

Некоторые факторы роста в тканях новообразований головного мозга различной гистологической структуры

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Э.Е. Росторгуев, И.В. Балязин-Парфенов, Н.Д. Черярина,
Л.С. Козлова, Ю.А. Погорелова

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;
Россия, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Лариса Степановна Козлова super.gornon@ya.ru

Введение. При ангиогенных заболеваниях, к которым относится опухолевый рост, имеет место патологический ангиогенез. В его развитии особую роль играют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующие факторы роста альфа и бета, которые известны как факторы «запуска» ангиогенеза, и другие факторы. Расшифровка важных механизмов ангиогенеза в физиологическом и патологическом состоянии остается предметом повышенного интереса в течение последних 30 лет. Известно, что главным инициатором прорастания кровеносных сосудов в опухолевую ткань считается VEGF-A, являющийся специфическим митогенным сигналом для эндотелиальных клеток, запускающим механизмы клеточного деления и миграции. VEGF-индуцированная сосудистая сеть опухоли имеет ряд структурных и функциональных особенностей, которые обеспечивают рост и прогрессию опухоли, среди них повышенная проницаемость и хаотичное расположение сосудов.

Целью настоящего исследования явилось изучение в сравнительном аспекте уровня некоторых факторов роста в ткани глиобластом, метастазов рака молочной железы в головной мозг и менингиом, а также соответствующих перитуморальных зон.

Материалы и методы. Исследовали образцы тканей, полученных от 56 больных, поступивших на оперативное лечение в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России: 24 – глиобластомы, 19 – метастазы рака молочной железы в головной мозг, 13 – менингиомы без перитуморального отека. Гистологический контроль осуществлялся во всех случаях. Возраст больных составил от 35 до 72 лет. В образцах тканей опухоли и непосредственно прилегающей к опухолевому очагу (перитуморальной зоне) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов – VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 (BenderMedSystem, Австрия), VEGF-C и его рецептора VEGF-R3 (BenderMedSystem, Австрия), EGF (Biosource, США), IFR-1 и IFR-2 (Mediagnost, США), TGF- β 1 (BenderMedSystem, Австрия).

Результаты. Найдены как общие, так и отличительные особенности содержания ростовых факторов в ткани опухолевых образований различной гистологической структуры и соответствующих перитуморальных зон. К общим чертам метаболизма ткани опухоли глиобластом, метастазов рака в головной мозг и менингиом следует отнести увеличение, хотя и разноразное, содержания VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, IFR-1, IFR-2 и показателя соотношения VEGF-C/VEGF-R3. Различия заключались в том, что в доброкачественной опухоли не обнаруживалось увеличение уровня VEGF-R3 и TGF- β 1, а содержание EGF и показатель соотношения VEGF-A/VEGF-R1, в отличие от значений в злокачественных новообразованиях, были ниже контрольных величин.

Выводы

- В ткани глиобластом и перитуморальной зоны сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием EGF, IGF-I, IGF-II и TGF- β 1.
- В ткани метастазов сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием EGF, IGF-I, IGF-II и TGF- β 1. Однако в ткани перитуморальной зоны метастазов корреляционные связи носили иной характер: сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась только с TGF- β 1, с уровнем IGF-I и IGF-II обнаружена сильная отрицательная связь, не найдено корреляций с содержанием EGF.
- В ткани менингиом уровень VEGF-A коррелировал только с содержанием инсулиноподобных факторов роста: с IGF-I и IGF-II обнаружена сильная положительная корреляционная связь, не найдено корреляций с уровнем EGF и TGF- β 1.
- В порядке убывания VEGF-C обнаруживался в ткани глиобластом, метастатических опухолей, менингиом, перитуморальной зоны глиобластом и перитуморальной зоны метастазов, однако во всех этих образцах содержание исследуемого фактора значимо превосходило значения в интактной ткани мозга. Уровень VEGFR-3 был повышен только в ткани глиобластом.

