

Оригінальна стаття

УДК 616.831-006-091

Жукова Т.В.¹, Смянович А.Ф.²

¹ Лаборатория клинической морфологии, Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Беларусь

² Нейрохирургический отдел, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Клинико-морфологические и патогенетические особенности глиобластом, контаминированных вирусом простого герпеса

Цель исследования. Изучить клинико-морфологические и патогенетические особенности глиобластом, контаминированных вирусом простого герпеса (ВПГ).

Материалы и методы. Проанализированы 708 историй болезни пациентов, которых лечили по поводу глиобластомы, в период с 2000 по 2012 г. Изучали клинические, морфологические и патогенетические особенности течения опухолей.

Результаты. У пациентов при наличии глиобластомы, контаминированной ВПГ, наблюдали явление сыпи в области носогубного треугольника, у 57% — обнаружена вирусная ДНК в спинномозговой жидкости (СМЖ). При контаминации глиобластом ВПГ экспрессия bcl-2 в эндотелиальных клетках увеличивается в 3 раза, в опухолевых клетках — в 2 раза.

Выводы. 1. У некоторых пациентов при наличии глиобластомы наблюдали клинические проявления герпетической инфекции в виде высыпаний на коже, лейкоцитоза, увеличение СОЭ. У 57% пациентов в СМЖ с помощью цепной реакции с полимеразой (ЦРП) выявляли ДНК ВПГ.

2. В ткани глиобластом выявлен антиген ВПГ, который экспрессируется опухолью, стенкой сосудов, а также стенкой сосудов и тканью опухоли одновременно, что сопровождается инфильтрацией Т-лимфоцитами.

3. При контаминации глиобластом ВПГ экспрессия bcl-2 в эндотелиальных клетках увеличивается в 3 раза, в опухолевых клетках — в 2 раза, в среднем по всем группам исследованных опухолей.

4. Контаминация глиобластом ВПГ неоднозначно влияет на рост и прогрессирование опухоли: в контаминированных опухолях отмечают меньшую митотическую активность, но большее количество и разнообразие сосудов, что проявляется ускоренным ростом опухоли.

Ключевые слова: глиобластома, апоптоз, вирус простого герпеса.

Укр. нейрохірург. журн. — 2014. — №3. — С. 12-18.

Поступила в редакцию 23.10.13. Принята к публикации 17.06.14.

Адрес для переписки: Жукова Татьяна Владимировна, Лаборатория клинической морфологии, РНПЦ травматологии и ортопедии, ул. Кижеватова, 60, Минск, Беларусь, 220024, e-mail: Down-house@tut.by

Глиобластома — наиболее часто выявляемая злокачественная опухоль нейроэпителиального происхождения у взрослых. По данным литературы, ее обнаруживают с частотой от 19 до 48% [1].

«Возрастной пик» появления опухоли от 46 до 55 лет. Структурно-биологические свойства глиобластомы зависят от особенностей гистогенеза, а также фенотипа клеток, обуславливающих его биологическую агрессивность.

Существенными этапами канцерогенеза являются иммортализация клеток, а также процессы ангиогенеза, более интенсивные в опухолях, контаминированных ВПГ [2–4].

Появление продуктивной воспалительной реакции у пациентов при наличии глиобластомы может быть обусловлено амплификацией определенных последовательностей ДНК генома ВПГ, персистирующего в клетках нервной системы, под влиянием депрессированных клеточных онкогенов и запуском пролиферативных процессов неоангиогенеза, в чем и состоит роль ВПГ [1–3, 5].

Цель исследования. Изучить клинико-морфологические особенности глиобластом, контаминированных ВПГ.

Материалы и методы исследования. Проанализированы 708 наблюдений глиобластом, контаминированных ВПГ, за период с 2000 по 2012 г. В группу сравнения включены 40 пациентов, у которых опухоли не экспрессировали антигены ВПГ I и ВПГ II.

Ретро- и проспективно изучены данные анамнеза, клинико-неврологический статус пациентов, проведены комплексные инструментальные и лабораторные исследования. Вирусологические исследования проводили по общепринятой методике, в СМЖ определяли наличие ВПГ методом цепной реакции с полимеразой (ЦРП) [6, 7]. Для гистологического исследования материал опухолей фиксировали в 4% растворе забуференного формалина с последующей обработкой с применением стандартных гистологических методов (исследования проводили на гистологическом процессоре замкнутого типа ASP200, Leica, Германия); иммуногистохимические

Статья содержит рисунки, которые отображаются в печатной версии — в оттенках серого, в электронной — в цвете.

