

УДК 612.6:612.6.06:611-018.1:616ю831-006.482
© О.М. ЛІСЯНИЙ, 2014
О.М. Лісяний

ВІКОВІ ТА СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ВМІСТУ СТОВБУРОВИХ ПУХЛИННИХ КЛІТИН В МЕДУЛЛОБЛАСТОМАХ

ДУ «Інститут нейрохірургії ім.акад.
А.П.Ромоданова НАМН України», м. Київ

Стаття присвячена вивченню вмісту стовбурових пухлинних клітин експресують CD- 133 молекулу в медулобластомах.

Мета. Вивчити вмісту стовбурових пухлинних клітин в медулобластомах дорослих пацієнтів.

Матеріали і методи. Вивчено вміст стовбурових пухлинних клітин в 26 медулобластомах дорослих і 11 пухлин пацієнтів дитячого віку методом імуногістохімії виявляли стовбурові пухлинні клітини , які експресують CD-133 антиген за допомогою моноклональних антитіл фірми " Millipore " і реактивів " Tezmo Scientific " .

Результати. Встановлено, що в медулобластомах дорослих міститься менше пухлинних стовбурових клітин, ніж у дітей. Показано, що кількість стовбурових пухлинних клітин в медулобластомах дорослих варіабельно від низького до високого вмісту (36 %) і не залежить від віку пацієнтів. Більш високий вміст цих клітин виявлено у жінок.

Ключові слова: медулобластома, стовбурові пухлинні клітини.

ВСТУП

Згідно останніх теорій канцерогенезу важливе значення надається стовбуровим пухлинним клітинам, з якими зв'язується ріст новоутворень.

Відомо, що медулобластома (МБ), будучи однією з зл�акісних пухлин головного мозку дітей, досить часто зустрічаються і у дорослих. Їх частота складає становить від 7 до 10 % від загального числа всіх МБ [1,2]. У літературі відсутнє єдине пояснення причин виникнення цих пухлин у дорослих. Вивчення генетичних порушень в медулобластомах дозволило зв'язати пухлини дорослих з певним типом генетичних мутацій, які найчастіше зустрічаються у дорослих [3,4,5,6].

Отже, існують незначні гістологічні та генетичні відмінності між цим типом пухлин у дітей і дорослих, які не дозволяють пояснити причини виникнення ембріональних пухлин у дорослих, що не дозволяє чітко диференціювати і розрізнити індукцію і механізми розвитку цього типу пухлини у дітей і у дорослих. Так прийнято вважати, що МБ у дітей розвивається з гранулярних клітин мозочка ще в період ембріонального розвитку, тоді як у дорослих людей, ймовірно, існують інші механізми індукції цих пухлин, зокрема внаслідок генетичної мутації і активації стовбурових клітин дорослих, трансформації та диференціювання вірусами, канцерогенами зрілих і незрілих клітин і т.д. [7,8].

В останні роки особлива увага приділяється вивченню природи і ролі стовбурових пухлинних клітин (СПК) в індукції, рості і рецидивуванні злоякісних пухлин організму, які виявляються в різних солідних пухлинах людини і в т.ч. в пухлинах мозку, а саме в злоякісних пухлинах легень, печінки простати, кишковика, кісткового мозку і в т.ч. в гліобlastомах і медулоblastом [9,10,11,12]. Зі СПК зв'язується інфільтративний характер росту метастазування, резистентність до променевої терапії [13,14]. Якщо їх властивості вивчені в якійсь мірі, то походження і генерація їх в пухлині залишаються до кінця неясні, особливо спірним є їх роль в індукції первинного вогнища, їх походження - ці клітини розвиваються з нормальних нервових стовбурових клітин, які присутні в головному мозку або ж вони виникають внаслідок генетичних мутацій і диференціювання з нормальних клітин до стовбурових, як це передбачає одна з гіпотез [15,16]. За вмістом у пухлині стовбурових клітин намагаються визначити не тільки прогноз захворювання, тривалість життя, а й ефективність комбінованих методів лікування [10,13,17]. Якщо роль СПК у розвитку гліобlastом вже досить добре доведена, то їх значення в розвитку медулоblastом і особливо медуллоblastом дорослих не достатньо вивчена [18].

