



Механизм развития посттравматических глиом

И.Ф. Гареев¹, Ю.Г. Филиппов², О.А. Бейлерли¹, А.А. Суфианов^{1,3}, А.В. Тюрин⁴, У.Ф. Мухаметов⁴, Guang Yang⁵, А.Т. Бейлерли²

¹ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России; Россия, 625032 Тюмень, ул. 4-й км Червишевского тракта, 5;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова»; Россия, 450005 Уфа, ул. Достоевского, 132;

⁵Первый аффилированный госпиталь Харбинского медицинского университета; Харбин 150001, Провинция Хэйлуцзянь, Китай

Контакты: Ильгиз Фанилевич Гареев ilgiz_gareev@mail.ru

Глиомы являются наиболее распространенными первичными опухолями центральной нервной системы. Их агрессивная форма – глиобластомы – характеризуются неблагоприятным прогнозом и высокой частотой рецидивов. Считается, что предшествующая черепно-мозговая травма служит одним из возможных факторов последующего развития глиальных опухолей головного мозга. Ряд авторов предложили критерии установления возможной причинно-следственной связи между черепно-мозговой травмой и глиомами. Однако фактическая роль предшествующей травмы мозга в патогенезе данного типа опухолей все еще остается предметом дискуссий. Было высказано предположение, что травматические повреждения вызывают активный и продолжительный воспалительный процесс. При этом нарушается проницаемость гематоэнцефалического барьера, что приводит к воздействию на ткани головного мозга канцерогенных (токсичных) веществ, различных факторов роста или клеток иммунной системы, циркулирующих в кровотоке. В результате может возникнуть злокачественная трансформация глиальных клеток. Эта гипотеза подтверждается сообщениями о менингиомах головного мозга, расположенных рядом с посттравматическими оболочечно-мозговыми рубцами. В данной работе мы попытаемся выяснить потенциальную связь между черепно-мозговой травмой и формированием глиальных опухолей головного мозга.

Ключевые слова: глиома, глиобластома, черепно-мозговая травма, критерии, онкогенез

Для цитирования: Гареев И.Ф., Филиппов Ю.Г., Бейлерли О.А. и др. Механизм развития посттравматических глиом. Успехи молекулярной онкологии. Успехи молекулярной онкологии 2021;8(4):29–41. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-29-41.

The mechanism of development of post-traumatic gliomas

I.F. Gareev¹, Yu.G. Filippov², O.A. Beylerli¹, A.A. Sufianov^{1,3}, A.V. Tyurin⁴, U.F. Mukhametov⁴, Guang Yang⁵, A.T. Beylerli²

¹Federal Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 5 4th km Chervishevskogo trakta, Tyumen 625032, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴G.G. Kuvatova Republican Clinical Hospital; 132 Dostoevsky St., Ufa 450005, Russia;

⁵First Affiliated Hospital of Harbin Medical University; Harbin 150001, Heilongjiang Province, People's Republic of China

Contacts: Ilgiz Fanilevich Gareev ilgiz_gareev@mail.ru

Gliomas are the most common primary tumors of the central nervous system. Their aggressive form – glioblastomas – is characterized by an unfavorable prognosis and a high frequency of relapses. It is believed that prior traumatic brain injury is one of the possible factors for the subsequent development of glial brain tumors. Several authors have proposed several criteria for establishing a possible causal relationship between traumatic brain injury and gliomas. However, the actual role of antecedent brain injury in the pathogenesis of this tumor type is still a matter of debate. It has been suggested that traumatic injuries cause an active and prolonged inflammatory process, while disrupting the permeability of the blood-brain barrier, which leads to exposure of the brain tissue to carcinogenic (toxic) substances, various growth factors or cells of the immune system circulating in the bloodstream, which ultimately can lead to malignant transformation of glial cells. One of the evidence for this hypothesis is supported by reports of meningiomas located adjacent to post-

traumatic meninges and cerebral scars. In this paper, we will try to elucidate the potential relationship between traumatic brain injury and the formation of glial brain tumors.

Key words: glioma, glioblastoma, traumatic brain injury, criteria, oncogenesis

For citation: Gareev I.F., Filippov Yu.G., Beylerli O.A. et al. The mechanism of development of post-traumatic gliomas. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2021;8(4):29–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-29-41.

ВВЕДЕНИЕ

Глиальные опухоли являются наиболее распространенными первичными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) человека (около 80 % случаев), происходящими из глиальных клеток. Подавляющее большинство этих новообразований характеризуется диффузным инфильтративным ростом в окружающую паренхиму ЦНС [1]. В связи с астроцитарным и, соответственно, олигодендроглиальным фенотипом опухолевых клеток эти опухоли традиционно гистопатологически типифицируются как диффузные астроцитомы, олигодендроглиомы и смешанные глиомы или олигоастроцитомы. Кроме того, исходя из наличия или отсутствия выраженной митотической активности, некроза и микрососудистой пролиферации, глиомам присваивается различная степень злокачественности по шкале Всемирной организации здравоохранения (G1–4) [1–3]. Глиобластомы (ГБМ) (G4) характеризуются инвазивным ростом в различных участках ЦНС, частыми рецидивами, крайне неблагоприятным прогнозом и вызывают отчетливые неврологические симптомы. Средняя продолжительность жизни пациентов после поставленного диагноза составляет менее 15 мес [4].

До настоящего времени было выявлено несколько случаев связи между черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и возникновением глиом. Критерии диагностики посттравматических глиом представлены в табл. 1 [4–7]. Однако фактическая роль предшествующей травмы головы в патогенезе данной патологии все еще остается предметом дискуссий. Возможно, регенеративные процессы, вторичные по отношению к травме, в редких случаях могут стимулировать пролиферацию глиальных клеток и их трансформацию в опухоль. Если новообразование возникнет на месте старого глиального рубца, это продемонстрирует связь между травмой и опухолью. Тот факт, что эпидемиологические исследования не показали заметного увеличения относительного риска возникновения посттравматических глиом, может свидетельствовать о наличии не прямой ассоциации ЧМТ с возникновением глиомы [8, 9].

Согласно экспериментальным данным, травма может действовать как стимулятор злокачественной трансформации в присутствии иницирующего канцерогена [10, 11]. Например, L. Zhang и соавт. в своем исследовании *ex vivo* продемонстрировали, что в клетках головного мозга после ЧМТ и глиом с высокой степенью злокачественности происходит активация 5-липоксигеназы (5-LOX) [12]. Недавно было показано, что 5-LOX

участвует в процессах повреждения головного мозга. Фермент активируется в нейронах и глиальных клетках после травм головного мозга, а также при его опухолях (например, в случае анапластической астроцитомы) [13, 14]. Доказано, что 5-LOX участвует в пролиферации клеток: ее ингибирование снижает пролиферацию и вызывает апоптотическую гибель клеток глиом [15]. Согласно результатам исследования L. Zhang и соавт., 5-LOX может играть большую роль в механизме формирования посттравматических глиом.

Предполагалось, что деление клеток и их бурный рост под воздействием иницирующего канцерогена являются естественным результатом травмы, приводящим к формированию опухоли. Таким образом, травма, вероятно, действует как стимулятор в присутствии иницирующего канцерогена, т.е. может вызывать пролиферацию «иницированных» глиальных клеток [10, 11]. В данной работе мы попытаемся выяснить предполагаемую связь между ЧМТ и возникновением глиальных опухолей головного мозга.

ПОВРЕЖДЕНИЕ И РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Экспериментальные исследования, а также наблюдения за пациентами с ЧМТ, сопровождающимися формированием глиом (табл. 2), выявили несколько механизмов, которые весьма вероятно связаны с образованием опухоли, вызванной травмой [7, 16–26]. Было показано, что формирование посттравматических глиом может быть связано с воспалительными процессами как в остром, так и в отдаленном периоде травмы. Известно, что одной из основных функций клеток иммунной системы является устранение поврежденных компонентов ткани вследствие травматических повреждений [27]. В ЦНС эту функцию выполняет микроглия. В некоторых случаях ей помогают другие клетки иммунной системы [16]. Индуцированная травмой активация микроглии и компонентов иммунной системы сопровождается несколькими процессами, которые вызваны повреждением сосудов и сопровождаются кровоизлиянием, отеком мозга и повышенным внутричерепным давлением. Все это связано с нарушением защитных и стабилизирующих структур ЦНС и ее компонентов [28].