исследования — с использованием поликлональных антител кролей к антигену ВПГ I и II типа (Anti-Herpes Simplex Virus Type 1, разведение 1:100, Dako, Германия; Anti-Herpes Simplex Virus Type 2, разведение 1:100, Dako, Германия); моноклональных антител мышей к маркеру пролиферативной активности Ki-67 (разведение 1:50, BioGenex, США). Использовали систему визуализации K0673 LSAB2 Universal 150 tests (HRP, Rb/Мо, Liquid DAB, Diagnostic BioSystems, США), разбавитель антител S080981-2 (Dako, Дания). Индекс пролиферативной активности (ИПА) определяли путем подсчета в 9 случайных полях зрения при большом увеличении ($\times 40$) соотношения общего количества опухолевых клеток (не менее 100) и Ki-67-иммунопозитивных (в процентах). Апоптоз изучали иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител мыши к p53 и bcl-2 (разведение 1:50, Dako, Германия). Эндотелиальные клетки выявляли с помощью моноклональных антител мыши к CD34 (разведение 1:100, BioGenex, США). Использовали именно их, поскольку нужно было доказать пролиферацию именно эндотелия. Количество иммунопозитивных CD34 структур сосудов подсчитывали при большом увеличении микроскопа ($\times 40$), для определения пролиферации эндотелия в сосудах использовали Фактор Виллебранда — моноклональные антитела мыши к фактору Виллебранда (разведение 1:50, Dako, Германия). Для идентификации спектра воспалительного инфильтрата использовали наборы моноклональных антител мышей к CD45 (общий лейкоцитарный фактор, разведение 1:200, BioGenex, США), CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты, разведение 1:150, BioGenex, США), CD20 (В-лимфоциты, разведение 1:50, Dako, Дания), а также Plasma Cell (плазматические клетки, разведение 1:50, Dako, Дания). Морфометрические исследования проводили с анализом интенсивности и клеточного состава воспаления в ткани опухоли, особенностей кровоснабжения опухоли, а также особенностей пролиферативной активности, интенсивности апоптоза.

Результаты исследования и их обсуждение.

У обследованных пациентов выявлены следующие клинические особенности течения заболевания: у 58% — в анамнезе были сведения о частых кожных проявлениях герпетической инфекции в виде вы-

сыпаний в области губ и носогубного треугольника, повышении температуры тела до субфебрильной, умеренном лейкоцитозе при исследовании периферической крови. В СМЖ отмечали умеренный цитоз, выявлена ДНК ВПГ. У 76% пациентов опухоль удалена субтотально.

При изучении морфологических особенностей глиобластом, контаминированных ВПГ, обнаружены особенности их строения. По данным гистологических исследований, в 92% глиобластом выявлены внутриядерные герпетические включения I и II типа в клетках опухоли и эндотелии сосудов; трансформация ядер клеток опухоли, соответствующая стадия репродукции вирусных белков в нервной ткани; появление воспалительных инфильтратов, как в ткани опухоли, так и в стенке сосудов; наличие симпластов как в ткани опухоли, так и в стенке сосудов. Внутриядерные герпетические включения I типа представляют собой значительно увеличенные гиперхромные ядра (**рис. 1**), в которых ядрышко и хроматин не различимы. В 58% наблюдений глиобластом частота выявления внутриядерных герпетических включений I типа составляла $7,31 \pm 0,12$; в 42% — их было в 2,5 раза меньше. В отдельных наблюдениях в гигантских ядрах определяли вакуоли, заполнявшие ядро, что свидетельствовало о формировании включений II типа — увеличенные ядра представлены скоплением вакуолей. В каждой вакуоле определяется точечная интенсивно окрашенная субстанция. Контуры ядерной мембраны неровные. Цитоплазма оптически пустая, измененное ядро с включениями II типа напоминает «тутовую» ягоду (**рис. 2**).

Уровень экспрессии антигенов ВПГ I и ВПГ II, выявленных с использованием поликлональных антител кролей, составил в клетках глиобластом ($55,58 \pm 0,85$)%. В глиобластомах, контаминированных ВПГ I и ВПГ II, обнаружены три варианта экспрессии антигенов ВПГ: антигены ВПГ I и ВПГ II экспрессировались преимущественно в эндотелии сосудов (в 57% образцов), преимущественно в клетках опухоли (в 35%), а также одновременно в клетках опухоли и эндотелии сосудов (в 8%) (**рис. 3–5**). Глиобластомы, экспрессирующие антигены ВПГ I и ВПГ II в клетках опухоли и эндотелии сосудов, занимают промежуточное положение между

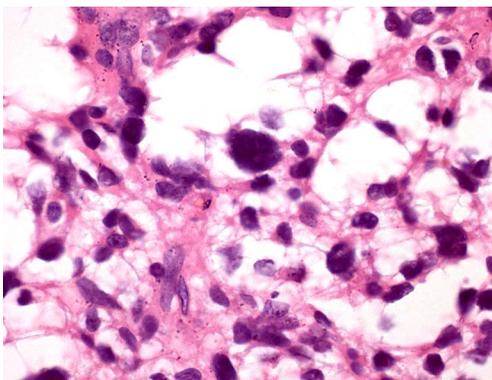


Рис. 1. Микрофото. Глиобластома. Внутриядерное герпетическое включение I типа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1000$ (иммерсия).

