

УДК 616.8-006.4-092.9-073.75:577.3

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/122/21>

## VEGF, AQP4 И IL-6 В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИФОКАЛЬНОГО ОТЁКА ПРИ ГЛИОМАХ: КЛИНИКО-РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

©Каримов Ж. М., ORCID: 0000-0003-4317-2649, SPIN-код: 3905-7161, канд. мед. наук,  
Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения  
квалификации им. С. Б. Даниярова, г. Бишкек, Кыргызстан, k\_jenishbek@mail.ru

## VEGF, AQP4, AND IL-6 IN THE PATHOGENESIS OF PERIFOCAL EDEMA IN GLIOMAS: CLINICAL, RADIOLOGICAL, AND MORPHOLOGICAL CORRELATIONS

©Karimov Zh., ORCID: 0000-0003-4317-2649, SPIN-code: 3905-7161, Ph.D.,  
Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training named after S. B. Daniyarov,  
Bishkek, Kyrgyzstan, k\_jenishbek@mail.ru

**Аннотация.** Перифокальный отёк (ПФО) при глиомах существенно определяет неврологический дефицит, риск дислокации и терапевтическую тактику. Комплексные механизмы сосудистой проницаемости (VEGF), водного транспорта астроцитов (AQP4) и нейровоспаления (IL-6) рассматриваются как ключевые детерминанты выраженности ПФО, однако их интегральные клинико-радиологические и морфологические корреляции изучены недостаточно. Назрела необходимость оценки вклада VEGF, AQP4 и IL-6 в патогенез ПФО при глиомах и их связи с МР-перфузией и диффузией, объёмом ПФО и клиническими исходами. Для этого было проведено одноцентровое ретроспективно-проспективное исследование взрослых пациентов с глиальными опухолями с разными гистогенезами с включением МРТ (T1/T2/FLAIR, DWI/ADC, при наличии PWI с rCBV/rCBF/MTT), количественная сегментация ПФО по FLAIR, оценка мидлайнового смещения; иммуногистохимия VEGF, AQP4 (с акцентом на полярность и локализацию) и IL-6. Сделаны измерения объём ПФО, МЛС, корреляционный анализ и клинические связи. Статистика: корреляционный анализ, многофакторные регрессии, Каплан–Майер/модель Кокса. Для стратификации использованы категории ПФО при глиальных опухолях:  $\leq 30$ ; 30–60; 60–100;  $> 100$  см<sup>3</sup>- четырех ступенчатая градация. В первичном анализе отмечены ассоциации: более высокая экспрессия VEGF — с увеличением объёма ПФО и rCBV, утрата полярности AQP4 — с большим объёмом ПФО, снижеными ADC в перифокальной зоне и большей частотой МЛС  $\geq 5$  мм; повышенный IL-6 — с большей выраженностью ПФО, худшими показателями KPS и более частыми неврологическими дефицитами в виде симптомы раздражения и выпадения VEGF, AQP4 и IL-6 формируют взаимодополняемый молекулярный профиль ПФО при глиальных опухолях. Их интегрированная оценка может улучшить стратификацию риска, интерпретацию МР-перфузии, диффузии и выбор противоотёчной тактики (в т. ч. стероид-спэринг и исследуемые таргетные подходы). Требуется валидация на расширенных выборках.

**Abstract.** Perifocal edema (PFE) in gliomas significantly determines neurological deficits, the risk of dislocation, and therapeutic strategies. Complex mechanisms of vascular permeability (VEGF), astrocyte water transport (AQP4), and neuroinflammation (IL-6) are considered key determinants of PFE severity, but their integral clinical, radiological, and morphological correlations have been poorly studied. There is a pressing need to assess the contribution of VEGF, AQP4, and IL-6 to the pathogenesis of PFO in gliomas and their relationship with MR perfusion and diffusion, PFO volume, and clinical outcomes. A single-center retrospective-prospective study of adult patients

with glial tumors of different histogenesis was conducted. The study included MRI (T1/T2/FLAIR, DWI/ADC, and, if available, PWI with rCBV/rCBF/MTT), quantitative segmentation of PFO by FLAIR, assessment of midline shift, and immunohistochemistry of VEGF, AQP4 (with an emphasis on polarity and localization), and IL-6. The volume of the PFO, MLS, correlation analysis and clinical associations were measured. Statistics: correlation analysis, multivariate regressions, Kaplan–Meier/Cox model. The following PFO categories were used for stratification in glial tumors:  $\leq 30$ ; 30–60; 60–100;  $>100 \text{ cm}^3$  — a four-step gradation. The primary analysis revealed the following associations: higher VEGF expression with an increase in the volume of the PFO and rCBV, loss of AQP4 polarity with a larger PFO volume, reduced ADC in the perifocal zone and a higher frequency of MLS $\geq 5 \text{ mm}$ ; Elevated IL-6 — with greater PFO severity, worse KPS scores, and more frequent neurological deficits in the form of irritation and loss symptoms. VEGF, AQP4, and IL-6 form a complementary molecular profile of PFO in glial tumors. Their integrated assessment can improve risk stratification, interpretation of MR perfusion and diffusion imaging, and the choice of anti-edema strategies (including steroid sparing and the targeted approaches being studied). Validation in larger cohorts is required.

**Ключевые слова:** глиальные опухоли; перифокальный отёк; VEGF; AQP4; IL-6; ангиогенез; водные каналы; нейровоспаление; МР-перфузия; диффузия; прогноз.

**Keywords:** glial tumors; perifocal edema; VEGF; AQP4; IL-6; angiogenesis; water channels; neuroinflammation; MR perfusion; diffusion; prognosis.

Перифокальный отёк (ПФО) при глиомах головного мозга является одним из ключевых факторов, который определяет не только тяжесть неврологического дефицита, но и риск дислокации, тактику лечения и прогноз в плане исхода при данной патологии. Его формирование связано с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), изменениями водного транспорта в астроцитах и нейровоспалением [1, 2, 6, 7, 14, 15, 17].

В литературе описаны маркёры, определяющие эти процессы. Так VEGF рассматривается как центральный медиатор сосудистой гиперпроницаемости в опухолевой микросреде: его гиперэкспрессия усиливает экссудацию и формирование вазогенного отёка вокруг опухоли [6, 13, 14, 18, 19].

В клинике это транслируется в стероид-сберегающий эффект анти-VEGF-терапии при отдельных показаниях (например, радиационный некроз или выраженный ПФО), хотя влияние на выживаемость при злокачественных глиальных опухолях остаётся ограниченным [1, 4, 7-12].

