

Оглядові статті

УДК 616.831–006.04:575.191

Основні фенотипічні прояви та принципи формування генотипу злоякісних пухлин головного мозку

Розуменко В.Д., Главацький О.Я., Васильєва І.Г., Чопик Н.Г., Лисенко С.М.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ

Проблема лікування злоякісних гліом головного мозку – одна з найскладніших у сучасній нейроонкології. Це зумовлене, по-перше, обмеженими можливостями хірургічного видалення гліом, по-друге, формуванням резистентності клітин пухлини до променевої терапії та хіміотерапії.

Авторами висловлене припущення, що формування первинної та набуття вторинної резистентності клітинами пухлини закладається ще на ранніх етапах канцерогенезу, тобто, фенотипічні прояви резистентності клітин пухлин можуть бути зумовлені особливостями їх генотипу. У зв'язку з цим детально обговорюються концептуальні положення канцерогенезу – накопичення мутацій та інших генетичних змін, які спричиняють порушення регуляції клітинного циклу, апоптозу, диференціювання, морфогенетичних реакцій клітини. Формування найважливіших властивостей неопластичної клітини розглядається як наслідок змін функції протоонкогенів та пухлинних супресорів. Наводяться відомі сьогодні генетичні розлади новоутворень головного мозку, зокрема, гліом, а також їх зв'язок з формуванням резистентності клітин пухлини до хіміопрепаратів.

На основі наведених даних літератури та експериментально-клінічних досліджень автори роблять висновок, що успіх хіміо- та радіотерапії злоякісних гліом головного мозку залежить від детального вивчення всіх можливих механізмів резистентності клітин пухлини.

Ключові слова: *апоптоз, канцерогенез, онкоген, неоангіогенез, генетична нестабільність, глутатіон S-трансфераза.*

Проблема лікування злоякісних гліом головного мозку (ГМ) є однією з найскладніших в сучасній нейроонкології. В структурі нейроонкологічних захворювань нейроектодермальні пухлини спричиняють смерть понад 50% хворих [1]. За даними різних авторів, первинні пухлини ГМ виявляють у 14 хворих на 10000 населення міст, гліальні пухлини — у 6–8 на 100000 населення, найбільш часто (до 60% спостережень) — це анапластична астроцитома (АА) та гліобластома (ГБ) [7].

Протягом більш ніж 20 років клініцисти використовують комплексний підхід до лікування таких пацієнтів: поєднання оперативного втручання – тотального або субтотального видалення пухлини з післяопераційною променевою терапією та хіміотерапією, використання нових схем та шляхів доставки антибластичних препаратів (ACNU, BCNU, PCNU, MCNU, CCNU, SarCNU, фотемустин-CNU), проте, значний прогрес щодо показників виживання хворих не досягнутий [5].

Це зумовлене багатьма причинами: по-перше, обмеженими можливостями хірургічного видалення гліоми через ураження функціонально значущих зон ГМ та інфільтрацію пухлинними клітинами зміненої тканини; по-друге, здатністю клітин пухлини синтезувати “білки резистентності”, що спричиняє дуже низьку чутливість

злоякісних гліом до хіміотерапії та променевої терапії; по-третє, виникненням вторинного імунодефіцитного стану у нейроонкологічних хворих, який значно пригнічує реактивність організму у цілому. Встановлено, що навіть на відстані понад 4 см від видаленого пухлинного вузла у незмінених “ad oculus” тканинах ГМ після хірургічного втручання залишаються численні пухлинні клітини, що мають підвищену проліферативну активність [2].

Тривалість життя хворих з ГБ становить у середньому 6–8 міс, з АА — 18–25 міс, протягом 6 міс після оперативного втручання живуть тільки 33% хворих з ГБ, 2 років — близько 20%, 5 років — менше 5% [1, 22].

За даними радіобіологічних досліджень тільки 10% клітин ГБ радіочутливі [10]. Основна маса клітин пухлини перебуває у стані радіорезистентності, це — непроліферуючий пул та клітини, які перебувають у фазі синтезу.

