

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ С ПОМОЩЬЮ
НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РОСТА (BDNF, NGF-B, CNTF) У
ПАЦИЕНТОВ С ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Прохорова В. И.

*д. м. н., профессор, заведующая
диагностической лабораторией с группой лучевой диагностики
государственного учреждения «Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь,
Vprohorova@mail.ru;*

Красный С.А.

*д. м. н., профессор, член-корреспондент
национальной академии наук Беларуси, заместитель директора
по научной работе государственного учреждения «Республиканский
научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь,
sergeykrasny@tut.by;*

Державец Л. А.

*д. б. н., заведующая клинико-
диагностической лабораторией, государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии им. Н.Н. Александрова г. Минск, Беларусь,
l-dzerzhavets@mail.ru;*

Цырусь Т. П.

*к. б. н., ведущий научный сотрудник
диагностической лаборатории с группой лучевой диагностики
государственного учреждения «Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова г. Минск, Беларусь,
toma_minsk@mail.ru;*

Готько О.В.

*научный сотрудник диагностической лаборатории с группой
лучевой диагностики
babuka_05@mail.ru.*

Грачев Ю. Н.

*к.м.н., заведующий нейрохирургическим отделением
государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь,*

Грицкова О. А.,

*младший научный сотрудник
диагностической лаборатории с группой лучевой диагностики*

государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь,

В сыворотке крови пациентов с глиальными опухолями головного мозга методом иммуноферментного анализа исследовано содержание нейротрофических факторов роста (нейротрофический фактор головного мозга, фактор роста нервов- β , цилиарный нейротрофический фактор). Исследование выполнено до начала лечения. Установлена корреляционная зависимость нейротрофического фактора головного мозга ($\tau_{\text{Kendall}}=0,43$, $p<0,001$) и фактора роста нервов- β ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,17$, $p=0,001$) со степенью дифференцировки опухоли.

***Ключевые слова:** глиальные опухоли головного мозга; нейротрофический фактор головного мозга; фактор роста нервов- β ; цилиарный нейротрофический фактор*

PREDICTION OF TUMOR PROGRESSION USING NEUROTROPHIC GROWTH FACTORS (BDNF, NGF- β , CNTF) IN PATIENTS WITH GLIAL BRAIN TUMORS

Prokhorova V. I.,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the diagnostic laboratory with the radiation diagnostics group of the state institution "Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk, Belarus,

Vprohorova@mail.ru;

Krasny S.A.,

Doctor of Medical Sciences, Professor, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, Deputy Director for Scientific Work of the state institution "Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk, Belarus,

sergeykrasny@tut.by;

Derzhavets L. A.,

Doctor of Biological Sciences, Head of the clinical and diagnostic laboratory, state institution "Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk, Belarus,

l-dzerzhavets@mail.ru;

Tsyrus T.P.,

Candidate of Biological Sciences, Leading researcher diagnostic laboratory with a group of radiation diagnostics of the state institution "Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov. Minsk, Belarus,

toma_minsk@mail.ru;

Gotko O. V.,
*researcher of the diagnostic laboratory with the radiation
diagnostics group of the state institution "Republican Scientific
and Practical Center of Oncology and Medical Radiology
named after N.N. Alexandrov , Minsk, Belarus,
babuka_05@mail.ru.*

In the blood serum of patients with glial brain tumors, the content of neurotrophic growth factors (brain neurotrophic factor, nerve growth factor- β , ciliary neurotrophic factor) was studied by enzyme immunoassay. The study was performed before the start of treatment. The correlation of brain neurotrophic factor ($\tau_{kendall}=0.43$, $p<0,001$) and nerve growth factor- β ($\tau_{kendall} = 0.17$, $p=0.001$) with the degree of tumor differentiation was established.

