

## **Клинико-морфологические особенности ангиогенеза в глиобластомах, контаминированных вирусом простого герпеса**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Приводятся результаты клинико-морфологических особенностей ангиогенеза в глиобластомах, контаминированных вирусом простого герпеса. Опухолевая ткань глиобластом на фоне обострения хронического воспаления характеризуется преобладанием внутриядерных герпетических включений I типа, а также выраженным ангиогенезом, что является признаком ускоренного роста опухоли. Ключевые слова: глиобластома, герпес, ангиогенез.

Образованию и росту кровеносных сосудов уделяется достаточное внимание, так как эти процессы определяют рост тканей и регенерацию, которые происходят как в нормальных так и в патологических условиях. Минимальное расстояние для эффективной диффузии газа от кровеносного сосуда (источник кислорода) до клетки составляет 100 — 200 мкм. В случае превышения этой величины начинается образование новых кровеносных сосудов [2]. В нормальной ткани толщина стенки артериолы после фиксации в гистологическом препарате только немного меньше диаметра ее просвета. По мере того, как артериолы ветвятся, их стенка делается все тоньше, а просвет уже. Соотношение между толщиной стенки и диаметром просвета сохраняется неизменным [2,3,5].

В ряде случаев ангиогенез стимулируется наличием воспалительного процесса, вызванного вирусом простого герпеса [3,2,4]. Кроме того, сам вирус простого герпеса может активизировать пролиферацию эндотелиальных клеток в стенке кровеносных сосудов, вследствие чего соотношение между толщиной стенки сосуда и его просвета изменяется в пользу толщины стенки сосуда [1,2], что может являться отправной точкой для почкования, т.е. одного из механизмов ангиогенеза.

Процесс ангиогенеза достаточно сложный. В нем принимает участие сосудистый эндотелиальный фактор роста, ангиогенин, факторы роста фибробластов, трансформирующий фактор роста. Все ангиогенные факторы делятся на две группы: 1 — прямо действующие на эндотелиальные клетки и стимулирующие их деление и подвижность, 2 — факторы непрямого влияния, воздействующие на макрофаги, которые, в свою очередь, выделяют факторы роста и цитокины. В ответ на действие этих факторов эндотелиальные клетки начинают размножаться и менять свой фенотип [5,6,7]. Установлено, что клетки ЦНС содержат ДНК ВПГ в геноме. При этом вирусная мРНК в период латентной инфекции ассоциируется с внутриядерными герпетическими включениями в клетках ЦНС [1,8,9,11,14].

Злокачественные опухоли требуют для роста интенсивного кровоснабжения и достигают заметных размеров после развития в них кровеносных сосудов. Торможение ангиогенеза имеет важное значение, его можно рассматривать как потенциально эффективный метод борьбы с развитием опухолей на ранних стадиях их развития.

Целью исследования стало изучение морфологических особенностей ангиогенеза в глиобластомах, контаминированных ВПГ.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследование выполнено на архивном и текущем биопсийном материале, полученном от 156 больных при операциях по поводу глиобластом головного мозга (2001-2003гг).

Из парафиновых блоков были приготовлены срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, на миелин по Клувер-Баррера, применялась окраска MSB.

При микроскопическом исследовании в клетках глиобластом выявлялись внутриядерные герпетические включения I и II типа, что свидетельствовало о репродукции вируса в опухоли. Наличие в опухолевой ткани антигена ВПГ подтверждалось реакцией непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител, а также ПЦР, в результате которой выявлялись ДНК ВПГ. Морфометрическое исследование проводилось с использованием сетки Вейбеля. Подсчет проводился в 30 полях зрения при увеличении 400.

В 156 случаях в опухолевой ткани и в прилежащем к ней веществе головного мозга микроскопически определялись внутриядерные герпетические включения I и II типа, а также определялась лимфоидная инфильтрация, пролиферация эндотелия и склероз стенок сосудов, что свидетельствовало о наличии в глиобластоме хронического воспалительного процесса.(рис1. ) В 76 случаях в инфильтратах преобладали нейтрофилы, что мы расценивали, как обострение хронического процесса. Количество и качество сосудов в опухолях, развивающихся на фоне хронического воспалительного процесса, заметно отличалось от количества и качества сосудов в опухолях, протекавших с обострением хронического воспаления. Увеличение в гистологических препаратах количества включений I типа расценивалось как реактивация вируса, и соответствовало обострению воспалительного процесса.