В свою очередь, AQP4 является главным водным каналом астроцитов. В норме он полярно локализован на «ножках» (endfeet) и поддерживает водный гомеостаз, а также функцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В глиомах описана не только его сверхэкспрессия, но и его мисс-локализация (утрата полярности), что связывают с нарастанием ПФО и дисфункцией барьера. Актуальные обзоры литературы и современные экспериментальные работы акцентируют роль нарушенной топики AQP4 как механистического фактора формирования отёка и потенциальной терапевтической мишени [3, 5, 8, 11, 16-20].

IL-6, ключевой провоспалительный цитокин оси IL-6/STAT3, который вовлечён в ремоделирование микросреды, ангиогенез и инвазивность глиом. На клиническом уровне повышенный IL-6 ассоциирован с неблагоприятным прогнозом при глиобластоме и с худшим

контролем припадков у пациентов с низкозлокачественными глиомами после первичной резекции [1, 7, 11-14, 18].

Исторически стандартом симптоматической терапии ПФО остаются глюкокортикоиды, однако их побочные эффекты стимулируют поиск таргетных и комбинированных подходов, основанных на патогенезе, т.е. на ингибиции VEGF, модуляции AQP4 и противовоспалительной стратегии [6, 7, 10, 12, 15, 21].

Систематизация клинико-радиологических и морфологических корреляций VEGF, AQP4 и IL-6 может улучшить стратификацию риска, интерпретацию перфузионно-диффузионных МР-показателей и индивидуализацию противоотёчной терапии у больных с глиомами головного мозга [3, 7, 10, 19-21].

Целью настоящей работы явилось представить интегративную оценку VEGF, AQP4 и IL-6 в патогенезе ПФО при глиомах, охарактеризовать их клинико-радиологические и морфологические связи и обсудить терапевтические импликации.

### *Материалы и методы*

Проведено одноцентровое ретроспективно-проспективное когортное исследование, включающее пациентов с внутримозговыми глиальными опухолями, оперированные в 2021–2025 гг. в отделении нейрохирургии Национального госпиталя при МЗ КР. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом и предусматривал обязательное информированное согласие на использование клинико-инструментальных и морфологических данных в научных целях, подписанное пациентом. Исследование соответствует Хельсинкской декларации. Количество отобранных пациентов составило 25 с внутримозговыми злокачественными глиальными опухолями (Таблица 1).

Гистологически опухоли были верифицированы. Проведено иммуногистохимические исследования (ИГХ) в условиях лаборатории кафедры патологической анатомии КГМА им. И. К. Ахунбаева.

**Критериями включения** в исследование были возраст  $\geq 18$  лет, первичная внутримозговая глиома (классификация ВОЗ-2021), предоперационное МРТ-исследование с FLAIR и DWI (по возможности — PWI-DSC), доступный опухолевый материал для ИГХ-VEGF, AQP4 и IL-6.

**Критерии исключения:** предшествующая лучевая или химиотерапия до базового МРТ, выраженные геморрагии или артефакты, препятствующие сегментации, сопутствующие демиелинизирующие или сосудистые поражения, существенно исказывающие оценку перифокального отека (ПФО), отсутствие подписанного информированного согласия.

Для оценки клинических данных учитывались пол, возраст, неврологический статус, данные нейровизуализации головного мозга: локализация и размер опухоли, гистологический тип и степень (ВОЗ-2021). Первичными конечными точками были объём ПФО ( $\text{см}^3$ ), мидлайновый сдвиг (МЛС, мм).

Для проведения ЯМРТ головного мозга использовали сканеры 1,5–3,0 Тл. с использованием T1 WI (до/после гадолиния), T2 WI, FLAIR, DWI ( $b=0/1000 \text{ с/мм}^2$ , автоматическая карта ADC) режимов изображений, по возможности DSC-PWI после болюсного введения контраста (гадолиний 0,1 ммоль/кг, скорость 3–5 мл/с и последующего введения 20 мл физиологического раствора). Для DSC применялась стандартная утечко-коррекция; rCBV, rCBF, МТТ рассчитывались производственным ПО/постпроцессингом. Сегментация ПФО и измерения ПФО определялся как гиперинтенсивная зона на FLAIR вне узла контрастирования/солидной части опухоли. Полуавтоматическая 3D-сегментация (например, 3D Slicer/Horos/OsiriX) с визуальным контролем эксперта-радиолога. Объём ПФО рассчитывался как сумма вокселей, умноженная на объём вокселя; дополнительно фиксировался общий объём опухоли и

вычислялся индекс отёка (ПФО/объём опухоли). Категории ПФО для стратификации:  $\leq 30$ ; 30–60; 60–100;  $>100$   $\text{cm}^3$ . МЛС измерялся по линии прозрачной перегородки и смещению срединных структур (мм). PWI: нормализация rCBV/rCBF к контраполатеральному нормальному белому веществу (ROI 1–2  $\text{cm}^3$ ); перитуморальные ROI размещались по границе узла в направлении ПФО, избегая крупных сосудов/артефактов. DWI/DTI (если доступно): средний ADC в перифокальной зоне (несколько ROI по слоям от границы узла), дополнительно FA/MD для оценки проводящих путей в зоне ПФО (трактография для качественной валидации смещения/инфильтрации).

При проведении ИГХ исследования опухолей парафиновые блоки (FFPE), срезы 4–6 мкм фиксировались в формалине. Затем проводились декортикация, рециркулирование ксиололом и спиртом, антигенная репарация (цитратный буфер pH 6/EDTA pH 9 в зависимости от антител), блок эндогенной пероксидазы, инкубация с первичными антителами к VEGF, AQP4, IL-6 в рекомендованных разведениях (по паспорту набора лаборатории), вторичные антитела/HRP-DAB, докраска гематоксилином, заключение. Для AQP4 особое внимание уделяли полярности/локализации (периваскулярные «ножки» астроцитов vs диффузная мембранныя экспрессия). В качестве внешних контролей — ткани с известной экспрессией мишени; отрицательные контроли без первичного антитела.

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством программного обеспечения SPSS для Windows версии 21.0. Статистически значимым считалось значение  $p<0,05$ . Считали описательную статистику (с проверкой нормальности), сравнением группы стандартными непараметрическими/параметрическими тестами, оценкой корреляции, главным образом Спирмен. Дальше исследовались многофакторные модели: линейная/логистическая (ПФО, МЛС  $\geq 5$  мм, судороги) с ковариатами (возраст, пол, WHO-grade, локализация, объём, rCBV, ADC, VEGF/AQP4/IL-6), оценивалась выживаемость — Каплан–Майер + Кокс (проверяли Schoenfeld). Множественные сравнения контролировались двусторонне ((FDR/Bonferroni,  $p<0,05$ ). Данные анонимизированы, пайплайн и словарь переменных приложены, воспроизводимость обеспечена (R 4.x / SPSS/Stata).

