

Оригінальна стаття

УДК 616.831-006.3/.4-006.328-091.8-097

Вотєва В.Є.

Кафедра патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

Патоморфологічна та імуногістохімічна характеристика процесів васкуляризації доброякісних та злоякісних менингіом головного мозку

Мета. Визначення рівня експресії маркерів ангиогенезу VEGF та VEGFR-1 у різних гістологічних варіантах доброякісних менингіом та в анапластичних менингіомах.

Матеріали і методи. Проаналізовано 32 випадки менингіом, видалених під час нейрохірургічних операцій. Вивчали особливості експресії маркерів ангиогенезу в доброякісних та злоякісних менингіомах.

Результати. Експресія VEGF спостерігалась як в пухлинних, так і в ендотеліальних клітинах в 38, 8% проаналізованих випадків. Пухлини зі слабкою фокальною експресією, а також з наявністю імунонегативних зон, склали 22, 2% менингіом. Експресія VEGFR-1 в ендотелії мікросудин була присутньою в 61, 1% всіх випадків.

Висновки. 1. Рівень експресії VEGF вірогідно відрізняється між різними варіантами доброякісних менингіом з найбільш вираженою експресією в перехідних варіантах.

2. Фібробластичні варіанти доброякісних менингіом характеризуються найменшим рівнем експресії VEGF та VEGFR-1.

3. Зв'язок між стадією менингіоми за класифікацією ВОЗ (2007) та рівнем експресії VEGF не встановлений. Таким чином, ангиогенний потенціал менингіом залежить від гістологічної структури і не залежить від ступеню злоякісності.

4. Рівень експресії VEGFR-1 достовірно не відрізняється між доброякісними та анапластичними менингіомами.

Ключові слова: менингіома, ангиогенез, судинно-ендотеліальний фактор росту, рецептор-1 до судинно-ендотеліального фактору росту.

Укр. нейрохірург. журн. — 2014. — №4. — С. 65-70.

Надійшла до редакції 06.10.14. Прийнята до публікації 07.11.14.

Адреса для листування: Вотєва Ванда Євгенівна, кафедра патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, Запоріжжя, Україна, 39035, e-mail: vanda.voteva@yandex.ru

Вчення про пухлинний ангиогенез, ініційоване J. Folkman [1], виявилось достатньо продуктивним в онкоморфології. Воно привнесло багато важливих фактів в патогенез пухлинного росту [2], а також стало значним досягненням в практичній медицині, як для пошуку нових мішеней лікарського впливу на пухлину, так і для визначення прогнозу при різноманітних онкологічних захворюваннях [3, 4].

В останній час велика кількість досліджень присвячена вивченню процесів ангиогенезу в пухлинах головного мозку, і, зокрема, в менингіомах [5, 7, 10, 11]. Враховуючи те, що неоангиогенез пов'язаний з біологічною агресивністю і несприятливим клінічним перебігом багатьох новоутворень, в ряді досліджень показано, що ступінь кровопостачання пухлини є фактором, який визначає клінічний перебіг захворювання [6]. Однак прогностичне значення неоангиогенезу в менингіомах виявляється суперечливим [7, 10, 11].

За даними Ferrara N. et al. [8], судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF) є головним регулятором патологічного ангиогенезу. VEGF є членом

сім'єства VEGF споріднених білків і позначається як VEGF-A або просто VEGF. Він виробляється у вигляді декількох ізоформ в результаті альтернативного сплайсингу, найбільш поширеними з яких є VEGF121, VEGF165 (найбільш поширені ізоформи і надлишково експресується в багатьох пухлинах), VEGF189 і VEGF206. Існує три тирозинкіназних рецептори до VEGF (VEGFR1–3), але VEGFA зв'язується лише з VEGFR1 (FLT₁) та VEGFR2 (KDR), і більшість сигнальних шляхів опосередкована останніми двома.

VEGF та VEGFR сприяють ангиогенезу в багатьох пухлинах мозку. Хоча рівень експресії VEGF підвищений в менингіомах, достеменно невідомо, чи корелює ступінь злоякісності пухлини з рівнем експресії VEGF, результати, представлені в сучасній літературі є досить суперечливими [9, 11, 14]. Lamsus et al. [14], помітили сильний зв'язок між гістологічною стадією менингіом та рівнем експресії VEGF, де підвищена експресія VEGF відповідала більш злоякісним менингіомам. За даними імуногістохімічних досліджень Pfister et al. [12], рівень експресії VEGFA не відрізняється між менингіомами grade I та grade II, на противагу

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтінках сірого, в електронній — у кольорі.

