

ПЛАСТИЧНОСТЬ МОЗГА В УСЛОВИЯХ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

^{1,1;1,2}Рева Г.В., ³Ямамото Т., ^{1,2}Биткулова А.В., ^{1,2;2}Калинин И.О., ⁴Пак О.И.,
⁴Тоторкулов Р.И., ^{1,2}Вершинина С.С., ^{1,2}Шмелёв М.Е., ^{1,2}Тясто В.А., ^{1,2}Балдаев С.Н.,
^{1,2}Слажинскас А.В., ^{1,1}Гульков А.Н., ^{1,2}Усов В.В., ^{1,2;3}Рева И.В.

¹Дальневосточный Федеральный Университет,

^{1,1}Инженерная школа ДВФУ, ravagal@yandex.ru;

^{1,2}Школа Биомедицины ДВФУ, Владивосток, Россия (690950, Владивосток, ул. Суханова, 8; RevaGal@yandex.ru); Краевая клиническая больница №2, (Владивосток, ул. Русская, 55, Россия);

³Международный Медицинский Научно-образовательный Центр, (Ниигата, Япония), e-mail: avers2@yandex.ru;

⁴Медицинский центр ДВФУ

В работе с помощью иммуногистохимических методов проанализирован материал 71 биоптата, полученный в отделении нейрохирургии медицинского центра ФГАОУ ВПО ДВФУ, взятый у 25 пациентов во время операций по поводу удаления опухолей головного мозга различной локализации с января 2015 года по июнь 2015 г. Полученный архив материала показал возрастные и половые особенности онкопатологии мозга у пациентов Приморского края. Исследована активность гена Ki67, p53 и p63, для выявления соотношения уровня пролиферации и апоптоза структурных элементов в малигнизирующейся нервной ткани. С помощью выявления белка гена Ki67 - установлена степень пролиферативной активности клеток опухоли. Сделан вывод о соответствии и общих закономерностях малигнизации нервной ткани в сравнении с другими тканями. Отмечены апоптоз нервных клеток и нейроглии на фоне пролиферации злокачественных клеток.

Ключевые слова: головной мозг, нейроглия, нейроглиобластома, астроглиома, астроглия, p53, p63, Ki67.

BRAINPLASTICITY IN THE CARCINO GENESIS

^{1,1;1,2}Reva G.V., ^{1,2;3}Yamamoto T., ^{1,1;1,2}Bitkulova A.V., ^{1,2;2}Kalinin I.O., ⁴Pak O.I.,
⁴Totorkulov R.I., ^{1,2}Vershinina S.S., Schmelev M.E., ^{1,2}Tyasto V.A., ^{1,2}Baldaev C.N.,
^{1,2}Slaginskaskas A.V., ^{1,1}Gulkov A.N., ^{1,2}Usov V.V., ^{1,2;3}Reva I.V.

¹Far Eastern Federal University, ravagal@yandex.ru;

^{1,1} Engineering School FEFU; ^{1,2} Biomedicine School FEFU, Vladivostok, Russia (690950, Vladivostok, Suchanova street, 8);

²Regional Clinical Hospital (RCH) №2, Vladivostok, Russia street, 55, Russia), e-mail: RevaGal@yandex.ru;

³International Medical Research Center (IMERC), Niigata, Japan), e-mail: avers2@yandex.ru; RevaGal@yandex.ru

⁴Medical Center FEFU.

At our work 71 biopsies had been analyzed by immunohistochemistry methods, which were obtained at the Department of Neurosurgery, Medical Center FSAEIHPEF at Eastern Federal University. Materials were being taken from patients during surgery for removal of brain tumors of variable localization from January, 2015 to June, 2015. As a result, we can see age and gender characteristics of cancer pathology of the brain in patients of Primorsky krai. The activity of gene Ki67, p53 and p63 were also investigated to detect its ratios of proliferation levels and apoptosis levels of structure elements in malignasied neural tissue. There also was investigated proliferation activity by detecting protein of the gene Ki67. It is concluded that under the general laws and nervous tissue malignancy compared to other tissues

Keywords: brain, neuroglia, glioblastoma, astrocytes, p53, p63, Ki67.

Актуальность. Современные методы лечения глиобластомы (GBM), являющейся наиболее частой злокачественной опухолью головного мозга человека, не прогнозируют улучшения неблагоприятных исходов лечения пациентов, имеющих среднюю 14-16-месячную медиану общей выживаемости после постановки диагноза[1]. Ни биологическая сложность и адаптивность GBM, ни возможность доставки лечебных препаратов через гематоэнцефалический барьер препятствуют прогрессу в лечении онкопатологии, а

отсутствие чёткого понимания механизмов канцерогенеза не только в нервной системе, но и в организме человека в целом [13]. В настоящее время стандартом лечения недавно диагностированной глиобластомы является максимально безопасная резекция с последующей фракционированной лучевой терапией в сочетании с одновременным назначением темозоломида (ТМЗ) и 6-12 циклов адъювантной ТМЗ, с или без дополнительной химиотерапии, как вариант спасительной стратегии. Опровержение догмы об иммунопривелегированности ЦНС поставило в ряд наиболее актуальных вопросов изучение роли иммунцитов в канцерогенезе для разработки активной иммунотерапии с применением вакцин и клеточных технологий, иммунного подавления опухолевого роста и ликвидации избыточности нарушений регуляции сигнальных путей [8]. Новая эра лечения рака может быть связана с выходом из тупиковых представлений об этиологии и патогенезе канцерогенеза, установления природы раковых клеток, а также выявления пластичности мозга в канцерогенезе, что и определило направление наших исследований.