Ключевые слова: глиобластомы, метастазы рака молочной железы в головной мозг, менингиомы без перитуморального отека, перитуморальная зона опухоли, VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, VEGF-R3, IFR-1, IFR-2, TGF- β 1

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-27-33

Some growth factors in neoplastic tissues of brain tumors of different histological structure

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, E.E. Rostorguev, I.V. Balyazin-Parfenov, N.D. Cheryarina, L.S. Kozlova, Yu.A. Pogorelova
Federal State Budgetary Institution "Rostov Research Institute of Oncology", Ministry of Health of Russia;
63, 14-ya Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Introduction. Pathologic angiogenesis is typical for angiogenic diseases including tumor growth. Vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor alpha and beta (which are also known as “triggers” of angiogenesis), and other factors (Gacche, Meshram, 2013; Nijaguna et al., 2015) play a special role in its development. Evaluation of the important mechanisms of angiogenesis in physiological and pathological conditions remains to be a subject of heightened interest for the past 30 years. It is known that VEGF A is the main trigger of growing blood vessels into the tumor tissue. This is specific mitogen signal for endothelial cells that triggers the mechanisms of cell division and migration. VEGF-induced tumor vasculature has a number of structural and functional features that provide growth and progression of tumors, including increased permeability of blood vessels and their chaotic arrangement.

Objective: to study in comparative aspect the level of certain growth factors in the following tissues: glioblastomas, brain metastasis of the breast cancer, meningiomas as well as corresponding peritumoral areas.

Materials and methods. Tissue samples were obtained from 56 patients admitted to the surgical treatment in Rostov Research Institute of Oncology: 24 patients had glioblastomas, 19 patients had brain metastasis of the breast cancer, 13 patients with meningiomas without peritumoral edema. Histological control was carried out in all cases. Age of patients ranged from 35 to 72 years. The level of growth factor was detected in the samples of tumor tissue and regions immediately adjacent to the tumor foci (peritumoral area) by the method of immunoassay and using standard test systems. The following growth factor were detected: VEGF-A and its receptors VEGF-R1 (BenderMedSystem, Austria), VEGF-C and its receptor VEGF-R3 (BenderMedSystem, Austria), EGF (Biosource, USA), IFR-1 and IFR-2 (Mediagnost, USA), TGF- β 1 (BenderMedSystem, Austria).

Results. We have found both common and distinctive features in the content of growth factors in neoplastic tissues of different histological structure and corresponding peritumoral areas. Common metabolic features of glioblastomas, brain metastases and meningiomas include various increase in the level of VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, IFR-1, IFR-2 and VEGF-C/VEGF-R3 index ratio. Differences included the fact that the level of VEGF-R3 and TGF- β 1 did not increase in the benign tumor, while the level of EGF and VEGF-A/VEGF-R1 index ratio were below the control values in contrast to the values of malignant tumors.

Conclusions

- In the neoplastic tissues of glioblastomas and peritumoral area there is a strong positive correlation between the level of VEGF-A with the level of EGF, IGF-1, IGF-II and TGF- β 1.
- In the metastatic tissue there is a strong positive correlation between the level of VEGF-A with the level of EGF, IGF-1, IGF-II and TGF- β 1. However, correlations had a different nature in the peritumoral zone tissues near to metastases: there was a strong positive correlation of VEGF-A level with TGF- β 1 only, while there was a strong negative correlation with the level of IGF-1 and IGF-II, there were no correlations with EGF level.
- In meningioma tissues VEGF-A levels correlated only with the level of insulin-like growth factors: there was a strong positive correlation with IGF-1 and IGF-II, correlation has been found with the level of EGF and TGF- β 1.
- In descending order VEGF-C was detected in glioblastoma tissue, in metastatic tumors, meningiomas, peritumoral zones of glioblastomas and metastases. However, in all of these samples the level of the studied factor significantly exceeded the value in intact brain tissue. VEGFR-3 level was elevated in glioblastoma tissue only.

Key words: glioblastomas, brain metastases of the breast cancer, meningiomas without peritumoral edema, peritumoral area of the tumor, VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, VEGF-R3, IFR-1, IFR-2, TGF- β 1

Введение

В последние годы заметно возрастание частоты возникновения первичных и метастатических опухолей. Среди первичных опухолей до 60 % составляют нейроэктодермальные, или глиомы, до 25 % — менингиомы, а частота метастатического поражения головного мозга достигает 25–30 % [1]. Менингиомы занимают 2-е место среди наиболее распространенных внутричерепных опухолей у взрослых и являются производными от клеток паутинной оболочки [2].

Несмотря на совершенствование методов комплексного лечения, продолжительность жизни и длительность безрецидивного периода у больных со злокачественными глиомами остаются неутешительными, а показатели 5-летней общей выживаемости больных с метастатическими опухолями головного мозга крайне низкие и не превышают 5–15 %. Это наводит на мысль о необходимости изучения клинических и молекулярно-биологических особенностей новообразований головного мозга, знание особенностей ко-

торых позволит выявить патогномоничные мишени для каждого вида опухолевого поражения.