менінгіомам grade III, в яких рівень експресії VEGFA був більшим, ніж у grade II (але цей результат не підтверджувався даними полімеразної ланцюгової реакції). Рівень мРНК цього ростового фактору значно збільшений у менінгіомах у порівнянні з арахноїдальною та твердою мозковою оболонками. Baumgarten P. et al. [13], навпаки, повідомляють, що в злоякісних менінгіомах спостерігається низький рівень експресії VEGF в тканині пухлини та в ендотелії судин. Деякі вчені показали відсутність зв'язку між рівнем експресії VEGF та стадією менінгіом за класифікацією ВОЗ (2007) [9, 11]. В одиничних роботах вказується, що рівень експресії VEGF варіює в різних гістологічних варіантах менінгіом з найбільш вираженою імунореактивністю в перехідних варіантах, який наближається до рівня експресії цього маркера в анапластичних менінгіомах [11].

В закордонних джерелах предметом дискусій також залишається розподіл VEGFR в менінгіомах [10, 12, 13]. Здебільшого розглядається роль VEGFR-2, тому що більшість ангіогенних ефектів VEGF та його вплив на проникність мікросудин реалізується завдяки цьому рецептору. Так, Pfister et al. [12] визначили, що в більшості менінгіом виявляється низький рівень експресії VEGFR-2 з позитивною імунореактивністю лише у 5% клітин, також автори не виявили значної різниці в експресії між менінгіомами різних стадій злоякісності. Деякі автори повідомляють, що VEGFR-1 та VEGFR-2 фактично відсутні на пухлинних клітинах, хоча ендотеліальні клітини експресують їх в значно більшій мірі, при чому експресія VEGFR-2 переважає над рівнем експресії VEGFR-1 [13].

VEGFR-1 має набагато більшу спорідненість до VEGF, але значно меншу тирозинкіназну активність, в ембріогенезі він виступає як негативний регулятор ангіогенезу, діючи як приманка для вільного VEGF і перешкоджаючи його зв'язуванню з VEGFR-2. Між іншим, у дорослому віці, VEGFR-1 може стимулювати проліферацію та виживання ендотеліальних клітин. В пухлинах з гіперекспресією VEGFR-1 спостерігається збільшення новоутворених мікросудин. Поодинокі дані, що стосуються експресії VEGFR-1 в менінгіомах, розглядаються переважно у контексті виявлення зв'язку між набряком навколо пухлини та наявністю цих рецепторів, тому що через стимуляцію VEGFR-1 збільшується проникність лімфатичних судин, а проникність кровоносних судин регулюється через стимуляцію VEGFR-2 [15]. Не висвітлюється розподіл цих рецепторів в різних гістологічних варіантах менінгіом.

Враховуючи нечисленність і суперечливість даних, що стосуються розподілу експресії VEGF та рецепторів до цього фактору росту, виникає необхідність подальших досліджень ангіогенезу в менінгіомах головного мозку. Результати досліджень у цьому напрямку можуть слугувати теоретичною базою для розробки молекулярної таргетної терапії цих пухлин.

Мета дослідження: визначення рівня експресії маркерів ангіогенезу VEGF та VEGFR-1 у різних гістологічних варіантах доброякісних менінгіом та в анапластичних менінгіомах.

Матеріали і методи. В роботі використаний операційний матеріал менінгіом головного мозку,

видалених під час нейрохірургічних операцій у 36 хворих у віці від 44 до 67 років. Доброякісні менінгіоми локалізувалися переважно на конвексимальній поверхні великих півкуль головного мозку – 76, 9% випадків, парасагітальну локалізацію мали 23, 1% пухлин. Серед анапластичних менінгіом 80% мали конвексимальну локалізацію, 20% – супра-субтенторіальну. В групу дослідження були включені 26 доброякісних менінгіом (grade I), серед яких 10 менінгіом були представлені менінготеліоматозними варіантами (n=10), 8 менінгіом – фібробластичними (n=8), перехідні менінгіоми склали 8 випадків (n=8). Гістологічна класифікація вищенаведених варіантів доброякісних менінгіом була здійснена згідно критеріїв ВОЗ (2007) [16]. Групу злоякісних менінгіом (grade III) становили 10 анапластичних менінгіом (n=10).