Хоча хіміотерапія і спроможна дещо підвищити показники загального виживання та загальмувати прогресування пухлинного процесу, ефект її, на жаль, короткочасний. Це зумовлене, насамперед, наявністю первинної та виникненням вторинної хіміорезистентності. Тобто, клітини значної кількості злоякісних гліом первинно резистентні до хіміотерапії, до того ж під час лікування досить швидко вини-

кає вторинна чи набута хіміорезистентність. У зв'язку з цим, при появі рецидиву недоцільно призначати ті самі хіміопрепарати, які використовували під час попередньої терапії, оскільки ефективність їх значно нижча [8].

З метою розробки способів ефективною корекції усунення радіо- та хіміорезистентності необхідно детально проаналізувати відомі сьогодні чинники та механізми її виникнення. Цілком логічне припущення, що, як формування первинної резистентності, так і здатність клітин пухлини набувати вторинної резистентності під час проведення протипухлинного лікування закладаються ще на ранніх етапах канцерогенезу. І взагалі, слід розглядати проблему резистентності з позиції єдиного процесу формування та трансформації пухлинної хвороби в організмі. А тому концептуальні положення канцерогенезу лежать і в основі набуття резистентності клітин пухлини до лікувальних засобів [4].

Канцерогенез — це багатоступінчастий процес накопичення мутацій та інших генетичних змін, що спричиняють порушення регуляції клітинного циклу, апоптозу, диференціювання, морфогенетичних реакцій клітини, а також, вірогідно, неефективне функціонування факторів специфічного та неспецифічного протипухлинного імунітету. Провідну роль у виникненні зазначених властивостей неопластичної клітини відіграють порушення функції пухлинних супресорів та протоонкогенів. У дослідженнях останніх років ідентифіковані сигнальні шляхи, що контролюються більшістю з цих генів. Багато з них регулюють активність одних і тих самих шляхів на різних рівнях передачі сигналу, крім того, деякі з цих сигнальних шляхів одночасно ініційовані в регуляції кількох найважливіших фізіологічних процесів [4].

В останні десятиріччя досягнутий значний прогрес як в ідентифікації генів, порушення функції яких зумовлює виникнення новоутворень, так і в з'ясуванні ролі білкових продуктів таких генів у фізіології клітини. Крім того, відомі численні потенційні онкогени (клітинні та вірусні) та пухлинні супресори. Описані генетичні події, які зумовлюють активацію протоонкогенів чи інактивацію пухлинних супресорів [19]. Встановлені характерні для тих або інших форм новоутворень зміни онкогенів та пухлинних супресорів, зокрема, високоспецифічні аномалії [38]. Проте, протягом тривалого часу інформація про кожний онкоген чи пухлинний супресор була розрізною. Тільки в останні роки стало зрозуміло, що більшість з відомих протоонкогенів та пухлинних супресорів є компонентами кількох загальних сигнальних шляхів, які контролюють клітинний цикл, апоптоз, цілісність геному, морфогенетичні реакції та

диференціювання клітин. Очевидно, зміни саме в цих сигнальних шляхах зумовлюють виникнення злоякісних новоутворень та формування їх первинної чи вторинної резистентності до лікування [4, 38].

Однією з властивостей, набутих неопластичною клітиною, є знижена потреба у зовнішніх сигналах для початку та підтримання проліферації клітин — так звана самодостатність у проліферативних сигналах. Під час культивування *in vitro* більшість нормальних клітин розмножуються тільки за умови, якщо живильне середовище містить 10–20% сироватки, тобто за наявності значної кількості факторів росту. Зв'язування факторів росту з своїми рецепторами ініціює передачу сигналів усередину клітини, що зумовлює реплікацію ДНК та поділ клітини. Численні типи клітин пухлини здатні розмножуватись у середовищі, що містить 1% і навіть 0,1% сироватки, тобто, вміст факторів росту у десятки – сотні разів менший, ніж це потрібно для стимуляції розмноження нормальних клітин. Таке зниження потреби у розчинних факторах росту досягається завдяки змінам у системах внутрішньоклітинної сигналізації внаслідок активації секреції необхідних факторів росту самими трансформованими клітинами, збільшення кількості рецепторів для необхідних факторів росту або запуску метаболічних каскадів без їх участі [4, 38].