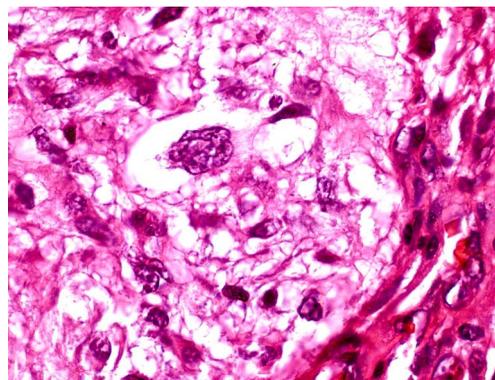


Рис. 2. Микрофото. Глиобластома. Внутриядерное герпетическое включение II типа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1000$ (иммерсия).

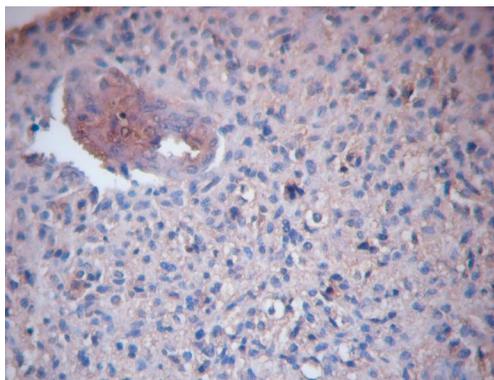


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование. Глиобластома. Экспрессия антигенов ВПГ I и ВПГ II в структурах стенки сосуда. Ув.×200.

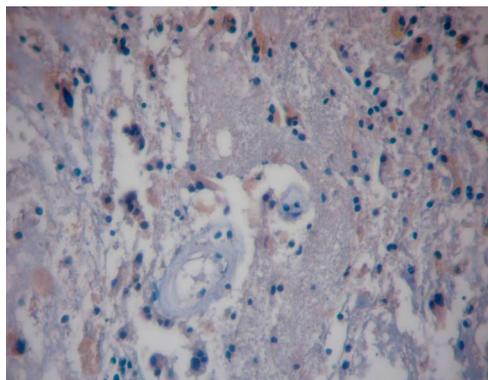


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование. Глиобластома. Экспрессия антигенов ВПГ I и ВПГ II в клетках опухоли. Ув.×200.

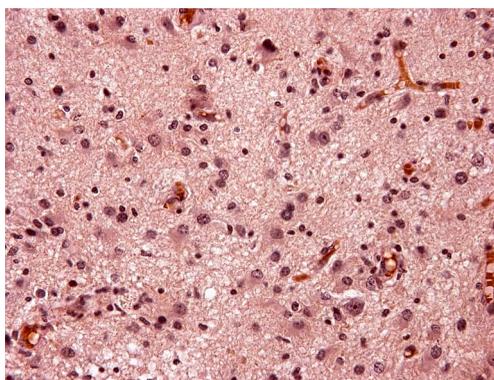


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование. Глиобластома. Распределение иммунопозитивных структур в опухоли. Экспрессия антигенов ВПГ I и ВПГ II. Ув.×200.

первыми двумя группами. При пересчете ИПА, а также соотношения экспрессии антител к фактору апоптоза и антиапоптоза, доказано что эндотелиальные клетки делятся скорее, чем опухолевые. Промежуточная группа — деление и эндотелиальных, и опухолевых клеток с одинаковой скоростью. Затем делятся только клетки опухоли, пока их количество не начинает опережать таковое эндотелиальных клеток. Когда экспрессия антител к основному фактору роста в сосудах или в сосудах и ткани опухоли происходит одновременно, эффективно противовирусное лечение в сочетании с метронидазолом (интеркаляция ДНК) [8].

Важный компонент структуры глиобластом, контаминированных ВПГ — воспалительная инфильтрация. Идентификация клеток воспалительного инфильтрата в глиальных опухолях представляет объективные трудности, поскольку своеобразие микроглии не позволяет с полной уверенностью отличать клетки воспаления, за исключением ситуаций с выраженным очаговым воспалением либо обильной инфильтрацией стенки сосудов.

По данным иммуногистохимического исследования с антителами к CD45, CD8, Plasmacell, в воспалительном инфильтрате 98–99% клеток составляют цитотоксические Т-лимфоциты, 1–2% — плазмциты.

Во всех исследованных глиобластомах, контаминированных ВПГ, цитотоксические Т-лимфоциты

и плазмциты обнаруживали либо в ткани опухоли, либо в стенках сосудов, либо и в ткани опухоли, и в стенке сосудов одновременно, подобно экспрессии антигенов ВПГ (рис. 6–8). В глиобластомах, не экспрессирующих антигены ВПГ, воспалительный инфильтрат не наблюдали.

