DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-4-29-37

CC BY 4.0

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ СТРОМЫ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА МУТАЦИИ В ГЕНЕ *IDH*

Ситовская Д. А.[1, 2], Фролкова К. А.[2], Шанина Е. С.[2], Соколова Т. В.[1], Забродская Ю. М.[1, 3]

[1]ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» Минздрава России – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12;
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2Е;
[3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Дарья Александровна Ситовская *daliya_16@mail.ru*

Глиальные опухоли характеризуются чрезвычайно агрессивным ростом и резистентностью к терапии. Известно о взаимосвязи опухоли с микроокружением, а ее стромальные характеристики лежат в основе опухолевой прогрессии.
Целью исследования было изучение характера мезенхимальной стромы глиом высокой степени злокачественности.
Проведено ретроспективное исследование биопсийного материала астроцитарных опухолей категории G4, диагностированных в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова у 31 пациента. В 10 случаях верифицирована астроцитома с мутантной версией гена *IDH*, в 21 – глиобластома с *IDH* дикого типа. Качественные характеристики стромы опухолей оценивали с помощью иммуногистохимических реакций с антителами к IDH1R132h и виментину, гистохимических окрасок альциановым синим, толуидиновым синим, трихромом по Мэллори, импрегнации серебром по Футу. Анализ результатов выявил значимые различия между группами (p <0,05) при всех вариантах гистохимической окраски. Наличие опухолевой стромы с десмоплазией и высокая экспрессия виментина указывают на глиально-мезенхимальный переход в глиобластомах с *IDH* дикого типа, лежащий в основе опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: астроцитома, глиобластома, мутантный *IDH*, *IDH* дикого типа, микроокружение, строма, эпителиально-мезенхимальный переход

Для цитирования: Ситовская Д. А., Фролкова К. А., Шанина Е. С. и др. Гистологическое исследование изменений стромы глиом высокой степени злокачественности в зависимости от статуса мутации в гене *IDH*. Онкопатология 2025;8(4):29–37.
DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-4-29-37

Study of histological features of the stroma of high-grade gliomas depending on the mutation status of the *IDH* gene

Sitovskaya D. A.[1, 2], Frolkova K. A.[2], Shanina E. S.[2], Sokolova T. V.[1], Zabrodskaya Yu. M.[1, 3]

[1]A.L. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute – branch of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovskogo St., Saint Petersburg 191014, Russia;
[2]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2E Litovskaya St., Saint Petersburg 197022, Russia;
[3]I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Darya Aleksandrovna Sitovskaya *daliya_16@mail.ru*

Gliomas are characterized by extremely aggressive growth and resistance to therapy. The tumor progression is known to be closely linked to its microenvironment, with stromal characteristics playing a key role.
The aim of the study was to investigate the features of mesenchymal stroma in high-grade gliomas.

A retrospective study was conducted on biopsy specimens from 31 patients with grade 4 astrocytic tumors at the A.L. Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery. Based on molecular profiling, 10 patients were diagnosed with *IDH*-mutant astrocytoma, and 21 patients were diagnosed with *IDH*-wildtype glioblastoma. The tumor stroma was assessed using immunohistochemical (IHC) staining for IDH1R132h and vimentin and histochemical staining with Alcian Blue, Toluidine Blue, and Mallory's trichrome. Analysis revealed statistically significant differences between the groups for all histochemical stains (p <0.05, Student's t-test). The presence of desmoplastic stroma and high vimentin expression indicates a glial-mesenchymal transition in *IDH*-wildtype glioblastoma, which underlies its aggressive progression.

Keywords: astrocytoma, glioblastoma, *IDH* mutant, wildtype *IDH*, microenvironment, stroma, epithelial-mesenchymal transition

For citation: Sitovskaya D. A., Frolkova K. A., Shanina E. S. et al. Study of histological features of the stroma of high-grade gliomas depending on the mutation status of the *IDH* gene. Onkopatologiya = Oncopathology 2025;8(4):29–37. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-4-29-37

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные глиомы – первичные агрессивные опухоли центральной нервной системы (ЦНС), которые обладают диффузно-инфильтративным ростом и выраженной резистентностью к терапии [1]. Характерной особенностью глиом высокой степени злокачественности является отсутствие четкой границы между опухолью и нормальной тканью, паренхима мозга инфильтрирована опухолевыми клетками на значительном расстоянии от первоначального узла. Заболеваемость злокачественными глиомами в России составляет 5–8 случаев на 100 тыс. населения [2]. При этом на глиомы высокой степени злокачественности приходится около 70 % всех видов злокачественных опухолей ЦНС [3].

На данный момент средняя продолжительность жизни пациентов с глиобластомой составляет 14 мес после постановки диагноза с учетом проведения хирургического вмешательства, лучевого лечения и химиотерапии [4]. Радикальное хирургическое лечение при удалении опухоли повышает риск возникновения неврологических нарушений, что ухудшает качество жизни пациента, при этом продолжительность жизни в случае применения исключительно хирургического лечения составляет <6 мес, а в случае комплексного – всего 15 мес [5, 6]. Несмотря на прогресс в диагностике глиом, прогноз для пациентов остается неблагоприятным.

Таким образом, злокачественные глиомы требуют особых подходов к диагностике и лечению.

Глиобластома, как правило, не считается метастазирующей опухолью в традиционном смысле: по данным литературы, частота появления метастазов варьирует от 0,2 до 2 %, что означает, что глиобластома обычно не распространяется на отдаленные органы за пределами ЦНС [7]. Однако ингибирование миграции и инвазии клеток может быть ценным для ограничения локального распространения и инвазивного поведения опухоли в головном мозге. Известно, что для глиобластомы характерно развитие обильной патологической сосудистой сети, что способствует не только росту опухоли, но и высокой скорости инвазии в прилежащую ткань мозга [8–10]. Однако в литературе описания изменений стромы опухоли представлены недостаточно, несмотря на то что вопрос микроокружения и стромального компонента новообразований – один из ключевых для оценки биологической агрессии.