Процессы восстановления головного мозга в патологических условиях включают не только клетки микроглии, которые обычно в нормальных условиях изолированы от компонентов иммунной системы,

Таблица 1. Критерии диагностики посттравматических глиом

Table 1. Criteria for the diagnosis of post-traumatic gliomas

Источник Reference	Критерии Criteria
J. Ewing [4]	Травма подтверждена. The injury is authenticated. Сохранность тканей до травмы доказана. The preservation of tissues before injury has been proven. Опухоль сформировалась на месте травмы/контузионного очага. The neoplasm develop at the very site of the previous trauma. Необходим минимальный промежуток времени, который должен отделить период травматического повреждения головного мозга от начала формирования опухоли. A minimal lapse of time should separate the trauma from the appearance of the subsequent tumor. Есть положительный (не установленный в порядке исключения) диагноз, подтверждающий наличие опухоли и ее тип. В случае «тлеющей» (бессимптомной) опухоли диагностика может помочь исключить посттравматическую глиому. A positive diagnosis (not established by exception) will confirm the presence and the type of the cancer. In the case of a smoldering tumor, the diagnosis may help to exclude a traumatic cancer. Посттравматическая опухоль будет иметь гистологические признаки травматического повреждения, включая стойкое и интенсивное восстановление A post-traumatic tumor will have histological signs of traumatic injury, including persistent and intensive recovery
K.J. Zulch и соавт. [5] K.J. Zulch et al. [5]	Отсутствие в анамнезе других заболеваний нервной системы до травмы. No history of other nervous system diseases before trauma. Травма достаточно серьезная, вызывающая ушиб головного мозга и вторичный репаративный процесс. The injury is quite serious, causing a brain injury and a secondary reparative process. Местоположение повреждения (контузионный очаг) и расположение опухоли точно соответствуют друг другу, т.е. опухоль возникает на месте травмы. The tumor should be located at the very site of lesion (contusion area); in other words, the tumor should develop in continuity with the blow. Между травмой и клиническим появлением опухоли прошло не менее 1 года: более продолжительный латентный период увеличивает вероятность причинно-следственной связи. At least 1 year should separate the injury and first clinical manifestation of the tumor; longer latent period increases the probability of a causal relationship. Опухоль обоснована гистологически или макроскопически. The tumor should be histologically confirmed or be obvious macroscopically. Проведена дифференциальная диагностика глиомы и глиальной рубцовой ткани. Confusion between glioma and glial scar tissue should be avoided. Причиной травмы служит внешний фактор The trauma should be exogenous
E.E. Manuelidis и соавт. [6] E.E. Manuelidis et al. [6]	Травма и опухоль обоснованы гистологически. The trauma should be histologically confirmed. Недавние или старые кровотечения, глиальные рубцы и отеки, вторичные по отношению к наличию опухоли, четко дифференцированы от травмы. Recent or old bleeding, edema, and glial scars should be distinguished from trauma. Опухолевая ткань находится в прямом контакте с травматическим глиальным рубцом, а не просто находится в его окрестностях или отделяется узкой зоной здоровой/слегка измененной ткани The tumor should be in direct continuity with the traumatic scar, not just located nearby or separated by a narrow zone of healthy or slightly altered tissue
R.K. Moorthy, V. Rajshekhar [7]	Наличие контузионного очага и опухоли в месте ранее задокументированного контузионного очага вследствие травмы подтверждено КТ/МРТ-исследованием. CT/MRI will confirm evidence of the traumatic contusion. Контрастное КТ/МРТ-исследование, проведенное вскоре после резорбции контузионного очага, не выявляет массового поражения Contrast CT/MRI, performed shortly after the resorption of the traumatic contusion, should not disclose any mass lesion

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография; КТ — компьютерная томография.

Note. MRI — magnetic resonance imaging; CT — computed tomography.

Таблица 2. Клинические исследования последних 20 лет, посвященные изучению причинно-следственной связи между черепно-мозговой травмой и формированием глиом
Table 2. Clinical studies investigating the causal relationship between traumatic brain injury and glioma formation

Исследование Study	Тип исследования Type of study	Количество пациентов, абс. Number of patients, abs.	Страна Country	Возраст, лет Age, year	Наблюдение, лет Follow-up, year	Гистология Histology
V. Tyag и соавт. [16] V. Tyag et al. [16]	Клинические случаи Case series	2	США USA	54 и 65 54 and 65	6 и 11 6 and 11	Глиобластома Glioblastoma
S. Coskun и соавт. [17] S. Coskun et al. [17]	Клинический случай Case report	1	Турция Turkey	65	35	Глиобластома Glioblastoma
R. Ju kys и соавт. [18] R. Ju kys et al. [18]	Клинический случай Case report	1	Литва Lithuania	47	4	Глиобластома Glioblastoma
B. Zhou и соавт. [19] B. Zhou et al. [19]	Клинический случай Case report	1	Китай China	45	10	М
A. Spallone и соавт. [20] A. Spallone et al. [20]	Клинический случай Case report	1	Италия Italy	37	25	Анапластическая астроцитома Anaplastic astrocytoma
G.T. Monteiro и соавт. [21] G.T. Monteiro et al. [21]	Ретроспективное много- центровое исследование Retrospective multicenter study	69	Бразилия Brazil	30–65	6	Менингиома и глиома Meningioma and glioma
C. Nygren и соавт. [22] C. Nygren et al. [22]	Ретроспективное одноцент- ровое исследование Retrospective single-center study	161	Швеция Sweden	32,2*	10,4*	Глиома (Grade 1–4) Glioma (Grade 1–4)
Y.H. Chen и соавт. [23] Y.H. Chen et al. [23]	Ретроспективное одноцент- ровое исследование Retrospective single-center study	9	Китай China	43,5*	3*	Анапластическая астроцитома и глиобластома Anaplastic astrocytoma and glioblastoma
T.N. Munch и соавт. [24] T.N. Munch et al. [24]	Ретроспективное одноцент- ровое исследование Retrospective single-center study	14	Дания Denmark	51*	28*	Анапластическая астроцитома и глиобластома Anaplastic astrocytoma and glioblastoma
Z. Han и соавт. [25] Z. Han et al. [25]	Клинический случай Case report	1	Китай China	29	9	Глиобластома Glioblastoma
E. Anselmi и соавт. [26] E. Anselmi et al. [26]	Клинические случаи Case series	2	Италия Italy	40 и 60	15 и 20	Глиобластома Glioblastoma
R.K. Moorthy и соавт. [7] R.K. Moorthy et al. [7]	Клинический случай Case report	1	Индия India	56	5	Глиобластома Glioblastoma

*Среднее значение.

*Median.

но и другие ее клетки, например нейтрофилы и макрофаги. Однако во время травмы изоляция нарушается, и клетки иммунной системы вместе с кровью попадают в паренхиму мозга. Этот процесс становится постоянным, поскольку нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) вызвано не только механическим повреждением его структур, но и гипоксией и последующим ацидозом [29]. Известно, что высвобождение аутокоидов (таких как брадикинин, гистамин и арахидоновая кислота) при патологических состояниях (воспалении, травме и кровоизлиянии) изменяет барьерные свойства ГЭБ, увеличивает проницаемость сосудов и, возможно, способствует диффузии различных молекул из крови (канцерогены, компоненты иммунной системы и т.д.) в паренхиму головного мозга [30]. Таким образом, клетки, поврежденные инициаторами канцерогенеза, вследствие травмы будут делиться, что может привести к развитию опухолей.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ОНКОГЕНЕЗЕ ГЛИОМ

Воспалительный ответ начинается уже через несколько минут после ЧМТ. В его процессе удаляются некротические клетки, что способствует восстановлению тканей. Стало очевидным, что хроническое воспаление связано с повреждением ЦНС. Связь между воспалением и опухолью является общепризнанной концепцией. Воспалительные компоненты считаются одним из элементов микроокружения различных опухолей [31]. Для воспаления, связанного с опухолью, характерны инфильтрация лейкоцитов (например, макрофагов), присутствие медиаторов воспаления (например, цитокинов, интерлейкинов и хемокинов), ангиогенез и ремоделирование тканей [32]. Хорошо регулируемый воспалительный ответ должен оказывать противоопухолевый эффект, однако хроническое воспаление после ЧМТ способствует онкогенной трансформации клеток и молекулярным изменениям как внешними, так и внутренними путями [33]. На внутреннем пути связанные с канцерогенезом генетические события инициируют программы, обусловленные воспалением, которые направляют развитие воспалительной микросреды. На внешнем пути хроническое воспаление действует как движущая сила, способствующая развитию опухолей.