В 57,08% наблюдений глиобластом в воспалительном инфильтрате преобладали нейтрофильные гранулоциты, что оценивали как обострение хронического продуктивного воспаления, на фоне которого развивается опухоль. При обострении предшествовавшего воспаления заметно изменяются морфологические особенности глиобластом. В опухолях, сопровождающихся хроническим воспалением, морфологические признаки типичные, в глиобластомах, растущих на фоне обострения воспалительного процесса, наблюдают клеточный полиморфизм. Частота выявления типичных глиобластом составила 52,53%, гигантоклеточных глиобластом — 33,89%, в 13,78% наблюдений опухоль по строению подобна глиосаркоме.

В ткани глиобластом (как в клетках опухоли, так и в эндотелии сосудов), растущих на фоне обострения хронического воспаления, экспрессия антигенов ВПГ составляет (86,95±0,29)%. В ткани опухоли отмечена интенсивная пролиферация эндотелиальных клеток, образующих своеобразные скопления. В ядрах таких эндотелиальных структур выявлены включения ВПГ, преимущественно II типа.

Сравнительная характеристика морфологических особенностей глиобластом на фоне хронического воспаления и его обострения приведена в **табл. 1**.

Таким образом, состав клеток ткани глиобластом, контаминированных ВПГ, различается по морфологическим признакам.

В опухолях, растущих на фоне обострения хронического воспаления, увеличивается количество внутриядерных герпетических включений I типа, в воспалительном инфильтрате появляются нейтрофильные гранулоциты, активная пролиферация эндотелия с формированием своеобразных пластов. Эти признаки косвенно свидетельствуют об активации вирусной инфекции.

Таким образом, при активации ВПГ, характеризующейся формированием внутриядерных герпетических включений I типа, повышается активность проли-

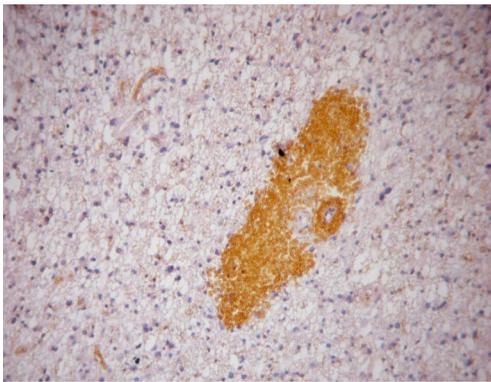


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование. Глиобластома. Распределение иммунопозитивных клеток. Экспрессия CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты) в структурах стенки сосуда. Ув.×100.

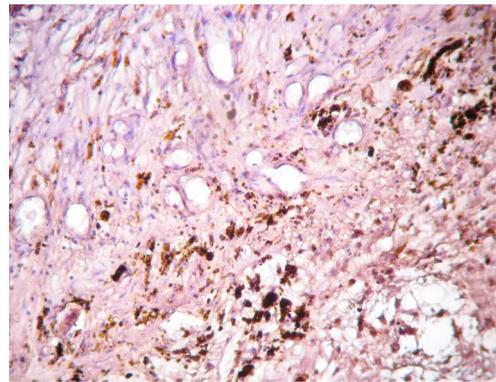


Рис. 7. Иммуногистохимическое исследование. Глиобластома. Экспрессия CD8 в ткани опухоли. Ув.×200.

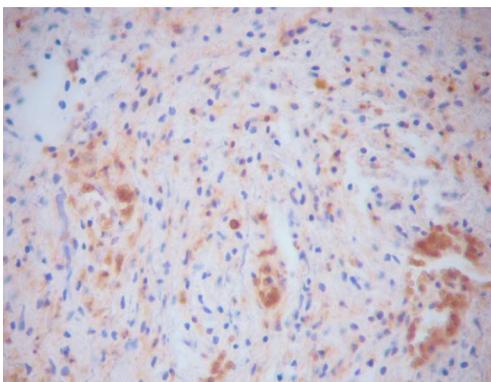


Рис. 8. Иммуногистохимическое исследование. Глиобластома. Особенности экспрессии CD8 в ткани опухоли. Ув.×200.

ферации различных клеточных элементов опухоли, что обуславливает клеточный полиморфизм.

В группе сравнения в 0,5% наблюдений выявлена воспалительная инфильтрация, о чем свидетельствовала интенсивность экспрессии CD45.

В зоне вокруг глиальных опухолей также отмечены структурные признаки воспаления. Эти изменения в значительной мере зависят от структурно-биологических особенностей опухоли. При наличии глиобластомы клетки опухоли инвазивно распространяются в окружающую ткань мозга, что всегда сочетается с выраженной деструкцией компонентов нервной ткани в пограничной зоне, реактивными изменениями элементов макро- и микроглии и ранее существовавших кровеносных сосудов. В зоне инвазивного роста глиобластомы возникают отек, деструктивные изменения астроцитов, клазматодендроз их отростков,

появляются гидропические формы клеток, зернистые шары, полиморфная лейкоцитарная инфильтрация (представленная как Т-, так и В-лимфоцитами), фокальная пролиферация микроглии с преобладанием палочкоподобных форм.