Инфильтративный рост опухоли с вращением комплексов раковых клеток в прилежащую мозговую ткань обусловлен проникновением раковых клеток в мозговое вещество по интраадвентициальным щелям мозговых сосудов, просвет которых они нередко заполняют [3, 4]. При ангиогенных заболеваниях, к которым относится опухолевый рост, имеет место патологический ангиогенез, в развитии которого особую роль играют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующие факторы роста α и β , которые известны как факторы «запуска» ангиогенеза, и другие факторы [5, 6]. Расшифровка важных механизмов ангиогенеза в физиологическом и патологическом состоянии осталась предметом повышенного интереса в течение последних 30 лет. Известно, что главным инициатором прорастания кровеносных сосудов в опухолевую ткань считается VEGF-A, являющийся специфическим митогенным сигналом

для эндотелиальных клеток, запускающий механизмы клеточного деления и миграции. VEGF-индуцированная сосудистая сеть опухоли имеет ряд структурных и функциональных особенностей, которые обеспечивают рост и прогрессию опухоли, среди них повышенная проницаемость и хаотичное расположение сосудов [7]. Однако противоопухолевая стратегия, направленная на блокирование VEGF-A, оспаривается после нескольких лет исследования из-за недостаточной эффективности [8]. Считается, что VEGF-C и VEGF-D обеспечивают регуляцию лимфангиогенеза и влияют на способность опухоли к прогрессии [9, 10].

Цель исследования — изучение в сравнительном аспекте уровня некоторых факторов роста в ткани глиобластом, метастазов рака молочной железы в головной мозг и менингиом, а также соответствующих перитуморальных зон.

Материалы и методы

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (РНИОИ). Обязательным условием включения в исследование было добровольное информированное согласие всех больных. Исследовали образцы тканей, полученных от 56 больных, поступивших на оперативное лечение в РНИОИ: у 24 — глиобластомы, у 19 — метастазы рака молочной железы в головной мозг, у 13 — менингиомы без перитуморального отека. Возраст больных составил от 35 до 72 лет. В ходе оперативного вмешательства производилось удаление образований головного мозга с последующим биохимическим исследованием образцов тканей: опухоли и непосредственно прилегающей к опухолевому очагу (перитуморальная зона). Гистологический контроль осуществлялся во всех случаях.

В 10 % цитозольных фракциях ткани, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА, методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов — VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 (BenderMedSystem, Австрия), VEGF-C и его рецептора VEGF-R3 (BenderMedSystem, Австрия), EGF (Biosource, США), IFR-1 и IFR-2 (Mediagnost, США), TGF- β 1 (BenderMedSystem, Австрия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета сертифицированных программ Microsoft Excel (Windows XP). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$. Разницу отличий оценивали по критерию Стьюдента и считали достоверной при $p < 0,05$. Анализ корреляции между параметрами определяли по коэффициенту линейной корреляции Пирсона (r), корреляцию считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Было установлено, что уровень VEGF-A в ткани глиобластом и метастазов был выше, чем в ткани менингиом, в 65,6 и 80 раз соответственно, а VEGF-R1 — в 2,7 и 3,9 раза (см. таблицу). При этом уровень VEGF-A в ткани глиобластом и метастазов не имел достоверных различий, содержание VEGF-R1 в ткани метастазов в 1,5 раза превышало таковое в ткани глиобластом. Коэффициент VEGF-A/VEGF-R1 в ткани глиобластом и метастазов был выше, чем в ткани менингиом, в 24,6 и 20,3 раза соответственно и не имел достоверных различий между уровнем в тканях злокачественных новообразований головного мозга. Уровень VEGF-C и VEGF-R3 был повышен относительно менингиом только в ткани глиобластом, в среднем в 1,7 раза. Коэффициент VEGF-C/VEGF-R3 был равнозначен во всех исследуемых опухолях.

Содержание EGF в ткани глиобластом и метастазов было выше, чем в ткани менингиом, в 4,4 и 2,9 раза, при этом имея достоверные отличия между показателями в ткани злокачественных новообразований: в ткани глиобластом показатель был выше в 1,5 раза (см. таблицу). Повышенным относительно ткани менингиомы был и уровень TGF- β 1: в ткани глиобластомы — в 1,9 раза, в ткани метастазов — в 2,5 раза, при этом показатель в ткани метастазов превосходил таковой в ткани глиобластом в 1,3 раза.