Для оглядової світлової мікроскопії шматочки менінгіом фіксували 10% розчином нейтрального формаліну. Потім матеріал зневоднювали і заливали в парафін, серійні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином.

Для імуногістохімічного дослідження VEGF та VEGFR-1 в тканині менінгіом після депарафінізації і регідратації парафінових зрізів проводили температурне демаскування антигенів (шляхом нагрівання на водяній бані в цитратному (pH=6, 0) або в Трис-ЕДТА буфері з pH=9, 0). Пригнічували активність ендогенної пероксидази 3% розчином перекису водню та наносили блокуючу сироватку. Після інкубації з первинними антитілами відповідні антигени виявляли з використанням систем візуалізації DAKO EnVision+ System (фірми «DAKO», Данія) або Ultravision LP Detection System («Thermo Fisher Scientific Inc.» – США) з діамінобензидином. Результати кожної ІГХ реакції оцінювали напівкількісним методом шляхом підрахунку відсотку позитивно забарвлених клітин в стандартизованому полі зору мікроскопа AxioPlan 2 (фірми «Carl Zeiss» – Німеччина) при збільшенні x200, у кожному випадку аналізували 200 клітин в 5 полях зору.

Рівень експресії VEGF оцінювали напівкількісно за шкалою Raica M. et al. [17] від 0 до 3х балів, згідно якої 0 балів свідчив про відсутність цитоплазматичної експресії VEGF, 1бал – слабка імунореактивність менше, ніж у 10% клітин, 2 бали – слабка чи помірна експресія в 10-50% клітин, 3 бали – виражена та помірна експресія >50% клітин.

З використанням медичної програми аналізу та обробки цифрових зображень ImageJ, ініційованої W. Rasband [18], в отриманих зображеннях визначали площу експресії VEGFR-1 в ендотелії мікросудин.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., ліцензія № AXXR712D833214FAN5). Обчислювали середнє значення (M), стандартну помилку репрезентативності середнього значення (m), розраховували 95% довірчий інтервал середнього значення.

Результати та їх обговорення. Менінготеліоматозні варіанти доброякісних менінгіом були представлені епітеліоїдними клітинами округлої або полігональної форми, розташованими у вигляді часточок або завитків. Для них були характерні концентричні структури – менінготеліоматозні тільця. Мітозів не

спостерігалось. Зустрічалась велика кількість судин різного діаметру, які рівномірно розташовувалися в пухлинній тканині. Стінка більшості судин була гіалінізована, в просвіті майже всіх судин містилися еритроцити. Судини більшого калібру розташовувалися переважно по периферії пухлини.

Фібробластичні варіанти були представлені клітинами веретеноподібної форми, які утворювали пучки, що перепліталися між собою або розташовувалися паралельно. Строма цих пухлин містила велику кількість колагенових волокон. Порівняно з іншими варіантами доброякісних менингіом, в цих пухлинах зустрічалось вкрай мало мікросудин, вони мали видовжену форму і щілиноподібний просвіт, майже у всіх судинах відмічалась десквамація ендотелію.

Змішані менингіоми характеризувалися змішаними або перехідними рисами менинготеліоматозних та фібробластичних менингіом. Завитки та псаммомні тілця особливо часто зустрічалися в цьому варіанті. Для цих пухлин була характерна велика кількість судин різного розміру, при чому великі судини округлої або звивистої форми розташовувалися по периферії, а в центрі зустрічалися ділянки більш щільного розташування дрібних мікросудин.

Для анапластичних менингіом була притаманна втрата нормальної схеми росту у вигляді завитков і/або пучків, яка визначалась як розшарування. Клітини характеризувалися високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, ядра були гіперхромні, визначалась велика кількість патологічних мітозів (більше 20 на 10 полів зору). У всіх досліджених пухлинах зустрічалися вогнища некрозів різного розміру. Анапластичні менингіоми характеризувалися інтенсивною васкуляризацією з наявністю великої кількості дифузно розташованих мікросудин. Більшість з них мала щілиноподібний просвіт, або він взагалі не визначався. Зустрічалися ділянки більш щільного розташування мікросудин, в ендотелії спостерігалися виражені явища набухання, місцями визначалась його повна десквамація.