В классификациях опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения уже с 2007 г. отмечается влияние на прогноз при глиальных опухолях мутаций в генах *IDH1* и *IDH2*, однако впервые глиальные опухоли строго разделены по статусу гена на опухоли дикого типа (код Международной классификации онкологических болезней 9440/3) и мутантные (код 9445/3) в классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения 2021 г. [11, 12]. Продукт гена *IDH1* – фермент изоцитратдегидрогеназа 1 – катализирует обратимое окислительное декарбоксилирование изоцитрата с образованием α-кетоглутарата, участвует в регуляции клеточного окислительно-восстановительного статуса. Мутации в *IDH1* влияют на аминокислотный остаток 132, входящий в состав активного центра, большинство из них (>85 %) представлены гетерозиготной миссенс-мутацией с заменой аргинина на гистидин (R132H) [13]. Мутантный белок IDH1 превращает α-кетоглутарат в 2-гидроксиглутарат, который считают онкометаболитом [14, 15]. Таким образом, можно предположить, что нарушения в цикле трикарбоновых кислот в клетках глиальных опухолей, развивающиеся под воздействием мутации в гене *IDH1*, приводят к изменениям стромального компонента глиом высокой степени злокачественности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно исследован архивный гистологический материал опухолей головного мозга, полученный от 31 пациента Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург). У 10 больных верифицирована астроцитома с мутантным вариантом *IDH* (группа m*IDH*), степень дифференцировки G4,

у 21 – глиобластома с *IDH* дикого типа (группа wt*IDH*), G4. В группу m*IDH* включены 3 женщины и 7 мужчин в возрасте от 23 до 65 лет, средний возраст – 38,5 года. В группу wt*IDH* – 10 женщин и 11 мужчин в возрасте от 38 до 82 лет, средний возраст – 60 лет. Материал фиксировали в 10 % забуференном формалине, обезвоживали стандартным способом и заливали парафином. Изучали гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, а также результаты иммуногистохимических реакций с антителами к IDH1R132h и виментину (антитела фирмы Diagnostic Biosystems, США, система визуализации EnVision) и гистохимической окраски толуидиновым синим, альциановым синим, трихромом по Мэллори, импрегнации серебром по Футу (BioVitrum, Россия). Гистологический анализ и микрофотографирование проводили с помощью микроскопа Leica DM2500 M, оборудованного цифровой камерой DFC320, и менеджера изображений IM50 (Leica Microsystems, Wetzlar, Германия). Оценку результатов гистохимической окраски и иммуногистохимических реакций с антителами к виментину в строме опухоли проводили путем подсчета количества пикселей требуемого цвета (соответствующего положительной реакции согласно паспорту окраски) в 1 мм^2 ткани с использованием авторского программного обеспечения, разработанного на языке программирования Python. Статистическую обработку результатов исследования выполнили с применением библиотек NumPy, SciPy, Pandas и Matplotlib на языке Python. Для оценки нормальности распределения использовали тест Шапиро–Уилка. Показатели с нормальным распределением представлены в формате среднего значения и стандартного отклонения. Поскольку получено нормальное распределение данных, показатели в группах сравнивали методами параметрической статистики, в частности с помощью *t*-критерия Стьюдента. Корреляционные связи выявляли методом Спирмена. Трактовку силы связи между двумя наблюдаемыми величинами осуществляли согласно шкале Чеддока. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все пациенты (их представители) подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Предоперационное обследование и хирургическое лечение пациентов проходило в соответствии с Клиническими рекомендации Ассоциации нейрохирургов России 2015 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение гистологического материала верифицировало у всех пациентов морфологическую картину глиальной опухоли высокой степени злокачественности. При проведении иммуногистохимической реакции с антителом к IDH1R132h у пациентов с астроцитомой m*IDH* отмечено положительное окрашивание, у пациентов с глиобластомой wt*IDH* окрашивание отсутствовало.

Иммуногистохимическая реакция с виментином показала яркую диффузную иммунопозитивность цитоплазмы опухолевых клеток глиобластом, в то время как в астроцитомах экспрессия обнаружена в единичных клетках и стенках сосудов (рис. 1).

При проведении гистохимического окрашивания альциановым синим в большинстве образцов астроцитом реакция стромы опухоли отсутствовала, положительная реакция обнаружена в сосудах. В образцах глиобластом выявлено выраженное «ослизнение» стромы и ее яркое синее окрашивание (рис. 2, *а*, *д*). Окрашивание толуидиновым синим выявило фокальное слабоположительное и умеренно положительное окрашивание стромы астроцитом и от умеренного до сильного – стромы глиобластом (рис. 2, *б*, *е*). При окрашивании трихромом по методу Мэллори