На наш взгляд, особый интерес представляли результаты изучения инсулиноподобных факторов роста. Так, в ткани менингиомы уровень IFR-1 превосходил показатели в ткани глиобластом и метастазов в 1,3 и 1,7 раза соответственно, а IFR-2 — в 1,8 и 3,4 раза соответственно. Оба фактора были выше в ткани глиобластомы относительно ткани метастазов в 1,4 и 1,9 раза соответственно. Эти результаты по некоторым параметрам согласуются с работой [11], показавшей, что рост менингиомы коррелирует с увеличением в ней IGF-II и IGFBP-6.

Одним из основных факторов, определяющих клиническую симптоматику опухоли головного мозга, ее динамику и прогноз, является наличие перитуморальной зоны, которая выступает в качестве буфера между патологически измененной и здоровой нервной тканью. От состояния метаболизма в этой зоне зависит то, в каком объеме следующей за ней здоровой ткани придется противостоять агрессии опухоли [12].

Учитывая, что ткань перитуморальной зоны менингиом представляет собой по сути интактную ткань головного мозга, можно оценить, какие нарушения в системе ростовых факторов произошли при каждом из исследуемых патологических процессов при сравнении показателей со значениями в ткани перитуморальной зоны менингиом.

Так, при глиобластомах резко, в 260,7 раза, возросла экспрессия VEGF-A в ткани злокачественной опухоли

Содержание некоторых факторов роста в ткани опухолевых образований головного мозга

Показатель	Исследуемая ткань					
	Глиобластомы		Метастазы		Менингиомы	
	опухоль	периф. зона	опухоль	периф. зона	опухоль	периф. зона
VEGF-A	16974,5 ± 1205 ^{1,2}	6850,8 ± 436,1 ^{1,2}	20710,9 ± 2863 ^{1,2}	8989,9 ± 592,8 ^{1,2}	258,8 ± 23,42	65,1 ± 7,2
VEGF-R1	53,9 ± 5,4 ^{1,2}	32,4 ± 4,1 ^{1,2}	79,6 ± 8,2 ^{1,2}	1,8 ± 0,31	20,2 ± 1,72	2,0 ± 0,2
VEGF-A/ VEGF-R1	314,9 ± 28,6 ^{1,2}	211,4 ± 18,3 ^{1,2}	260,2 ± 28,9 ^{1,2}	4994,4 ± 397,5 ^{1,2}	12,8 ± 1,42	32,6 ± 2,9
VEGF-C	9,1 ± 0,8 ^{1,2}	3,9 ± 0,4 ²	5,9 ± 0,7 ²	1,8 ± 0,2 ^{1,2}	4,8 ± 0,6 ²	1,1 ± 0,14
VEGF-R3	8,2 ± 0,7 ^{1,2}	3,9 ± 0,3 ^{1,2}	4,6 ± 0,5	3,9 ± 0,5 ¹	4,9 ± 0,4	4,8 ± 0,4
VEGF-C/ VEGF-R3	1,1 ± 0,1 ²	1,0 ± 0,07 ²	1,0 ± 0,08 ²	0,5 ± 0,04 ^{1,2}	1,0 ± 0,12	0,2 ± 0,18
EGF	267,1 ± 24,2 ^{1,2}	112,2 ± 13,6 ^{1,2}	178,4 ± 16,2 ^{1,2}	90,8 ± 8,4 ¹	60,7 ± 5,3 ²	83,6 ± 7,6
TGF-β1	4095,4 ± 313,8 ^{1,2}	3931,7 ± 324,2 ^{1,2}	5431,1 ± 511,6 ^{1,2}	4180,6 ± 344,5 ^{1,2}	2213,5 ± 189,1	2382,1 ± 204,3
IFR-1	16,0 ± 1,3 ^{1,2}	15,7 ± 1,6 ^{1,2}	11,8 ± 1,2 ^{1,2}	4,7 ± 0,5 ^{1,2}	20,2 ± 1,82	7,1 ± 0,8
IFR-2	17,3 ± 1,6 ^{1,2}	17,9 ± 1,8 ^{1,2}	9,3 ± 0,8 ^{1,2}	2,8 ± 0,3 ^{1,2}	31,7 ± 2,92	5,6 ± 0,7

¹ Достоверно по отношению к ткани менингиом; ² достоверно по отношению к ткани перифокальной зоны менингиом ($p < 0,01$); периф. зона — перифокальная зона опухоли.