Цитоплазматична експресія VEGF виявлялася безпосередньо як в пухлинних клітинах, так і в ендотелії судин. Менингіоми з наявністю дифузної експресії цього маркера в пухлинних і в ендотеліальних клітинах склали 38, 8% (14/36) досліджених випадків. Пухлини зі слабкою фокальною експресією, яким були притаманні також імунонегативні зони, склали 22, 2% (8/36) досліджених менингіом.

При порівнянні рівня експресії VEGF у різних гістологічних варіантах доброякісних менингіом було встановлено, що серед доброякісних менингіом найвищий рівень експресії VEGF спостерігався в перехідних (змішаних) варіантах, він становив $2, 5 \pm 0, 11$ балів. У всіх досліджених випадках була виявлена помірна або сильна цитоплазматична імунореактивність більш ніж у 60% пухлинних клітин, які розташовувалися дифузно у всіх полях зору. У двох пухлинах спостерігалась виражена експресія як в цитоплазмі пухлинних клітин, так і в ендотелії судин. Високий рівень експресії VEGF відмітили у своїх дослідженнях також інші автори [11].

Фібробластичні варіанти характеризувалися найменшим рівнем експресії VEGF, який був виявлений лише у трьох з проаналізованих випадків. Фокальна

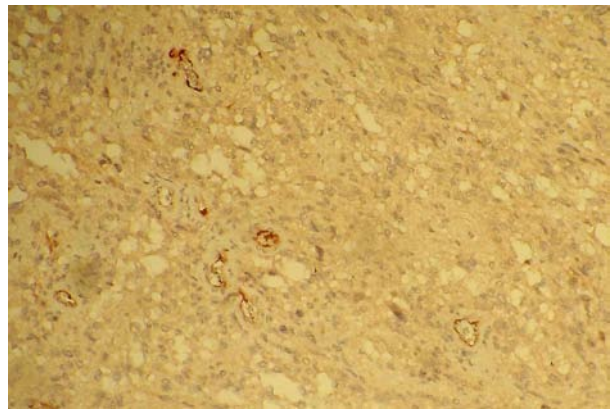


Рис. 1. Ендотеліальна експресія VEGF в поодиноких мікросудинах фібробластичної менингіоми (grade I) та відсутність експресії VEGF в пухлинних клітинах. 36.x200. ІГХ до VEGF.

слабка імунореактивність була наявною менше, ніж у 10% пухлинних клітин та в ендотелії поодиноких судин (**рис. 1**). В одному випадку спостерігався помірний рівень цитоплазматичної експресії дифузно у всіх полях зору. Рівень експресії VEGF був достовірно вищим в перехідних, ніж у фібробластичних варіантах, які характеризувалися найменшою експресією – $0, 75 \pm 0, 16$ балів, $p < 0, 001$.

У більшості проаналізованих менинготеліоматозних менингіом виявлялася слабка та помірна імунореактивність у 10-50% пухлинних клітин, яка спостерігалась дифузно у всіх полях зору. Для однієї з пухлин була притаманна слабка дифузна імунореактивність у 10-20% пухлинних клітин з імунонегативними зонами у більшості полів зору. В одній з досліджених менинготеліоматозних менингіом спостерігалась виражена експресія у 60-70% пухлинних клітин майже у всіх полях зору. Експресія VEGF в цитоплазмі ендотелію була наявною лише в одному випадку. Рівень експресії склав $2 \pm 0, 16$ балів і був вірогідно нижчим, ніж у перехідних варіантах ($2, 5 \pm 0, 11$ балів), $p = 0, 021$. При порівнянні результатів експресії VEGF між менинготеліоматозними та фібробластичними варіантами було виявлено, що його експресія є статистично достовірно вищою у менинготеліоматозних варіантах – $2 \pm 0, 16$ балів, ніж у фібробластичних – $0, 75 \pm 0, 16$ балів, $p < 0, 001$.

В роботах закордонних вчених вказується, що експресія VEGF достовірно вища в менингіомах grade III, порівняно з grade I та grade II [12]. Baumgarten P. et al. [13], навпаки, повідомляють, що менингіоми grade III характеризуються низьким рівнем експресії VEGF в пухлинних клітинах та ендотелії. В нашому дослідженні в анапластичних менингіомах спостерігалась інтенсивна та помірна цитоплазматична імунореактивність VEGF більше, ніж у 50% пухлинних клітин, яка становила $2, 15 \pm 0, 2$ балів (**рис. 2**). У всіх досліджених менингіомах grade III спостерігалась дифузна експресія цього маркера. Ендотеліальна експресія VEGF була наявною у двох з десяти проаналізованих анапластичних менингіом. Лише у двох випадках відмічалась слабка імунореактивність в цитоплазмі пухлинних клітин, які займали 10-30% у всіх полях зору.