Метою роботи було вивчення вміст СПК в медулоblastомах у дорослих осіб.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Методом імуногістохімії з використанням моноклональних антитіл до променіну 1, так званих CD-133+ моно антитіл, було досліджено 37 гістологічних зразків медулоblastом, які були отримані під час нейрохірургічних втручань за останні 13 років, з 2002 по 2013 роки.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Приведеними дослідженнями було встановлено, що досить велика частка пухлин містить в своєму складі СПК. Так із 37 зразків у 20 зразках містились ці клітини, що складає приблизно 54,05%, тобто приблизно половина медулоblastом мають ці клітини. Порівнюючи локалізацію СПК в тканині пухлини та кількісний їх склад, було встановлено, що ці клітини в медулоblastомах містяться в не дуже великій кількості. Наявність позитивних на CD-133+ клітин в медулоblastомах визначались у балах (+). Один бал це поодинокі клітини на гістологічному зрізі, 2 бали – це наявність кількох клітин або груп клітин в одному полі зору; 3 бали (+++), це наявність в певних полях зору до 40-50% зафарбованих клітин. Розподіл медулоblastом від кількості СПК в окремих зразках пухлин показано в табл.1.

Таблиця 1

Кількісна характеристика медулоblastом дорослих за вмістом СПК (CD-133+)

Всього пухлин	Всього CD-133+ пухлин	Кількість пухлин в балах		
		1 (+)	2 (++)	3(+++)
37	20 (54,0%)	8 (40%)	6 (30%)	6 (30%)

Так всі досліджувані позитивні на CD-133+ клітинах зразки МД розподілились приблизно однаково по 6-7 зразків у кожній групі, тобто лише невелика

кількість пухлин всього 6 із 37 пухлин мали дуже великий вміст СПК (по 3 бали), а це складає лише 16,25% від загальної досліджуваної кількості. Все це дозволяє думати, що для медулобластом дорослих не є типовою ознакою наявність великої кількості СПК в пухлинному вогнищі, для цих пухлин більш характерне незначне поодинокі або острівкові розміщення СПК в тканині і вони виявляються лише в 50% від усієї кількості МБ, а інша половина МБ не містять СПК. Це дозволяє допускати, що природа цих пухлин дещо інша, ніж медулобластом дітей, а саме в їх виникненні, розвитку та метастазування ПСК не є первопричиною та основним чинником продовженого росту метастазування та інше.

Дослідження вікових та статевих особливостей хворих в залежності від наявності або відсутності СПК не виявило суттєвих відмінностей між цими двома групами пухлин.

Таблиця 2

Розподілення хворих за статтю та віком в залежності від наявності і відсутності СПК в пухлинах

	СД-133 ⁺		СД-133		Вікові дані		Загальна кількість
	чол.	жін.	чол.	жін.	СД-133 ⁺	СД-133	
Кількість хворих	12	8	8	9	20	17	37
Середній вік (M+m)					26,40±1,38	27,35±2,34*	

*** - вірогідні відмінності $T=0,36$, $P>0,05$**

Так, в таблиці 2 показаний розподіл хворих за статтю та віком в залежності від вмісту СПК в пухлинах. Було встановлено, що обстежені хворі приблизно одного віку – 26,4±1,38 та 27,35±2,34 роки, хоча серед хворих, чий пухлина не мали ПСК, було двоє хворих після 40 років, а в групі пухлин з ПСК, найстаршій хворій було 40 років. Якщо розглядати всіх хворих по зростанню віку по 5 років, тобто від 20 та старше, то найбільша кількість як позитивних, так і негативних по вмісту СПК в пухлинах, приходить на 20-25 років. Серед пухлин, обстежених на вміст СПК, отриманих від осіб старших 35 років було мало, всього 4 особи. Це не означає, що особи старшого віку після 35 років не можуть хворіти на медулобластоми, дані літератури свідчать, що навіть у 60-65 річному віці розвиваються медулобластоми. Можливо мала кількість хворих на медулобластоми після 40 років зв'язана з невеликою лише до 40 зразків кількістю досліджених медулобластом. Дослідження більшої кількості зразків, наприклад, за більш ранній період до 2000 року безперспективна,

так як такі зразки для гістохімічних досліджень не придатні, а за період з 2000 року по 2013 рік було прооперовано не багато хворих, від яких збереглося лише 37 зразків медулобластом.