и несколько менее выражено — в ее перитуморальной зоне — в 105,2 раза (см. таблицу). Несмотря на увеличение уровня VEGF-R1 в опухоли и ее перитуморальной зоне — в 27 и 16,2 раза соответственно, соотношение VEGF-A/VEGF-R1, указывающее на долю свободного эндотелиального фактора, оказалось повышенным в 9,7 и 6,5 раза соответственно. Еще более выраженные изменения уровня VEGF-A найдены в ткани метастазов: в опухоли и окружающих тканях показатель увеличился в 318,1 и 138,1 раза соответственно. Содержание VEGF-R1 было увеличено только в ткани неоплазмы — в 39,8 раза, поэтому свободного VEGF-A оказалось значительно больше именно в перитуморальной зоне: соотношение VEGF-A/VEGF-R1 было увеличено в ткани опухоли в 8 раз, а в окружающей ткани — в 153,2 раза, т.е. в 19,2 раза выше, чем в ткани метастаза. В ткани менингиом уровень VEGF-A был повышен только в 4 раза, а VEGF-R1 — в 10,1 раза. В связи с этим соотношение VEGF-A/VEGF-R1 в ткани менингиом оказалось ниже уровня в интактной ткани в 2,5 раза.

Уровень VEGF-C в ткани глиобластомы был повышен в 8,3 раза, в перитуморальной зоне — в 3,5 раза. Содержание VEGF-R3 было повышено в 1,7 раза в ткани опухоли и, напротив, снижено в 1,2 раза в перитуморальной ткани, а соотношение VEGF-C/VEGF-R3 оказалось повышенным практически одинаково, в среднем в 5,2 раза. При метастатическом поражении головного мозга уровень VEGF-C был менее повышен, чем при глиобластомах, в ткани метастазов — в 5,4 раза относительно

интактной ткани, в перитуморальной ткани — в 1,6 раза, а уровень VEGF-R3 не имел достоверных отличий. Несмотря на это, соотношение VEGF-C/VEGF-R3 в ткани метастазов было повышено в 5 раз относительно интактной ткани, как и в ткани глиобластомы, а в ткани перитуморальной зоны — в 2,5 раза. В ткани менингиом уровень VEGF-C превышал показатели в интактной ткани в 4,4 раза, уровень VEGF-R3 не имел достоверных отличий, а соотношение VEGF-C/VEGF-R3 было выше, чем в контрольных образцах, в 5 раз (см. таблицу).

Содержание EGF в ткани глиобластом и перитуморальной зоны было повышено относительно интактной ткани в 3,2 и 1,3 раза соответственно. При метастазах рака в головной мозг уровень этого показателя был повышен только в ткани опухоли — в 2,1 раза, но не в ткани перитуморальной зоны. В ткани менингиом содержание EGF было ниже контрольных величин в 1,4 раза.

Уровень TGF-β1 был увеличен в злокачественных новообразованиях головного мозга, но не в доброкачественных. Так, в ткани глиобластом и их перитуморальной зоны показатель превосходил нормативные значения в среднем в 1,7 раза, при метастазах — в 2,3 и 1,8 раза соответственно. В ткани менингиом показатель не имел достоверных отличий от значений в интактной ткани.

Содержание инсулиноподобных факторов роста в ткани глиобластом и перитуморальной зоны было повышено в равной степени: IFR-1 — в среднем

в 2,2 раза, IFR-2 — в среднем в 3,1 раза. При метастазах повышение инсулиноподобных факторов роста найдено только в ткани метастатической опухоли: IFR-1 и IFR-2 были повышены в среднем в 1,7 раза, тогда как в ткани перитуморальной зоны, напротив, уровень IFR-1 и IFR-2 был снижен в 1,5 и 2 раза соответственно. Наибольшие уровни инсулиноподобных факторов роста были обнаружены в ткани менингиом: относительно интактной ткани IFR-1 был повышен в 2,8 раза, а IFR-2 — в 5,7 раза.

Таким образом, найдены как общие, так и отличительные особенности содержания ростовых факторов в ткани опухолевых образований различной гистологической структуры и соответствующих перитуморальных зон. К общим чертам метаболизма ткани опухоли глиобластом, метастазов рака в головной мозг и менингиом следует отнести увеличение, хотя и разноуровневое, содержания VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, IFR-1, IFR-2 и показателя соотношения VEGF-C/VEGF-R3. Различия заключались в том, что в доброкачественной опухоли не обнаруживалось увеличение уровня VEGF-R3 и TGF-β1, а содержание EGF и показатель соотношения VEGF-A/VEGF-R1, в отличие от значений в злокачественных новообразованиях, были ниже контрольных величин.