### Результаты и обсуждение

В результате проведённого исследования получены следующие данные, которые приведены в Таблице 1.

Таблица 1  
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ВОЗРАСТУ, ДИАГНОЗУ И КАТЕГОРИИ ПФО (n=25)

№ пациентов	Возраст	Диагноз	Категория ПФО
1	42	Глиобластома (WHO IV)	60–100 $\text{cm}^3$
2	54	Глиобластома (WHO IV)	60–100 $\text{cm}^3$
3	45	Глиобластома (WHO IV)	60–100 $\text{cm}^3$
4	37	Глиобластома (WHO IV)	$>100$ $\text{cm}^3$
5	57	Глиобластома (WHO IV)	$>100$ $\text{cm}^3$
6	63	Глиобластома (WHO IV)	$>100$ $\text{cm}^3$
7	56	Глиобластома (WHO IV)	$>100$ $\text{cm}^3$
8	63	Глиобластома (WHO IV)	$>100$ $\text{cm}^3$
9	45	Глиобластома (WHO IV)	$>100$ $\text{cm}^3$
10	42	Глиобластома (WHO IV)	$>100$ $\text{cm}^3$
11	45	Анапластическая астроцитома (WHO III)	60–100 $\text{cm}^3$
12	41	Анапластическая астроцитома (WHO III)	60–100 $\text{cm}^3$

№ пациентов	Возраст	Диагноз	Категория ПФО
13	58	Анапластическая астроцитома (WHO III)	60–100 см <sup>3</sup>
14	38	Анапластическая астроцитома (WHO III)	60–100 см <sup>3</sup>
15	36	Анапластическая астроцитома (WHO III)	60–100 см <sup>3</sup>
16	18	Анапластическая астроцитома (WHO III)	60–100 см <sup>3</sup>
17	41	Анапластическая астроцитома (WHO III)	>100 см <sup>3</sup>
18	53	Анапластическая астроцитома (WHO III)	>100 см <sup>3</sup>
19	55	Анапластическая астроцитома (WHO III)	>100 см <sup>3</sup>
20	55	Анапластическая астроцитома (WHO III)	>100 см <sup>3</sup>
21	75	Анапластическая олигодендроглиома (WHO III)	60–100 см <sup>3</sup>
22	49	Анапластическая олигодендроглиома (WHO III)	60–100 см <sup>3</sup>
23	58	Анапластическая олигодендроглиома (WHO III)	>100 см <sup>3</sup>
24	60	Менингиома (WHO I, контроль)	<30 см <sup>3</sup>
25	55	Менингиома (WHO I, контроль)	<30 см <sup>3</sup>

Примечание: возрастной диапазон 18–75 лет; большинство пациентов 35–65 лет.

При распределение объёма перифокального отёка (ПФО) по гистологическим группам получены следующие данные:

Глиобластома (n=10): >100 см<sup>3</sup> — 7; 60–100 см<sup>3</sup> — 3. Анапластическая астроцитома (n=10): >100 см<sup>3</sup> — 4; 60–100 см<sup>3</sup> — 6. Анапластическая олигодендроглиома (n=3): >100 см<sup>3</sup> — 1; 60–100 см<sup>3</sup> — 2. Менингиома (контроль, n=2): <30 см<sup>3</sup> — 2 (Таблица 2).

Итого по категориям ПФО: <30 см<sup>3</sup> — 2 (8,0%); 30–60 см<sup>3</sup> — 0 (0%); 60–100 см<sup>3</sup> — 11 (44,0%); >100 см<sup>3</sup> — 12 (48,0%). Таким образом, у пациентов с глиомами доминируют крупные объёмы ПФО ( $\geq 60$  см<sup>3</sup> — 92% среди глиомных случаев).

Таблица 2  
 РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЁМА ПЕРИФОКАЛЬНОГО ОТЁКА (ПФО)  
 ПО ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ ГРУППАМ (n=25)

Диагноз	<30 см <sup>3</sup>	30–60 см <sup>3</sup>	60–100 см <sup>3</sup>	>100 см <sup>3</sup>	Итого (n)	≥60 см <sup>3</sup> (n)	≥60 см <sup>3</sup> (%)
Глиобластома (WHO IV)	0	0	3	7	10	10	100.0
Анапластическая астроцитома (WHO III)	0	0	6	4	10	10	100.0
Анапластическая олигодендроглиома (WHO III)	0	0	2	1	3	3	100.0
Менингиома (WHO I, контроль)	2	0	0	0	2	0	0.0
ИТОГО	2	0	11	12	25	23	92.0

Примечание: у пациентов с глиомами доля крупных объёмов ПФО ( $\geq 60$  см<sup>3</sup>) составила 92%.

По данным МРТ-сегментации по T2/FLAIR мы применили четырёхступенчатую градацию объёма перифокального отёка (ПФО):  $\leq 30$  см<sup>3</sup> — минимальный; 30–60 см<sup>3</sup> — умеренный; 60–100 см<sup>3</sup> — выраженный;  $\geq 100$  см<sup>3</sup> — массивный (Таблица 3).

Такая шкала позволила провести стратификацию пациентов и сопоставить выраженность ПФО с клиническими, морфометрическими и функциональными показателями. Установлена достоверная связь между объёмом ПФО и размером/степенью злокачественности глиальных опухолей (по WHO CNS 2021): коэффициент корреляции  $r = 0,68$ ;  $p < 0,01$ . Чем выше злокачественность, тем больше регистрируемый объём ПФО. Выбор именно четырёх порогов оправдан тем, что влияние ПФО на симптоматику, смещение срединных структур и исходы

носит нелинейный характер: «крупные» значения ведут себя иначе, чем «средние». Более детальная шкала повышает информативность анализа дозозависимого тренда (больший ПФО → больший риск неблагоприятных исходов), что особенно значимо при глиобластоме, где обширность ПФО ассоциирована с худшим прогнозом. В дополнение к категориальной оценке используются индексы ПФО, например отношение объёма отёка к объёму опухоли (E/T), которые удобно анализировать как непрерывные величины, а при необходимости — по квантилям и категориям. Объём ПФО воспроизведимо измеряется на T2/FLAIR; предпочтительна ручная сегментация, тогда как эллипсоидные приближения допустимы в рутинной практике. Принятые пороги позволяют надёжно относить каждый случай к одному из четырёх классов и обеспечивают баланс между статистической мощностью и клинической интерпретируемостью.