Іншою важливою набутою властивістю неопластичних клітин є їх знижена чутливість до ріст-супресивних сигналів. Трансформовані клітини, на відміну від нормальних, при виникненні міжклітинного контакту не припиняють проліферації, а продовжують розмножуватись, “наповзаючи” одна на одну, формуючи в такий спосіб осередки багат шарового росту [4].

Ще однією з важливих властивостей клітин пухлини є відсутність реплікативного старіння, або набуття безсмертя (імморталізація). Існує механізм, який обмежує кількість поділів клітини більшості типових зрілих клітин організму людини. У клітинах пухлини спостерігають порушення такого “лічильно - обмежувального” механізму контролю реплікації, в основі якого лежить прогресивне скорочення довжини теломер внаслідок неповної реплікації кінцевих ділянок хромосом у кожному з мітотичних циклів [34]. Зупинка клітинного циклу зумовлена створенням “липких” кінців хромосом, що спричиняє їх поєднання та запуск реакцій, аналогічних тим, які спостерігають при дії ДНК-пошкоджуючих агентів [55]. Проте, у клітинах з активною теломеразою — ферментом, що здійснює елонгацію *de novo* теломерних повторів ДНК, або під час інших так званих “альтернативних механізмів подовження теломер”,

побудованих, зокрема, на нерцепрокній рекомбінації їх ділянок, може відбуватися відміна обмеження кількості поділів — “імуорталізація” (набуття безсмертя) [55]. Про це свідчать дві групи факторів: а) на відміну від нормальних тканин людини, у клітинах більшості пухлин, як і в стовбурових клітинах, теломераза активна [25]; б) трансдукція векторів, що експресують каталітичну субодиницю теломерази (TERT), збільшує тривалість життя нормальних клітин деяких ліній щонайменше на 20 поділів [20].

Наступною важливою властивістю неопластичних клітин є послаблення в них індукції апоптозу. Апоптоз — це активний механізм клітинного „самогубства”, завдяки якому підтримується певна кількість клітин в організмі, а також відбувається його захист від накопичення аномальних варіантів клітин. Регуляція апоптозу — процес, до якого залучено велику кількість генів, зокрема, продукт одного з них — p53, який або призупиняє клітинний цикл для репараційних процесів, або індукуює апоптоз Вах/Bcl-2 шляхом. Відомі 16 членів родини генів bcl-2/bax. Деякі з них (зокрема, Bcl-2 і Bcl-X_l) — інгібітори апоптозу, інші (Вах, Bad, Bid) — проапоптичні білки. p53, ймовірно, регулює відношення Вах/Bcl-2. Вах, який перебуває в нормі у певних компартментах цитоплазми, при апоптогенних сигналах переміщується до мітохондріальних мембран, де взаємодіє з інтегральним білком зовнішньої мітохондріальної мембрани VDAC, стимулює відкриття каналу, через який секретується цитохром С та апоптоз-індукуючий фактор (AIF) [39]. Внаслідок функціонування AIF відбуваються конденсація хроматину та фрагментація ядра. Цитохром С є активатором цитоплазматичного білка Араф-1 (apoptotic protease activating factor-1); зв'язування цитохрому С з Араф-1 необхідне для активації прокаспаси-9. Каспаза 9 активує інші каспази — цистеїнові протеїнази, які розщеплюють свої субстрати по залишках аспартагової кислоти. Розщеплення каспазами 3, 6, 7 (так званими “ефекторними каспазами”) деяких ключових субстратів зумовлює розщеплення білків цитоскелету та ядерної мембрани, руйнування міжклітинних контактів та звільнення нуклеази ДНК (CAD, caspase-activated deoxyribonuclease) від інгібіторів (ICAD) з наступною фрагментацією ДНК [15]. Представники родини інгібіторів прокаспаз — IAPs (inhibitors of apoptosis) специфічно пригнічують ефекторні каспази, блокуючи апоптоз; білки цієї родини надекспресуються в клітинах пухлин. Родина IAP уповільнює апоптоз також за позакаспазним механізмом: модулюючи фактори транскрипції та включаючись у контроль клітинного циклу.