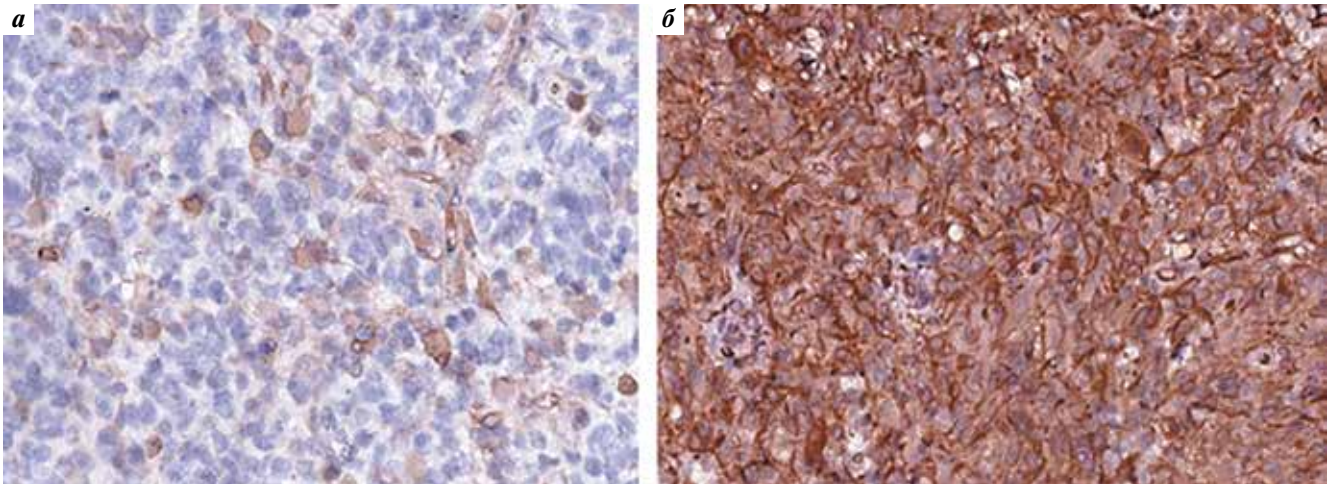


Рис. 1. *Экспрессия виментина в астроцитоме mIDH (а) и глиобластоме wtIDH (б), ×400*

Fig. 1. *Vimentin expression in astrocytoma mIDH (a) and wtIDH glioblastoma (б), ×400*

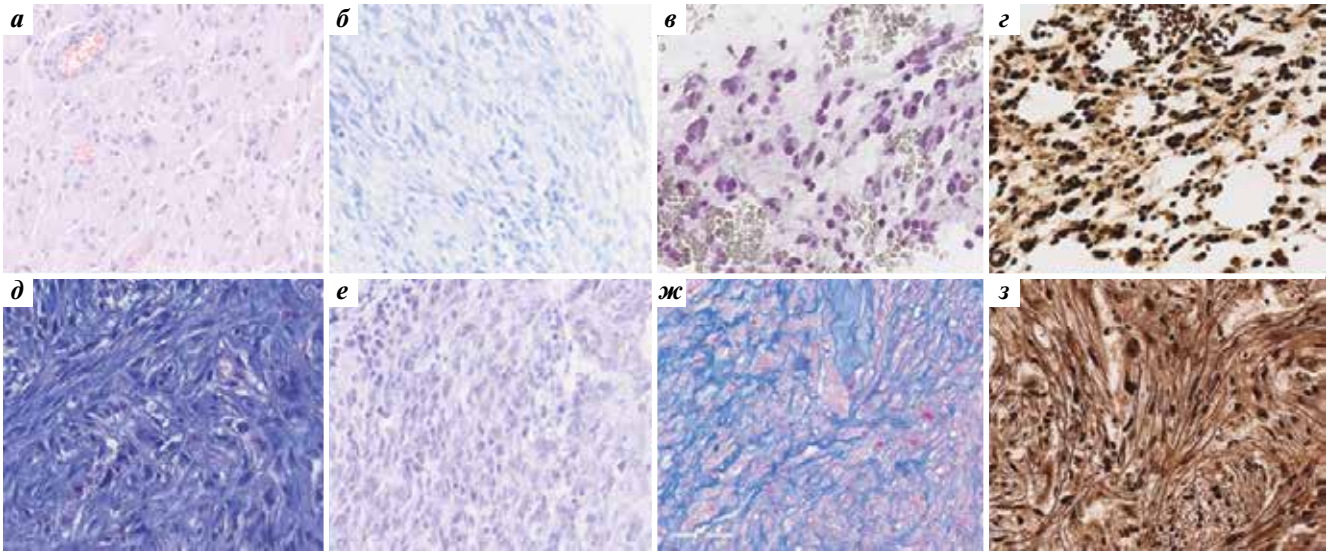


Рис. 2. *Результаты гистохимических реакций в исследуемых образцах (а–г – астроцитома mIDH; д–з – глиобластома wtIDH), ×400: а, д – окрашивание альциановым синим; б, е – окрашивание толуидиновым синим; в, ж – окрашивание по Мэллори, г, з – импрегнация серебром по Футу*

Fig. 2. *Results of histochemical reactions in the studied samples (а–г – mIDH astrocytoma; д–з – wtIDH glioblastoma), ×400: а, д – Alcian Blue staining; б, е – Toluidine Blue staining; в, ж – Mallory's trichrome staining, г, з – Foot's silver impregnation*

обнаружено, что «волокнистый» компонент стромы в астроцитомах практически отсутствует, в то время как в глиобластомах выявлено коллагенообразование от слабого до выраженного (рис. 2, *в*, *ж*). Кроме того, при окрашивании по Мэллори в единичных опухолевых сосудах крупного калибра выявлен фибриноидный некроз. При проведении импрегнации серебром по Футу ретикулиновые волокна в строме астроцитом не выявлены, однако большое их количество обнаружено в строме опухоли в 3 образцах глиобластом (рис. 2, *г*, *з*).