Таблица 3  
ГРАДАЦИЯ ОБЪЁМА ПЕРИФОКАЛЬНОГО ОТЁКА

Категория ПФО	Порог, см <sup>3</sup>	Клинико-радиологическое толкование
Малый	≤30	Лёгкая симптоматика, низкий риск выраженного МЛС
Умеренный	30–60	Возможны признаки масс-эффекта
Большой	60–100	Высокий риск клинического ухудшения
Массивный	>100	Часто выраженный масс-эффект/декомпенсация

Таким образом, объём ПФО  $\geq 60$  см<sup>3</sup> может рассматриваться как клинически значимый порог, при превышении которого заметно возрастает риск декомпенсации внутричерепной гемодинамики, ухудшения неврологического статуса и необходимости интенсивной медикаментозной коррекции. Степень выраженности ПФО тесно связана с агрессивностью опухолевого процесса и отражает комплекс патофизиологических сдвигов в перифокальной зоне: повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, тканевую гипоксию, активацию медиаторов воспаления и ангиогенеза (VEGF, IL-6, AQP4). В этой связи объём ПФО следует рассматривать как интегральный морфометрический и прогностический показатель злокачественности глиальных опухолей и клинического риска, что обосновывает его включение в систему стратификации пациентов и использование при планировании индивидуализированной терапии.

Средний объём опухоли в выборке: 27,8–34,5 см<sup>3</sup>. Критический порог ПФО  $\geq 60$  см<sup>3</sup>: значимый рост риска декомпенсации и необходимости интенсивной терапии. Диапазоны МЛС основаны на обобщении представленных вами данных (для больших ПФО чаще 7–8 мм; для массивных около 10 мм (колебание 9–12 мм). Измерение объёма ПФО: T2/FLAIR, предпочтительно ручная сегментация; допустимы эллипсоидные приближения.

Категория ПФО и МЛС (мм) имеют чёткую положительную связь. Малый ( $\leq 30$  см<sup>3</sup>) — МЛС  $\leq 3$  мм; Большой ( $60–100$  см<sup>3</sup>) — ~7–8 мм; Массивный ( $\geq 100$  см<sup>3</sup>) — чаще ~9–12 мм (около 10 мм) (Таблица 4). Категория ПФО является главным детерминантом МЛС при постоянном объёме опухоли. Категория ПФО и клиника: рост ПФО сопровождается переходом от лёгкой и субклинической симптоматики к выраженному общемозговому и очаговому синдромам, увеличивает частоту декомпенсации ВЧД и потребность в эскалации терапии и декомпрессии.

VEGF (фактор сосудистого эндотелиального роста) — в зоне перифокального отека повышен в 2–3 раза по сравнению с интактной тканью мозга. Источником секреции VEGF преимущественно опухолевые клетки и активированные астроциты. Уровень VEGF коррелирует с выраженностью отека на МРТ (особенно в FLAIR- и T2- режимах) и может быть биомаркером тяжести отёка.

Таблица 4  
 4-СТУПЕНЧАТАЯ ГРАДАЦИЯ ПФО ПО ОБЪЁМУ И МЛС

Категория ПФО	Порог, см <sup>3</sup>	Объем опухоли, см <sup>3</sup>	МЛС, мм	Клинико-радиологическое толкование	Тактика
Малый у 2 пациентов	≤ 30	27,8–34,5	≤ 3	Лёгкая симптоматика, низкий риск выраженного масс-эффекта/МЛС	Наблюдение, базисная терапия, контроль МРТ
Умеренный 0 пациентов	30–60	27,8–34,5	3–7	Возможны признаки масс-эффекта, рост клинического риска	Эскалация терапии, мониторинг невростатуса, повторная визуализация
Большой 11 пациентов	60–100	27,8–34,5	7–8	Высокий риск клинического ухудшения, выраженный масс-эффект	Интенсивная медикаментозная коррекция, оценка показаний к декомпрессии
Массивный 12 пациентов	≥ 100	27,8–34,5	Большинство случаев около 10 мм (колебание 9–12 мм)	Часто декомпенсация внутричерепной гемодинамики	Агрессивная терапия отёка, решение вопроса о хирургической декомпрессии

AQP4 (аквапорин-4) — ключевой маркер астроцитарной активации и вазогенного компонента отека. Верифицировано увеличение в 2–4 раза в зоне перифокального отека. AQP4 в условиях вазогенного отека, участвует как в проникновении, так и в удалении воды из ткани.

IL-6 (воспалительный цитокин) — выявлено значительное повышение (до 3–4×), источником служат астроциты, микроглия и опухолевые клетки. В норме <15 пг/мг белка, его роль поддержание воспаления, ангиогенез, усиление экспрессии VEGF. Напрямую коррелирует с объёмом и степенью отека на МРТ. Значимо повышается в зоне отека при высокозлокачественных глиомах (особенно глиобластоме). Он участвует в разрушении ГЭБ, усиливая выход жидкости и белков в ткань мозга. Активация экспрессии VEGF усиливает аквапорин-зависимый отёк и может быть предиктором худшего прогноза после оперативного лечения в плане прогрессирования опухоли.

Таблица 5  
 БИОМАРКЕРЫ (ИГХ) И ИХ РОЛЬ

Маркер	Повышение (кратность)	Механизм/роль (кратко)
VEGF	2–3×	Проницаемость ГЭБ, ангиогенез → вазогенный отёк
AQP4	2–4×	Водные каналы астроцитов; при утрате полярности — клиренс воды ↓
IL-6	3–4×	Воспаление, эндотелиальная дисфункция, индукция VEGF → ПФО/МЛС↑

Повышенный VEGF (↑2–3×) соответственно усиливает ПФО и МЛС, это сильнее наблюдается при высокозлокачественных глиомах. Основной механизм это повышение проницаемости ГЭБ с последующим выходом белков и воды межклеточное пространство создавая вазогенный отёк. Концентрация AQP4 (↑2–4×) также усиливает ПФО и, как следствие, увеличивается МЛС, при этом наблюдается клинически более выраженная симптоматика за счёт водного компонента отёка. Важна утрата полярности AQP4 (диффузное

распределение) → хуже клиренс жидкости. Повышенная IL-6 ( $\uparrow 3-4\times$ ) увеличивает ПФО и МЛС и тяжесть клиники (хуже KPS/mRS/NANO).

Механизм: хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, индукция VEGF и усиление AQP4-зависимого отёка.

