядерное герпетическое включение I типа в опухолевых клетках, окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$
Fig. 1. Woman 58 years old. Glioblastoma. Type I intranuclear herpetic inclusion in tumor cells, stained with hematoxylin and eosin, $\times 1000$

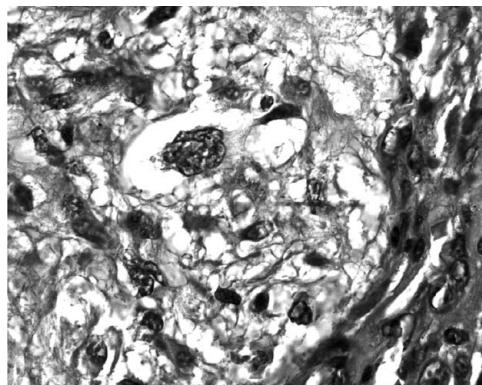


Рис. 2. Женщина, 58 лет. Глиобластома. Внутрядерное герпетическое включение II типа в опухолевых клетках, окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$
Fig. 2. Woman 58 years old. Glioblastoma. Type II intranuclear herpetic inclusion in tumor cells, stained with hematoxylin and eosin, $\times 1000$

единичных сосудов, в виде крупных эндотелиальных почек, сосудистого пролиферата в виде гирлянды, подушкообразной пролиферации, комплексов кровеносных сосудов, симулирующих ангиовенозную мальформацию (рис. 3–6).

Результат корреляционного анализа показал, что имеется положительная корреляционная взаимосвязь между количеством включений I типа и количеством сосудов в пересчете на пять полей зрения ($R=0,902311$). Внутрядерные герпетические

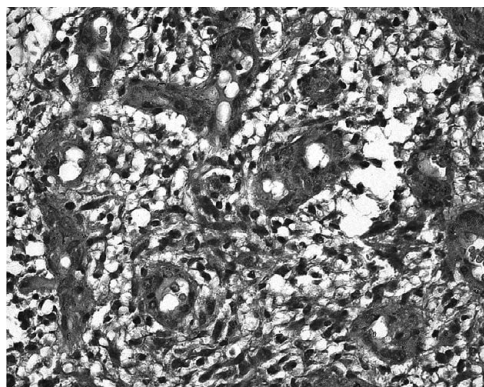


Рис. 3. Мужчина, 47 лет. Глиобластома. Проплиферация эндотелия с образованием сосудистых почек. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$
Fig. 3. Man, 47 years old. Glioblastoma. Proliferation of the endothelium with the formation of vascular buds. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$

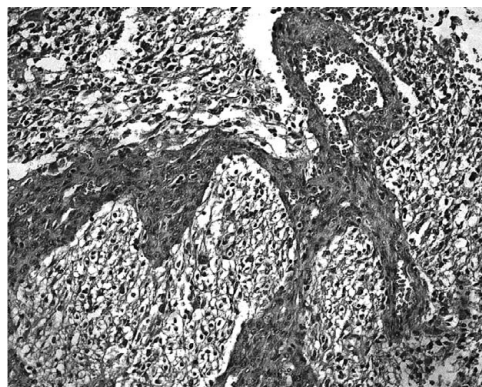


Рис. 4. Мужчина, 52 года. Глиобластома. Сосудистый пролиферат в виде гирлянды. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$
Fig. 4. Man, 52 years old. Glioblastoma. Vascular proliferate in the form of a garland. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$

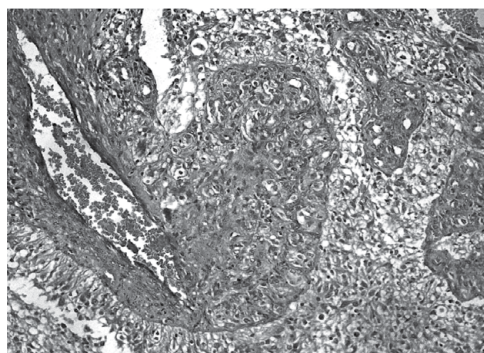


Рис. 5. Женщина, 62 года. Глиобластома. Подушкообразная пролиферация клеток кровеносного сосуда. Окраска гематоксилином и эозином, ×400
Fig. 5. Woman 62 years old. Glioblastoma. Cushion-shaped proliferation of blood vessel cells. Staining with hematoxylin and eosin, ×400