Быстрая активация микроглии в ответ на повреждение необходима для того, чтобы ограничить степень повреждения ткани. Однако чрезмерная активация выступает ключевым фактором вторичной травмы головного мозга. Ряд исследований показали, что микроглия может активироваться в течение нескольких недель и даже нескольких лет после ЧМТ [34, 35]. Анализ посмертной ткани пациентов, умерших через несколько месяцев после травмы и имеющих в анамнезе ЧМТ, показал чрезмерную активацию микроглии в трактах белого вещества [36]. Сверхактивная микро-

глия вырабатывает в большом количестве воспалительные цитокины и цитотоксические факторы, которые потенциально могут стать причиной возникновения глиом после ЧМТ. Макрофаги выделяют множество цитокинов и факторов роста (в том числе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)), которые способствуют прогрессированию опухоли и проницаемости сосудов [37]. Известно, что происходящие от миеоида VEGF и передача сигналов через рецептор 1 VEGF (VEGFR1) способствуют прогрессированию ГБМ и патологическому ангиогенезу [37, 38].

Воспалительный процесс необходим для запуска процессов регенерации тканей и поддержания тканевого гомеостаза. Однако, будучи стрессовым состоянием для клетки, этот процесс также может вызывать повреждение ДНК и генетическую нестабильность. Хроническое воспаление может привести к злокачественной трансформации клеток через мутации или эпигенетические пути [31, 33]. Большую роль в развитии воспаления и такого изменения клеток играет активированный онкоген *c-MYC*. Его функция зависит от клеточного контекста и может варьировать от повышения клеточной пролиферации до активации путей апоптоза. Регулирование *c-MYC* часто нарушается из-за воспаления. Данный онкоген имеет решающее значение в эффективной индукции *p53*-зависимого апоптоза после повреждения ДНК [31]. Результаты иммуногистохимического анализа тканей головного мозга в модели ЧМТ *in vivo* продемонстрировали высокую экспрессию *c-MYC* [35].

РЕАКТИВНЫЕ АСТРОЦИТЫ

Астроциты являются важными компонентами ГЭБ и синаптической нейронной сети, способствующей двусторонней связи между нейронами в физиологических условиях [39]. При некоторых патологических состояниях ЦНС астроциты становятся реактивными. Для таких клеток характерны гипертрофия и активация промежуточных филаментов, состоящих из нестанин, виментина и глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), а также активация пролиферации клеток [40]. Кроме того, в ситуациях, вызванных ишемией (например, при ишемическом инсульте или травме), к образованию реактивных астроцитов могут приводить клетки-предшественники, инициирующие формирование опухоли головного мозга [41]. Такие астроциты способствуют избыточной продукции глутамата или активатора транскрипции 3 (STAT3), которая, в свою очередь, подавляет иммунный ответ и приводит к неопластическим процессам в головном мозге [42].

При острых повреждениях головного мозга, таких как ЧМТ или инсульт, реактивные астроциты образуют функциональный барьер, называемый глиальным рубцом (астроглиозом), который служит для изоляции повреждения. Образование глиальных рубцов может мешать регенерации аксонов. Кроме того, реактивные астроциты высвобождают цитокины, хемокины, интерлейкины,

оксид азота (NO) и другие молекулы, усиливающие нейровоспалительные реакции [33]. К тому же секретируемыми ими молекулы, такие как интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 8 (ИЛ-8), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), хемотаксический белок-4 моноцитов (MCP-4), VEGF и фактор ингибирования лейкемии (LIF), стимулируют пролиферацию, рост, инвазию и миграцию опухолевых клеток [42]. Перивентрикулярные нервные стволовые клетки, из которых могут образовываться глиальные клетки (например, астроциты и олигодендроциты), также активируются при астроглиозе как часть механизма восстановления при структурном повреждении головного мозга. Реактивные астроциты и перивентрикулярные нервные стволовые клетки экспрессируют GFAP, который также активируется в большинстве глиальных опухолей, в частности в ГБМ [43]. Считается, что ГБМ возникает в основном из клеток астроцитарного происхождения и клеток-предшественников олигодендроцитов (в зависимости от подтипов).

Неопластическая трансформация поврежденных астроцитов была предложена в качестве возможного патологического механизма на основании экспериментальных исследований и сообщений о случаях формирования глиом, возникающих спустя несколько лет после ЧМТ. S. Coskun и соавт., B. Zhou и соавт., A. Spallone [17, 19, 20], D. Schiffer и соавт. изучали реакцию астроцитов в мозге крыс после травмы [39]. Было установлено, что маркеры пролиферации, такие как бромодезоксиуридин (BrdU) и ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), имеют высокий индекс мечения ядер вокруг поврежденной ткани на 2-й день. Рассеянные положительные ядра были обнаружены на ипсилатеральной стороне (стороне поражения). Авторы пришли к выводу, что клетки, близкие к очагу поражения, возникают вследствие гиперплазии зрелых или незрелых глиальных клеток. Было высказано предположение, что клетки перивентрикулярного матрикса способствуют посттравматической пролиферативной активности [44].

Исследование S.J. Hill-Felberg и соавт. продемонстрировало пролиферативную активность астроцитов в областях перкуSSIONного повреждения мозга у крыс [45]. Проллиферация астроцитов была наиболее распространенной (с использованием маркировки антителами к PCNA и GFAP) там, где участки повреждения ГЭБ были более существенны. Это указывает на то, что пролиферация может быть вызвана митогенами, высвобождаемыми из структур ГЭБ, для компенсации потери некоторых астроцитарных клеток, наблюдаемых после повреждения [45]. В исследовании S.G. Kernie и соавт. использовался маркер BrdU. Была выявлена значительная пролиферативная активность нейрональных предшественников в ответ на травму в областях, проксимальных и дистальных по отношению к месту повреждения *in vivo*. Примечательно, что через 2 мес после травмы в проксимальных участках от повреждения наблю-

далась исключительно пролиферация астроцитов, а нейрогенез обнаружен в областях, удаленных от области травмы [46].

ЦИТОКИНЫ

Цитокины представляют собой растворимые медиаторы врожденного и адаптивного иммунного ответа, которые высвобождаются различными клетками в ответ на патогены или повреждение тканей. Это небольшие молекулы, в основном состоящие из гликопротеинов и полипептидов и имеющие широкий спектр функций. В зависимости от окружающих условий цитокины могут оказывать как про-, так и противовоспалительное действие. Они являются основными компонентами клеточных воспалительных реакций и работают над удалением любых нежелательных объектов из ткани для поддержания гомеостаза [47].

В нормальном физиологическом контексте после восстановления ткани или устранения патогена воспаление исчезает и гомеостатическое состояние восстанавливается. Однако, если система не может адекватно устранить причину воспалительного процесса, возникает хроническое патогенное состояние. Роль хронического воспаления в патогенезе опухоли в настоящее время является общепризнанным фактом [37]. Недавние исследования обнаружили молекулярный механизм прогрессирования опухолей, опосредованный воспалением, большую роль в котором играют цитокины. Эти молекулы также могут служить эффекторами нескольких онкогенных процессов, включая связь между опухолевыми и стромальными клетками, привлечение иммунных клеток в микроокружение опухоли, клеточную дифференцировку, миграцию и инвазию клеток, уклонение от иммунитета [48].