Результаты подсчета количества пикселей с положительной реакцией в цитоплазме клеток в 1 мм^2 среза опухоли, а также результаты статистической обработки

Таблица 1. *Результаты статистической обработки данных различной окраски образцов астроцитом (mIDH) и глиобластом (wtIDH)*

Table 1. *Results of statistical data processing of the studied staining techniques in mIDH astrocytoma and wtIDH glioblastoma*

Окраска Stain	Индекс положительной окраски (мин.–макс.), условные единицы Positive stain index (min–max), arbitrary units	Стандартное отклонение Standard deviation	*p*
Альциановый синий: Alcian Blue: mIDH wtIDH	 0,97 (0,4–2,516) 1,57 (0,811–2,939)	 0,3 0,52	0,0001
Толуидиновый синий: Toluidine Blue: mIDH wtIDH	 0,92 (0,428–1,618) 1,57 (0,179–4,079)	 0,25 0,77	0,0007
Трихром по Мэллори: Mallory's trichrome: mIDH wtIDH	 0,839 (0,345–1,839) 1,4 (0,6–3,28)	 0,39 0,57	0,003
Импрегнация серебром по Футу: Foot's silver impregnation: mIDH wtIDH	 1,1 (0,1–1,785) 1,4 (0,625–2,954)	 0,38 0,55	0,06
Иммуногистохимический анализ с антителом к виментину: Immunohistochemical analysis with antibodies against vimentin: mIDH wtIDH	 0,89 (0,334–1,717) 1,32 (0,558 2–,237)	 0,32 0,4	0,001

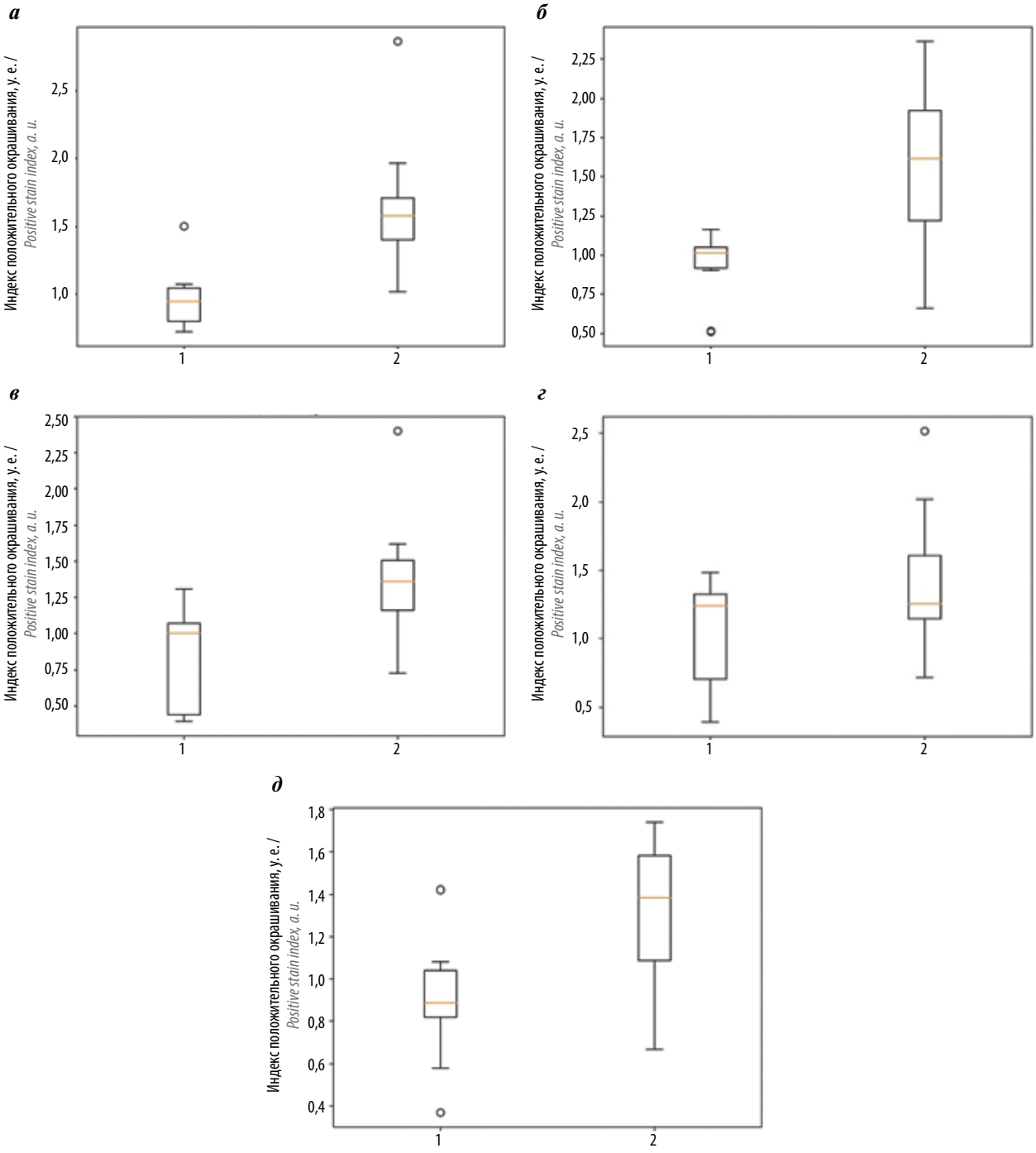


Рис. 3. *Диаграммы размаха индекса положительной окраски в астроцитомах mIDH (1) и глиобластомах wtIDH (2): а – альциановый синий; б – толуидиновый синий; в – трихром по Мэллори; г – импрегнация серебром по Футу; – иммуногистохимический анализ с антителами к виментину*

Fig. 3. *Range diagrams for positive stain index in mIDH astrocytomas (1) and wtIDH glioblastomas (2): a – Alcian Blue, б – Toluidine Blue, в – Mallory's trichrome, г – Foot's silver impregnation, д – immunohistochemistry with antibodies against vimentin*

данных представлены в табл. 1. Диаграммы размаха данных по каждому типу окрашивания приведены на рис. 3. Выявлено, что выраженность экспрессии виментина у пациентов с глиомами G4 значимо различается (*t*-критерий Стьюдента; $p < 0{,}05$) в зависимости от наличия/отсутствия мутации в гене *IDH*. Также отмечены значимые различия между группами при окраске альциановым синим, толуидиновым синим и трихромом по Мэллори ($p < 0{,}05$). Различия при импрегнации серебром по Футу отсутствовали ($p > 0{,}05$) (см. табл. 1 и рис. 3).