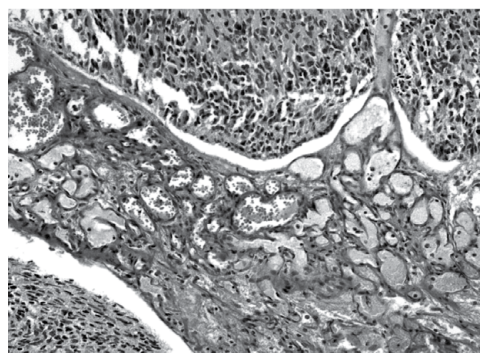


Рис. 6. Мужчина, 29 лет. Глиобластома. Комплекс кровеносных сосудов, симулирующий ангиовенозную мальформацию. Окраска гематоксилином и эозином, ×400
Fig. 6. Man, 29 years old. Glioblastoma. A complex of blood vessels simulating an angiovenous malformation. Staining with hematoxylin and eosin, ×400

включения I типа являются маркерами обострения хронического герпетического воспаления, на фоне которого протекают глиобластомы. Подробный анализ ростовых факторов эндотелия сосудов и опухолевых клеток приведен в табл. 1, 2.

Из табл. 1 и 2 следует, что различия в экспрессии апоптозных и антиапоптозных факторов в опухолевых клетках при хроническом воспалении и его обострении недостоверны по всем группам высокозлокачественных нейроэпителиальных опухолей. При сравнении этих же показателей в эндотелиальных клетках сосудов выявлено, что они повышены в среднем в 3 раза ($p < 0,01$) по каждой из групп [4].

Таблица 1

Факторы роста высокозлокачественных глиальных опухолей, протекающих на фоне хронического воспаления

Table 1

Growth of high malignant glial tumors chronic inflammation

Опухоль	Vcl-2 (сосуд), %	P53 (сосуд), %	Vcl-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

Факторы роста высокозлокачественных глиальных опухолей при обострении хронического воспаления

Table 2

Growth of high malignant glial tumors during 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 эпендимомы	23,2 (16,8; 23,4)	15,2 (12,9; 16,2)	13,5 (11,2; 14,7)	12,8 (10,6; 14,1)

Одновременно независимые исследования, проведенные при МРТ опухолей во время аутопсии, показали, что вокруг опухолей различной гистоструктуры как прижизненно, так и посмертно определяется зона гиперинтенсивного МР-сигнала на T2 ВИ и ИП FLAIR с нечеткими контурами.

Прицельное микроскопическое исследование выявило в этих зонах структурные изменения вещества мозга с гистологическими признаками воспаления.

Изменения в белом веществе, обнаруживаемые в перитуморозной зоне, соответствующей гиперинтенсивному МР-сигналу в режиме T2 ВИ, были выражены в проявлении альтерации в виде дистрофических изменений и некроза клеток, демиелинизации и повреждения нервных волокон. Морфологически отек проявлялся редификацией (разряжением) белого вещества с развитием спонгиозных структур и формированием микрокист. Были также обнаружены гиперплазия и реактивные изменения глиальных элементов. Реакция со стороны местной фагоцитарной системы проявлялась увеличением числа микроглиоцитов, их превращением в зернистые шары и скоплением вокруг сосудов. Одним из наиболее важных компонентов перитуморозной зоны глиобластомы является наличие пролиферирующих сосудов [5].

Проявлением воспаления, вызванного ВПГ в опухолевой ткани и в стенке сосудов, является не только преимущественно интраваскулярная лимфоцитарная инфильтрация в 57,08% с наличием нейтрофильных лейкоцитов, а также наличие в эндотелии и в опухолевых клетках внутриядерных герпетических включений I и II типа. Контаминация опухолей ВПГ подтверждена иммуногистохимическим исследованием с моноклональными антителами к ВПГ (рис. 7).

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.