Досить цікавим виявився розподіл по статі: у чоловіків у більшому числу випадків у медулобластомах виявили СПК, тоді як відсутність СПК у пухлинах більше зустрічалось у жінок, але ці дані відмінностей статистично не достовірні. Згідно даних літератури у чоловіків частіше зустрічаються медулобластоми, ніж у осіб протилежної статі.

ВИСНОВКИ

Таким чином, підсумовуючи проведені дослідження за віком і статтю та наявності у пухлинах СПК можна сказати, що наявність чи відсутність СПК в медулобластомах не зв'язана ні з віком, ні зі статтю, можна лише стверджувати, що ті та інші пухлини виникають у осіб молодого віку – 20-30 років. В той же час встановлено, що СПК визначалися лише в 50-55% пухлини, тобто для медулобластом, які розвивалися у дорослих наявність СПК не є обов'язковою або типовою ознакою і це дозволяє пояснювати відмінності у ступені злоякісності медулобластом дітей та дорослих.

Література

1. Озеров С.С. Клиническая и гистологическая характеристика медуллобластом. / С.С. Озеров // Дисс. канд. мед. наук. – М., 1999. – С.104.
2. Анализ хромосомы 17 в медуллобластомах и их прогностическое значение / А.Г. Коршунов, Р.В. Сычова, С.К. Гарышев [и др] // Вопросы нейрохирургии. – 2007. - № 3. – С. 75–81.
3. Мацько Д. Е. Атлас опухолей нервной системы (гистологическое строение) / Д.Е. Мацько, А.Г. Коршунов. - С.-П., 1998. – С.200.
4. Characteristes and outcome of medulloblastoma adults / C. Ang., D. Haueratock, M. Guiot [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2008. – Vol. 51. – P. 603–607.
5. Long term result of prospective study on the treatment of medulloblastoma in adult / A.A. Brandes, E. Franceschi, A. Tosoni [et al.] // *Cancer.* – 2007. – Vol. 110. – P. 2037-2041.
6. Brandes A.A Revies of the prognostic factors in medulloblatomas of children and adults / A.A. Brandes, M.K. Paris // *Critical Rev in Oncol / Hematol.* – 2004. – Vol. 50. – P. 121–128.
7. Preponderance of sonic hedgehog pathway activation characterizes adult medulloblastoma / H. Al-Haladi, A. Nantel, A. Klekner [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2010. – Vol. 12, № 2. – P. 229–233.
8. Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adult / L. Padovani, M. Sunyach, D. Perol [et al.] // *J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 68, № 2. – P. 483– 440.
9. Лисяний Н.И. Роль стволовых клеток в патогенезе злокачественных опухолей мозга. В кн.: Иммунология и иммунотерапия злокачественных глиом головного мозга / Н.И. Лисяний. - К., 2011. – С. 25–36.