Lamsus K. et al. [14] помітили сильний зв'язок між гістологічною стадією менингіом та рівнем експресії VEGF, при якому підвищена експресія VEGF відповідала більш злоякісним менингіомам. У нашому дослідженні при порівнянні рівня експресії VEGF між групою анапластичних (n=10) та доброякісних менингіом (n=26) було встановлено, що хоча в менингіомах grade III експресія VEGF була вищою (2, 15±0, 2 балів), ніж в менингіомах grade I (1, 75±0, 13 балів), але результати не були статистично достовірними, $p=0,202$. Інші автори також показали відсутність зв'язку між рівнем експресії VEGF та стадією менингіом за класифікацією ВОЗ (2007) [9, 11].

Проведений імуногістохімічний аналіз рівня експресії VEGF показав, що найбільш виражена інтенсифікація неоангіогенезу відбувається в анапластичних менингіомах. Ці пухлини характеризуються великою кількістю новоутворених мікросудин, які мають тенденцію до розташування групами та характеризуються щільноподібним просвітом. Отримані нами результати досліджень свідчать, що більшість анапластичних менингіом характеризується високим рівнем експресії VEGF (2, 15±0, 2 балів) в цитоплазмі пухлинних клітин. При порівнянні рівня експресії цього маркера виявлено, що хоча для злоякісних менингіом властива вища експресія VEGF, ніж для доброякісних, але нам не вдалося досягти статистично достовірних відмінностей. В групу дослідження не були включені рецидивуючі менингіоми, тому існує необхідність визначення рівня експресії VEGF в цих пухлинах.

Інформація з приводу експресії рецепторів до VEGF в менингіомах залишається дискусійною. За результатами Pfister C. et al. [12] експресія VEGFR-2 не визначається в більшості менингіом. Baumgarten P. et al. [13], вважають, що в анапластичних менингіомах експресія VEGFR-1 та VEGFR-2 фактично відсутня в пухлинних клітинах, але їх значна експресія спостерігається в ендотеліальних клітинах, в яких експресія VEGFR-2 переважає над рівнем експресії VEGFR-1.

В нашому дослідженні експресія VEGFR-1 в ендотелії судин виявлялася у 61, 1% (22/36) всіх проаналізованих менингіом. В літературі є відомості щодо зв'язку між набряком навколо пухлини та наявністю експресії VEGFR-1 [15]. В доброякісних менингіомах (grade I) ендотеліальна експресія VEGFR-1 спостерігалася у 61, 54% (16/26) випадків. Найвищий рівень експресії VEGFR-1 виявлявся в менинготеліоматозних варіантах менингіом, експресія в мікросудинах була наявною у 80% (8/10) випадків, (рис. 3). Лише в одному випадку експресія цього маркера була повністю відсутня. Площа, яку займають мікросудини з експресією VEGFR-1, становила 1, 61±0, 35%.

У 50% фібробластичних менингіом виявлялася слабка експресія VEGFR-1 в ендотелії поодиноких судин. В одному випадку спостерігалася виражена імунореактивність у всіх мікросудинах. У 50% фібробластичних менингіом експресія VEGFR-1 в ендотелії судин була повністю відсутня. Імунопозитивний ендотелій мікросудин займав 0, 51±0, 20% площі поля зору.

П'ятдесят відсотків перехідних варіантів менингіом характеризувалися повною відсутністю експресії VEGFR-1 в ендотелії судин. В усіх інших змішаних менингіомах виявлялася слабка експресія VEGFR-1 в

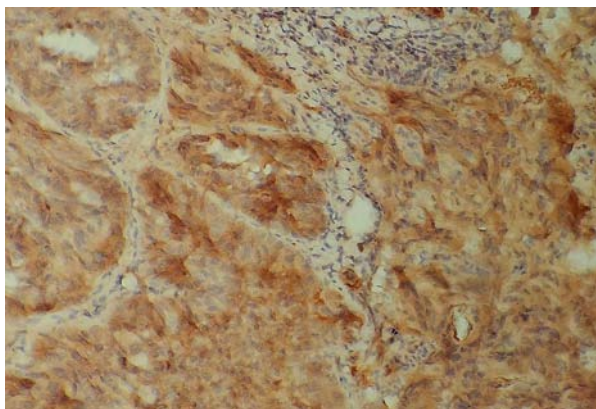


Рис. 2. Виражена цитоплазматична експресія VEGF в пухлинних клітинах та ендотелії анапластичної менингіоми (grade III). 36.x200. ІГХ до VEGF.