Інший сигнальний шлях, що сприяє активації каспаз 3, 6, 7, “запускається” через зв'язування кілерних молекул Fas-ліганд, TNF α та інших з своїми рецепторами, що призводить до “рекрутування” адаптерних білків і прокаспаз, а саме прокаспаси 8 [32]. Агрегація молекул прокаспаси 8 достатня, щоб розпочати їх розщеплення та створення активних форм каспази 8, яка, у свою чергу, розщеплює “ефекторні каспази”.

Крім активації апоптозу Вах/Bcl-2-шляхом, p53 підвищує експресію деяких генів PIG, продукти яких стимулюють оксидантний стрес та, як наслідок, порушують проникність мітохондріальних мембран, а також трансактивує деякі кілерні рецептори, а саме Fas, KILLER/DR5. Таким чином, активація p53 дає потужний апоптогенний сигнал, тому інактивуючі мутації p53 будуть різко збільшувати вірогідність виникнення постійно проліферуючих клонів клітин, та, як наслідок, вірогідність подальшого утворення з них злоякісних пухлин.

Пригнічення індукції апоптозу, що спостерігають у неопластичних клітинах, підвищує життєздатність клітин, які зазнали впливу ДНК-пошкоджуючих чинників, і, отже, збільшує вірогідність збереження генетичних розладів. Проте, у клітині існують й інші, більш спеціалізовані системи контролю цілісності геному, порушення роботи яких також характерне для клітин пухлини.

Системи контролю цілісності геному умовно поділяють на дві групи [4, 38].

Репараційні системи, що виявляють та виправляють помилки, які зумовлюють зміни послідовності нуклеотидів у ДНК.

Системи контролю клітинного циклу, що запобігають подальшому розмноженню клітин, в яких вже відбулися або можуть відбутися порушення структури та кількості хромосом.

Зміни системи репарації та так звана “нуклеотидна нестабільність” характерні, скоріше за все, для відносно невеликої кількості новоутворень (пігментна ксеродерма, пухлини яєчника, набутий неполіпозний рак товстої кишки), тоді як “хромосомна нестабільність”, пов'язана з порушенням нормальної регуляції клітинного циклу, характерна для більшості солідних пухлин.

У клітинному циклі запрограмоване існування так званих “контрольних точок” (“checkpoints”), активація яких можлива тільки за нормального завершення попередніх етапів та відсутності поломок. Для перевірки цілісності ДНК виділяють такі „контрольні точки”: G1, S, G2 та “точку перевірки зборки веретена ділення” у мітозі. Найбільш важливою „контрольною точкою”, очевидно, є так звана “точка рестрикції” у пізній G1-фазі [36]. Рух по

клітинному циклу визначається послідовною активацією комплексів циклінів (D, E, A, B) з циклінзалежними кіназами. При цьому основну роль в регуляції проходження клітини через „точку рестрикції” G1-циклу відіграє пухлинний супресор pRb [36]. pRb та його гомологи дефосфорильовані в клітинах, що не діляться, або тих, що перебувають в ранній G1-фазі, і в такому стані вони блокують транскрипційний фактор E2F. Втрата гену білка pRb зумовлює дестабілізацію геному та неконтрольоване входження клітини в S-фазу.

“Контрольні точки” в S- та G2-фазах клітинного циклу виявляють пошкодження, пропущені при проходженні попередніх стадій клітинного циклу; у G2-фазі перевіряється також повнота реплікації ДНК, при цьому клітини, в яких ДНК недореплікована, не входять в мітоз. Визначальну роль в індукції зупинки в метафазі — “контрольна точка веретена ділення” (spindle-assembly checkpoint) — відіграють зміни взаємодій асоційованих з кінетохорами білків BUB1, BUBR1, MAD1 та MAD2 [23].