Во всех случаях в опухолевой ткани, а также в перитуморозной зоне имела место пролиферация эндотелия сосудов МЦР, что является характерным морфологическим признаком глиобластомы.

В опухолях, протекающих на фоне хронического процесса без обострения, насчитывалось не более 5 сосудов в одном поле зрения. В ядрах их эндотелиальных клеток определялись герпетические включения преимущественно II типа до 21 в поле зрения. Включения I типа либо вообще не определялись, либо их насчитывалось не более 1-2 на три поля зрения. В стенке кровеносных сосудов отмечались признаки выраженного склероза; некрозов их стенок не обнаружено ни в одном случае. Инфильтрация стенок сосудов носила скудный лимфоцитарный характер. Картина процесса как бы замершая, стабильная.

В 76 наблюдениях глиобластом, протекающих на фоне обострения хронического процесса количество сосудов насчитывало от 5 до 18 в одном поле зрения. В ядрах эндотелиальных клеток выявлялись герпетические включения I и II типа. При окраске срезов по Ван-Гизону и MSB в стенке сосуда хорошо видны признаки склероза. Сосуды в глиобластомах этой группы, отличались заметным многообразием, имели различный диаметр. Эндотелий мог быть однорядным, а также многорядным с обилием включений I и II типа (рис. 2). В одном поле зрения насчитывалось от 3 до 11 включений I типа и 13-20 включений II типа. В стенках сосудов встречались очаги некроза, инфильтрация лимфоцитами и

нейтрофилами (рис. 3), отмечался полиморфизм клеток эндотелия, фигуры митозов.

Морфологические различия глиобластом с признаками обострения воспалительного процесса и без них приведено в таблице 1.

Таблица 1

Морфологические особенности глиобластом, контаминированных ВПГ

Варианты глиобластомы	Клеточный состав опухоли	Тип воспалительной инфильтрации	Некрозы	Тип герпетических включений
С признаками хронического воспаления	Моно- и изоморфный	Круглоклеточная	По периферии опухоли	Преимущественно II тип
С признаками обострения	Полиморфноклеточный	Круглоклеточная и нейтрофилы	В центре опухоли, в стенках сосудов	Преимущественно I тип

Клиническое течение опухолей, протекающих на фоне обострения хронического процесса отличалось большей агрессивностью. Все они рецидивировали в интервале от 3 до 6 месяцев, в то время как опухоли, протекающие на фоне хронического воспаления без обострения, давали рецидив во временном интервале до 1 года.

#### Выводы.

1. Глиобластомы, протекающие с признаками обострения хронического воспалительного процесса характеризуются большим количеством сосудов в разной степени формирования.
2. Наличие в опухолевой ткани лимфоцитов и нейтрофилов свидетельствует о наличии воспалительного процесса.
3. Можно предположить, что репродукция ВПГ в опухолевой ткани способствует ангиогенезу, что ускоряет рецидивирование глиобластом.

#### Литература

1. Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных. М., 1988.С116.
2. Земская А.Г. Мультиформные глиобластомы головного мозга. М.1988. С104.
3. Коршунов А.Г., Сычева П.В. // Архив патологии.1998.-№ 4.-С. 30-38.
4. Протас И.И. Герпетический энцефалит. Клиника, патогенез, терапия. Минск.2000.С176.
5. Хэм. А., Кормак Д. Гистология., М., 1982.-т. I.-С. 77-81.
6. Хоминский Б.С. Гистологическая диагностика опухолей центральной нервной системы. М., 1969.С211.
7. Шелег С.В., Недзьведь М.К. // Здоровоохранение. 2000. №6. С. 15-17.
8. Шехаби З.А. Морфологические изменения головного мозга при интракраниальных опухолях. Автореф. дис. канд. мед. наук. Мн., 1991.
9. Burger P., Green S. // Cancer. 1987. P. 161-165.
10. Chozick B., Wecker E., Pezullod J.et al. // Neurosurgery.1994. P. 831-838.
11. Jaros E., Perry R., Adam L. et al. // Brit. J. Cancer.1992. Vol.66. P. 373-385.

12. Kleihues P., Burger P., Scheithauer B. Histological Typing of the tumors of the Central Nervous System. Berlin,1993.P. 301-307.
13. Levine A., Schmidek H. Molecular Genetics of Nervous System Tumors. New York, 1993.P. 162-172.
14. Ochsner F. // Arch. Neurol. Psychiatr, 1981.Vol. 129. № 1. P. 19-30.