Key words: *glial brain tumors; brain neurotrophic factor; nerve growth factor- β ; ciliary neurotrophic factor*

Актуальность. Проблема оказания своевременной и квалифицированной нейроонкологической помощи населению является сложной, многопрофильной и требующей выработки новых путей решения. Многие исследователи отмечают в последние годы повышение уровня заболеваемости злокачественными опухолями головного мозга, что объясняется как внедрением новых методов и технологий диагностики, так и фактическим увеличением случаев новообразований.

Важным прогностическим показателем у онкологических пациентов с глиальными опухолями головного мозга является степень злокачественности опухоли. Определение степени злокачественности (G) опухолей центральной нервной системы (ЦНС) основано на выявлении определенных гистологических признаков и ретроспективном анализе клинического течения конкретных гистологических форм новообразований. Каждой нозологической форме соответствует своя степень злокачественности [1].

К опухолям ЦНС GI относят новообразования с низким пролиферативным потенциалом и с минимальной ядерной атипией, которые могут быть излечены путем хирургического лечения. Опухоли ЦНС GII характеризуются инфильтративным ростом и низким уровнем пролиферативной активности, однако склонны к рецидивированию. Также некоторые типы опухолей GII (диффузные астроцитомы, олигодендроглиомы и смешанные глиомы) обладают способностью к повышению степени злокачественности (например, низкоккачественная диффузная астроцитома с течением времени может трансформироваться в анапластическую астроцитому и глиобластому). К опухолям ЦНС GIII относят новообразования с гистологическими признаками злокачественности, включая ядерную атипию и выраженную митотическую активность. Опухоли ЦНС GIV являются цитологически злокачественными новообразованиями с высоким уровнем митотической активности, очаговыми некрозами и сосудистой (эндотелиальной) пролиферацией. Опухоли ЦНС GIV

часто проявляются быстрым прогрессированием заболевания и смертельным исходом. Примерами опухоли ЦНС GIV являются глиобластома, большинство эмбриональных опухолей и многие саркомы. К опухолям низкой степени злокачественности (Low grade) принадлежат опухоли GI–GII, к высокой степени злокачественности (High grade) – GIII–IV.

Прогноз для пациентов с глиальными опухолями головного мозга неутешителен: при глиобластоме (Grade IV) медиана выживаемости немногим более 1 года и 5-летняя выживаемость менее 5%, при анапластической астроцитоме (Grade III) медиана выживаемости около 3 лет и 5-летняя выживаемость 27%; и только присутствие олигодендроглиального компонента (анапластическая олигодендроглиома и анапластическая олигоастроцитомы (Grade III) в опухоли может повысить медиану выживаемости до 5 лет, а 5-летнюю выживаемость – до 50%.

С позиций комплексного подхода к определению степени дифференцировки опухоли и риска опухолевой прогрессии интенсивно изучается содержание в крови онкологических пациентов цитокиновых факторов роста. В отечественной и зарубежной литературе имеются работы, в которых обсуждаются механизмы, лежащие в основе влияния исследуемых факторов на развитие опухолей, а также вопросы использования отдельных ростовых факторов в качестве биомаркеров [2, 3].

Рядом исследований установлено, что взаимодействие нейронов с опухолевыми и стромальными клетками способствует прогрессии различных злокачественных новообразований. Увеличение удельного веса нейронов в опухолевой ткани коррелирует с большей агрессивностью заболевания. Патологический процесс в головном мозге неизбежно приводит к структурным повреждениям нервной ткани и нарушению функциональной целостности гематоэнцефалического барьера, что сопровождается выходом нейротрофических белков в кровь. Поэтому дискуссионным остается вопрос о включении нейротрофических факторов роста в прогностические системы, которые в онкологической практике позволят выделить глиальные опухоли головного мозга с различным клиническим течением и предположить с высокой вероятностью прогрессирование, рецидивирование и метастазирование.

Цель. Оценить прогностическую значимость нейротрофических факторов роста при прогрессировании глиальных опухолей головного мозга.