Агрессивность злокачественных новообразований головного мозга связана не только с биологической природой опухоли, поддерживающей множественные генетические и эпигенетические изменения, но и с последствиями аномальных сигналов, обусловленных факторами роста [13].

Анализируя полученные результаты, можно констатировать, что рост опухоли вне зависимости от гистологического строения сопровождается активацией ангиогенеза, однако при злокачественных новообразованиях этот процесс значительно более выражен.

Наши результаты согласуются с данными о том, что VEGF-A как ключевой фактор роста и его рецептор, участвующие в ангиогенезе, повышены в глиомах классов II, III, IV, менингиомах классов I и II и метастазах меланомы в головной мозг [14]. Авторы показали, что в злокачественных опухолях уровень этого фактора роста был значимо выше, чем в менингиомах. Увеличение уровня VEGF в ткани глиобластом показано многочисленными исследованиями [5–8]. Известно, что VEGF экспрессируются преимущественно опухолевыми клетками и в меньшей степени — клетками окружающих тканей глиом [15].

Известны исследования, посвященные изучению VEGF в ткани менингиом [2, 16]. Однако относительно менингиом исследователи сходятся во мнении, что увеличение уровня VEGF-A в ткани определяет выраженность перитуморального отека: чем выше содержание фактора роста, тем больше отек. В настоящем исследовании мы изучали ткань менингиом

без сопровождающего перитуморального отека и обнаружили увеличение уровня VEGF-A и его растворимого рецептора VEGF-R, способного блокировать VEGF-A. Очевидно, что коэффициент VEGF-A/VEGF-R1 менингиом, сниженный относительно их интактной ткани и отражающий уровень свободного VEGF-A, показывает и отсутствие перитуморального отека.

Возникает вопрос, какие факторы роста участвуют в активации ангиогенеза при различных новообразованиях мозга. Процесс ангиогенеза, как биологический процесс, регулируется несколькими про- и антиангиогенными факторами, особенно фактором роста эндотелия сосудов, фактором роста фибробластов, эпидермальным фактором роста, фактором, индуцируемым гипоксией 1, и трансформирующим фактор роста. Эндотелиальные клетки, предназначенные для образования сосудов, оснащены рецепторами этих ангиогенных пептидов [7, 17]. Считается, что индукторами VEGF как в норме, так и патологии могут выступать также IGF [6, 18].

В ткани глиобластом сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием EGF ($r = 77$; $p < 0,01$), IGF-I ($r = 76$; $p < 0,01$), IGF-II ($r = 79$; $p < 0,01$) и TGF-β1 ($r = 83$; $p < 0,01$). Практически то же найдено и в ткани перитуморальной зоны глиобластом, в которой сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием тех же факторов роста: EGF ($r = 75$; $p < 0,01$), IGF-I ($r = 77$; $p < 0,01$), IGF-II ($r = 74$; $p < 0,01$) и TGF-β1 ($r = 80$; $p < 0,01$).

В ткани метастазов получены корреляционные связи, аналогичные таковым в ткани первичных злокачественных опухолей мозга. Сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием EGF ($r = 87$; $p < 0,01$), IGF-I ($r = 79$; $p < 0,01$), IGF-II ($r = 81$; $p < 0,01$) и TGF-β1 ($r = 77$; $p < 0,01$). Однако в ткани перитуморальной зоны метастазов корреляционные связи носили иной характер. Сильная положительная корреляционная связь VEGF-A прослеживалась только с TGF-β1 ($r = 79$; $p < 0,01$), тогда как с IGF-I и IGF-II обнаружена сильная отрицательная связь ($r = -75$; $p < 0,01$ и $r = -84$; $p < 0,01$ соответственно), не найдено корреляций с содержанием EGF.

Следовательно, активация ангиогенеза в ткани злокачественных новообразований происходит с участием нескольких факторов роста. Это касается и перитуморальной зоны глиобластом, тогда как в ткани перитуморальной зоны метастатических опухолей в активации VEGF-A участвует только TGF-β1. Известно, что TGF-β усиливает экспрессию VEGF, однако снижает уровень мРНК VEGF-R [18].