Признаком воспаления, обусловленного ВПГ в ткани опухоли и в стенке сосудов, является не только инфильтрация Т- лимфоцитами, часто с наличием нейтрофильных гранулоцитов, но и наличие в эндотелии и в клетках опухоли внутриядерных герпетических включений I и II типа, экспрессия антигенов ВПГ I и ВПГ II в стенке сосудов и в ткани опухоли, а также в эндотелии сосудов и в клетках опухоли одновременно.

Признаком цитопролиферативного воздействия ВПГ является образование в ткани глиобластомы, контаминированной ВПГ, пластов эндотелиальных клеток, количество которых увеличивается по мере активации вируса и пропорционально зависит от количества внутриядерных герпетических включений I типа в эндотелии. В эндотелии сосудов и сосудистых конгломератах определяют включения ВПГ I и II типа. Мы предполагаем, что пусковым механизмом пролиферации является воспаление в ткани опухоли, обусловленное присутствием в ней части генома ВПГ.

В 30% наблюдений в опухоли обнаруживают плотную сосудистую сеть в виде гирианды вокруг основного узла. Можно предположить, что при наличии такого плотного конгломерата эндотелиальных клеток глиобластомы становятся резистентными к лечению. Эндотелиальная и опухолевая клетки обладают различной чувствительностью к противоопухолевым препаратам из-за их биологических и функциональных различий. При анализе серийных срезов мы установили, что в 30% высоко злокачественных опу-

Таблица 1. Сравнительная характеристика морфологических особенностей глиобластом, контаминированных ВПГ, на фоне хронического воспаления и признаков обострения воспалительного процесса

Варианты течения глиобластом, контаминированных ВПГ	Тип воспалительной инфильтрации	Эндотелиальный пласт (количество в 5 полях зрения, ув.×40)	Гистологический тип опухоли	Тип включений ВПГ (количество в 5 полях зрения, ув.×40)
Хроническое течение без обострения	Лимфоидная	1,47±0,62	Глиобластомы	I (5,53±0,16) II (55,01±0,84)
Хроническое течение с обострением	Лимфоидная и нейтрофильная	5,13±0,12	Глиобластомы, гигантоклеточные, глиосаркомы	I (13,93±0,26) II (167,91±0,39)

холей имеется плотный конгломерат сосудов вокруг основного узла. Такое строение (предположительно) может обусловить неэффективность химиотерапии. При изучении отдаленных результатов установлено, что комбинированное лечение оказалось неэффективным также приблизительно в 30% наблюдений.

Одним из основных механизмов образования сосудов в глиобластоме является «почкование» или «отшнуровка» клеток опухоли [2, 9]. Просвет сосуда сужается до критического. В норме соотношение диаметра просвета сосуда и толщины его стенки — величина постоянная [2, 9]. Поэтому, как только процессы пролиферации превышают уровень запрограммированной гибели клетки (апоптоза), происходит сужение сосуда и его облитерация. Более четко этот процесс можно идентифицировать с помощью иммуногистохимических методик (рис. 9).

Контаминация опухоли ВПГ неоднозначно влияет на ее морфологические свойства: с одной стороны, активация вируса способствует увеличению полиморфизма вследствие образования пластов и ядер клеток опухоли на различных этапах вирусной трансформации, с другой стороны, в ткани опухоли, контаминированной ВПГ, уменьшается количество митозов [10, 12].

Однако в эндотелии количество митозов увеличивается, в 2,54 раза увеличивается количество тонкостенных (новообразованных) сосудов. В период обострения герпетического воспаления, в сосудах глиобластомы увеличивается количество включений как I, так и II типа.

При сравнении количества внутриядерных герпетических включений I и II типа в глиобластомах на фоне хронического воспаления и его обострения с применением t-критерия Стьюдента установлено, что оно достоверно ($p < 0,002$). Количество включений I

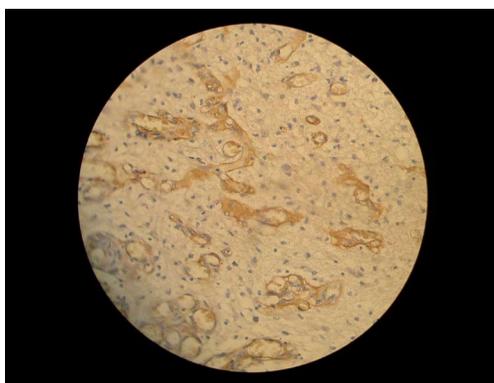


Рис. 9. Иммуногистохимическое исследование. Глиобластома. Активная ангиопротиферация. Экспрессия фактора Виллебранда. Ув. $\times 1000$ (иммерсия).