Целью нашего исследования является изучение общих закономерностей канцерогенеза в нервной ткани головного мозга человека.

Задачи исследования:

1. Выявить соотношение пролиферативной активности и апоптоза клеточных элементов опухоли.
2. Установить пластичность малигнизирующейся нервной ткани;

Материал и методы. С разрешения Этического комитета Школы биомедицины ДВФУ, в соответствии с Хельсинской декларацией (2000), по клиническим показаниям и с информированного согласия пациентов произведён забор биоптатов первичных и рецидивирующих опухолей мозга, больные были распределены по возрасту, полу, локализации опухоли, числу взятых образцов (табл. 1).

Таблица 1

Распределение материала по возрасту, полу, локализации опухоли

№	пол	Возраст	Биопсия, дата Первичная- вторичная	Вид операции	Маркировка материала, число образцов	Клинический диагноз
1	4	6	7	8	9	10
1	ж	4 года	4.03.2015 первичная	Удаление опухоли зря	2 к.	Объёмное образование зря
2	ж	7 лет	4.03.2015 первичная	Узелки в желудочковой зоне	Несколько кусочков опухоли (4)	Объёмное образование желудочков мозга с 2-х сторон
3	ж	51 год	3.03.2015 первичная	Удаление объёмного образования лобной доли справа	Несколько кусочков опухоли	Прорыв объёмного образования ГМ лобной доли справа

					(3)	
4	ж	54 года	26.02.2015 первичная	Удаление объёмного образования ГМ	Несколько кусочков опухоли (6)	Объёмное образование ГМ с прорывом в зчя, пчя, счя
5	ж	67 лет	2.03.2015 первичная	Удаление объёмного образования ГМ	Несколько кусочков опухоли (4)	Объёмное образование левого полушария ГМ
6	ж	45 лет	20.02.2015	Удаление объёмного образования правой лобной доли ГМ	Несколько кусочков опухоли (5)	объёмного образования правой лобной доли ГМ
7	м	31 год	19.02.2015 Вторичная Первичная была в 2014 г.	Микрохирургическое удаление опухоли	Фрагменты опухолевой ткани (3)	Рецидив объёмного образования правой теменной и височной долей
8	м	65 лет	13.02.2015	Удаление опухоли Г.М.	Ткань опухоли Г.М.(1)	Объёмное образование левой височной доли головного мозга
9	ж		08.02.2015	Микрохирургическое удаление новообразований первичных и вторичных и дермоидов (липом) спинного мозга и его оболочек, корешков и СМ нервов, позвоночного столба, костей таза, крестца и копчика. Удаление опухоли с применением систем, стабилизирующих позвоночник.	Ткань опухоли и дермоидов (2)	Интрадуральноеэкстрамедулярное образование на уровне С ₂ позвонка. Злокачественные первичные и вторичные и доброкачественные новообразования Позвоночного столба, костей таза, крестца и копчика
10	ж	51 год	08.02.2015	Удаление кости из-под опухоли. Опухоль Г.М.	Опухоль (2)	Объёмное образование левой теменно-затылочной области. Латеральная дислокация (Д32.0)
11	ж	13 лет	25.02.2015	Ткань опухоли. Исходный рост из продолговатого мозга	Объёмное образование зчя, мелкие кусочки опухоли ГМ (8)	Медуллобластома. Зчя
12	ж	44	11.02.2015	КПТУ удаление объёмного образования III желудочка	1 кусочек 1мм ³	Объёмное образование III желудочка
13	м	64	11.02.2015	Фрагмент экстрадурального образования шейного отдела позвоночника	Опухоль (2)	Опухоль позвоночного столба (плазмоцитома?) MTS
14	м	3 лет	13.03.2015	Удаление опухоли червя мозжечка	3 кусочка 4x4 мм	Объёмное образование червя мозжечка
15	м	67 лет	19.03.2015	Удаление объёмного образования	6 биоптатов опухоли	МРТ: Субкортикально и субвентрикулярноглиоз 03x03 см до 07x0ю5 см плотной консистенции, с трудом уходящий в аспиратор. Обширное образование головного мозга

16	ж	64 года		Дз	1 биоптат	Структуры плеоморфной аденомы с малигнизацией по типу миоэпителиального рака
17	м	67 лет	20.03.2015 Вторичное удаление опухоли	Продолжительный рост менингосаркомы в правой лобной доле	4 биоптата	Изменённая ТМО,
18	ж	68 лет	1.04.2015	Удаление объёмного образования ГМ	3 биоптата опухоли	Менингиома основания и свода черепа; множественное объёмное образование головного мозга
19	м	57 лет	2.04.2015	Удаление объёмного образования височной области ГМ	2 биоптата	Обильное кровоснабжение опухоли, имеет чёткие границы
20	ж	36 лет	05.04.2015 вторичная	Удаление объёмного образования затылочной области ГМ	2 биоптата	Объёмное образование молочной железы справа (с-г, м+s)
21	ж	37 лет	6.04.2015 Двойное образование лобной доли слева.	Удаление опухоли лобной доли слева	2 биоптата	в/ч опухоль лобной доли слева. Кровоснабжение плохое.
22	м	40 лет	Опухоль ГМ	Опухоль ГМ	2 биоптата	Опухоль ГМ
23	ж	5 лет	Опухоль ГМ	Опухоль ГМ	2 биоптата	Опухоль ГМ
24	ж	37 лет	Опухоль ГМ	Опухоль ГМ	2 биоптата	Опухоль ГМ
25	ж	36 лет	Опухоль ГМ	Опухоль ГМ	2 биоптата	Опухоль ГМ