Результаты корреляционного анализа уровней экспрессии виментина и окрашенности стромы опухолей гистохимическими красителями представлены на рис. 4.

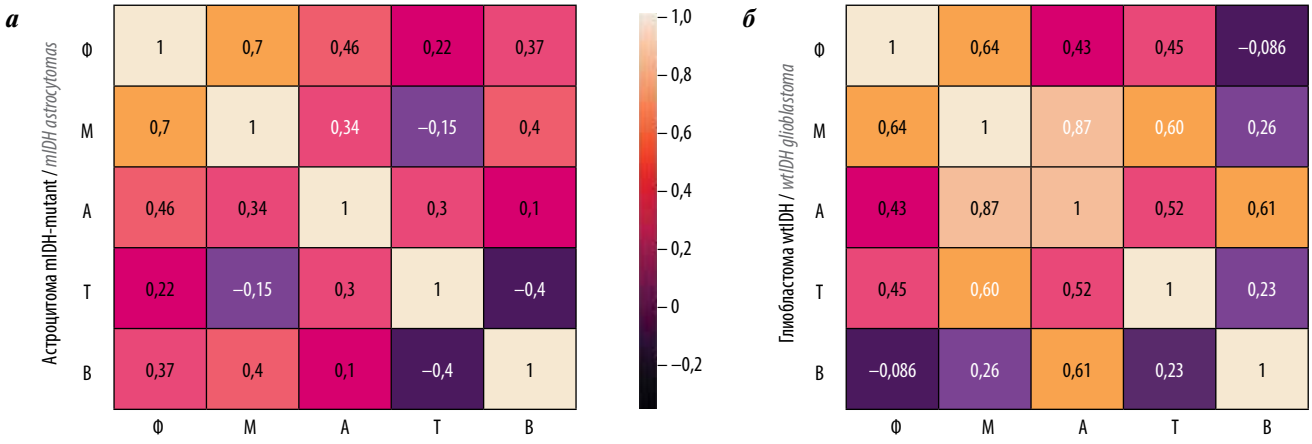


Рис. 4. *Результаты корреляционного анализа (коэффициенты корреляции Спирмена) уровней экспрессии виментина и индексов положительной окраски в астроцитомах mIDH-mutant (а) и глиобластомах wtIDH (б): Ф – импрегнация серебром по Футу; М – трихром по Мэллори; А – альциановый синий; Т – толуидиновый синий; В – виментин*

Fig. 4. *Results of correlation analysis (Spearman's correlation coefficients) of vimentin expression levels and positive stain indices in mIDH astrocytomas (a) and wtIDH glioblastomas (б): Ф – Foot's silver impregnation; M – Mallory's trichrome; A – Alcian Blue; T – Toluidine Blue; B – vimentin*

Для группы m*IDH* коэффициент корреляции Спирмена индекса окрашивания трихромом по Мэллори и импрегнации серебром по Футу составил 0,7, что характеризует данную связь как положительную средней силы. Все прочие результаты отражают слабую силу связи, что позволяет не принимать их в расчет. В группе wt*IDH* коэффициент корреляции Спирмена индексов окрашивания трихромом по Мэллори и альциановым синим составил 0,87, что характеризует данную связь как положительную высокой силы. Коэффициент корреляции индекса окрашивания трихромом по Мэллори и импрегнации серебром по Футу равен 0,64; индексов окрашивания толуидиновым синим и трихромом по Мэллори – 0,6, экспрессии виментина и индекса окрашивания альциановым синим – 0,61, что говорит об указанных связях как о положительных средней силы. Все прочие связи носят слабый характер, что позволяет не принимать их в расчет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Глиомы высокой степени злокачественности известны своей агрессивной природой и устойчивостью к терапии [16]. Взаимодействие опухолевых клеток друг с другом и другими клетками в ходе канцерогенеза способствует формированию метаболически более эффективного микроокружения, что не является исключением и для злокачественных глиом [17]. Существует 2 сигнальных пути влияния на поддержание пролиферативной активности: аутокринный и паракринный [18]. Вещества, выделяющиеся при взаимодействии клеток микроокружения друг с другом и клетками опухоли, являются хемоаттрактантами для фибробластов, гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, базофилов, тучных клеток, NK-клеток, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток, также они изменяют межклеточное вещество и участвуют в процессах неоваскуляризации [19]. Показано, что высокий уровень экспрессии CD13 у пациентов с глиобластомой связан с низкой выживаемостью и неблагоприятным прогнозом, а также с клинически злокачественными характеристиками [20].

Все больше данных указывает на то, что стволовые клетки глиомы (glioma stem cells, GSC) преимущественно способствуют резистентности к терапии и стимулируют рецидив опухоли [21]. Согласно Атласу ракового генома (The Cancer Genome Atlas) каждый из 4 различных молекулярных подтипов глиобластом – классический, мезенхимальный, нервный и пронейральный – отражает различный прогноз заболевания и скорость ответа на химиотерапию [21–23]. Мезенхимальный подкласс – более агрессивный и радиорезистентный [21, 24]. Продемонстрировано, что приобретение мезенхимального фенотипа способствует злокачественности и канцерогенности GSC. Y. Song и соавт. выявили положительную корреляцию повышенной экспрессии островка патогенности 1 *Salmonella* (*Salmonella* pathogenicity island 1, SPI1) и мезенхимального фенотипа, который, в свою очередь, коррелировал с низкой выживаемостью. SPI1 усиливал дифференцировку мезенхимальных GSC, самообновление и радиорезистентность *in vitro* и способствовал прогрессии опухоли *in vivo*. Механизм такого действия SPI1 заключается в увеличении транскрипционной активности как трансформирующего фактора роста β1 (transforming growth factor β1, TGF-β1), так и белка FKBP12, активируя неканонический путь PI3K/Akt. Примечательно, что ингибирование TGF-β1/PI3K/Akt частично ослабило мезенхимальную дифференцировку GSC, индуцированную SPI1, и связанный с ней злокачественный фенотип [25].