Цілісність геному контролює білок p53 — ключовий компонент деяких “контрольних точок” клітинного циклу. За наявності пошкодження геному p53 призупиняє цикл для репарації ДНК, що досягається шляхом уповільнення фосфорилування pRb [36]. Крім того, p53 контролює проходження клітинного циклу шляхом транскрипційної регуляції інгібітору циклінзалежних кіназ CDK 4, 6, 2 (CKI) — p21. Інгібування активності кіназ запобігає фосфорилуванню pRb та, як наслідок, сприяє затримці клітини в G1-фазі для репарації ДНК. За неможливості репарації p53 запускає апоптоз шляхом індукції експресії проапоптичного протеїну Bax. До регуляції клітинного циклу залучаються інгібітори циклін-залежних кіназ двох родин: Cip/Kip (включає інгібітори p21 та p27) та продукти гену INK4 (p16^{INK4A} p19^{ARF}) [36].

Вибір між двома можливими реакціями клітини на активацію p53 — апоптозом чи зупинкою клітинного циклу — залежить від багатьох факторів: гістогенетичного типу клітин (наприклад, в нормальних фібробластах, як правило, спостерігають зупинку клітинного циклу, тоді як у лімфоцитах — апоптоз), ступеня активації p53 (із збільшенням рівня його експресії підвищується вірогідність апоптозу), функціональної активності сигнального шляху p21^{WAF1}-pRb-E2F, що відповідає за зупинку в G1 і т.д., а точка зупинки клітинного циклу визначається тим, у якій фазі мітотичного циклу перебуває клітина під час підвищення експресії p53 та яким фактором спричинена його активація [12]. Порушення функції p53, характерні для більшості різноманітних ново-

утворень, значно послаблюють контрольні функції “контрольних точок” клітинного циклу та одночасно гальмують індукцію апоптозу, що, поряд з іншими наслідками дисфункції p53, а саме втратою механізму, що обмежує створення додаткових центросом [29], значно підвищує вірогідність появи проліферуючих клітин з спонтанно виниклими чи індукованими генетичними аномаліями — змінами кількості хромосом або ампліфікацією окремих генів [30]. Важливо підкреслити, що відновлення нормальної функції p53 у клітинах, що її втратили, навпаки, призводить до зменшення темпів виникнення генетичних мутацій [11].

До найважливіших властивостей неопластичних клітин належить їх здатність стимулювати неоангіогенез — формування мережі капілярів з ендотеліальних клітин, що вистилають дрібні венули. Встановлено, що у пухлинах постійно відбуваються компенсаторно-приспосувальні реакції, спрямовані на поліпшення їх кровопостачання шляхом утворення нових судин. Розрізняють 4 стадії неоангіогенезу: 1 — міграція клітин пухлини до існуючих судин ще до появи неоваскуляризації; 2 — зміни в оточуючих зачаток пухлини судинах — вазодилатація та збільшення звисності судин на стадії розвитку пухлини з кількістю 60–80 клітин; 3 — утворення нових судин за кількості клітин пухлини 100–300; 4 — контакт клітин неосудин з пухлиною у міру її експансії в навколишні тканини [6]. На цих стадіях формуються наступні етапи неоваскуляризації за пухлинного росту: розшарування базальної мембрани протеазами клітин пухлини або клітин хазяїна, активація ангіогенних факторів клітин пухлини, міграція та проліферація ендотеліальних клітин, утворення капілярів.

Позитивну ангіогенну відповідь зумовлюють: 1) поєднання мутацій або делецій різних супресорних генів та надекспресія деяких онкогенів; 2) комплекс факторів росту, які індукують ангіогенез (VEGF, FGF, EGF, TGF- α). Найбільш значущим індуктором пухлинного ангіогенезу є фактор росту ендотелію судин (VEGF), відомий також як фактор проникності судин (VPF). Виявлено, що VEGF/VPF експресується у трансформованих або пухлинних клітинах під впливом мутантних онкогенів родини RAS (H-ras, K-ras), v-src, v-raf. Серед генів, що мають зв'язок з ангіогенезом, велике значення надається також гену Cyr61 [16], який експресується у фібробластах. Наслідком такої експресії є посилення міграції та адгезії ендотеліальних клітин, що сприяє стимуляції ангіогенезу. Встановлено, що експресію генів у солідних пухлинах можуть модулювати фактори мікрооточення клітин пухлини, зокрема, індукований гіпоксією фактор (HIF-1), який

також впливає як на розвиток судин, так і на ріст новоутворення [41].