Иммуногистохимическими методами для унификации оценки гистопатологических процессов, наблюдаемых при онкогенезе в ЦНС, исследовали активность гена Ki67, p53 и p63 по классическим протоколам для световой микроскопии, для выявления соотношения уровня пролиферации и апоптоза структурных элементов в малигнизирующейся нервной ткани. Анализ результатов проведён с помощью микроскопа Olympus BX51, иллюстрации получены с помощью цифровой камеры DP 25, статистическая обработка исследуемого материала произведена с помощью фирменных компьютерных программ фирмы Olympus (Япония).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в исследуемой группе было 17 женщин и 8 мужчин, что составило, соответственно, 68% и 32%. Патоморфологическая картина большинства новообразований соответствовала глиомам, что соответствует мировой статистике опухолей головного мозга. У детей глиомы локализовались в мозжечке и IV желудочке, у взрослых в лобных и теменных долях. В субвентрикулярном слое III желудочка выявлены мелкие узелки, соответствующие микроастроцитомам, и большие узелки типа фибриллярных астроцитом. Образовавшиеся в результате пролиферации клетки мигрировали на периферию узелка, как и в культуре ткани, что свидетельствует об их принадлежности к спонгиобластам, вступающим в центре узелка в дифференциацию из спонгиобластов в астроциты. На современном этапе вопрос о

возможности дифференцировки прекурсорных предшественников для нейроглии является спорным, так как многие авторы предполагают, что выявляемые астроциты являются остаточными элементами малигнизирующейся нервной ткани головного мозга [6]. Мы считаем множественность выявляемых опухолей подтверждающим фактом малигнизации, как генерализованного процесса. Как и другими авторами, нами отмечен клеточный полиморфизм, но, в отличие от других данных, в нашем исследовании идентифицированы 2-х ядерные клетки, отсутствуют многоядерные (рис. 1).

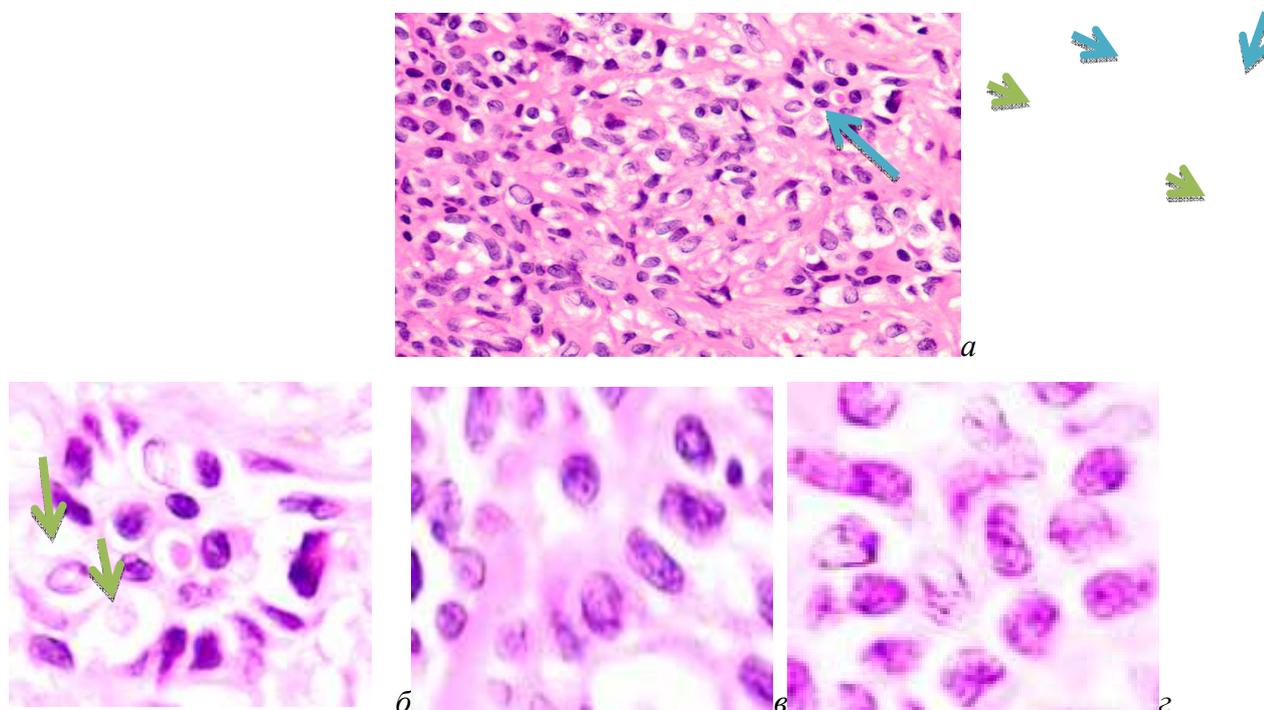


Рис. 1. Объёмное образование III желудочка. Клеточный полиморфизм. Апоптоз клеток

а) Множественные центры канцерогенеза (указаны голубыми стрелками). Большое количество хромофобных спонгиобластов (указаны зелёными стрелками); б, в, г) Клеточный полиморфизм. Хромофобные клетки типа спонгиобласта (указаны зелёными стрелками). Микрофото. Ув. а) x100; б, в, г) x400. Окраска гематоксилин-эозином.