Интерлейкин 6. Этот цитокин, выполняющий иммуномодулирующую функцию, присутствует в мозге в физиологических условиях и регулирует различные физиологические процессы в иммунном ответе ЦНС. В нормальных условиях экспрессия ИЛ-6 очень низкая. Травма вызывает увеличение его продукции микроглией в ЦНС [49]. Кроме того, ИЛ-6 секретируется периферическими клетками иммунной системы, поступающими с кровью, что вызывает значительное увеличение его концентрации в месте повреждения. Данный цитокин также играет большую роль в процессах регуляции клеточного цикла, что было доказано в экспериментальных исследованиях *in vivo* [30]. Он активирует STAT3, белок, ответственный за рост, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. Исследования показали, что ингибирование STAT3 подавляет рост и пролиферацию клеток ГБМ и индуцирует их апоптоз [50]. Это было подтверждено в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* [51].

Интерлейкин 6, секретируемый макрофагами, активирует этот белок, тем самым ингибируя апоптоз и увеличивая пролиферацию клеток, расположенных в месте повреждения. Данный цитокин участвует в иммунном

Т-клеточном ответе, опосредованном Т-хелперами 2 (Th2), и сверхэкспрессируется при различных опухолях головного мозга [52]. V. Samaras и соавт. обнаружили, что секреция ИЛ-6 периферическими моноцитами значительно выше у пациентов с глиомами, чем у участников контрольной группы [53]. Некоторые авторы, используя иммуногистохимическое окрашивание, показали, что ИЛ-6 экспрессируется в опухолевых клетках, макрофагах и участках ишемической ткани. Исследование R. Li и соавт. подтвердило, что данный цитокин способствует росту клеток глиомы человека на 25 % [54]. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует ангиогенез в астроцитоме, регулируя экспрессию VEGF. Установлено, что этот цитокин способствует пролиферации опухолевых клеток в ряде различных новообразований по пути JAK/STAT [37]. Очевидно, что ИЛ-6 имеет большое значение в развитии глиальных опухолей головного мозга, в частности в злокачественной трансформации астроцитов за счет индукции ангиогенеза, пролиферации и устойчивости к апоптозу [52]. Сообщалось об опосредованной стимуляции ИЛ-6 инвазивности клеток ГБМ [54]. H. Wang и соавт. выявили убедительную корреляцию между уровнем мРНК ИЛ-6 и степенью злокачественности глиомы [55]. Поэтому представляется разумным попытаться уменьшить концентрацию ИЛ-6 после повреждения, чтобы защитить клетки от его неблагоприятных воздействий. Такие попытки уже предпринимаются с использованием современных методов генной терапии.

Интерлейкин 8. Данный хемокин является членом семейства CXС-рецепторов хемокинов, он секретируется клетками микроглии, макрофагами и клетками эндотелия. Интерлейкин 8 представляет собой важный медиатор хемотаксиса и активации нейтрофилов при остром воспалении [52]. Кроме того, этот хемокин секретируется астроцитами после ЧМТ [42]. S. Yousefzadeh-Chabok и соавт. проанализировали уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и интерлейкина 10 (ИЛ-10) в образцах сыворотки, взятых в течение первых 6 ч после ЧМТ, у 44 пациентов с показателем шкалы комы Глазго (GCS) ≤ 8 и сравнили эти данные с уровнями данных интерлейкинов (показатель GCS ≤ 8), измеренными после 6 мес. Уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке были значительно повышены, что связано с хроническим воспалительным процессом и повреждением головного мозга, наблюдаемым на поздней стадии ЧМТ. Авторы предположили, что ИЛ-6 и ИЛ-8 являются индикаторами плохого прогноза [56].

Интерлейкин 8 — мощный медиатор ангиогенеза, который сверхэкспрессирован при большинстве видов опухолей ЦНС, включая глиомы [57]. Повышенная экспрессия ИЛ-8 в тканях глиомы свидетельствует об исключительном значении этого хемокина в глиоматогенезе. Интерлейкин 8 индуцирует синтез матричных металлопротеиназ (ММП), которые играют решающую роль в ангиогенезе, разрушении внеклеточного матрикса и инвазии опухолевых клеток. Этот хемокин также осуществляет хемотаксическое притяжение различных лейкоцитов, особенно нейтрофилов, что

иллюстрирует его участие в различных воспалительных реакциях, в том числе возникающих после травм. Интерлейкин 8 способствует миграции нейтрофилов, базофилов и Т-лимфоцитов в поврежденные участки. Его экспрессия, как и всех строго регулируемых цитокинов, очень низкая или почти не обнаруживается в физиологических условиях [58]. S.K. Carlsson и соавт. исследовали экспрессию ИЛ-8 у пациентов с ГБМ и обнаружили, что этот хемокин и VEGF являются мощными ангиогенными факторами развития злокачественных опухолей [59].

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Повреждение головного мозга в дополнение к задействованным клеткам иммунной системы вызывает миграцию нейрональных стволовых клеток и клеток-предшественников к месту повреждения. Эти клетки локально мигрируют в поврежденные участки и начинают процесс регенерации, дифференцируясь в нейроны, астроциты и олигодендроциты. Однако они также показывают повышенную экспрессию онкогенов, пониженную активность генов-супрессоров опухолей и высокую чувствительность к химическим мутагенным факторам. Чувствительность к мутагенным факторам, проявляемая стволовыми клетками, очень важна как во время травмы, так и в момент диффузии клеток иммунной системы в головной мозг. В этом случае на стволовые клетки воздействуют провоспалительные факторы и активные формы кислорода (АФК), продуцируемые эозинофилами [60]. Хотя АФК индуцируют апоптоз клеток, их количество, по-видимому, недостаточно для апоптоза интенсивно пролиферирующих клеток микроглии и макрофагов, образующих около 1/3 массы глиальной опухоли [61]. В связи со способностью АФК индуцировать мутации, которые фундаментально изменяют функции микроглии, интенсивная пролиферация эозинофилов, индуцированная веществами, секретируемыми другими клетками иммунной системы, может вызывать злокачественную трансформацию клеток.

Нейрональные стволовые клетки очень чувствительны к мутагенным факторам и легко видоизменяются в результате их воздействия. Более того, сниженная активность генов-супрессоров опухолей ограничивает способность этих клеток противостоять трансформации в опухолевую клетку. Это может увеличивать частоту мутаций и образование быстро пролиферирующих опухолевых клеток, вследствие чего происходит увеличение массы опухоли (за счет не только деления, но и индуцирования образования микроокружения опухоли) [60, 62]. Так называемая миграция стволовых клеток была подтверждена в случаях демиелинизирующих заболеваний, ишемического инсульта и травм. Однако при травме эти клетки подвергаются воздействию вышеупомянутых факторов, и существует высокий риск неопластической трансформации. Поэтому представляется разумным связать повреждение, которое вызывает активность стволовых клеток головного мозга,

с последующим развитием новообразования. Данные клетки не только из субэпендимальной области, но и из других мест, считаются потенциально онкогенными [63]. Некоторые исследователи утверждают, что стволовые клетки из субэпендимальной области играют большую роль в глиоматогенезе [39, 64].

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

Окислительный, или оксидативный, стресс — это биохимический и физиологический стресс или повреждение, вызванное АФК и активными формами азота (АФА), сопровождающееся нарушением функции антиоксидантных механизмов. Вторичное повреждение головного мозга после ЧМТ в основном связано с оксидативным стрессом. Он играет большую роль в этиологии прогрессирующей патологии ЦНС при ЧМТ. Молекулы АФК очень реактивны и имеют короткий период полураспада из-за собственной нестабильности. Активные формы кислорода способны вызывать повреждение ДНК клеток, белков и липидов, что имеет серьезные последствия для aberrантной экспрессии генов и иногда приводит к инициации и/или прогрессированию опухоли, включая развитие глиом [61, 65, 66].