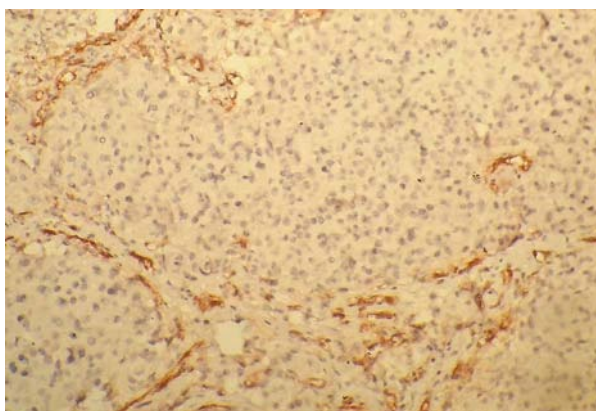


Рис. 3. Експресія VEGFR-1 в ендотелії мікросудин менинготеліоматозної менингіоми (grade I). 36.x200. ІГХ до VEGFR-1.

поодиноких судинах, за винятком однієї пухлини з вираженою експресією у всіх мікросудинах. Площа, зайнята мікросудинами з експресією VEGFR-1 склала 0, 72±0, 26%.

У 60% досліджених анапластичних менингіом відмічалася слабка ендотеліальна експресія VEGFR-1 з імунонегативними зонами, інші анапластичні менингіоми характеризувалися повною відсутністю експресії VEGFR-1. Загалом, рівень експресії VEGFR-1 становив 0, 69±0, 24%.

При порівнянні площ, яку займають мікросудини з ендотеліальною експресією VEGFR-1, було встановлено, що в доброякісних менинготеліоматозних менингіомах площа мікросудин з ендотеліальною експресією VEGFR-1 склала 1, 61±0, 35% і була статистично достовірно вищою, ніж у перехідних варіантах (0, 72±0, 26%), $p=0,05$. Фібробластичні менингіоми характеризувалися меншою площею мікросудин з ендотеліальною експресією VEGFR-1 (0, 51±0, 20%), ніж менинготеліоматозні (1, 61±0, 35%), $p=0,003$. У перехідних менингіомах мікросудини з експресією VEGFR-1 займають більшу площу (0, 72±0, 26%), ніж у фібробластичних менингіомах (0, 51±0, 20%), але різниця не є достовірною ($p=0,497$).

Для оцінки достовірності відмінностей між площею експресії VEGFR-1 в менингіомах різних стадій злоякісності були порівняні між собою доброякісні

(n=26) та анапластичні (n=10) менингіоми. В результаті дослідження було встановлено, що площа експресії VEGFR-1 в ендотелії мікросудин доброякісних менингіом (grade I), становила $0,99 \pm 0,18\%$ і достовірно не відрізнялася від площі експресії VEGFR-1 в анапластичних (grade III) менингіомах, яка становила $0,69 \pm 0,24\%$ ($p=0,543$). Pfister C. et al. [12] також вказують на те, що в менингіомах різних стадій злякості експресія VEGFR-2 достовірно не відрізняється. Це свідчить про те, що регуляція ангиогенезу в менингіомах здійснюється також через інші рецептори до факторів росту.

Перспективи досліджень у даному напрямку передбачають подальше вивчення каскадних сигнальних шляхів за допомогою яких здійснюється регуляція неоангиогенезу в менингіомах, з виявленням нових взаємодій між факторами росту та рецепторами до них, які можуть мати вирішальний вплив на стимуляцію утворення нових мікросудин в цих пухлинах.