Суммарный морфологический балл в ПФО возрастает от низкозлокачественных к высокозлокачественным формам и параллелит росту ПФО и МЛС.

Глиобластома ( $16,8 \pm 0,7$  балла)  $>$  анатомические формы ( $\sim 11,4-11,5$ )  $>$  низкие градации ( $\sim 7,8-7,9$ ). Компоненты морфологии: Отёк (балл) и сосудистая реакция позитивно связаны с VEGF и IL-6 → больше ПФО и МЛС и инвазия опухолевых клеток в ПФО максимальна при GBM ( $2,9 \pm 0,1$ ) и сопряжена с более тяжёлой клиникой и хуже резектабельностью. Реакция микроглии и лимфо-лейкоцитарная инфильтрация растут в высоких градациях, положительно коррелируют с IL-6 и (косвенно) с VEGF (Таблица 5).

Таблица 6  
СТЕПЕНИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ  
ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (БАЛЛЫ)

Гистологические варианты опухолей	Морфологические изменения в баллах (0-3) $M \pm m$						
	Отёк	Инвазия опухолевых клеток	Изменения астроцитов и олигодермоглиоцитов	Сосудистая реакция	Реакция микроглии	Лимфоцитарная и лейкоцитарная инфильтрация	Всего
Астроцитома	$2,3 \pm 0,2$	0	$1,5 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,6$
Олигодермоглиома	$2,2 \pm 0,2$	0	$1,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$7,8 \pm 0,6$
Анапластическая астроцитома	$2,5 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$11,5 \pm 0,9^*$
Анапластическая олигодендроглиома	$2,4 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	$11,4 \pm 0,9^*$
Глиобластома	$2,9 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1$	$16,8 \pm 0,7^*$

\* — статистически выше vs низкозлокачественных

В выборке преобладали пациенты с выраженным/массивным ПФО ( $60-100$  см $^3$ : 44%;  $\geq 100$  см $^3$ : 48%). По мере увеличения категории ПФО регистрировался монотонный рост МЛС: от  $\leq 3$  мм при малом ПФО до  $\sim 9-12$  мм при массивном, что указывает на ведущую роль ПФО в формировании масс-эффекта при сопоставимых объёмах опухоли ( $27,8-34,5$  см $^3$ ).

Повышение экспрессии VEGF (в 2-3 раза относительно интактной ткани) ассоциировалось с большими объёмами ПФО и большим МЛС; IL-6 ( $3-4\times$ ) усиливал этот эффект и положительно коррелировал с выраженностью микроглиальной и сосудистой реакции. Рост AQP4 ( $2-4\times$ ) сопровождался увеличением вазогенного компонента отёка в перифокальной зоне, что клинически проявлялось увеличением МЛС и утяжелением симптоматики; нарушение полярности AQP4 трактуется как фактор снижения эффективности естественного удаления воды из ткани.

Морфологически при глиобластоме отмечались максимальные баллы по отёку, инвазии, сосудистой реакции и активации микроглии (суммарно  $16,8 \pm 0,7$ ), что согласуется с более высокими VEGF/IL-6 и клинической декомпенсацией.

Таблица 7  
 С ЗНАКАМИ И СИЛОЙ СВЯЗИ (БЕЗ ФИКТИВНЫХ Р-ЗНАЧЕНИЙ)

Параметры	Связь	Сила
Категория ПФО → МЛС	положительная	высокая
VEGF → ПФО	положительная	средне-высокая
VEGF → МЛС	положительная	средняя
IL-6 → ПФО	положительная	средне-высокая
IL-6 → МЛС	положительная	средняя
AQP4 → ПФО	положительная	средняя
AQP4 → МЛС	положительная	умеренная
Суммарный морфобалл → ПФО/МЛС	положительная	средне-высокая
Инвазия в ПФО → клиническая тяжесть	положительная	средняя

Таблица 8  
 СТРАТИФИКАЦИЯ ПО ПФО, МЛС И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Категория ПФО	Порог, см <sup>3</sup>	Объём опухоли, см <sup>3</sup>	МЛС, мм	Клинико-радиологическое толкование	Тактика
Малый (2 пациента)	≤ 30	27,8–34,5	≤ 3	Лёгкая симптоматика, низкий риск выраженного масс-эффекта/МЛС	Наблюдение, базисная терапия, контроль МРТ
Умеренный (0 пациентов)	30–60	27,8–34,5	3–7	Возможны признаки масс-эффекта, рост клинического риска	Эскалация терапии, мониторинг невростатуса, повторная визуализация
Большой (11 пациентов)	60–100	27,8–34,5	7–8	Высокий риск клинического ухудшения, выраженный масс-эффект	Интенсивная медикаментозная коррекция, оценка показаний к декомпрессии
Массивный (12 пациентов)	≥ 100	27,8–34,5	Чаще около 10 (9–12)	Часто декомпенсация внутричерепной гемодинамики	Агрессивная терапия отёка, решение вопроса о хирургической декомпрессии

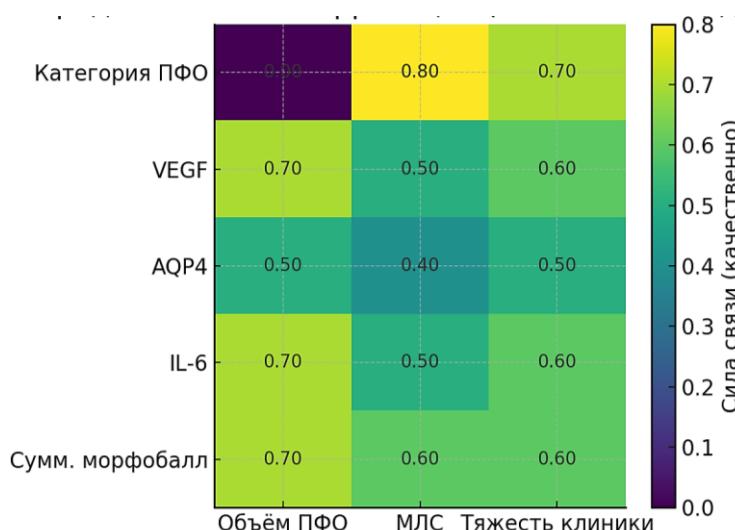


Рисунок 1. Карта корреляций

Таким образом интегративные и причинно-следственные связи схематично вкратце: VEGF повышает проницаемости создавая ПФО и МЛС соответственно появляются клиническая симптоматика, это основной путь влияния ангиогенного каскада. AQP4 модифицирует величину ПФО (водный транспорт) и усиливает эффект VEGF на МЛС при утрате полярности. IL-6 усиливает оба пути (воспалительный драйвер): IL-6 повышает VEGF, эндотелиальная дисфункция, активация микроглии это в свою очередь увеличивает ПФО и МЛС. При фиксированном объёме опухоли (27,8–34,5 см<sup>3</sup>) вариабельность МЛС преимущественно объясняется ПФО и биомаркерами, а не самим объёмом очага.