Известно, что продукция АФК модифицирует эпигенетический код, регулируя активность ферментов (например, каталазы), участвующих в деметилировании и деацетилировании гистонов. Тем не менее мало что известно о том, как окислительный стресс влияет на такие эпигенетически модифицирующие ферменты. Одним из основных механизмов, с помощью которых АФК участвуют в повреждении или метилировании ДНК, является образование аддуктов, ингибирующих метилирование соседних участков [67]. Эпигенетические механизмы имеют решающее значение для регуляции генов. Однако литературы, освещающей роль АФК в генерализованном гипометилировании и/или гиперметилировании определенных последовательностей генов в глиомах, очень мало. Поэтому необходимо провести больше исследований в этом направлении, а также изучить влияние АФК на эпигенетическую регуляцию. Это позволит лучше понять естественный ход глиоматогенеза и взаимосвязь травмы и формирования глиом.

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И ОКСИДИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ И ГЛИОМЕ

Об активации воспалительного процесса и окислительного стресса сообщается как при ЧМТ, так и при глиомах. Для обоих этих состояний, по-видимому, характерна общая сеть передачи сигналов. Известно, что активация воспаления также может способствовать онкогенезу за счет генерации АФК и активации окислительного стресса, и наоборот, окислительный стресс способствует воспалительному процессу [68]. В частности, в этой ситуации происходит активация астроцитов, микроглии и стволовых клеток, которые непосредственно участвуют в регулировании воспаления

и окислительного стресса при ЧМТ и онкогенезе глиом [69, 70]. Во время окислительного стресса или воспаления в головном мозге увеличивается образование АФК в митохондриях. Некоторые специфические для опухолей внешние стимулы, включая фактор некроза опухоли α (TNF- α), приводят к снижению потенциала митохондриальной мембраны и влияют на компоненты цепи транспорта электронов, тем самым способствуя генерации АФК [69]. Более того, специфические факторы транскрипции, такие как TGF- β , митоген-активированные протеинкиназы (МАРК), АКТ и киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (ERK), могут вызывать конформационные изменения в клеточном мембранасвязанном мультимолекулярном ферментном комплексе NADPH-оксидаза (NOX) и увеличивать синтез АФК [69].

Еще один незаменимый сигнальный путь, участвующий в онкогенезе глиом и патогенезе ЧМТ, — фактор, индуцирующий гипоксию 1 (HIF-1), который может быть активирован в связи с ингибированием деградации посредством инактивации домена пролилгидроксилазы 2 (PHD-2). Этот фактор увеличивает экспрессию транспортера глюкозы 3 (GLUT3), эритропоэтина, VEGF и белка-3, взаимодействующего с BCL2 (BNIP3) [71].

Ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B) может увеличивать генерацию АФК через петлю положительной обратной связи регуляции TNF. Кроме того, синтез АФК регулируется путем Ras/Raf/митоген-активируемая протеинкиназа (MEK) сигнального пути посредством регуляции экспрессии транскрипционного GATA-связывающего фактора 6 (GATA6) [71, 72]. Сообщалось, что активация фактора теплового шока 1 (HSF1) с помощью Ras увеличивает экспрессию сестрина-1 (SESN1) и сестрина-3 (SESN3), способствуя продукции АФК. TGF- β также увеличивает синтез АФК, активируя гликогенсинтазу киназу 3 β (GSK3 β) и мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) в митохондриях, ингибируя антиоксидантные ферменты, в том числе супероксиддисмутазу (SOD) и глутатионпероксидазу (GPx) [73–75].

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ

Факторы транскрипции, такие как p53, фактор, индуцируемый гипоксией 1- α (HIF-1 α), и c-MYC, имеют решающее значение для нормального развития клетки. Как известно, они регулируют метаболизм, рост, пролиферацию и дифференцировку клеток. Однако aberrантная экспрессия прослеживается при многих патологических состояниях, в том числе при ЧМТ и глиоме [31, 71].

Было доказано, что при ЧМТ может изменяться энергетический метаболизм головного мозга, нарушаться процесс трансдукции и транспорта ионов Ca^{2+} на митохондриальном уровне. Следовательно, индукция окислительного стресса и нарушение клеточного транспорта ионов Ca^{2+} играют большую роль в патогенезе ЧМТ [76].

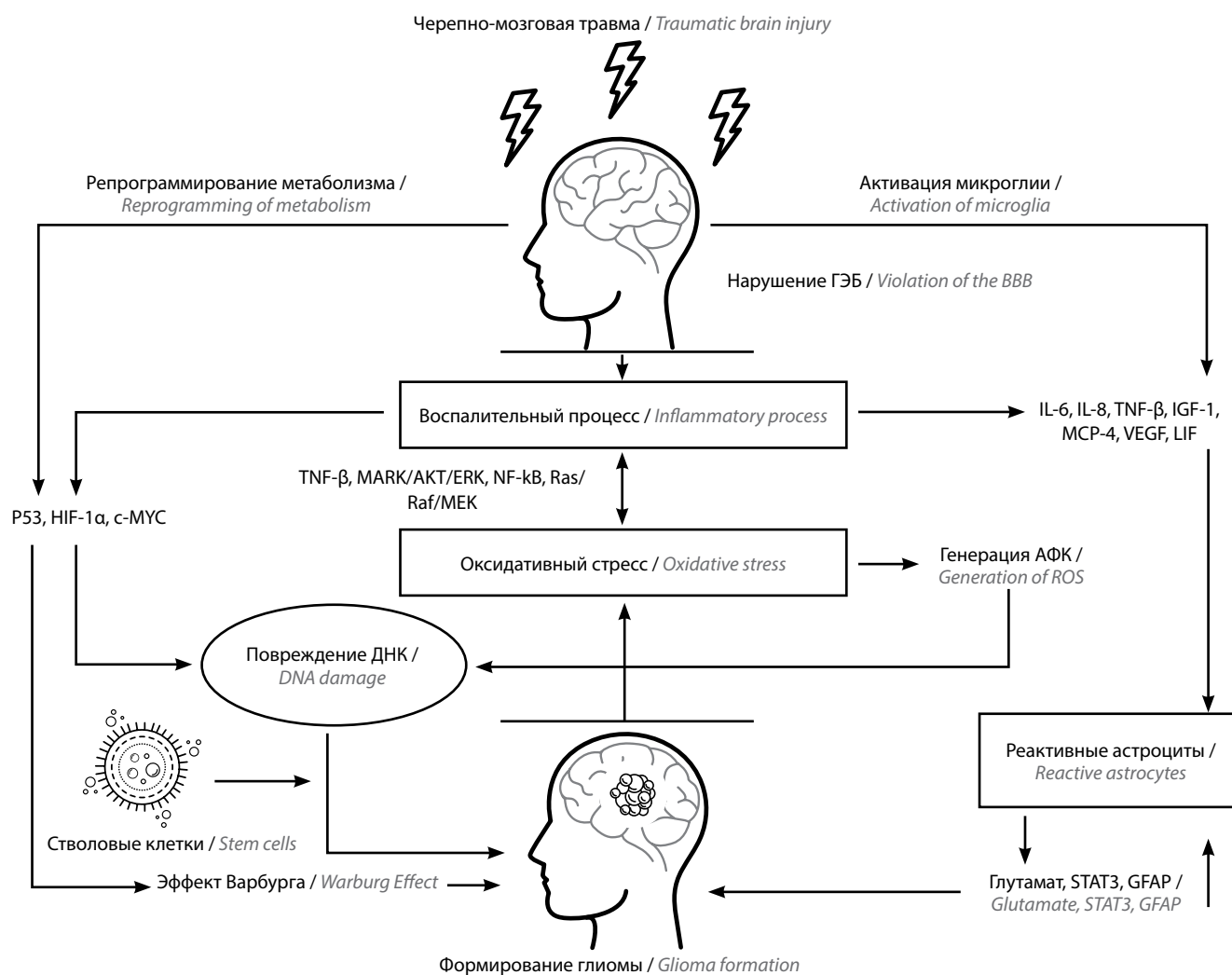
Существуют исследования, показывающие перепрограммирование метаболизма опухолевых клеток [77]. В одном из них было продемонстрировано, что потенциалзависимый анионный канал 1 (VDAC1) — митохондриальный белок, который контролирует энергетический баланс, — можно инактивировать, чтобы изменить перепрограммированный метаболизм опухоли. Инактивация VDAC1 вызывала увеличение экспрессии p53 и снижение экспрессии HIF-1 α и c-MYC, что приводило к ингибированию пролиферации, дифференцировки и инвазивности опухолевых клеток [78].