типа увеличивается более значительно ($p < 0,001$). При этом увеличивается количество новообразованных сосудов: $25,01 \pm 0,16$ — при хроническом воспалении, $37,01 \pm 0,12$ — при хроническом воспалении с обострением. Увеличивается также количество сосудов с признаками пролиферации эндотелия: $13,76 \pm 0,36$ — при хроническом воспалении, $29,37 \pm 0,66$ — при его обострении. В глиобластомах на фоне обострения хронического воспаления форма просвета сосудов более разнообразна, что может быть косвенным подтверждением более активного процесса их образования при активации вируса. Морфологические особенности глиобластом, контаминированных ВПГ, приведены в **табл. 2**.

Следовательно, глиобластомы, контаминированные ВПГ, отличаются достоверно меньшим количеством митозов в ткани опухоли, однако большим количеством сосудов.

Глиобластомы, экспрессирующие антигены ВПГ, экспрессируют факторы апоптоза и антиапоптоза. В опухолях, экспрессирующих антигены ВПГ I и ВПГ II в стенке сосудов, ИПА в эндотелиальных клетках составлял ($30,64 \pm 0,18$)%, экспрессия p53 — ($26,19 \pm 0,48$)%; bcl-2 — ($32,23 \pm 0,44$)%. Количество сосудов в «горячей точке» $37,05 \pm 0,11$. ИПА клеток опухоли в этой группе составил ($5,27 \pm 0,58$)%, экспрессия p53 — ($5,89 \pm 0,24$)%; bcl-2 — ($5,16 \pm 0,28$)%.

В глиобластомах при более выраженной интенсивности экспрессии ВПГ I и ВПГ II в ткани опухоли, ИПА в эндотелии сосудов составлял ($5,27 \pm 0,66$)%, экспрессия p53 — ($5,09 \pm 0,72$)%; bcl-2 — ($9,03 \pm 0,39$)%. Количество сосудов в «горячей точке» $26,05 \pm 0,41$, ИПА в ткани опухоли этой группы составил ($43,32 \pm 0,84$)%, экспрессия p53 — ($15,82 \pm 0,19$)%, bcl-2 — ($25,89 \pm 0,98$)%.

В глиобластомах, экспрессирующих антигены ВПГ I и ВПГ II как в стенке сосудов, так и в ткани опухоли ИПА в эндотелии сосудов составлял ($33,17 \pm 0,16$)%, экспрессия p53 — ($25,09 \pm 0,72$)%, bcl-2 — ($37,58 \pm 0,39$)%. Количество сосудов в «горячей точке» $30,25 \pm 0,11$, в клетках опухоли этой группы ИПА составил ($33,67 \pm 0,32$)%, экспрессия p53 — ($22,82 \pm 0,19$)%; bcl-2 — ($23,19 \pm 0,08$)%.

В 8% наблюдений глиобластомы не экспрессировали антигены ВПГ. В эндотелии сосудов ИПА составлял ($55,27 \pm 0,66$)%, экспрессия p53 — ($7,09 \pm 0,72$)%, bcl-2 — ($9,08 \pm 0,39$)%. Количество сосудов в «горячей точке» насчитывало $12,25 \pm 0,11$, в клетках опухоли этой группы ИПА составил ($58,67 \pm 0,32$), экспрессия p53 — ($7,82 \pm 0,19$)%, bcl-2 — ($9,19 \pm 0,59$)%.

Интенсивность апоптоза в глиобластомах, экспрессирующих антигены ВПГ I и ВПГ II в сосудах, ткани опухоли, а также в сосудах и ткани опухоли одновременно, приведена в **табл. 3**.

Таблица 2. Сравнение морфологических признаков глиобластомы, контаминированной ВПГ, и опухолей контрольной группы

Группы больных	Количество клеток в 5 полях зрения, ув. $\times 40$ ($M \pm m$)				
	включения I типа	включения II типа	воспалительная реакция	количество митозов	сосуды с одноклеточным эндотелием
Основная	$7,31 \pm 0,12$	$21,01 \pm 0,15$	T-лимфоциты	$9,32 \pm 0,04$	$20,64 \pm 0,18$
Сравнения	—	—	—	$15,15 \pm 0,01$	$9,06 \pm 0,19$

Таблиця 3. Інтенсивність апоптоза в гліобlastомах, експресуючих антигени ВПГ I і ВПГ II в ткани опухолі

Опухоль	Кількість експресуючих кліток, % (M±m)			
	P53 (сосуди)	P53 (опухоль)	bcl-2 (сосуди)	bcl-2 (опухоль)
Гліобlastома, експресуюча антигени ВПГ в сосудах	26,19±0,48	5,89±0,24	32,23±0,44	5,16±0,28
Гліобlastома, експресуюча антигени ВПГ в ткани опухолі	5,09±0,72	15,82±0,19	9,03±0,39	25,89±0,98
Гліобlastома, експресуюча антигени ВПГ в сосудах і ткани опухолі	25,09±0,72	22,82±0,19	37,58±0,39	23,19±0,08
Група порівняння	7,09±0,72	7,82±0,19	9,08±0,39	9,59±0,08