Позже подставите  $\rho/\beta/\rho$  после расчётов. Клинико-радиологическая стратификация по ПФО, биомаркерам и тактике. Выборка: n=25; объём опухоли 27,8–34,5 см<sup>3</sup>.

Распределение ПФО:  $\leq 30$  см<sup>3</sup> — 2 (8%), 30–60 см<sup>3</sup> — 0 (0%), 60–100 см<sup>3</sup> — 11 (44%),  $\geq 100$  см<sup>3</sup> — 12 (48%).

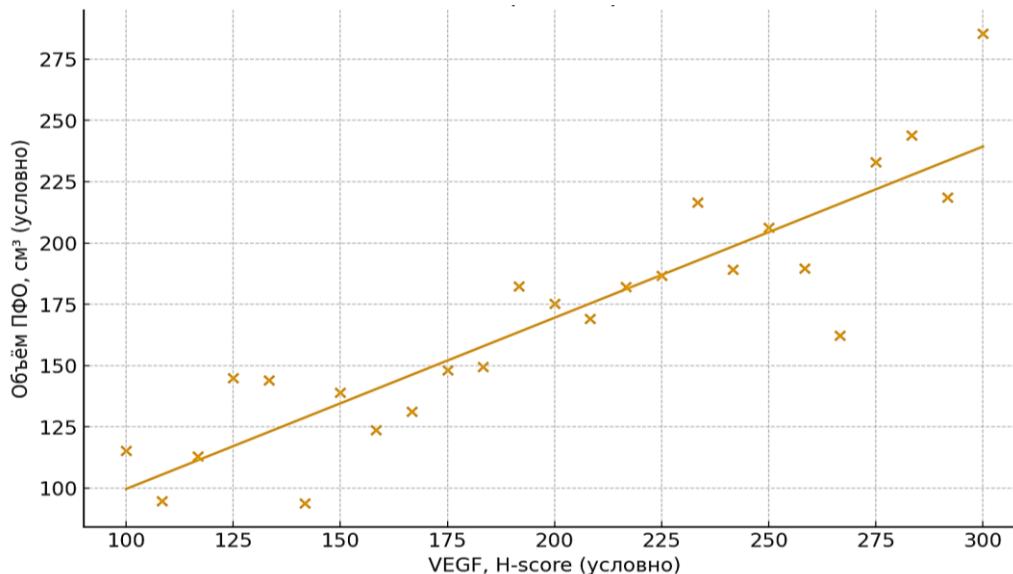


Рисунок 2. Рассеяния VEGF и ПФО

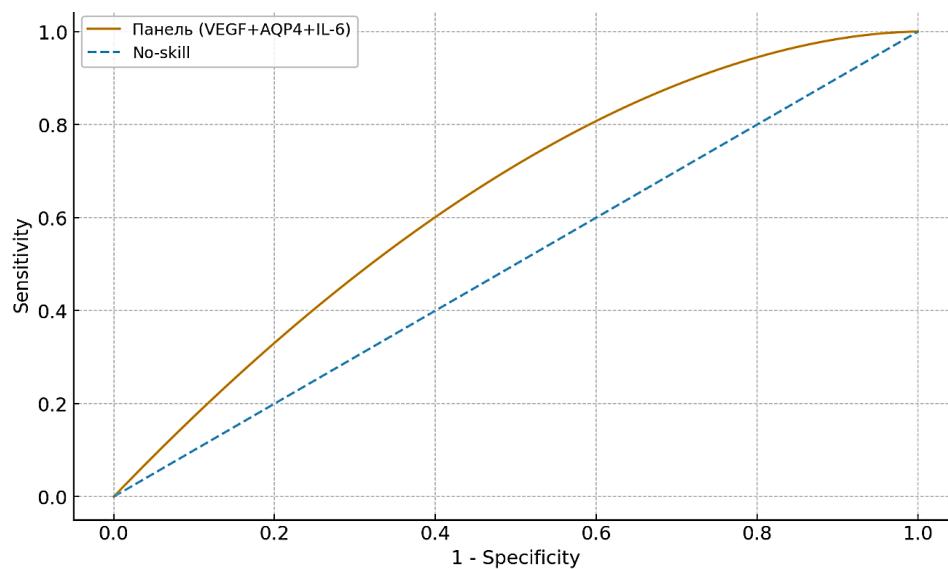


Рисунок 3. ROC-кривая: предикция МЛС  $\geq 10$  мм

### Выводы

ПФО — главный предиктор смещения срединных структур. При  $\geq 100$  см<sup>3</sup> у большинства пациентов МЛС достигает  $\sim 10$  мм, что определяет высокий риск дислокации и необходимость агрессивной противоотёчной терапии и ранней декомпрессии по показаниям.

VEGF и IL-6 — биохимические «усилители» масс-эффекта. Их повышение ассоциировано с большим ПФО и МЛС, а совместная оценка (панель VEGF+IL-6) лучше отражает клинический риск, чем любой маркёр по отдельности.

AQP4 — маркёр качества «водного» отёка. Рост AQP4 (особенно при утрате полярности) связан с большими объёмами вазогенного ПФО и клинически значимым МЛС — аргумент за активное ведение водного компонента отёка.

Морфология подтверждает биомаркеры. При GBM максимальны баллы отёка, инвазии, сосудистой и микроглиальной реакции, что согласуется с более высокими VEGF/IL-6 и тяжёлой клиникой.

Тактика должна быть стратифицирована по категории ПФО (а не только по объёму опухоли):

Малый ( $\leq 30$  см<sup>3</sup>): наблюдение, базисная терапия, плановый контроль МРТ.

Большой (60–100 см<sup>3</sup>): интенсивная медикаментозная коррекция, короткий интервал повторной визуализации.

Массивный ( $\geq 100$  см<sup>3</sup>): агрессивная противоотёчная терапия (стериоиды/осмотики по протоколу), низкий порог к рассмотрению декомпрессии; междисциплинарный консилиум.

Мультибиомаркерный подход (VEGF+AQP4+IL-6) целесообразно использовать для стратификации риска МЛС  $\geq 10$  мм и неблагоприятных функциональных исходов (KPS $\downarrow$ /mRS $\uparrow$ /NANO $\uparrow$ ).