В 2-х случаях наблюдались множественные глиомы, которые, согласно данным И.Т. Никулеску (1968), могут являться результатом диссеминации с помощью цереброспинальной жидкости или имеют многоочаговое происхождения [1]. Мы считаем, что множественность выявляемых опухолей является подтверждающим фактом процесса малигнизации, как генерализованного процесса, а не локального.

Принято считать, что отсутствие активности P53 – проапоптического фактора, приводит к малигнизации любой ткани. По нашим данным, как и в других тканях, апоптоз в мозге предшествует канцерогенезу. В исследуемых образцах клетки проявляют высокую активность гена p53 (рис. 2). Мы связываем этот факт с началом канцерогенеза[2].

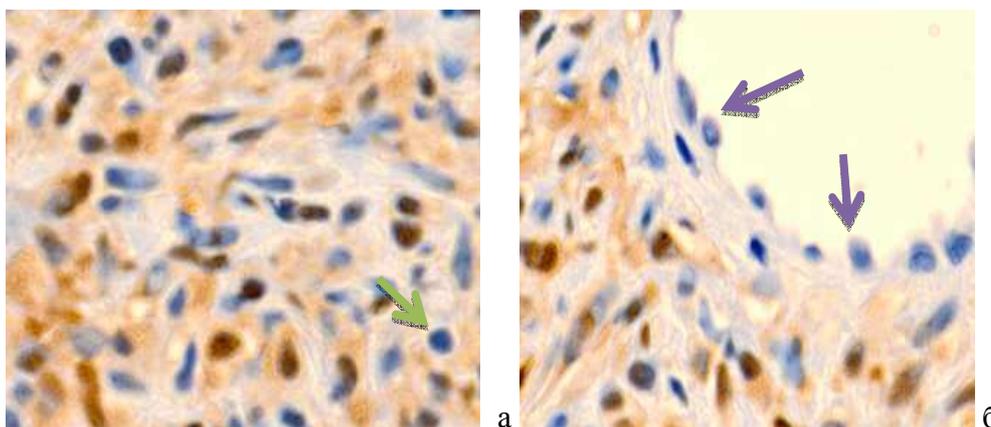


Рис. 2. Ткань опухоли человека 45 лет в области правой лобной доли головного мозга. Спонгиобласты указаны стрелками зелёного цвета. Гипертрофия эндотелия (указано синими стрелками). Микрофото. Иммунная гистохимия на выявление p53. Микрофото. Ув. x200

Подобная апоптическая активность может быть рассмотрена, как неблагоприятный прогностический признак, соответствующий периоду перед началом миграции клеток малигнизации. Дополнительным подтверждением малигнизации служат идентифицирующиеся в изменённой ткани хромофобные клетки, соответствующие по морфологическим признакам спонгиобластам, специализирующимся как в нейроны, так и нейроглиоциты в раннем пренатальном онтогенезе человека.

После гибели клеток нервной ткани, заселившиеся в зоны повреждения мигранты обладают высоким регенераторным потенциалом и имеют индуцибельные репрессивные гены, что особенно важно для p53, обеспечивающего запрограммированную гибель клетки в случае её повреждения, сопровождающегося нарушениями в геноме.

Также нами отмечено изменение сосудов, выявлена гипертрофия эндотелия, изменения ядерно-цитоплазматических отношений в сторону увеличения, но, тем не менее без проявления апоптической активности. По нашему мнению, это связано с их пролиферацией и васкуляризацией малигнизирующейся ткани, что отмечено и в работах других авторов, наблюдавших неоваскулогенез после травматического повреждения мозга и при канцерогенезе [4,6].

По данным многих авторов [4, 9], изменение активности гена p63 также связано с туморогенезом и роль его заключается в способности поддерживать нормальный гомеостаз ткани. Многие авторы отмечают, что при малигнизации ткани потеря функции p63 наблюдается редко в сравнении с потерей функции p53. Экспериментально также было доказано, что у TArp63-нулевых мышей утраченная активность p53 ассоциируется со злокачественным фенотипом. Гетерозиготные мыши с утратой активности p63 и p53 имеют большую склонность к канцерогенезу, в отличие от мышей с гетерозиготностью только по гену p53[3]. Апоптозу подвергаются специализированные эффекторные клетки коры

головного мозга, с их разрушением, дефект ткани заполняется стволовыми прекурсорными клетками, не способными в отсутствие необходимого для их дифференцировки микроокружения дифференцироваться в более зрелые клетки.

По нашим данным, в ткани опухоли только часть крупных клеток проявляет высокую активность рб3, в полях зрения идентифицируются мелкие клетки, не реагирующие на маркёры (рис. 3 а, б).