10. Stem cells, cancer, and cancer stem cells / T. Reya, S.J. Morrison, M.F. Clarke [et al.] // Nature. – 2001. – Vol. 414, № 2. – P.105–111.
11. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors / S.K. Singh, I.D. Clarke, M. Terasaki [et al.] // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63, № 7. – P. 5821–5828.
12. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells / L.Ricci-Vitiani, D.G.Lombardi, E.Pilozzi, M.Biffoni [et al.] // Nature. – 2007. – Vol. 445, № 2. – P. 111–115.
13. Accumulation of CD-133 – positive glioma cells after high –dose irradiation Gamma Knife surgery plus external beam radiation / K. Takamura, M. Aoyagi, H. Wakimoto [et al.] // J. Neurosurgery. – 2010. – Vol. 13. – P. 310–318.
14. Facchino S. DMI-1 confers radioresistance to normal and cancerous neural stem cells through recruitment of the DNA damage response machinery / S. Facchino, M. Abdouh, W. Chato, G. Bernier // J. Neurosci. – 2010. – Vol. 30. – P. 10096–10111.
15. Tang N.G The cancer stem cell hypothesis: a work in progress / N.G. Tang, C.Y. Park, L.E. Ailles, I.L. Weissman // Lab. Invest. – 2006. – Vol. 86, № 9. – P. 1203–1207.
16. Eberhart CG. In search of the medulloblast: neural stem cells and embryonal brain tumors / C.G. Eberhart // Neurosurg. Clin. N. Am. – 2007. – Vol. 18. – P. 59–69.
- 17.. High levels of PROM1 (CD133) transcript are a potential predictor of poor prognosis in medulloblastoma / A. Roso, S. Mascelli, R. Biassoni [et al.] // Neuro Oncol. – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 500–508.
18. Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors / H.D. Hemmati, I. Nakano, J.A. Lazareff [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 15178–15183.
19. Kosztowski T Applications of neural and mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. Expert Rev Anticancer Ther./ T. Kosztowski, H. Zaidi, A. Quiñones-Hinojosa. – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 597–612.

А.Н. Лисяний

**Возрастные и половые особенности содержания стволовых
опухолевых клеток в медуллобластомах**

**ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова
НАМН Украины», г. Киев**

Статья посвящена изучению содержания стволовых опухолевых клеток экспрессирующих CD-133 молекулу в медуллобластомах.

Цель. Изучить содержания стволовых опухолевых клеток в медуллобластомах взрослых пациентов.

Материалы и методы. Изучено содержание стволовых опухолевых клеток в 26 медуллобластомах взрослых и 11 опухолей пациентов детского возраста методом иммуногистохимии выявляли стволовые опухолевые клетки, экспрессирующие CD-133 антиген с помощью моноклональных антител фирмы “Millipore” и реактивов “Tezmo Scientific”.

Результаты. Установлено, что в медуллобластомах взрослых содержится меньше опухолевых стволовых клеток, чем у детей. Показано,

что количество стволовых опухолевых клеток в медуллоблостомах взрослых варьиabelно от низкого до высокого содержания (36%) и не зависит от возраста пациентов. Несколько более высокое содержание этих клеток выявлено у женщин.

Ключевые слова: медуллоблостома, стволовые опухолевые клетки.

O. Lisianyi

Age and sex features of the content of cancer stem cells in medulloblastomas

SI “Institute of Neurosurgery named after Academician A.P. Romodanov”, Kyiv

The article focuses on the study of the content of cancer stem cells expressing CD- 133 molecule in medulloblastomas.

Purpose. To investigate the content of cancer stem cells in medulloblastomas of adult patients.

Materials and methods. The content of cancer stem cells of 26 medulloblastomas of adults and tumours of 11 paediatric patients detected by immunohistochemistry cancer stem cells expressing CD- 133 antigen by means of monoclonal antibodies of Millipore Company and reagents of Tezmo Scientific.

Results. It was established that in adult medulloblastoma there are fewer cancer stem cells than in children. It is shown that the amount of cancer stem cells in adult medulloblastomas is variable from a low to a high content (36 %) and does not depend on a patients' age. A little bit higher content of these cells was found in women.

Keywords: medulloblastoma, cancer stem cells.

Відомості про автора:

Лісяний Олександр Миколайович – к.мед.н., лікар-нейрохірург, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова». Адреса: Київ, вул. Мануільського, 32, тел.: (044) 483-31-93.

УДК 616.8-089

© А.В. МУРАВСЬКИЙ, 2014
А.В. Муравський

**КЛІНІКО-НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ
ПОВТОРНИХ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВИХ
ТРАВМ У БОКСЕРІВ**

**Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л.Шупика, Київ**

Вступ. Серед опублікованих наукових робіт на тему черепно-мозкових травм (ЧМТ) мало присвячено взаємозв'язку вираженості неврологічної