Таблиця 4. Пролиферація гліобlastом, експресуючих антигени ВПГ в сосудах, в ткани опухолі, в сосудах і ткани опухолі одночасно

Опухоль з переважаючою активністю пролиферації в певних структурах	Кількість експресуючих кліток, % (M±m)		
	сосуд (кількість в полі зору, ув.х40)	ИПА (сосуди)	ИПА (клітки опухолі)
Гліобlastома (в сосудах)	37,05±0,11	30,64±0,18	5,27±0,58
Гліобlastома (в ткани опухолі)	26,05±0,41	3,27±0,66	53,67±0,32
Гліобlastома (в сосудах і ткани опухолі)	30,25±0,11	33,17±0,16	33,32±0,84
Група порівняння	12,25±0,11	55,27±0,66	58,67±0,32

Інтенсивність росту гліобlastом в залежності від переважної експресії антигенів ВПГ приведена в **табл. 4**.

Таке течення опухолевого процесу може бути пов'язано з різним рівнем наробки латентно асоційованих транскриптів, які є важливим антиапоптозним фактором в системі ВПГ-клітка (у ендотеліальній клітці і у опухолевій різній експресія ростових факторів [3]).

Висновки.

1. У пацієнтів при наявності гліобlastоми наблюдалося клінічне проявлення герпетическої інфекції в формі висипань на шкірі, збільшення СОЕ. У 57% пацієнтів в СМЖ з допомогою ЦРП виявляли ДНК ВПГ.

2. В ткани гліобlastом виявлено антиген ВПГ, який експресується опухоллю, стінкою судин, а також стінкою судин і тканиною опухолі одночасно, що супроводжується інфільтрацією Т-лімфоцитами.

3. При контамінації гліобlastом ВПГ експресія bcl-2 в ендотеліальних клітках збільшується в 3 рази, в опухолевих клітках — в 2 рази, в середньому по всіх групах досліджуваних опухолей.

4. Контамінація гліобlastом ВПГ впливає на ріст і прогресування опухолі: в контаминуваних опухолях відзначають меншу митотическу активність, але більше кількість і різноманітність судин, що проявляється прискореним ростом опухолі.

Список літератури

1. Жукова Т.В. Критерії прогнозування росту нейроепітеліальних опухолей і рекомендації по тактиці їх лічення / Т.В. Жукова, М.К. Недзьведь // Матеріали Всерос. науч.-практ. конф. «Поленовські читання» (Санкт-Петербург, 17–20 апр. 2012 г.). — СПб., 2012. — С.228.
2. Жукова Т.В. Клініко-морфологічні особливості ангиогенезу в гліобlastомах, контаминуваних вірусом простого герпеса / Т.В. Жукова, М.К. Недзьведь // Мед. журн. — 2006. — №2(16). — С.42–43.
3. Arto I. Therapy with intravenous ganciclovir. Improves survival in human malignant glioma / I. Arto, M. Vapalahti, K. Tuunne, H. Hurskainen // Mol. Ther. — 2004. — N5. — P.181–191.
4. O'Konek J.J. Deficiency enhances tumor cell sensitivity to ganciclovir / J.J. O'Konek, P.D. Boucher, A.A. Lacco // Cancer Gene. — 2009. — V.16, N9. — P.683–692.
5. Хмара М.Е. Патогенетическі механізми і морфогенез герпетическої інфекції ЦНС і деяких нейроектодермальних опухолей, асоційованих з вірусом простого герпеса / М.Е. Хмара, М.К. Недзьведь // Матеріали з'їзду невропатологів і нейрохірургів Республіки Беларусь. — Мінск, 2002. — С.246.
6. Глік Б. Молекулярна біотехнологія. Принципи і застосування: пер. з англ. / Б. Глік, Дж. Пастернак. — М.: Мир, 2002. — 589 с.
7. Патрушев Л.И. Искусственные генетические системы / Л.И. Патрушев. — М.: Наука, 2005. — В 2 т.
8. Принципи післяопераційного лічення пацієнтів з нейроепітеліальними опухолями, контаминуваними вірусом простого герпеса / Т.В. Жукова, А.Ф. Смяновіч, М.К. Недзьведь, С.Д. Безубік, А.А. Ширинський, С.Н. Мартынюк, А.И. Ахремчук, М.Н. Хмара // Рос. нейрохірург. журн. ім. проф. Поленова. — 2013. — Т.5, спец. вип. — С.182.
9. Калинин В.Л. Введение в молекулярную вирусологию / В.Л. Калинин. — СПб: СПбГТУ, 2002. — 284 с.
10. Углумбеков Э.Г. Гистология / Э.Г. Углумбеков. — М.: Гэотар-мед, 2001. — 670 с.
11. O'Konek J.J. Activation of mismatch repair protects cells against ganciclovir cytotoxicity through decreasing errors in DNA replication / J.J. O'Konek, P.D. Boucher, D.S. Shewach // Proc. Am. Assoc. Cancer Res. — 2007. — N48. — P423–430.
12. Sudden progression of a glioblastoma in partial remission? / D. Lins, D. Kanakis, K. Heinrichs, C.W. Dietzmann, C.W. Wallesch // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2004. — V.106, N7. — P.335–336.