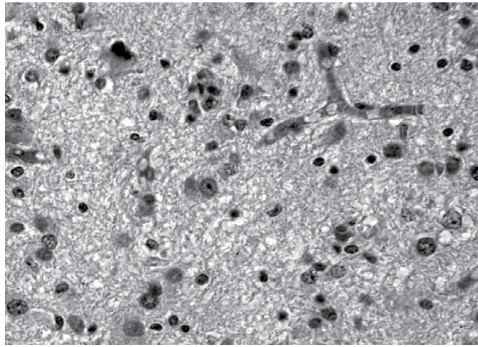


Рис. 7. Женщина, 60 лет. Глиобластома. Антиген ВПГ в опухолевых клетках и эндотелии сосудов. Иммуногистохимическое окрашивание к антигену вируса простого герпеса, ×200
Fig. 7. Woman 60 years old. Glioblastoma. HSV antigen in tumor cells and vascular endothelium. Immunohistochemical staining for herpes simplex virus antigen, ×200

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. В стадийности этого процесса существует последовательность. Результатом этого сложного механизма становится массивный «выброс» вновь образованных сосудов в прилежащие участки глии, а также перенос отдельных эндотелиальных клеток с током крови, в зависимости от топографии крупных сосудов, для осуществления кровоснабжения будущего рецидива, что является крайне важным аспектом для определения объема оперативного вмешательства при высокозлокачественных глиомах [6].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ вышеизложенного убедительно доказывает, что при планировании оперативного вмешательства по поводу удаления высокозлокачественных глиом, наряду с применением МРТ с контрастированием, использование стереотаксической биопсии значительно облегчит применение возможностей 3D-прототипирования в нейрохирургии. Использование «cito»-диагностики во время оперативного вмешательства по поводу удаления высокозлокачественной глиальной опухоли с применением методов фотофлуоресценции улучшит показатель радикальности операции за счет детализации диагностики процессов в перитуморозной зоне. Это позволит оптимизировать объем операции и сохранить целостными жизненно важные структуры. Удаление глии с наличием пролиферирующих сосудов вблизи опухолевого узла, несомненно, повысит радикальность оперативного вмешательства при высокозлокачественных глиомах.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gawdi R., Gawdi R., Emmady P.D. Blood Brain Barrier Physiology. *StatPearls*. Treasure Island (FL) StatPearls Publishing. 2020;13:1123–1131.
2. Kiselev F. Oncogenic potential of viruses and mechanisms of its manifestation. *Carcinogenesis*. Moscow: Meditsina Publ.; 2004:274–87 (in Russian).
3. Yakovenko I., Zabrodskaya Yu., Medvedev Yu., Nezdrovina V. (eds.) *Introduction to the pathology of the operated brain*. St. Petersburg: Federal State Budgetary Institution "RNHI im. prof. A.L. Polenov" of the Ministry of Health of Russia, 2013 (in Russian).
4. Zhukova T., Beletsky A., Martynyuk S., Smeyanovich A., Tanin A., Bezubik S., Shirinsky A., Akhremchuk A. Method of treatment of neuroepithelial tumors, contaminated herpes simplex virus, antiviral drugs in combinations with metronidazole in the early postoperative period: instructions for use No. 134-1013: approved. Ministry of Health Resp. Belarus. *Modern methods of diagnosis, treatment and prevention of diseases* [Electronic resource]: full-text database. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Minsk: GU RNMB, 2013-1el (in Russian).
5. Trofimova T., Medvedev Yu., Anan'eva N., Sukhatskaya A., Zabrodskaya Yu., Kaznacheeva A. The use of post-mortem magnetic resonance imaging of the brain in pathological and anatomical examination. *Archive of pathology*. 2008;70(3):23–28 (in Russian).
6. Boriseyko A., Zhukova T., Smeyanovich A., Khmara E., Parkhach L. The problem of activation of apoptosis in the treatment of gliomas. Morphological aspects of persistence of the herpes simplex virus (HSV) in the brain in chronic encephalitis and neuroectodermal tumors. *Actual problems of neurology and neurosurgery*; ed. Honored Scientist of Belarus, Academician of the Belarusian Academy of Medical Sciences Professor A.F. Smeyanovich and Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor I.P. Antonov. Minsk. 2019:49–54 (in Russian).