Несмотря на мультимодальный подход к лечению злокачественных глиом, основной причиной

терапевтической неудачи является внутриопухолевая неоднородность, в значительной степени связанная со сложностью микросреды опухоли и ее возможностью уклоняться от иммунитета [26]. Микросреда опухоли включает различные дифференцированные популяции опухолевых клеток и стволовые, нейронные, а также резидентные и инфильтрирующие иммунные клетки, связанные внеклеточным матриксом (extracellular matrix, ECM), который содержит неклеточные компоненты для связи с окружающими клетками [27]. Extracellular matrix представляет собой сложную сеть, состоящую из гликозаминогликанов, гликопротеинов и протеогликанов, которая формирует микроокружение как нормальных тканей, так и злокачественных новообразований. По мере того как глиома прогрессирует в глиобластому, ECM подвергается ремоделированию состава и архитектуры из-за сверхэкспрессии компонентов, включая гиалуроновую кислоту, фибулин-3 и коллаген. В настоящем исследовании при сравнении результатов окрашивания по Мэллори мы обнаружили увеличение синтеза коллагена в клетках глиобластом wt*IDH*, в то время как в астроцитомах m*IDH* коллагеновые волокна практически отсутствовали. Также в глиобластомах wt*IDH* мы обнаружили мукоидные изменения при окраске альциановым синим, в астроцитомах m*IDH* данные изменения стромы были минимальными. Сверхэкспрессия ECM создает защитный барьер вокруг опухоли, который ограничивает диффузию компонентов иммунной системы и лекарств, тем самым снижая терапевтическую эффективность. Поэтому ECM и связанные с ним сигнальные пути рассматриваются как привлекательные мишени для разработки новых противоопухолевых стратегий [28, 29].

Эпителиально-мезенхимальный переход (epithelial-mesenchymal transition, EMT) традиционно связывают со злокачественным прогрессированием и неблагоприятным клиническим исходом при эпителиальных опухолях, где эпителиальные клетки утрачивают полярность и межклеточные контакты, приобретают мезенхимальные свойства, усиливают миграцию и инвазию, что способствует формированию отдаленных метастазов и лекарственной устойчивости. В глиомах роль EMT аналогична [30]. Индукция процессов перехода в глиобластомах отличается от наблюдаемой при эпителиальном раке [31]. В тканях ЦНС классический EMT в строгом смысле не реализуется, поскольку глиальные клетки не являются эпителиальными и отсутствует базальная мембрана, характерная для эпителия [32]. Вместо этого при глиомах, в частности при глиобластоме, описывают глиально-мезенхимальный переход: опухолевые и глиальные клетки под воздействием опухолевых сигналов и EMT-ассоциированных транскрипционных факторов приобретают мезенхимально ориентированный фенотип с усиленной миграцией, инвазией и резистентностью к терапии [33]. Астроциты и другие клетки микроокружения при этом активируются, окружают опухолевую строму и помогают сохранять опухолевые клеточные кластеры, одновременно поддерживая прогрессирование и агрессивное поведение глиомы.

Показано, что астроциты развивают аберрантные сигнальные пути, способные индуцировать миграцию и метастазирование опухолевых клеток. Они также могут секретировать молекулы, которые сохраняют целостность гематоэнцефалического барьера и предотвращают распространение опухолевых клеток [34]. При этом данные литературы охватывают EMT преимущественно для глиобластом wt*IDH*, для астроцитом m*IDH* данные процессы не показаны. В нашем исследовании обнаружена экспрессия виментина, демонстрирующая процесс EMT только в единичных клетках астроцитом m*IDH*, в то время как в клетках глиобластом wt*IDH* она была постоянной и сильной. L. Shi и соавт. показали, что TGF-β1 индуцирует EMT клеток U87 и U251, что приводит к снижению уровня эпителиального маркера ZO-1 и увеличению уровней мезенхимальных маркеров N-кадгерина и виментина [35]. Более того, TGF-β1 приводит к значительному усилению миграционной и инвазивной способности клеток. Однако лечение комбинацией доксорубицина, митомицина С и гиалуроновой кислоты (doxorubicin, mitomycin C, hyaluronic acid, DMC-HA) эффективно ингибировало повышенную миграцию и инвазию клеток глиомы, индуцированную TGF-β1. X. Xu и соавт. исследовали роль и значение белка 3, способствующего полимеризации тубулина (tubulin polymerization promoting protein 3, TPPP3) в глиомах, и обнаружили, что экспрессия TPPP3 в глиоме выше, чем в нормальной ткани головного мозга, и увеличивается с ростом степени злокачественности глиомы. Усиление экспрессии TPPP3 в клетках глиобластомы обеспечивает более выраженную способность ее клеток к миграции, инвазии, пролиферации и более низкий уровень апоптоза *in vitro*. Также TPPP3 повлиял на процесс EMT, регулируя экспрессию белка Snail 1 [36].

Многочисленные исследования показали, что ассоциированные с глиомой микроглии/макрофаги (glioma-associated microglia/macrophages, GAM) как опухолевые клетки способствуют прогрессированию глиомы различными способами [37, 38]. В одном из исследований описана ось CCL2/CCR2/интерлейкин 6 взаимодействия между клетками глиомы и GAM, которая способствует усилению инвазивности опухоли [39]. В предыдущих исследованиях сообщалось, что GAM могут высвобождать факторы, такие как эпидермальный фактор роста и трансформирующий фактор роста β, усиливая миграцию и пролиферацию клеток глиомы [40]. X. He и соавт. показали, что количество и активность GAM тесно связаны не только со степенью злокачественности глиом, но и с выраженностью EMT-подобных изменений в опухолевых

клетках. Кроме того, исследователи выделили GAM из глиомы и построили модели совместной культуры *in vitro*, чтобы продемонстрировать стимулирование процесса EMT в клетках глиомы с помощью GAM, доказав, что GAM оказывают онкогенные эффекты при EMT в глиомах [41].