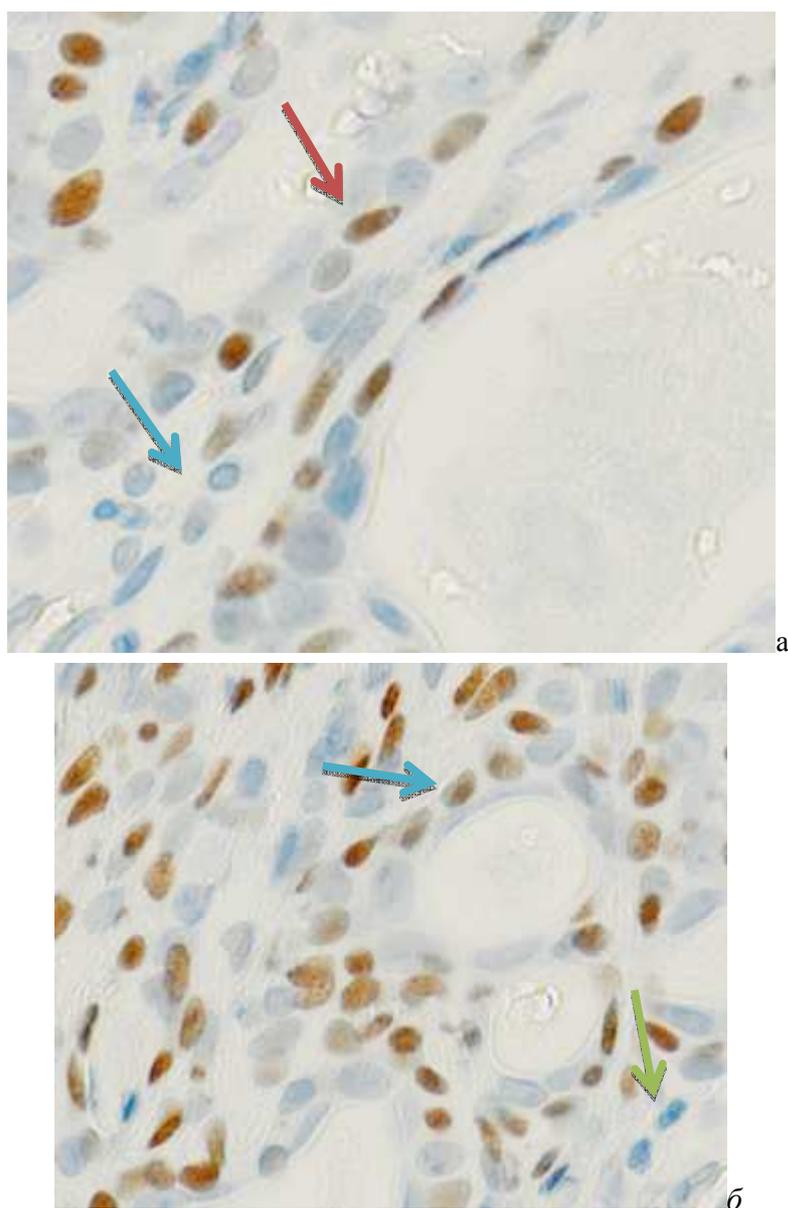


Рис. 3. Ткань опухоли человека 51 года. Объёмное образование лобной доли справа. Окрашенные (указаны синими стрелками) и неокрашенные (указаны зелёными стрелками) соответствуют камбиальным и вступившим в дифференцировку клеткам. Микрофото. Иммуногистохимия на выявление рб3. Микрофото. Ув. х600

Клетки, не проявляющие активность гена рб3, являются стволовыми прекурсорными клетками, в отличие от окрашенных клеток, косвенно свидетельствующих о включении

гомеостатических механизмов, препятствующих малигнизации клеток и вступлению мигрантов в начальную дифференцировку.

Пролиферативная активность клеток опухоли, выявляемая с помощью маркёров на белок гена Ki67, является высокой, но определяется в единичных клетках. Это может быть связано с тем, что ткань опухоли может быть представлена пулом камбиальных клеток, вступивших в дифференцировку и утративших пролиферативную активность. Граница опухоли и здоровой ткани чётко идентифицируется, так как в неизменённой ткани количество пролиферирующих клеток незначительно, в перитуморальном инфильтрате клетки, хотя и проявляют высокую активность гена Ki67, их количество незначительно. Спонгиобласты, в связи с тем, что не проявляют пролиферативной активности, являются отражением начальной дифференцировки для попытки полноценной репаративной регенерации нервной ткани, приближённой к физиологической в раннем онтогенезе человека (рис. 4).

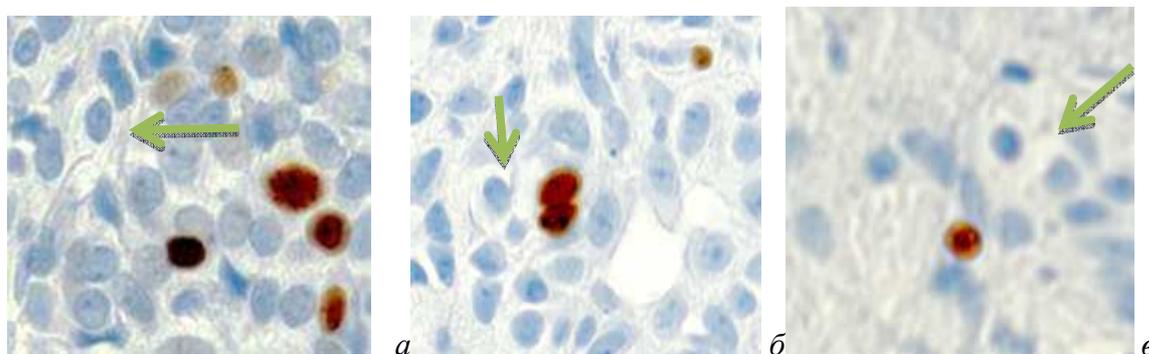


Рис. 4. Ткань опухоли человека 67 лет в области правой лобной доли головного мозга. Клетки, проявляющие активность Ki67 и спонгиобласты (указаны стрелками зелёного цвета). Микрофото. Иммунная гистохимия на выявление Ki67. Микрофото. Ув.х400

Как и в других исследованиях [9], нами отмечено изменение сосудов в малигнизирующейся ткани головного мозга (рис. 2а; 3а, б; 5). Стенка сосудов утолщена, эндотелий гипертрофирован, базальная мембрана частично разрушена, частично утолщена. В стенке артерий идентифицируются клетки причудливых форм, отростчатые, наблюдаются очаги некрозов.