Факторы транскрипции p53, HIF-1 α и c-MYC, как известно, модулируют экспрессию нескольких сигнальных путей, включая те, которые ответственны за регулирование гликолиза [79]. Следовательно, нельзя исключить, что p53, HIF-1 α , c-MYC и VDAC1 могут

активироваться при ЧМТ и играть регуляторную роль в метаболическом репрограммировании (включая аэробный гликолиз, т.е. эффект Варбурга) [79]. Требуются дальнейшие исследования *in vitro* и *in vivo* для более подробного изучения роли данных факторов транскрипции в возможной связи между ЧМТ и онкогенезом глиом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Черепно-мозговые травмы долгое время считались одной из возможных причин возникновения опухолей головного мозга. Сначала в основном изучались менингиомы с посттравматической транслокацией вне естественного участка. В дальнейшем были выявлены случаи формирования глиом после ЧМТ. Описание роли стволовых клеток в свете различных наблюдений следует



Схематичное изображение возможной причинно-следственной связи между черепно-мозговой травмой и формированием глиом. ГЭБ – гемато-энцефалический барьер; HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией 1- α ; TNF- β – трансформирующий фактор роста бета; NF- κ B – ядерный фактор «каппа-би»; IL-6 – интерлейкин 6; IL-8 – интерлейкин 8; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; LIF – лейкемия-ингибирующий фактор; STAT3 – активатор транскрипции 3; GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок; АФК – активные формы кислорода

Schematic representation of a possible causal relationship between traumatic brain injury (TBI) and the formation of gliomas. BBB – blood-brain barrier; HIF-1 α – hypoxia-inducible factor 1- α ; TNF- β – transforming growth factor β ; NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; IL-6 – interleukin 6; IL-8 – interleukin 8; IGF-1 – insulin-like growth factor 1; VEGF – vascular endothelial growth factor; LIF – leukemia inhibitory factor; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3; GFAP – glial fibrillary acidic protein; ROS – reactive oxygen species

принимать во внимание при анализе патологического процесса, приводящего к возникновению посттравматических глиальных опухолей. Стволовые клетки могут быть задействованы в опухолевой трансформации после травм. Исследований, направленных на изучение прямого влияния АФК на сигнальные пути и молекулярные механизмы онкогенеза глиом, и того, как эти молекулы участвуют в клеточном метаболизме опухолевой клетки, немного.

Глиальные опухоли формируются в результате сложного взаимодействия генетических и эпигенетических факторов. Имеются также подтверждения того, что иммунологические факторы играют большую роль в довольно сложном процессе взаимодействия генов между собой и факторов среды с определенными генами. Об активации воспалительного процесса и окислительного стресса сообщается как при ЧМТ, так и при глиомах. Оба эти состояния имеют общую сеть передачи сигналов. В частности, в случаях окислительного стресса или воспаления в головном мозге таким образом может генерироваться больше АФК. Имеются также подтверждения того, что после ЧМТ происходят перепрограммирование метаболизма, активация микроглии и реактивных астроцитов, которые играют большую роль в довольно сложном процессе взаимодействия генов между собой и факторов среды с определенными факторами транскрипции и могут привести к злокачественной трансформации клеток головного мозга (см. рисунок). Основываясь на результатах исследований, случаях и гипотезах, можно предположить, что любое состояние, вызывающее активный и длительный воспалительный процесс (любой тип структурного повреждения головного мозга, в том числе травма), может быть связано с риском возникновения глиом, особенно злокачественных. Хотя отчеты об эпидемиологических наблюдениях, включая когортные исследования, упомянутые в литературе, явно не подтверждают взаимосвязь ЧМТ и формирования глиом, есть данные, предполагающие ее возможность (см. табл. 2). При этом результаты представленных клинических исследований

нельзя сравнивать некритически, поскольку они касаются разных этнических групп, людей разного возраста, проживающих в различных средах. Данные испытания также не были стандартизированы по типу и тяжести повреждения головного мозга. Сложности в их проведении связаны с низкой заболеваемостью опухолями головного мозга по сравнению с опухолями других областей и необходимостью масштабных и всесторонних эпидемиологических исследований посттравматической глиомы. Это подтверждается довольно большим количеством отчетов.

Следует учитывать, что пациенты с посттравматическими глиомами в анамнезе могли иметь какой-либо вид повреждения головного мозга в прошлом (например, инсульты). Они также должны были стать предметом более тщательной ретроспективной и проспективной проверки, дополненной подробной аутопсией головного мозга. Еще один важный вопрос — сравнение динамики роста опухоли у пациентов с посттравматическими глиомами после операции, различающимися по объему и локализации, и опухолями у пациентов, которых не оперировали. Интерес представляет также потенциальная миграция различных тканей, например цельной крови или морфотических элементов крови (лейкоцитов), в паренхиму головного мозга.

Все вышеперечисленные вопросы указывают на необходимость всестороннего доклинического исследования связи между ЧМТ и онкогенезом. Значительный временной интервал между травмой и возникновением опухоли затрудняет адекватное выполнение исследований *in vivo*. Их проведение на первичных культурах также проблематично из-за большого количества различных типов клеток, составляющих ткань мозга, и их метаболического взаимодействия. Использование иммортализованных линий глиальных клеток исключено в связи с их физиологической несхожестью с нормальными клетками головного мозга. Следовательно, нужны эффективные модели *in vivo* и *in vitro*, которые могли бы помочь в объяснении механизмов формирования посттравматических глиом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Soni N., Priya S., Bathla G. Texture analysis in cerebral gliomas: a review of the literature. *Am J Neuroradiol* 2019;40(6):928–34. DOI: 10.3174/ajnr.A6075.
2. Malzkorn B., Reifenberger G. Integrated diagnostics of diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors. *Pathologie* 2019;40(Suppl 1):9–17. DOI: 10.1007/s00292-019-0581-8.
3. Wood M.D., Halfpenny A.M., Moore S.R. Applications of molecular neuro-oncology — a review of diffuse glioma integrated diagnosis and emerging molecular entities. *Diagn Pathol* 2019;14(1):29. DOI: 10.1186/s13000-019-0802-8.
4. Ewing J. The Bulkley Lectur. The modern attitude toward traumatic cancer. *Bull New York Academy Med* 1935;11:281–333.
5. Zulch K.J., Meinel H.D. The biology of brain tumours. In: *Tumours of the brain and skull. Part I. Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 16. Ed. by P.J. Vinken, G.W. Bruyn. Amsterdam: North Holland, 1974. Pp. 1–56.
6. Manuelidis E.E. Glioma in trauma. In: *Pathology of the Nervous System*. Ed. by J. Minckler. Vol. 2. New York: McGraw-Hill, 1978. Pp. 2237–40.
7. Moorthy R.K., Rajshekhar V. Development of glioblastoma multiforme following traumatic cerebral contusion: case report and review of literature. *Surg Neurol* 2001;61(2):180–4. DOI: 10.1016/s0090-3019(03)00423-3.
8. Monteiro G.T., Pereira R.A., Koifman R.J., Koifman S. Head injury and brain tumours in adults: A case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur J Cancer* 2006;42(7):917–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.11.028.
9. Munch T.N., Gørtz S., Wohlfahrt J., Melbye M. The long-term risk of malignant astrocytic tumors after structural brain injury — a nationwide cohort study. *Neuro Oncol* 2015;17(5):718–24. DOI: 10.1093/neuonc/nou312.