Важливу роль у виникненні ангіогенного фенотипу неопластичних клітин відіграє інактивация функції пухлинного супресору p53, який контролює експресію деяких інгібіторів та стимуляторів ангіогенезу. Так, гени тромбоспондинів 1 та 2 є мішенями трансактиваційної дії p53, а транскрипцію гену VEGF p53, навпаки, пригнічує [51]. Поряд з здатністю p53 активуватись у відповідь на гіпоксію [31], це зумовлює ще один механізм, за яким нормальне функціонування p53 може захистити організм від росту пухлини: гіпоксія, що виникає у центрі пухлинного вузла, індукує p53 і, як наслідок, стимулює апоптоз або припинення клітинного циклу. А це, у свою чергу, сприяє підвищенню секреції тромбоспондинів та зниженню експресії VEGF, що повинно запобігати неоваскуляризації пухлинного вузла. Таким чином, інактивация p53 є важливим етапом у набутті здатності стимулювати неоангіогенез.

Наступною важливою властивістю клітин пухлини є зміна їх морфології та локомоції. В основі морфологічних змін лежить взаємодія елементів цитоскелету, адгезивних взаємодій між клітинами та з позаклітинним матриксом, внаслідок чого неопластична клітина набуває підвищеної рухливості. Саме ці порушення, поряд з деякими іншими властивостями, зокрема, здатністю секретувати протеолітичні ензими, зумовлюють набуття клітинами пухлини здатності до інвазії та метастазування [9]. Провідну роль у виникненні зазначених порушень морфогенетичних реакцій відіграють зміни функцій протоонкогенів чи пухлинних супресорів. Контактне гальмування розмноження, притаманне нормальним клітинам (припинення проліферації при встановленні контактів з навколишніми клітинами) пов'язують, перш за все, з підвищенням експресії пухлинних супресорів p16^{INK4a} та p27^{KIP1}, що зумовлює недофосфорилування pRb та блокування входу в S-фазу [42]. Шляхи передачі сигналу від плазматичних мембран до інгібіторів цикліназалежних кіназ поки що невідомі. Доведено, що підвищення в епітеліальних клітинах експресії E-кадгерину, зумовлене трансдукцією його гену, сприяє накопиченню p27^{KIP1} та припиненню росту клітин [49]. Крім того, втрату контактного гальмування може спричинити і гіперфункція протоонкогенів, які модифікують сигнальний шлях Cdk-pRb-E2F. Зокрема, вона може бути пов'язана з підвищенням експресії Muc або активацією протоонкогену Ras.

Особливістю клітин пухлини є незалежність від прикріплення до позаклітинного матриксу (anchorage independence). Для того,

щоб виживати та розмножуватись, нормальні клітини більшості типів повинні бути з'єднані з позаклітинним матриксом. В основі цього явища лежать два основних фактори: нездатність факторів росту активувати у неприкріплених клітинах комплекси циклін E-Cdk2, що відповідають за перехід до S-фази [27], та індукція апоптозу у клітинах за відсутності адгезивних взаємодій (цей тип апоптозу має спеціальну назву "аноїкіс"). Пригнічення проліферації та індукція апоптозу у неприкріплених клітинах можуть бути пов'язані з активацією p53, зумовленою відкріпленням клітин від субстрату та відсутністю сигналів від рецепторів інтегринів. За пригнічення входу у S-фазу, крім активації сигнального шляху p53-p21^{WAF1}, ймовірно, відповідальна й акумуляція p27^{KIP1}, яку також закономірно спостерігають за відсутності контактів клітин з матриксом [37]. Проте, крім запуску механізмів негативного контролю проліферації (блокування входу в S-фазу та індукція апоптозу) у відповідь на відкріплення клітин від матриксу існують незалежні механізми позитивної регуляції виживання та розмноження клітин, що зумовлюють зв'язування інтегринів з білками позаклітинного матриксу з подальшою активацією нерепетиторної тирозинкінази FAK (Focal Adhesion Kinase) — провідного учасника передачі сигналів від інтегринових рецепторів, що фізично взаємодіють з цитоплазматичним доменом b-субодиниці інтегрину [9].