Жукова Т.В.¹, Смянович А.Ф.²

¹ Лабораторія клінічної морфології, РНПЦ травматології та ортопедії, Мінськ, Білорусь

² Нейрохірургічний відділ, РНПЦ неврології та нейрохірургії, Мінськ, Білорусь

Клініко-морфологічні і патогенетичні особливості росту гліобластом, контамінованих вірусом простого герпесу

Мета дослідження. Вивчити клініко-морфологічні і патогенетичні особливості росту гліобластом, контамінованих вірусом простого герпесу (ВПГ).

Матеріали і методи. Проаналізовані 708 історій хвороби пацієнтів, яких лікували з приводу гліобластоми за період з 2000 по 2012 р. Вивчали клінічні, морфологічні і патогенетичні особливості перебігу пухлин.

Результати. У пацієнтів за наявності гліобластоми, контамінованої ВПГ, спостерігали появу висипання в зоні носогубного трикутника, лейкоцитоз, збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). У 57% пацієнтів виявлена вірусна ДНК у спинномозковій рідині (СМР). При контамінації пухлини ВПГ експресія bcl-2 в ендотеліальних клітинах збільшується втричі, в пухлинних — удвічі.

Висновки. 1. У деяких пацієнтів за наявності гліобластоми спостерігали клінічні прояви герпетичної інфекції у вигляді висипань на шкірі, лейкоцитозу, збільшення ШОЕ. У 57% пацієнтів у СМР виявляли ДНК ВПГ.

2. У тканині гліобластом виявлений антиген ВПГ, що експресується пухлиною, стінкою судин, а також стінкою судин і тканиною пухлини одночасно, це супроводжується інфільтрацією Т-лімфоцитами.

3. При контамінації гліобластом ВПГ експресія bcl-2 в ендотеліальних клітинах збільшується втричі, у клітинах пухлини — удвічі.

4. Контамінація гліобластом ВПГ неоднозначно впливає на ріст і прогресування пухлини: в контамінованих пухлинах менша мітотична активність, проте, більша кількість і різноманітність судин, що проявляється прискореним ростом пухлин.

Ключові слова: гліобластома, апоптоз, вірус простого герпесу.

Укр. нейрохірург. журн. — 2014. — №3. — С. 12-18.

Надійшла до редакції 23.10.13. Прийнята до публікації 17.06.14.

Адреса для листування: Жукова Тетяна Володимирівна, Лабораторія клінічної морфології, РНПЦ травматології та ортопедії, вул. Кіжеватова, 60, Мінськ, Білорусь, 220024, e-mail: Down-house@tut.by.

Zhukova T.V.¹, Smeyanovich A.F.²

¹ Laboratory of Clinical Morphology, Republic Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Belarus

² Neurosurgery Department, Republic Scientific-Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Clinico-morphological and pathogenetic features of glioblastomas, contaminated by herpes simplex virus

The purpose. To study clinico-morphological and pathogenetic features of glioblastomas, contaminated by herpes simplex virus (HSV).

Materials and methods. 708 medical records of patients with glioblastoma have been analyzed in the period from 2000 to 2012. Clinical, morphological and pathogenetic features of tumors flow were studied.

Results. In patients with glioblastomas, contaminated by HSV, we observed rashes in the nasolabial triangle, in 57% — viral DNA in liquor. In glioblastomas, contaminated by HSV, bcl-2 expression in endothelial cells tripled, in tumor cells — doubled.

Conclusions. 1. In some patients with glioblastomas clinical symptoms of herpes infection were observed: rashes on skin, high leucocytes, increased ERS. In liquor of 57% using polymerase chain reaction (CRP) HSV DNA was detected.

2. In glioblastomas tissue HSV antigen was detected, expressed by the tumor and vessel wall and also by vessel wall and tumor tissue at the same time, which is accompanied by infiltration of T-lymphocytes.

3. At contamination of glioblastomas by HSV bcl-2 expression in endothelial cells tripled, in tumor cells — doubled, in all groups in average.

4. Contamination of glioblastomas by HSV has an ambiguous effect on the growth and progression of tumors: in contaminated tumors mitotic activity is reduced, but number and variety of vessels is increased, which is manifested by tumor's growth acceleration.

Key words: glioblastoma, apoptosis, Herpes Simplex virus.

Ukr Neyrokhir Zh. 2014; 3: 12-8.

Received, October 23, 2013. Accepted, June 17, 2014.

Address for correspondence: Tatiana Zhukova, Laboratory of Clinical Morphology, Republic Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Kigevatova St., 60, Minsk, Belarus, 220024, e-mail: Down-house@tut.by