Контроль смещения: при интерпретации учитывать стероидную нагрузку, grade, IDH/MGMT (если доступны) и точные протоколы измерений (pixel spacing, уровень Монро).

### Список литературы:

1. Захарова Н. Е., Баталов А. И., Погосбекян Э. Л., Горяйнов С. А., Фадеева Л. М., Быканов А. Е., Усачев Д. Ю. Исследования перифокальной зоны глиом головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии (обзор литературы) // Радиология–практика. 2023. №1. С. 20-36. <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2024-1-20-36>
2. Новиков В. Е., Понамарева Н. С., Пожилова Е. В. Аквапорины в физиологии и патологии ЦНС и перспективы их использования в качестве фармакологических мишеней // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2022. Т. 21. №3. С. 49-61.
3. Захарова Н. Е., Пронин И. Н., Баталов А. И., Шульц Е. И., Тюрина А. Н., Баев А. А., Фадеева Л. М. Современные стандарты МРТ-диагностики опухолевых поражений головного мозга // Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко. 2020. Т. 84. №3. С. 102-112. <https://doi.org/10.17116/neiro202084031102>
4. Каримов Ж. М. Сравнительная характеристика зон перифокального отека вследствие очаговых поражений головного мозга на магнитно-резонансной томографии // Scientific Review. 2023. №4. С. 10-15.
5. Румянцев А. А. Обновленные рекомендации ESGO-ESTRO-ESP 2025 по лечению рака эндометрия: новые подходы к стратификации риска и персонализированной терапии. <https://rosconcoweb.ru/news/oncology/2025/08/19-2/>
6. Ohmura K., Tomita H., Hara A. Peritumoral edema in gliomas: a review of mechanisms and management // Biomedicines. 2023. V. 11. №10. P. 2731. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102731>

7. Zhang J., Yu J., Yang D., Jiang L., Dong X., Liu Z., Shi A. Bevacizumab reduces cerebral radiation necrosis due to stereotactic radiotherapy in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: an inverse probability of treatment weighting analysis // *Frontiers in Immunology*. 2024. V. 15. P. 1399613. | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1399613>
8. Zhuang H., Shi S., Yuan Z., Chang J. Y. Bevacizumab treatment for radiation brain necrosis: mechanism, efficacy and issues // *Molecular cancer*. 2019. V. 18. №1. P. 21. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0950-1>
9. Zoto Mustafayev T., Turna M., Bolukbasi Y., Tezcanli E., Guney Y., Dincbas F. O., Ozyar E. Clinical and radiological effects of Bevacizumab for the treatment of radionecrosis after stereotactic brain radiotherapy // *BMC cancer*. 2024. V. 24. №1. P. 918. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12643-6>
10. Valente O., Abbrescia P., Signorile G., Messina R., de Gennaro L., Bozzi M. T., Signorelli F. Aquaporin-4 expression levels and mis-localization are inversely linked to peritumoral edema in gliomas of varying aggressiveness // *BioRxiv*. 2024. P. 2024.09. 15.613106.
11. Kim S., Kim K. H., Jung H. W., Jeong E. O., Lee H. J., Kwon J., Kim S. H. Elevated Serum IL-6 as a Negative Prognostic Biomarker in Glioblastoma: Integrating Bioinformatics and Clinical Validation // *Journal of Cancer*. 2025. V. 16. №3. P. 802. <https://doi.org/10.7150/jca.104759>
12. Zhang Q., Tuerxun N., Tuerxun S. IL-6 is associated with poor seizure control in low-grade glioma patients undergoing primary resection // *Iscience*. 2024. V. 27. №7. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110267>
13. Schmidt L., Khadhraoui E., Klebingat S., Sandalcioglu I. E., Schwab R., Neyazi B., Müller S. J. Late enhancement and wash-out maps for differentiation of glioblastoma and metastases // *BMC Medical Imaging*. 2025. V. 25. №1. P. 353. <https://doi.org/10.1186/s12880-025-01889-6>
14. Khorasani A. Glioma Grading by Integrating Radiomic Features from Peritumoral Edema in Fused MRI Images and Automated Machine Learning // *Journal of Imaging*. 2025. V. 11. №10. P. 336. <https://doi.org/10.3390/jimaging11100336>
15. Dedhia M., Germano I. M. The Evolving Landscape of Radiomics in Gliomas: Insights into Diagnosis, Prognosis, and Research Trends // *Cancers*. 2025. V. 17. №9. P. 1582. <https://doi.org/10.3390/cancers17091582>
16. Tan R., Sui C., Wang C., Zhu T. MRI-based intratumoral and peritumoral radiomics for preoperative prediction of glioma grade: a multicenter study // *Frontiers in Oncology*. 2024. V. 14. P. 1401977. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1401977>
17. Qiu J., Zhu M., Chen C. Y., Luo Y., Wen J. Diffusion heterogeneity and vascular perfusion in tumor and peritumoral areas for prediction of overall survival in patients with high-grade glioma // *Magnetic Resonance Imaging*. 2023. V. 104. P. 23-28. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2023.09.004>
18. Sipos T. C., Attila K., Kocsis L., Bălașa A., Chinezu R., Baróti B. Á., Pap Z. Clinicopathological parameters and immunohistochemical profiles in correlation with MRI characteristics in glioblastomas // *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. V. 25. №23. P. 13043. <https://doi.org/10.3390/ijms252313043>
19. Feldman L. Hypoxia within the glioblastoma tumor microenvironment: a master saboteur of novel treatments // *Frontiers in immunology*. 2024. V. 15. P. 1384249. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1384249>
20. Demir E., Montgomery D., Saloum A., Yaghi N., Karsy M. Current Understanding Regarding the Glioma Microenvironment and Impact of the Immune System // *Neuroglia*. 2025. V. 6. №1. P. 13. <https://doi.org/10.3390/neuroglia6010013>

21. Pan X. H., Wang N., He Y. C., Su J., Gao Y. F. Scientometric analysis of glioblastoma and blood-brain barrier research (1995– 2024): evolving trends and therapeutic challenges // *Frontiers in Oncology*. 2025. V. 15. P. 1649414. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1649414>