Таким образом, наличие десмоплазии с формированием опухолевой стромы и высокая экспрессия виментина указывают на эпителиально-мезенхимальный, а точнее глиально-мезенхимальный переход в глиобластомах wt*IDH*, G4, определяющий выраженный агрессивный рост и инвазивные свойства опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Старцева Ж.А. и др. Современный подход к химиолучевой терапии злокачественных глиом головного мозга. Бюллетень сибирской медицины 2014;13(3):119–25. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-3-119-125
Choynzonov E.L., Gribova O.V., Startseva Zh.A. et al. Current approaches to chemoradiotherapy for malignant gliomas. Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine 2014;13(3): 119–25. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2014-3-119-125
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (In Russ.).
3. Муфазалов Ф.Ф., Аббасова Р.Р., Муфазалова Н.А. и др. Современная тактика лечения злокачественных глиом головного мозга и случай полного ответа опухоли на фоне длительного приема бевацизумаба. Злокачественные опухоли 2017;2:33–9. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-33-39
Mufazalov F.F., Abbasova R.R., Mufazalova N.A. et al. Modern tactics of treatment of malignant glyom of the brain and the case of the complete answer of the tumor on the background of the long-term reception of bevacizumab. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors 2017;(2):33–9. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-33-39
4. McGirt M.J., Mukherjee D., Chaichana K.L. et al. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. Neurosurgery 2009;65(3):463–9. DOI: 10.1227/01.NEU.0000349763.42238.E9
5. Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Папаян Г.В. и др. Фотодиагностика и фотодинамическая терапия в хирургии церебральных глиом. Опыт применения. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова 2012;4:33–7.
Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., Papayan G.V. et al. Photodiagnostics and photodynamic therapy in surgery of cerebral gliomas. Experience of application. Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal im. prof. A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal named after prof. A.L. Polenov 2012;4:33–7. (In Russ.).
6. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide *versus* radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol 2009;10:59–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7
7. Strong M.J., Koduri S., Allison J.A. et al. Bone metastasis from glioblastoma: a systematic review. J Neurooncol 2022;158:379–92. DOI: 10.1007/s11060-022-04025-4
8. Ким А.В., Хачатрян В.А., Самочерных К.А. и др. Экстраневральное метастазирование глиобластомы. Вестник хирургии 2007;6:70–4.
Kim A.V., Khachatryan V.A., Samochernykh K.A. et al. Extraneural metastasis of glioblastoma. Bulletin of Surgery = Vestnik khirurgii 2007;6:70–4. (In Russ.).
9. Синайко В.В., Зарецкий С.В., Касюк А.А. и др. Экстракраниальное метастазирование глиобластомы головного мозга – случай из практики и краткий обзор литературы. Онкологический журнал 2020;14:82–8.
Sinayko V.V., Zaretskiy S.V., Kasyuk A.A. et al. Extracranial metastasis of glioblastoma of the brain: a case report and a brief literature review. Onkologicheskiy zhurnal = Oncology Journal 2020;14:82–8. (In Russ.).
10. Трашков А.П., Спирин А.Л., Цыган Н.В. и др. Глиальные опухоли головного мозга: общие принципы диагностики и лечения. Педиатр 2015;4:75–84. DOI: 10.17816/PED6475-84
Trashkov A.P., Spirin A.L., Tsygan N.V. et al. Glial tumors of the brain: general principles of diagnosis and treatment. Pediatr = The Pediatrician 2015;4:75–84. (In Russ.). DOI: 10.17816/PED6475-84
11. Central nervous system tumours. In: WHO classification of tumours series. 5th ed. France/Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2021. Pp. 19–25. DOI: https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106
12. Пашкевич А.М. Молекулярно-генетические критерии диагностики глиальных опухолей головного мозга. Онкологический журнал 2018;12:35–41.
Pashkevich A.M. Molecular genetic criteria for the diagnosis of glial brain tumors. Onkologicheskiy zhurnal = Oncology Journal 2018;12:35–41. (In Russ.).
13. Wilke C.M., Wu K., Zhao E. et al. Prognostic significance of regulatory T cells in tumor. Int J Cancer 2010;4:748–58. DOI: 10.1002/ijc.25464
14. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;5:646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
15. Al-Zhoughbi W., Huang J., Paramasivan G.S. Tumor macroenvironment and metabolism. Semin Oncol 2014;2:281–95. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.07.005
16. Nayak L., Reardon D.A. High-grade gliomas. Continuum. Neuro-oncology 2017;23:1548–63. DOI: 10.1212/CON.0000000000000554
17. Shang B., Liu Y., Jiang S.J., Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2015;5:15179. DOI: 10.1038/srep15179
18. Madhavan S., Nagarajan S. GRP78 and next generation cancer hallmarks: an underexplored molecular target in cancer chemoprevention research. Biochimie 2020;175:69–76. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.05.005
19. Скляр С.С., Ситовская Д.А., Миролюбова Ю.В. и др. Дисфункция иммунной системы у пациентов с глиобластомой. Обзор литературы. Клинические наблюдения. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова 2023;15:200–8. DOI: 10.56618/2071–2693_2023_15_4_200
Sklyar S.S., Sitovskaya D.A., Mirolyubova Yu.V. et al. Immune system dysfunction in patients with glioblastoma. Literature review. Clinical observations. Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal im. prof. A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov 2023;15:200–8. (In Russ.). DOI: 10.56618/2071–2693_2023_15_4_200
20. Zhang W., Blank A., Kremenetskaia I. et al. CD13 expression affects glioma patient survival and influences key functions