10. Morantz R.A., Shain W. Trauma and brain tumours: an experimental study. *Neurosurgery* 1978;3:181–6.
11. Brenner M. Role of GFAP in CNS injuries. *Neurosci Lett* 2014;565:7–13. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.01.055.
12. Zhang L., Zhang W.P., Hu H. et al. Expression patterns of 5-lipoxygenase in human brain with traumatic injury and astrocytoma. *Neuropathology* 2006;26(2):99–106. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2006.00658.x.
13. Härtig W., Michalski D., Seeger G. et al. Impact of 5-lipoxygenase inhibitors on the spatiotemporal distribution of inflammatory cells and neuronal COX-2 expression following experimental traumatic brain injury in rats. *Brain Res* 2013;1498:69–84. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.12.022.
14. Nathoo N., Prayson R.A., Bondar J. et al. Increased expression of 5-lipoxygenase in high-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 2006;58(2):347–5. DOI: 10.1227/01.NEU.0000195096.43258.94.
15. Ishii K., Zaitu M., Yonemitsu N. et al. 5-lipoxygenase pathway promotes cell proliferation in human glioma cell lines. *Clin Neuropathol* 2009;28(6):445–52. DOI: 10.5414/npp28445.
16. Tyagi V., Theobald J., Barger J. et al. Traumatic brain injury and subsequent glioblastoma development: Review of the literature and case reports. *Surg Neurol Int* 2016;7:78. DOI: 10.4103/2152-7806.189296.
17. Coskun S., Coskun A., Gursan N., Aydin M.D. Post-traumatic glioblastoma multiforme: a case report. *Eurasian J Med* 2011;43(1):50–3. DOI: 10.5152/eajm.2011.10.
18. Jušys R., Chomanskis Ž. Glioblastoma following traumatic brain injury: case report and literature review. *Cureus* 2020;12(5):e8019. DOI: 10.7759/cureus.8019.
19. Zhou B., Liu W. Post-traumatic glioma: report of one case and review of the literature. *Int J Med Sci* 2010;7(5):248–50. DOI: 10.7150/ijms.7.248.
20. Spallone A., Izzo C., Orlandi A. Posttraumatic glioma: report of a case. *Case Rep Oncol* 2013;6(2):403–9. DOI: 10.1159/000354340.
21. Monteiro G.T., Pereira R.A., Koifman R.J., Koifman S. Head injury and brain tumours in adults: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur J Cancer* 2006;42(7):917–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.11.028.
22. Nygren C., Adami J., Ye W., Bellocchio R. Primary brain tumors following traumatic brain injury – a population-based cohort study in Sweden. *Cancer Causes Control* 2001;12(8):733–7. DOI: 10.1023/A:1012276172568.8.
23. Chen Y.H., Keller J.J., Kang J.H., Lin H.C. Association between traumatic brain injury and the subsequent risk of brain cancer. *J Neurotrauma* 2012;29(7):1328–33. DOI: 10.1089/neu.2011.22357.
24. Munch T.N., Götz S., Wohlfahrt J., Melbye M. The long-term risk of malignant astrocytic tumors after structural brain injury – a nationwide cohort study. *Neuro Oncol* 2015;17(5):718–24. DOI: 10.1093/neuonc/nou3126.
25. Han Z., Du Y., Qi H., Yin W. Post-traumatic malignant glioma in a pregnant woman: case report and review of the literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013;53(9):630–4. DOI: 10.2176/nmc.cr2013-0029.
26. Anselmi E., Vallisa D., Bertè R. et al. Post-traumatic glioma: report of two cases. *Tumori* 2006;92(2):175–7.
27. Hirsiger S., Simmen H.P., Werner C.M. et al. Danger signals activating the immune response after trauma. *Mediators Inflamm* 2012;315941. DOI: 10.1155/2012/315941.
28. Jha R.M., Kochanek P.M., Simard JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology* 2019;145(Pt.B):230–246. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.004.
29. Wofford K.L., Loane D.J., Cullen D.K. Acute drivers of neuroinflammation in traumatic brain injury. *Neural Regen Res* 2019;14(9):1481–9. DOI: 10.4103/1673-5374.255958.
30. Xu B., Yu D.M., Liu F.S. Effect of siRNA induced inhibition of IL 6 expression in rat cerebral gliocytes on cerebral edema following traumatic brain injury. *Mol Med Rep* 2014;10(4):1863–8. DOI: 10.3892/mmr.2014.2462.
31. Cho A., McKelvey K.J., Lee A., Hudson A.L. The intertwined fates of inflammation and coagulation in glioma. *Mamm Genome* 2018;29(11–12):806–16. DOI: 10.1007/s00335-018-9761-8.
32. Neagu M., Constantin C., Caruntu C. et al. Inflammation: a key process in skin tumorigenesis. *Oncol Lett* 2019;17(5):4068–84. DOI: 10.3892/ol.2018.9735.
33. Needham E.J., Helmy A., Zanier E.R. et al. The immunological response to traumatic brain injury. *J Neuroimmunol* 2019;332:112–25. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.04.005.
34. Elder G.A., Ehrlich M.E., Gandy S. Relationship of traumatic brain injury to chronic mental health problems and dementia in military veterans. *Neurosci Lett* 2019;707:134294. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134294.
35. Clark D.P.Q., Perreau V.M., Shultz S.R. et al. Inflammation in traumatic brain injury: roles for toxic A1 astrocytes and microglial-astrocytic crosstalk. *Neurochem Res* 2019;44(6):1410–24. DOI: 10.1007/s11064-019-02721-8.
36. Smith C., Gentleman S.M., Leclercq P.D. et al. The neuroinflammatory response in humans after traumatic brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013;39(6):654–66. DOI: 10.1111/nan.12008.
37. Mostofa A.G., Punganuru S.R. et al. The process and regulatory components of inflammation in brain oncogenesis. *Biomolecules* 2017;7(2):E34. DOI: 10.3390/biom7020034.
38. Jo J., Wen P.Y. Antiangiogenic therapy of high-grade gliomas. *Prog Neurol Surg* 2018;31:180–99. DOI: 10.1159/000467379.
39. Schiffer D., Annovazzi L., Casalone C., Corona C., Mellai M. Glioblastoma: Microenvironment and Niche Concept. *Cancers (Basel)* 2018;11(1):E5. DOI: 10.3390/cancers11010005.
40. Van Bodegraven E.J., van Asperen J.V. et al. Importance of GFAP isoform-specific analyses in astrocytoma. *Glia* 2019;67(8):1417–33. DOI: 10.1002/glia.23594.
41. Valori C.F., Guidotti G., Brambilla L., Rossi D. Astrocytes: Emerging therapeutic targets in neurological disorders. *Trends Mol Med* 2019;25(99):750–9. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.04.010.
42. Guan X., Hasan M.N., Maniar S. et al. Reactive Astrocytes in glioblastoma multiforme. *Mol Neurobiol* 2018;55(8):6927–38. DOI: 10.1007/s12035-018-0880-8.
43. Gimple R.C., Bhargava S., Dixit D., Rich J.N. Glioblastoma stem cells: lessons from the tumor hierarchy in a lethal cancer. *Genes Dev* 2019;33(11–12):591–609. DOI: 10.1101/gad.324301.119.
44. Schiffer D., Giordana M.T., Cvala P. et al. Immunohistochemistry of glial reaction after injury in the rat: double staining and markers of cell proliferation. *Int J Dev Neurosci* 1993;11(2):269–80.
45. Hill-Felberg S.J., McIntosh T.K., Oliver D.L. et al. Concurrent loss and proliferation of astrocytes following lateral fluid percussion brain injury in the adult rat. *J Neurosci Res* 1999;57(2):271–9. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19990715)57:2<271::AID-JNR13>3.0.CO;2-Z.
46. Kerner S.G., Erwin T.M., Parada L.F. Brain remodeling due to neuronal and astrocytic proliferation after controlled cortical injury in mice. *J Neurosci Res* 2001;66(3):317–26. [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/jnr.10013](https://doi.org/10.1002/jnr.10013).
47. Cassatella M.A., Östberg N.K., Tamassia N., Soehnlein O. Biological roles of neutrophil-derived granule proteins and cytokines. *Trends Immunol* 2019;40(7):648–64. DOI: 10.1016/j.it.2019.05.003.
48. Ferrer V.P., Moura Neto V., Mentlein R. Glioma infiltration and extracellular matrix: key players and modulators. *Glia* 2018;66(8):1542–65. DOI: 10.1002/glia.23309.