В ткани менингиом уровень VEGF-A коррелировал только с содержанием инсулиноподобных факторов роста: с IGF-I и IGF-II обнаружена сильная положи-

тельная связь ($r = 76$; $p < 0,01$ и $r = 81$; $p < 0,01$ соответственно). Не найдено корреляций с уровнем EGF и TGF- $\beta 1$. Известно, что EGF участвует в развитии нервной системы, и полиморфизмы гена EGF на хромосоме 4q25 группы связаны со злокачественными опухолями мозга [19]; вероятно, с этим связаны низкие показатели EGF в ткани менингиом. Известно также, что подсемейство TGF- β , в частности, избыточно экспрессируется в некоторых видах глиобластом, которые проявляют агрессивные фенотипы [13], что тоже объясняет сниженный уровень эпидермального фактора роста в ткани менингиом. Вместе с тем имеются данные, что высокий уровень IGF-II обеспечивает рост опухоли при менингиомах [11].

Функции фактора роста эндотелия сосудов C (VEGF-C) и рецептора VEGFR-3 в нервной системе окончательно не выяснены [20]. Существует мнение, что VEGF-C и VEGFR-3 могут способствовать нейровоспалению, возможно, за счет активации микроглии/макрофагов и астроглиоза, возникающих за счет различных воздействий, в частности вызванных трансплантацией мезенхимальных стволовых клеток [21]. Показано, что избыточная экспрессия VEGF-C и металлопротеиназы-1 может быть независимым неблагоприятным прогностическим фактором для глиом, указывая на неблагоприятный исход болезни [22], и также VEGF-C и -D могут выступать в качестве альтернативных проангиогенных факторов при анти-VEGF терапии [23].

В нашем исследовании наибольший уровень VEGF-C обнаруживался в ткани глиобластом, затем следовала ткань метастатических опухолей, VEGF-R3 (в убывающем порядке) – в ткани менингиом, перитуморальной зоны глиобластом и перитуморальной зоны метастазов, однако во всех этих образцах содержание исследуемого фактора значительно превосходило значения в интактной ткани мозга. Уровень VEGF-R3 был повышен только в ткани глиобластом, тогда как в ткани

перитуморальных зон злокачественных новообразований мозга этот показатель был ниже значений в интактной ткани. Вместе с тем соотношение VEGF-C/VEGF-R3 было повышенным во всех исследованных образцах.

Возможно, в повышение количества VEGF-C могут быть вовлечены глиальные реакции с помощью паракринных или аутокринных механизмов, связанных с ишемией ткани [24]. Однако это требует дальнейшего исследования.

Выводы

- В ткани глиобластом и перитуморальной зоны сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием EGF, IGF-I, IGF-II и TGF- $\beta 1$.

- В ткани метастазов сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием EGF, IGF-I, IGF-II и TGF- $\beta 1$. Однако в ткани перитуморальной зоны метастазов корреляционные связи носили иной характер: сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась только с TGF- $\beta 1$, с уровнем IGF-I и IGF-II обнаружена сильная отрицательная связь, не найдено корреляций с содержанием EGF.

- В ткани менингиом уровень VEGF-A коррелировал только с содержанием инсулиноподобных факторов роста: с IGF-I и IGF-II обнаружена сильная положительная корреляционная связь, не найдено корреляций с уровнем EGF и TGF- $\beta 1$.

- В порядке убывания VEGF-C обнаруживался в ткани глиобластом, метастатических опухолей, менингиом, перитуморальной зоны глиобластом и перитуморальной зоны метастазов, однако во всех этих образцах содержание исследуемого фактора значительно превосходило значения в интактной ткани мозга. Уровень VEGFR-3 был повышен только в ткани глиобластом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карахан В.Б., Семенова Ж.Б., Брюховецкий А.С. и др. Проблемы диагностики и хирургии метастатических опухолей мозга. Вестник Московского онкологического общества 2004;1:3–4. [Karahan V.B., Semenova J.B., Bryukhovetsky A.S. et al. Problems of diagnosis and surgery of metastatic brain tumors. Vestnik moskovskogo onkologicheskogo obshchestva = Bulletin of Moscow Cancer Society 2004;(1):3–4. (In Russ.)].
2. Nassehi D. Intracranial meningiomas, the VEGF-A pathway, and peritumoral brain oedema. Dan Med J 2013;60(4):B4626.