Висновки

1. Рівень експресії VEGF достовірно відрізняється між різними варіантами доброякісних менингіом з найбільш вираженою експресією в перехідних варіантах.
2. Серед доброякісних менингіом фібробластичні варіанти характеризуються найменшим рівнем експресії VEGF та VEGFR-1, що свідчить про значно меншу вираженість ангиогенезу в цих пухлинах.
3. Зв'язок між стадією менингіоми за класифікацією ВОЗ (2007) та рівнем експресії VEGF не встановлений. Таким чином, ангиогенний потенціал менингіом залежить від гістологічної структури і не залежить від ступеню злякості.
4. Рівень експресії VEGFR-1 достовірно не відрізняється між доброякісними та анапластичними менингіомами, вказуючи на те, що серед великого різноманіття паракринних механізмів регуляції ангиогенезу, на його вираженість, можливо, впливає наявність рецепторів до інших факторів росту.

Список літератури

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications / J. Folkman // *N. Engl. J. Med.* – 1971. – 285(21). – P.1182-1186.
2. Fang S. Stem cells in tumor angiogenesis / S.Fang, P.Salven // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2011. – V. 50, № 2. – P.290-295.
3. Pradeep C.R. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in tumor angiogenesis and malignancies / C.R.Pradeep, E.S.Sunila, G.Kuttan // *Integr. Cancer Ther.* – 2005. – V.4, №4. – P.315-321.
4. Schenone S. Antiangiogenic agents: an update on small molecule VEGFR inhibitors / S.Schenone, F.Bondavalli, M.Botta // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – V.14, №23. – P.2495-2516.
5. Nassehi D. Intracranial meningiomas, the VEGF-A pathway, and peritumoral brain oedema / D.Nassehi // *Dan. Med. J.* – 2013. – V.60, №4. – B4626.
6. Quantitation of microvessel density in squamous cell carcinoma of the head and neck by computer-aided image analysis / B.M.Erovic, C.Neuchrist, U.Berger, K.El-Rabadi, M.Burian // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2005. – V.117, № 1-2. – P.53-57.
7. Barresi V. Angiogenesis in meningiomas / V. Barresi // *Brain Tumor Pathol.* – 2011. – V.28, №2. – P.99-106.
8. Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors / N.Ferrara, H.P.Gerber, J.LeCouter // *Nat. Med.* – 2003. – V.9, №6. – P.669-676.
9. Barresi V. Increased ratio of vascular endothelial growth factor to semaphorin3A is a negative prognostic factor in human meningiomas / V.Barresi, G.Tuccari // *Neuropathology.* – 2010. – №30. – P.537-546.
10. Microvascularization and expression of VEGF and its receptors in recurring meningiomas: pathobiological data in favor of anti-angiogenic therapy approaches / M.Preusser, M.Hassler, P.Birner, M.Rudas, T.Acker, K.H.Plate, G.Widhalm, E.Knosp, H.Breitschopf, J.Berger, C.Marosi // *Clin. Neuropathol.* – 2012. – V.31, №5. – P.352-360.
11. Dharmalingam P. Vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in various grades and subtypes of meningioma / P.Dharmalingam, VR Roopesh Kumar, S.K.Verma // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2013. – V.56, №4. – P.349-354.
12. Vascular endothelial growth factor signals through platelet-derived growth factor receptor β in meningiomas in vitro / C.Pfister, H.Pfrommer, M.S.Tatagiba, F.Roser // *Br. J. Cancer.* – 2012. – V.107, №10. – P.1702-1713.
13. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors VEGFR1 and VEGFR2 in primary and recurrent WHO grade III meningiomas / P.Baumgarten, B.Brokilken, J.Zinke, C.Zachskorn, H.Ebel, F.K.Albert, W.Stummer, K.H.Plate, P.N.Harter, M.Hasselblatt, M.Mittelbronn // *Histol. Histopathol.* – 2013. – V.28, №9. – P.1157-1166.
14. Vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor, basic fibroblast growth factor, and placenta growth factor in human meningiomas and their relation to angiogenesis and malignancy / K.Lamszuz, U.Lengler, N.O.Schmidt, D.Stavrou, S.Ergun, M.Westphal // *Neurosurgery.* – 2000. – V.46, №4. – P.938-947.
15. The relationship between peritumoral brain edema and the expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in intracranial meningiomas / S.Otsuka, T.Tamiya, Y.Ono, H.Michiue, K.Kurozumi, S.Daido, H.Kambara, I.Date, T.Ohmoto // *J. Neurooncol.* – 2004. – V.70, №3. – P.349-357.
16. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System / D.N.Louis, H.Ohgaki, O.D.Wiestler, W.K.Cavenee: edited by D.N.Louis. – IARC, Lyon, 2007. – 309 p.
17. Raica M. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) does not correlate with microvessel density in renal cell carcinoma / M.Raica, A.M. Cimpean, A.Anghel // *Neoplasma.* – 2007. – V.54. – P.278-284.
18. U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA [Електронний ресурс] / W.S.Rasband // *ImageJ.* – Режим доступу до статті: <http://imagej.nih.gov/ij/>, 1997–2012.