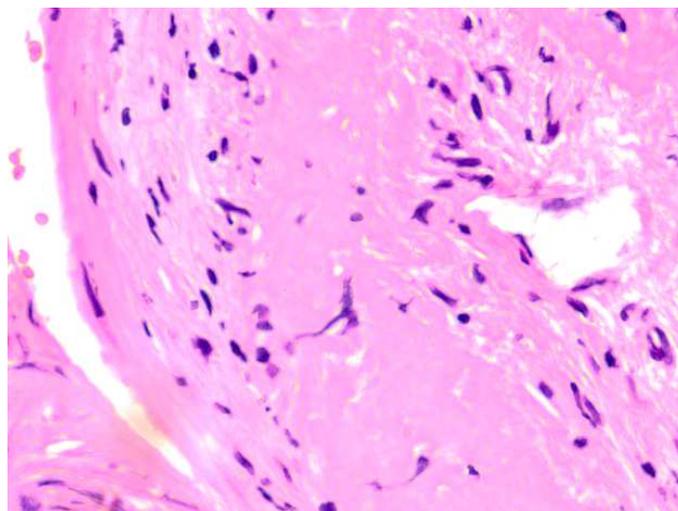


Рис. 5. Кровеносный сосуд в зоне малигнизации головного мозга. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.х200

Sun H, Guo D, Su Y, Yu D, et al. (2014) связывают деформацию и рост сосудов с влиянием перицитов [14]. По мнению Chen S.N. (2014)[4] и по нашим данным, гиперплазия сосудистой стенки за счёт перицитов является одним из значимых признаков уровня злокачественности глиомы, а локально распространяющиеся перициты служат главной составляющей развивающейся нейроглиомы. Мы также считаем перспективным использование патологических характеристик перицитов в качестве индексов злокачественности глиом.

Несмотря на имеющиеся многочисленные концепции канцерогенеза, вопрос, как этиологии, так и патогенеза рака не решён окончательно [9]. Лечение, не базирующееся на патогенетических механизмах, без знания этиологических принципов, остаётся фактически только симптоматическим. На сегодняшний день вопросы происхождения раковых клеток активно дискутируются, решается вопрос участия камбия ткани в формировании опухолей. При этом принята точка зрения, что камбий ткани теряет свойство апоптотизировать и приобретает злокачественный характер в результате мутаций в геноме [5, 7, 10, 16]. Вторая концепция предполагает существование изначально раковых клеток, которые в результате ряда причин заселяют ткань и замещают нормальные клетки, бесконтрольно делясь [12, 15]. Работы, в которых получены данные о том, что стволовые клетки имеют свойство мигрировать в патологический очаг [8], явились основой для создания клеточных технологий лечения рака на основе стволовых клеток. По нашему мнению, миграция связана со способностью прекурсорных клеток замещать нормальные клетки, подвергшиеся апоптозу. Для канцерогенеза в мозге, на основе предположения отсутствия апоптоза и пролиферативной активности клеток опухоли, была принята концепция формирования опухоли в результате анаплазии нервной ткани, её деградации с появлением злокачественных свойств и бесконтрольной нерегулируемой пролиферации. В настоящее

время предприняты попытки использовать детерминированные нейральные стволовые клетки для лечения наиболее злокачественной опухоли мозга – нейробластомы. По нашим данным, канцерогенез в ткани головного мозга имеет те же закономерности и последовательность патогенетических изменений, что и в других системах органов. Дегенерация, апоптоз нейронов приводят к заселению дегенерирующей ткани мозга стволовыми клетками, не способными в условиях изменившегося окружения и необходимых факторов роста дифференцироваться. Происходит лишь их частичная дифференцировка на границе опухоли в окружении сохранившейся морфологически нервной ткани. Поэтому опухоль, в зависимости от стадии канцерогенеза, может содержать спонгиобласты, соответствующие эмбриональным этапам развития, когда они обладают свойствами миграции и реакции на вектор направления роста. По нашим данным, они имеют те же свойства, что и эмбриональные спонгиобласты, отмечена их хромофобность, отсутствие реакции на маркёры апоптоза, что может быть объяснено приобретением ими компетентности без дальнейшей полной специализации.

Как и другие ткани, нервная ткань не подвергается внезапному перерождению в раковую, в анамнезе пациентов отмечены воздействия экзо и эндогенных факторов, повлиявших на биохимическую и внутриклеточную стабильность клеток с последующим переходом обменных процессов на новый уровень. Закономерно при пролиферативных и дистрофических повреждениях прослеживается утрата способности к регрессии и репаративной регенерации с закрытием дефекта даже после прекращения действия повреждающего фактора, что ведёт к предбластоматозному состоянию.

Мнение о том, что бластоматозные процессы появляются на фоне цереброменингеальных воспалительных процессов, как и в других тканях, мы связываем с процессом лимфоцитарной инфильтрации патологически изменяющейся ткани. Зильбер ассоциировал эти процессы с воспалением вирусной этиологии, ведущим к геномным трансформациям дегенерирующих клеток, превращающихся в злокачественные, но молекулярно-генетические методы опровергли его концепцию [11].