3. Мартынов Б.В., Гайдар Б.В., ЩигOLEV Ю.С., Труфанов Г.Е. Метастатические опухоли головного мозга. Практическая нейрохирургия (руководство для врачей). СПб., 2002. С. 476–448 (а). [Martynov B.V., Gaidar B.V., Shchigolev Yu.S., Trufanov G.E. Brain metastatic tumors. Practical Neurosurgery (Guideline for Physicians). SPb., 2002. Pp. 476–485. (In Russ.)].
4. Машко Д.Е. Патологическая анатомия важнейших хирургических заболеваний нервной системы. Практическая нейрохирургия (руководство для врачей). СПб., 2002. С. 613–635. [Matsko D.E. Pathological

- anatomy of the most important surgical diseases of the nervous system. Practical Neurosurgery (Guideline for Physicians). SPb., 2002. Pp. 613–635. (In Russ.)].
5. Gacche R.N., Meshram R.J. Targeting tumor micro-environment for design and development of novel anti-angiogenic agents arresting tumor growth. Prog Biophys Mol Biol 2013;113(2):333–54.
6. Nijaguna M.B., Patil V., Urbach S. et al. Glioblastoma-derived Macrophage Colony-stimulating Factor (MCSF) Induces Microglial Release of Insulin-like Growth Factor-binding

- Protein 1 (IGFBP1) to Promote Angiogenesis. *J Biol Chem* 2015;290(38):23401–15.
7. Gacche R.N., Meshram R.J. Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy. *Biochim Biophys Acta* 2014;1846(1):161–79.
8. Wélti J., Loges S., Dimmeler S., Carmeliet P. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J Clin Invest* 2013, Aug;123(8):3190–200.
9. Hashimoto I., Kodama J., Seki N. et al. Vascular endothelial growth factor-C expression and its relationship to pelvic lymph node status in invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 2001;85:93–7.
10. Alitalo K., Carmeliet P. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. *Cancer Cell* 2002;1:219–27.
11. Nordqvist A.C., Mathiesen T. Expression of IGF-II, IGFBP-2, -5, and -6 in meningiomas with different brain invasiveness. *J Neurooncol* 2002;57(1):19–26.
12. Березина В.В., Кравец Л.Я., Воловик М.Г., Шелудяков А.Ю. Реакция локального кровотока перитуморальной зоны супратенториальных опухолей на частичную декомпрессию мозга (вскрытие твердой мозговой оболочки). *Физиология человека* 2008;4:45–6. [Berezina V.V., Kravets L.Ya., Volovik M.G., Sheludyakov A.Yu. Reaction of local blood flow in the peritumoral area of supratentorial tumors on partial brain decompression (opening of dura mater). *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology* 2008; (4): 45–6. (In Russ.)].
13. Nana A.W., Yang P.M., Lin H.Y. Overview of Transforming Growth Factor β Superfamily Involvement in Glioblastoma Initiation and Progression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(16):6813–23.
14. Hatva E., Kaipainen A., Mentula P. et al. Expression of endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases and growth factors in human brain tumors. *Am J Pathol* 1995;146(2):368–78.
15. Miletic H. et al. Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms. *Expert Opin* 2009;13(4):455–68.
16. Lee S.H., Lee Y.S., Hong Y.G., Kang C.S. Significance of COX-2 and VEGF expression in histopathologic grading and invasiveness of meningiomas. *APMIS* 2014;122(1):16–24.
17. Jensen R., Lee J. Predicting outcomes of patients with intracranial meningiomas using molecular markers of hypoxia, vascularity, and proliferation. *Neurosurgery* 2012;71(1):146–56.
18. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Med* 2003;9(6):669–76.
19. Almeida L.O., Custódio A.C., Santos M.J. et al. The A61G EGF polymorphism is associated with development of extraaxial nervous system tumors but not with overall survival. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;198(1):15–21.
20. Bhuiyan M.L., Kim J.C., Hwang S.N. et al. Ischemic tolerance associated with VEGF-C and VEGFR-3 signaling in the hippocampus of mice. *Neuroscience* 2015;290:90–102.
21. Shin Y.J., Riew T.R., Park J.H., Lee M.Y. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor-C (VEGF-C) and its receptor (VEGFR-3) in glial reaction caused by human mesenchymal stem cell engraftment in normal rat brain. *J Histochem Cytochem* 2015;63(3):170–80.
22. Xu Y., Zhong Y.J., Zhang W.Q., Song, J.H. Cooverexpression of matrix metalloproteinases-1 and vascular endothelial growth factor-C predicts poor prognosis in patients with glioma. *Epidemiol* 2013;37(5):697–702.
23. Grau S., Thorsteinsdottir J., von Baumgarten L. et al. Bevacizumab May cause reactivity to VEGF-C and -D in the human brain and tumor derived endothelial cells. *J Neurooncol* 2011;104(1): 103–12.
24. Shin Y.J., Choi J.S., Lee J.Y. et al. Differential regulation of vascular endothelial growth factor-C and its receptor in the rat hippocampus following transient forebrain ischemia. *Acta Neuropathol* 2008;116(5):517–27.