Вотева В.Е.

Кафедра патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика процессов васкуляризации доброкачественных и злокачественных менингиом головного мозга

Цель. Определение уровня экспрессии маркеров ангиогенеза VEGF и VEGFR-1 в различных гистологических вариантах доброкачественных менингиом и в анапластических менингиомах.

Материалы и методы. Проанализировано 32 случая менингиом, удаленных в ходе нейрохирургических операций. Изучали особенности экспрессии маркеров ангиогенеза в доброкачественных и злокачественных менингиомах.

Результаты. Экспрессия VEGF наблюдалась, как в опухолевых, так и в эндотелиальных клетках в 38, 8% проанализированных случаев. Опухоли со слабой фокальной экспрессией, а также с наличием иммунонегативных зон, составили 22, 2% менингиом. Экспрессия VEGFR-1 в эндотелии микрососудов присутствовала в 61, 1% всех случаев.

Выводы. 1. Уровень экспрессии VEGF достоверно отличается между разными вариантами доброкачественных менингиом с наиболее выраженной экспрессией в переходных вариантах.

2. Фибробластические варианты доброкачественных менингиом характеризуются наименьшим уровнем экспрессии VEGF и VEGFR-1.

3. Связь между стадией менингиомы по классификации ВОЗ (2007) и уровнем экспрессии VEGF не установлена. Таким образом, ангиогенный потенциал менингиом зависит от гистологической структуры и не зависит от степени злокачественности.

4. Уровень экспрессии VEGFR-1 достоверно не отличается между доброкачественными и анапластическими менингиомами.

Ключевые слова: менингиома, ангиогенез, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, рецептор-1 к сосудисто-эндотелиальному фактору роста.

Укр. нейрохірург. журн. — 2014. — №4. — С. 65-70.

Поступила в редакцию 06.10.14. Принята к публикации 07.11.14.

Адрес для переписки: Вотева Ванда Евгеньевна, кафедра патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, пр. Маяковского, 26, Запорожье, Украина, 39035, e-mail: vanda.voteva@yandex.ru

Voteva W.E.

Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

Pathomorphological and immunohistochemical characteristics of vascularisation in benign and malignant meningiomas of the brain

Aim. To determine the expression level of angiogenesis markers VEGF and VEGFR-1 in different histological subtypes of benign and in anaplastic meningiomas.

Materials and methods. 32 cases of meningiomas which were removed during neurosurgical operations were analyzed. We studied peculiarities of the expression of angiogenesis markers in benign and malignant brain meningiomas.

Results. VEGF expression was observed in tumor cells as well as in endothelial cells in 38, 8% of all cases. Tumors with weak, focal expression and also with immunonegative areas comprised 22, 2% of investigated cases. Expression of VEGFR-1 in microvessel endothelial cells was present in 61, 1% of analysed cases.

Conclusions.: 1. The expression level of VEGF significantly differs among various subtypes of benign meningiomas with the most intensive expression in transitional subtypes.

2. Fibroblastic subtypes of benign meningiomas are characterized by the least expression level of VEGF and VEGFR-1.

3. The relationship between the grade of meningiomas according to the WHO classification (2007) and the expression level of VEGF was not determined. Thus, the angiogenic potential depends upon the histological structure and does not depend on the degree of malignancy.

4. The expression level of VEGFR-1 doesn't significantly differ between benign and anaplastic meningiomas.

Key words: meningioma, angiogenesis, vascular endothelial growth factor, vascular endothelial growth factor receptor-1.

Ukr Neyrokhir Zh. 2014; 4: 65-70.

Received, October 06, 2014. Accepted, November 07, 2014.

Address for correspondence: Voteva Wanda Evgenievna, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporozhye State Medical University, prosp. Majakovskogo, 26, Zaporozhye, Ukraine, 39035, e-mail: vanda.voteva@yandex.ru