*References:*

1. Zakharova, N. E., Batalov, A. I., Pogosbekyan, E. L., Goryainov, S. A., Fadeeva, L. M., Bykanov, A. E., ... & Usachev, D. Yu. (2023). Issledovaniya perifokal'noi zony gliom golovnogo mozga s pomoshch'yu magnitno-rezonansnoi tomografii (obzor literature). *Radiologiya-praktika*, (1), 20-36. (in Russian). <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2024-1-20-36>
2. Novikov, V. E., Ponamareva, N. S., & Pozhilova, E. V. (2022). Akvaporiny v fiziologii i patologii TsNS i perspektivy ikh ispol'zovaniya v kachestve farmakologicheskikh mishenei. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*, 21(3), 49-61. (in Russian).
3. Zakharova, N. E., Pronin, I. N., Batalov, A. I., Shul'ts, E. I., Tyurina, A. N., Baev, A. A., & Fadeeva, L. M. (2020). Sovremennye standarty MRT-diagnostiki opukholevykh porazhenii golovnogo mozga. *Voprosy neirokhirurgii im. NN Burdenko*, 84(3), 102-112. (in Russian). <https://doi.org/10.17116/neiro202084031102>
4. Karimov, Zh. M. (2023). Sravnitel'naya kharakteristika zon perifokal'nogo oteka vsledstvie ochagovykh porazhenii golovnogo mozga na magnitno-rezonansnoi tomografii. *Scientific Review*, (4), 10-15. (in Russian).
5. Rumyantsev, A. A. Obnovlennye rekomendatsii ESGO-ESTRO-ESP 2025 po lecheniyu raka endometriya: novye podkhody k stratifikatsii riska i personalizirovannoi terapii. (in Russian). <https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2025/08/19-2/>
6. Ohmura, K., Tomita, H., & Hara, A. (2023). Peritumoral edema in gliomas: a review of mechanisms and management. *Biomedicines*, 11(10), 2731. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102731>
7. Zhang, J., Yu, J., Yang, D., Jiang, L., Dong, X., Liu, Z., ... & Shi, A. (2024). Bevacizumab reduces cerebral radiation necrosis due to stereotactic radiotherapy in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: an inverse probability of treatment weighting analysis. *Frontiers in Immunology*, 15, 1399613. | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1399613>
8. Zhuang, H., Shi, S., Yuan, Z., & Chang, J. Y. (2019). Bevacizumab treatment for radiation brain necrosis: mechanism, efficacy and issues. *Molecular cancer*, 18(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0950-1>
9. Zoto Mustafayev, T., Turna, M., Bolukbasi, Y., Tezcanli, E., Guney, Y., Dincbas, F. O., ... & Ozyar, E. (2024). Clinical and radiological effects of Bevacizumab for the treatment of radionecrosis after stereotactic brain radiotherapy. *BMC cancer*, 24(1), 918. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12643-6>
10. Valente, O., Abbrescia, P., Signorile, G., Messina, R., de Gennaro, L., Bozzi, M. T., ... & Signorelli, F. (2024). Aquaporin-4 expression levels and mis-localization are inversely linked to peritumoral edema in gliomas of varying aggressiveness. *bioRxiv*, 2024-09.
11. Kim, S., Kim, K. H., Jung, H. W., Jeong, E. O., Lee, H. J., Kwon, J., ... & Kim, S. H. (2025). Elevated Serum IL-6 as a Negative Prognostic Biomarker in Glioblastoma: Integrating Bioinformatics and Clinical Validation. *Journal of Cancer*, 16(3), 802. <https://doi.org/10.7150/jca.104759>
12. Zhang, Q., Tuerxun, N., & Tuerxun, S. (2024). IL-6 is associated with poor seizure control in low-grade glioma patients undergoing primary resection. *Iscience*, 27(7). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110267>

13. Schmidt, L., Khadhraoui, E., Klebingat, S., Sandalcioglu, I. E., Schwab, R., Neyazi, B., ... & Müller, S. J. (2025). Late enhancement and wash-out maps for differentiation of glioblastoma and metastases. *BMC Medical Imaging*, 25(1), 353. <https://doi.org/10.1186/s12880-025-01889-6>
14. Khorasani, A. (2025). Glioma Grading by Integrating Radiomic Features from Peritumoral Edema in Fused MRI Images and Automated Machine Learning. *Journal of Imaging*, 11(10), 336. <https://doi.org/10.3390/jimaging11100336>
15. Dedhia, M., & Germano, I. M. (2025). The Evolving Landscape of Radiomics in Gliomas: Insights into Diagnosis, Prognosis, and Research Trends. *Cancers*, 17(9), 1582. <https://doi.org/10.3390/cancers17091582>
16. Tan, R., Sui, C., Wang, C., & Zhu, T. (2024). MRI-based intratumoral and peritumoral radiomics for preoperative prediction of glioma grade: a multicenter study. *Frontiers in Oncology*, 14, 1401977. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1401977>
17. Qiu, J., Zhu, M., Chen, C. Y., Luo, Y., & Wen, J. (2023). Diffusion heterogeneity and vascular perfusion in tumor and peritumoral areas for prediction of overall survival in patients with high-grade glioma. *Magnetic Resonance Imaging*, 104, 23-28. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2023.09.004>
18. Sipos, T. C., Attila, K., Kocsis, L., Bălașa, A., Chinezu, R., Baróti, B. Á., & Pap, Z. (2024). Clinicopathological parameters and immunohistochemical profiles in correlation with MRI characteristics in glioblastomas. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(23), 13043. <https://doi.org/10.3390/ijms252313043>
19. Feldman, L. (2024). Hypoxia within the glioblastoma tumor microenvironment: a master saboteur of novel treatments. *Frontiers in immunology*, 15, 1384249. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1384249>
20. Demir, E., Montgomery, D., Saloum, A., Yaghi, N., & Karsy, M. (2025). Current Understanding Regarding the Glioma Microenvironment and Impact of the Immune System. *Neuroglia*, 6(1), 13. <https://doi.org/10.3390/neuroglia6010013>
21. Pan, X. H., Wang, N., He, Y. C., Su, J., & Gao, Y. F. (2025). Scientometric analysis of glioblastoma and blood-brain barrier research (1995– 2024): evolving trends and therapeutic challenges. *Frontiers in Oncology*, 15, 1649414. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1649414>

Поступила в редакцию  
27.11.2025 г.

Принята к публикации  
07.12.2025 г.

*Ссылка для цитирования:*

Каримов Ж. М. VEGF, AQP4 и IL-6 в патогенезе перифокального отёка при глиомах: клинико-радиологические и морфологические корреляции // Бюллетень науки и практики. 2026. Т. 12. №1. С. 161-174. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/122/21>

*Cite as (APA):*

Karimov, Zh. (2026). VEGF, AQP4, and IL-6 in the Pathogenesis of Perifocal Edema in Gliomas: Clinical, Radiological, and Morphological Correlations. *Bulletin of Science and Practice*, 12(1), 161-174. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/122/21>