49. West P.K., Viengkhou B., Campbell I.L., Hofer M.J. Microglia responses to interleukin-6 and type I interferons in neuroinflammatory disease. *Glia* 2019;67(10):1821–41. DOI: 10.1002/glia.23634.
50. Chang N., Ahn S.H., Kong D.S. et al. The role of STAT3 in glioblastoma progression through dual influences on tumor cells and the immune microenvironment. *Mol Cell Endocrinol* 2017;451:53–65. DOI: 10.1016/j.mce.2017.01.004.
51. Linder B., Weirauch U., Ewe A. et al. Therapeutic targeting of Stat3 using lipopolyplex nanoparticle-formulated siRNA in a syngeneic orthotopic mouse glioma model. *Cancers (Basel)* 2019;11(3):E333. DOI: 10.3390/cancers11030333.
52. Zhan X., Gao H., Sun W. Correlations of IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 and TNF- α with the pathological stage and prognosis of glioma patients. *Minerva Med* 2019;(111)20:192–5. DOI: 10.23736/S0026-4806.19.06101-9.
53. Samaras V., Piperi C., Korkolopoulou P. et al. Application of the ELISPOT method for comparative analysis of interleukin (IL)-6 and IL-10 secretion in peripheral blood of patients with astroglial tumors. *Mol Cell Biochem* 2007;304(1–2):343–51. DOI: 10.1007/s11010-007-9517-3.
54. Li R., Li G., Deng L. et al. IL-6 augments the invasiveness of U87MG human glioblastoma multiforme cells via up-regulation of MMP-2 and fascin-1. *Oncol Rep* 2010;23:1553–9. DOI: 10.3892/or_00000795.
55. Wang H., Lathia J.D., Wu Q. et al. Targeting interleukin 6 signaling suppresses glioma stem cell survival and tumor growth. *Stem Cells* 2009;27(10):2393–404. DOI: 10.1002/stem.188.
56. Yousefzadeh-Chabok S., Dehnadi Moghaddam A., Kazemnejad-Leili E. et al. The relationship between serum levels of Interleukins 6, 8, 10 and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury. *Arch Trauma Res* 2015;4(1):e18357. DOI: 10.5812/atr.18357.
57. Kosmopoulos M., Christofides A., Drekolias D. et al. Critical role of IL-8 targeting in gliomas. *Curr Med Chem* 2018;25(17):1954–67. DOI: 10.2174/0929867325666171129125712.
58. Christofides A., Kosmopoulos M., Piperi C. Pathophysiological mechanisms regulated by cytokines in gliomas. *Cytokine* 2015;71(2):377–84. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.09.008.
59. Carlsson S.K., Brothers S.P., Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO Mol Med* 2014;6(11):1359–70. DOI: 10.15252/emmm.201302627.
60. Figarella-Branger D., Colin C., Tchoghandjian A. et al. Glioblastomas: gliomagenesis, genetics, angiogenesis, and microenvironment. *Neurochirurgie* 2010;56(6):441–8. DOI: 10.1016/j.neuchi.2010.07.010.
61. Salazar-Ramiro A., Ramírez-Ortega D., de la Cruz V.P. et al. Role of redox status in development of glioblastoma. *Front Immunol* 2016;7:156. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00156.
62. Korbecki J., Gutowska I., Kojder I. et al. New extracellular factors in glioblastoma multiforme development: neurotensin, growth differentiation factor-15, sphingosine-1-phosphate and cytomegalovirus infection. *Oncotarget* 2018;9(6):7219–70. DOI: 10.18632/oncotarget.24102.
63. Ma Q., Long W., Xing C. et al. Cancer stem cells and immunosuppressive microenvironment in glioma. *Front Immunol* 2018;9:2924. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02924.
64. Zhou J., Shrikhande G., Xu J. et al. Tsc1 mutant neural stem/progenitor cells exhibit migration deficits and give rise to subependymal lesions in the lateral ventricle. *Genes Dev* 2011;25(15):1595–600. DOI: 10.1101/gad.16750211.
65. Rinaldi M., Caffo M., Minutoli L. et al. ROS and brain gliomas: an overview of potential and innovative therapeutic strategies. *Int J Mol Sci* 2016;17(6):E984. DOI: 10.3390/ijms17060984.
66. Ciccarone F., Castelli S., Ciriolo M.R. Oxidative stress-driven autophagy acROS onset and therapeutic outcome in hepatocellular carcinoma. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:6050123. DOI: 10.1155/2019/6050123.
67. Sanchez-Perez Y., Soto-Reyes E., Garcia-Cuellar C.M. et al. Role of epigenetics and oxidative stress in gliomagenesis. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017;16(10):1090–8. DOI: 10.2174/1871527317666180110124645.
68. Colquhoun A. Cell biology-metabolic crosstalk in glioma. *Int J Biochem Cell Biol* 2017;89:171–81. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.05.022.
69. Galgano M., Toshkezi G., Qiu X. et al. Traumatic brain injury: current treatment strategies and future endeavors. *Cell Transplant* 2017;26(7):1118–30. DOI: 10.1177/0963689717714102.
70. Conti A., Guli C., La Torre D. et al. Role of inflammation and oxidative stress mediators in gliomas. *Cancers (Basel)* 2010;2(2):693–712. DOI: 10.3390/cancers2020693.
71. Khan M., Khan H., Singh I., Singh A.K. Hypoxia inducible factor-1 alpha stabilization for regenerative therapy in traumatic brain injury. *Neural Regen Res* 2017;12(5):696–701. DOI: 10.4103/1673-5374.206632.
72. Tu J., Fang Y., Han D. et al. Activation of nuclear factor-kappaB in the angiogenesis of glioma: Insights into the associated molecular mechanisms and targeted therapies. *Cell Prolif* 2021;54(2):e12929. DOI: 10.1111/cpr.12929.
73. D'Souza L.C., Mishra S., Chakraborty A. et al. Oxidative stress and cancer development: are noncoding RNAs the missing links? *Antioxid Redox Signal* 2020;33(17):1209–29. DOI: 10.1089/ars.2019.7987.
74. Li X., Wu C., Chen N. et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and targeted therapy for glioblastoma. *Oncotarget* 2016;7(22):33440–50. DOI: 10.18632/oncotarget.7961.
75. Cohen A.L., Colman H. Glioma biology and molecular markers. *Cancer Treat Res* 2015;163:15–30. DOI: 10.1007/978-3-319-12048-5_2.
76. Kupats E., Stelfa G., Zvejniec B. et al. Mitochondrial-protective effects of R-phenibut after experimental traumatic brain injury. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:9364598. DOI: 10.1155/2020/9364598.
77. Vander Heiden M.G., DeBerardinis R.J. Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology. *Cell* 2017;168(4):657–69. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.039.
78. Shteinfer-Kuzmine A., Arif T., Krelin Y. et al. Mitochondrial VDAC1-based peptides: attacking oncogenic properties in glioblastoma. *Oncotarget* 2017;8(19):31329–46. DOI: 10.18632/oncotarget.15455.
79. Vaupel P., Schmidberger H., Mayer A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. *Int J Radiat Biol* 2019;95(7):912–9. DOI: 10.1080/09553002.2019.1589653.

Благодарность. Спасибо всем рецензентам за их мнения и предложения.
Acknowledgment. Thanks to all the peer reviewers for their opinions and suggestions.

Вклад авторов

И.Ф. Гареев, Ю.Г. Филиппов: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
О.А. Бейлерли, А.А. Суфианов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
У.Ф. Мухаметов, А.В. Тюрин, Guang Yang, А.Т. Бейлерли: редактирование статьи.

Authors' contributions

I.F. Gareev, Yu.G. Filippov: development of research design, article writing;
O.A. Beylerli, A.A. Sufianov: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained;
U.F. Mukhametov, A.V. Tyurin, Guang Yang, A.T. Beilerli: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Ф. Гареев / I.F. Gareev: <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>
Ю.Г. Филиппов / Yu.G. Filippov: <https://orcid.org/0000-0002-3033-6029>
О.А. Бейлерли / O.A. Beylerli: <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>
А.А. Суфианов / A.A. Sufianov: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>
Guang Yang: <https://orcid.org/0000-0002-7173-1914>
А.Т. Бейлерли / A.T. Beilerli: <https://orcid.org/0000-0002-3486-6246>

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