По нашему мнению, канцерогенез является следствием действия повреждающих факторов, ведущих к нарушению контактных клеточных взаимодействий внутри ткани, нарушению реституции и репаративной регенерации в целом, с последующей инфильтрацией стволовыми клетками крови, не способными в создавшихся условиях и отсутствии факторов роста и дифференцировки дифференцироваться и специализироваться в соответствии с физиологическим запросом ткани. Ингибирование программы клеточной смерти ведёт только к пролиферативной активности для закрытия дефекта ткани без выполнения функции. В связи с отсутствием реституции в условиях различных

микроокружений клеток, они способны достигать различного уровня дифференцировки, не соответствующей физиологическим запросам ткани и органа в целом. Это определяет полиморфность морфологической картины нейробластом.

Отсутствие реакции раковых клеток на лучевую и химиотерапию подтверждает стволовую природу канцерогенных клеток, что косвенно свидетельствует о родственности СКК и опухолевых элементов. Таким образом, лучевая и химиотерапия влияют только на эффекторные клетки, истощая регенераторный потенциал собственного тканевого камбия, что патогенетически необосновано для лечения рака.

Как и в опухолях других тканей, в ткани мозга отсутствуют антигенпрезентирующие клетки, что свидетельствует об общности механизмов канцерогенеза в различных системах органов человека.

Отсутствие активности гена P53 и высокая пролиферативная активность в раковых клетках ткани опухоли связаны только с тем, что все они являются стволовыми клетками, которые не могут реагировать на проапоптотические сигналы и вступать в дифференцировку вследствие не соответствующего их запросам микроокружения. Пластичность нервной ткани снижена или отсутствует полностью, так как пролиферативные процессы не соответствуют физиологическому запросу нервной ткани головного мозга, в результате апоптоза исчезают как нейроны, так и нейроглия в малигнизирующейся ткани. Наличие активности p53 и p63 свидетельствуют о том, что при малигнизации присутствуют попытки сохранить способный к дифференцировке пул клеток и гомеостаз нервной ткани.

Заключение. Таким образом, по нашим данным, высокая пролиферативная активность в ткани опухоли, в сочетании с низкой активностью регенераторного потенциала клеток в прилежащей к опухоли ткани на фоне реакции на маркеры p53 и p63 являются неблагоприятным прогностическим признаком в малигнизирующейся ткани.

Мы связываем высокую активность p63 с попыткой прекурсорных клеток вступить в дифференцировку в соответствии с физиологическим запросом ткани в отсутствие дифференцировочных факторов.

Несмотря на мнение большого числа авторов, что существует тесная взаимосвязь между нарушением в геноме p53 и возникновением рака при утрате апоптоза камбиальными клетками, по нашим данным, в нервной ткани, как и при канцерогенезе в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, а также в коже человека, апоптоз предшествует канцерогенезу. В ткани опухоли исчезают зрелые клетки и камбиальные, малигнизирующаяся ткань представлена большим количеством пролиферирующих полиморфных клеток. Активность p63 подтверждает попытку сохранения гомеостаза нервной тканью головного мозга человека и начальную дифференцировку стволовых

прекурсорных клеток. Нами отмечено, что, физиологическое значение р63 реализуется через опухолевую супрессию, избыточная экспрессия этого гена наблюдается в ткани опухоли мозга и проявляется в дифференцирующихся клетках. Генная амплификация локуса 3q27 (где присутствует ген р63) может вызвать накопление р63 в раковой опухоли. DNp63 играет важную роль в поддержании стволовых клеток и их способности вступать в дифференцировку, что отмечено в наших исследованиях. Кроме того, DNp63 ингибирует старение и апоптоз нейронов. Известно, что ингибирующие функции р63 также связаны с ростом опухоли на ранних стадиях при кожном плоскоклеточном раке. По данным Kadam S.D. и др., (2015), в 80% плоскоклеточного рака головы и шеи происходит усиление гена р63 [10], что соответствует нашим данным в отношении малигнизации структур головного мозга.

В последнее время получены данные о развитии опухолей нейрального происхождения в других органах [5], нейральная природа которых доказана иммуногистохимическими методами. По нашему мнению, эти данные лишь подтверждают генерализованность процесса нарушения развития и специализации клеточных дифференциров в любом направлении. Поскольку в основе опухоли присутствуют лимфоцитарные предшественники, легко объясняется факт не метастазирования, а заселения ткани мозга опухолевыми клетками, как с помощью ЦМЖ, так и пространств Вирхова-Робина. Подтверждает это и тот факт, что системный канцерогенез аналогичен нейрофиброматозу и развивается с одновременным ростом множественных опухолей. Микроокружение производит сигналы, определяющие поведение стволовых клеток. Например, нейральные стволовые клетки присутствуют в разных отделах мозга, обладают полипотентностью, но реализуют эту возможность только клетки, локализованные в определенных участках [5]. В то же время фактор роста фибробластов (FGF-2) может активировать латентные нейральные стволовые клетки из разных участков взрослого мозга. В связи с этим направление дифференциации потомков стволовых клеток может определяться сигналами, которые создаются в каждой конкретной нише.

Работа выполнена при поддержке научного фонда ДВФУ, в рамках государственного задания 2014/36 от 03.02.2014 г. и Международного гранта ДВФУ (соглашение № 13-09-0602-м от 6 ноября 2013 г.)

Список литературы

1. I.T. Nikulesku. Pathomorphology of neuronal system. Med. Publishing. Romania.-1963.-833 p.
2. Reva, I.V., Reva, G.V., Yamamoto, T. et al. Apoptosis in carcinogenesis. The success of modern science.-2015, №2.-p.103-110.