of human glioblastoma cell lines *in vitro*. BMC Cancer 2024;24:369–83. DOI: 10.1186/s12885-024-12113-z
21. Mao P., Joshi K., Li J. et al. Mesenchymal glioma stem cells are maintained by activated glycolytic metabolism involving aldehyde dehydrogenase 1A3. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110:8644–9. DOI: 10.1073/pnas.1221478110
22. Bhat K.P.L., Balasubramaniyan V., Vaillant B. et al. Mesenchymal differentiation mediated by NF-κB promotes radiation resistance in glioblastoma. Cancer Cell 2013;24:331–46. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.08.001
23. Hu B., Ruan Y., Wei F. et al. Identification of three glioblastoma subtypes and a six-gene prognostic risk index based on the expression of growth factors and cytokines. Am J Transl Res 2020;12:4669–82. PMID: 32913540.
24. Phillips H.S., Kharbanda S., Chen R. et al. Molecular subclasses of high-G4 glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. Cancer Cell 2006;9:157–73. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.02.019
25. Song Y., Zhang Y., Wang X. et al. SPI1 activates TGF-β1/PI3K/Akt signaling through transcriptional upregulation of FKBP12 to support the mesenchymal phenotype of glioma stem cells. Brain Pathol 2024;34:e13217. DOI: 10.1111/bpa.13217
26. Prager B.C., Bhargava S., Mahadev V. et al. Glioblastoma stem cells: driving resilience through chaos. Trends Cancer 2020;3:223–35. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.01.009
27. Hambardzumyan D., Bergers G. Glioblastoma: defining tumor niches. Trends Cancer 2015;4:252–65. DOI: 10.1016/j.trecan.2015.10.009
28. Mohiuddin E., Wakimoto H. Extracellular matrix in glioblastoma: opportunities for emerging therapeutic approaches. Am J Cancer Res 2021;11:3742–54. PMID: 34522446.
29. Giles B., Nakhjavani M., Wiesa A. et al. Unravelling the glioblastoma tumour microenvironment: can aptamer targeted delivery become successful in treating brain cancers? Cancers (Basel) 2023;15:4376. DOI: 10.3390/cancers15174376
30. Zhang Y., Zeng A., Liu S. et al. Genome-wide identification of epithelial-mesenchymal transition-associated microRNAs reveals novel targets for glioblastoma therapy. Oncol Lett 2018;15:7625–30. DOI: 10.3892/ol.2018.8280
31. Iwadate Y. Epithelial-mesenchymal transition in glioblastoma progression. Oncol Lett 2016;11:1615–20. DOI: 10.3892/ol.2016.4113
32. Jäkel S., Dimou L. Glial cells and their function in the adult brain: a journey through the history of their ablation. Front Cell Neurosci 2017;11:24. DOI: 10.3389/fncel.2017.00024
33. Iser I.C., Lenz G., Wink M.R. EMT-like process in glioblastomas and reactive astrocytes. Neurochem Int 2019;122:139–43. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.11.016
34. Zhang H., Zhou Y., Cui B. et al. Novel insights into astrocyte-mediated signaling of proliferation, invasion and tumor immune microenvironment in glioblastoma. Biomed Pharmacother 2020;126:110086. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110086
35. Shi L., Wang Z., Rong J. et al. Inhibition of TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition in gliomas by DMC-HA. Aging (Albany NY) 2023;15:15183–95. DOI: 10.18632/aging.205340
36. Xu X., Hou Y., Long N. et al. TPPP3 promote epithelial-mesenchymal transition via Snail1 in glioblastoma. Sci Rep 2023;13:17960. DOI: 10.1038/s41598-023-45233-w
37. Hambardzumyan D., Gutmann D.H., Kettenmann H. The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression. Nat Neurosci 2016;19:20–7. DOI: 10.1038/nn.4185
38. Coniglio S.J., Eugenin E., Dobrenis K. et al. Microglial stimulation of glioblastoma invasion involves epidermal growth factor receptor (EGFR) and colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) signaling. Mol Med 2012;18:519–27. DOI: 10.2119/molmed.2011.00217
39. Zhang J., Sarkar S., Cua R. et al. A dialog between glioma and microglia that promotes tumor invasiveness through the CCL2/CCR2/interleukin-6 axis. Carcinogenesis 2012;33:309–12. DOI: 10.1093/carcin/bgr289
40. Wick W., Platten M., Weller M. Glioma cell invasion: regulation of metalloproteinase activity by TGF-beta. J Neurooncol 2001;53:177–85. DOI: 10.1023/a:1012209518843
41. He X., Guo Y., Yu C. et al. Epithelial-mesenchymal transition is the main way in which glioma-associated microglia/macrophages promote glioma progression. Front Immunol 2023;14:1097880. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1097880

Вклад авторов
Ситовская Д. А., Фролкова К. А.: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание рукописи;
Шанина Е. С., Соколова Т. В.: обработка материала, получение данных для анализа;
Забродская Ю. М.: руководство процессом, редактирование статьи.
Authors' contributions
Sitovskaya D. A., Frolkova K. A.: study concept and design, review of publications on the topic of the article, data analysis, manuscript writing;
Shanina E. S., Sokolova T. V.: data processing, obtaining data for analysis;
Zabrodskaya Yu. M.: study management, manuscript editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Ситовская Д. А. / Sitovskaya D. A.: https://orcid.org/0000-0001-9721-3827
Забродская Ю. М. / Zabrodskaya Yu. M.: https://orcid.org/0000-0001-6206-2133

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» Минздрава России.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.L. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute.

Статья поступила: 11.12.2025. **Принята к публикации:** 07.01.2026. **Опубликована онлайн:** 30.01.2026.
Article submitted: 11.12.2025. **Accepted for publication:** 07.01.2026. **Published online:** 30.01.2026.