Материалы и методы. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови исследованы нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), фактор роста нервов- β (NGF- β) и цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) у 30 здоровых лиц и 154 пациентов с глиальными опухолями головного мозга до начала противоопухолевого лечения. Распределение пациентов по степени злокачественности опухоли было следующим: Grade I – 5, G II – 44, G III – 18, Grade IV – 87 пациентов. Для анализа данных использовали непараметрические методы статистики. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью компьютерного пакета программ

STATISTICA (версия 10.0). Количественные значения показателей описывались в виде медиано-квартильных характеристик – медианы, минимального нижнего и верхнего квартилей. Для оценки степени связи между ранговыми и количественными переменными применялся коэффициент корреляции Кендалла (τ_{Kendall}). Различия считали значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. В зависимости от степени дифференцировки опухоли у пациентов с глиальными опухолями головного мозга полученные данные свидетельствуют об уровне медианы нейротрофического фактора головного мозга при Grade I, равной 1 071,0 нг/мл, нижний квартиль при этом равен 994,5 нг/мл, верхний квартиль составил 1 077,0 нг/мл. при Grade II – уровень медианы равен 1 383,0 нг/мл, нижний квартиль – 1 161,0; верхний квартиль – 1 839,0) нг/мл, при Grade III – уровень медианы равен – 2 225,0 нг/мл, нижний квартиль – 1 647,0 нг/мл, верхний квартиль – 2 823,0 нг/мл и при Grade IV – уровень медианы равен 2 823,0 нг/мл, нижний квартиль – 1 779,0 нг/мл и верхний квартиль – 3 276,0 нг/мл ($\tau_{\text{Kendall}}=0,43$, $p<0,001$).

Медиана фактора роста нервов- β при Grade I составила 6,6 пг/мл, нижний квартиль 6,6 пг/мл и верхний квартиль – 18,3 пг/мл, при Grade II – медиана составила 17,0 пг/мл, нижний квартиль – 5,4 пг/мл и верхний квартиль – 101,0 пг/мл, при Grade III – медиана составила 17,5 пг/мл, нижний квартиль – 7,7 пг/мл и верхний квартиль – 108,9 пг/мл и при Grade IV – медиана составила – 33,8 пг/мл, нижний квартиль – 25,1 пг/мл и верхний квартиль – 41,2 пг/мл ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,17$, $p=0,001$).

Медиана цилиарного нейротрофического фактора при Grade I составила 20,2 нг/мл, нижний квартиль – 14,9 нг/мл и верхний квартиль – 25,7 нг/мл, при Grade II медиана составила 20,4 нг/мл, нижний квартиль – 15,7 нг/мл и верхний квартиль – 24,5 нг/мл, при Grade III – медиана составила 19,7 нг/мл, нижний квартиль – 13,1 нг/мл и верхний квартиль – 26,8 нг/мл и при Grade IV – медиана составила – 20,1 нг/мл, нижний квартиль – 15,0 нг/мл и верхний квартиль – 21,9 нг/мл ($\tau_{\text{Kendall}} = -0,06$, $p=0,435$).

Заключение. В результате проведенных исследований установлено, что высокое содержание нейротрофических факторов роста BDNF, NGF- β коррелирует с прогрессированием глиальных опухолей головного мозга, что может быть использовано для прогнозирования и мониторинга лечения онкологических пациентов с глиальными опухолями головного мозга.

Список литературы

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клинический протокол / под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск : Профессиональные издания, 2019. – 616 с.
2. Сахарнова, Т. А. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и его роль в функционировании центральной нервной системы / Т. А. Сахарнова, М. В. Ведунова, И. В. Мухина // Нейрохимия. – 2012. – Т. 24, № 4. – С. 269–277.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,
Минск, 25 января 2022 г.

3. Short communication: interaction of nerve growth factor (NGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in healthy individuals / A. Groh [et al.] // Disease

4. Markers. – Vol. 2019. – Article ID 7510315, 5 pages
<https://doi.org/10.1155/2019/7510315>.