3. Capper, D. BRAF-mutated pleomorphic xanthoastrocytoma is associated with temporal location, reticulin fiber deposition and CD34 expression.//*BrainPathol.* 2014 Apr;24(3):221-9. doi: 10.1111/bpa.12111.
4. Chen, S.H., Wang, J.J., Chen, C.H., Chang, H.K., Lin, M.T., Chang, F.M., Chio, C.C. Umbilical cord blood-derived CD34⁺ cells improve outcomes of traumatic brain injury in rats by stimulating angiogenesis and neurogenesis.//*Cell Transplant.* 2014;23(8):959-79. doi: 10.3727/096368913X667006.
5. Choi, S.A., Wang, K.C., Phi, J.H., Lee, J.Y., Park, C.K., Park, S.H., Kim, S.K. A distinct subpopulation within CD133 positive brain tumor cells shares characteristics with endothelial progenitor cells.//*Cancer Lett.* 2012 Nov 28;324(2):221-30. doi: 10.1016/j.canlet.2012.05.026.
6. Clara, C.A., Marie, S.K., de Almeida, J.R., Wakamatsu, A., Oba-Shinjo, S.M., Uno, M., Neville, M., Rosemberg, S. Angiogenesis and expression of PDGF-C, VEGF, CD105 and HIF-1 α in human glioblastoma.//*Neuropathology.* 2014 Aug;34(4):343-52. doi: 10.1111/neup.12111.
7. Han, Z.M., Huang, H.M., Wang, F.F. Brain-derived neurotrophic factor gene-modified bone marrow mesenchymal stem cells.//*Exp Ther Med.* 2015 Feb;9(2):519-522. Настоящее исследование направлено на изучение влияния человеческого мозга нейротрофического фактора (hBDNF) на дифференциации костного мозга мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в нейроноподобных клеток.
8. Gójska-Grymajło, A., Nyka, W.M., Zieliński, M., Jakubowski, Z. CD34/CXCR4 stem cell dynamics in acute stroke patients.//*Folia Neuropathol.* 2012;50(2):140-6.
9. Guo, K.T., Juerchott, K., Fu, P., Selbig, J., Eigenbrod, S., Tonn, J.C., Schichor, C. Isolation and characterization of bone marrow-derived progenitor cells from malignant gliomas.//*Anticancer Res.* 2012 Nov; 32(11):4971-82.
10. Kadam, S.D., Chen, H., Markowitz, G.J., Raja, S., George, S., Verina, T., Shotwell, E., Loechelt, B., Johnston, M.V., Kamani, N., Fatemi, A., Comi, A.M. Systemic injection of CD34(+)-enriched human cord blood cells modulates poststroke neural and glial response in a sex-dependent manner in CD1 mice.//*Stem Cells Dev.* 2015 Jan 1;24(1):51-66. doi: 10.1089/scd.2014.0135. Erratum in: 10. StemCellsDev. 2015 Apr 1;24(7):916.
11. Koelsche, C., Sahn, F., Wöhrer, A., Jeibmann, A., Schittenhelm, J., Kohlhof, P., Preusser, M., Romeike, B., Dohmen-Scheufler, H., Hartmann, C., Mittelbronn, M., Becker, A., von Deimling, A.,
12. Li, Y, Wang, H., Sun, T., Chen, J., Guo, L., Shen, H., Du, Z., Zhou, Y. Biological characteristics of a new human glioma cell line transformed into A2B5(+) stem cells.//*Mol Cancer.* 2015 Apr 2;14:75. doi: 10.1186/s12943-015-0343-z.
13. Liao, W., Huang, N., Yu, J., Jares, A., Yang, J., Zieve, G., Avila, C., Jiang, X., Zhang, X.B., Ma, Y. Direct Conversion of Cord Blood CD34⁺ Cells Into Neural Stem Cells by OCT4.//*Stem*

Cells Transl Med. 2015 Jul;4(7):755-63. doi: 10.5966/sctm.2014-0289. Epub 2015 May 13. PMID:25972144

14. Sun, H, Guo, D., Su, Y., Yu, D., Wang, Q., Wang, T., Zhou, Q., Ran, X., Zou, Z. Hyperplasia of pericytes is one of the main characteristics of microvascular architecture in malignant glioma.//PLoS One. 2014 Dec 5;9(12):e114246. doi: 10.1371/journal.pone.0114246

15. Wang, X., Liu, X., Chen, Y., Lin, G., Mei, W., Chen, J., Liu, Y., Lin, Z., Zhang, S. Histopathological findings in the peritumoral edema area of human glioma.//HistolHistopathol. 2015 Sep; 30(9):1101-9.

16. Yu, K.R., Shin, J.H., Kim, J.J., Koog, M.G., Lee, J.Y., Choi, S.W., Kim, H.S., Seo, Y., Lee, S., Shin, T.H., Jee, M.K., Kim, D.W., Jung, S.J., Shin, S., Han, D.W., Kang, K.S. Rapid and Efficient Direct Conversion of Human Adult Somatic Cells into Neural Stem Cells by HMGA2/let-7b.//Cell Rep. 2015 Jan 15.pii: S2211-1247(14)01067-5.

Рецензенты:

Храмова И.А., д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог, Приморский Краевой Диагностический Центр, г. Владивосток;

Шульгина Л.В., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией микробиологии ФГУП "ТИНРО-Центр", г. Владивосток.