Якщо виходити з факту існування кількох механізмів, що визначають залежність життєздатності та/або розмноження клітин від їх зв'язування з матриксом, стає зрозумілим, що для виникнення характерної для клітини пухлини незалежності від адгезивних взаємодій необхідно, напевно, кілька подій, які, з одного боку, дозволяли б подолати супресорні ефекти p53 (мутації/делеції цього гену, гіперекспресія онкогену MDM2 та ін.) та/або p27^{KIP1} (мутації/делеції; гіперекспресія онкогенів RAS, MYC, що веде до деградації цього білка, та ін.), а з іншого боку, обминати переривання мітогенного сигналу на рівні MEK1 кінази (наприклад, шляхом активації білків Src або Muc, що зумовлюють активацію комплексів циклін E-Cdk2) та блокують аноїкіс по сигнальному шляху Ras-PI3K-ПКВ/Akt [4, 38]. Саме тому стає очевидним, що для виникнення характерних для клітин пухлини змін морфогенетичних реакцій необхідно кілька генетичних змін (мутацій), що стосується і пухлинних супресорів, і протоонкогенів.

Однією з найважливіших особливостей клітин пухлини є їх генетична нестабільність. Вірогідність виникнення в одній клітині кількох генетичних змін, яка зумовлює сукупність зазначених властивостей неопластичної клі-

тини, значно підвищується при порушенні роботи систем, що підтримують цілісність геному. Тому мутації, які спричиняють генетичну нестабільність, є одним з ключових факторів прогресування пухлини і водночас виникнення її резистентності.

У клітинах пухлин ГМ виявляють комплекс генетичних розладів, зокрема, мутації, делеції або ампліфікацію генів в хромосомах 17p, 1p, 19q, 9p, 10p, 10q, 11p, 12q, 13q [21]. Генетичні механізми формування новоутворень у ГМ не є винятком з загальних концептуальних положень пухлинної хвороби в організмі і залучають сигнальні шляхи, що в нормі контролюють проліферацію клітин, диференціювання та програмовану загибель клітин. Так, втрати або мутації гену пухлинного супресору p53 виявлені в багатьох типах гліом: майже у 33% астроцитом, у 10% первинних гліобластом, 71% вторинних гліобластом, 10–15% олигодендрогліом; ампліфікацію або надекспресію MDM2 спостерігали відповідно в 10 та 50% гліобластом; делеції гену пухлинного супресору p16 виявлені в первинних гліобластомах та анапластичних олигодендрогліомах; мутації гену пухлинного супресору pRb – в первинних та вторинних гліобластомах; ампліфікацію онкогену N-myc — в нейробластомах [26] та ін.

Притаманна клітині пухлин генетична нестабільність підтверджена і під час дослідження супресорних генів (p53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN) на 34 лініях клітин гліом людини: на 9 (26,4%) лініях клітин виявлені делеції або мутації в усіх чотирьох супресорних генах, 22 (64%) — мали зміни щонайменше в трьох генах [35].

Сукупність зазначених порушень забезпечує збільшення частоти виникнення різних генетичних змін та їх закріплення у низці поколінь клітин, що є основним двигуном прогресування пухлини і одночасно лежить в основі її як первинної, так і набутої резистентності до хіміотерапевтичних препаратів. Загибель клітини пухлини під дією протипухлинних препаратів контролюють певні регуляторні системи клітини. У зв'язку з цим рівень експресії того чи іншого гену може бути визначальним у формуванні чутливості клітини пухлини до пошкоджуючого агента.

Феномен резистентності до хіміопрепаратів є мультифакторним і включає:

- 1) зміни транспорту препарату через плазматичну мембрану, що зумовлює зменшення накопичення його у клітині;
- 2) підвищену активність детоксикаційних систем глутатіону та металотіонеїну;
- 3) посилену репарацію ДНК;
- 4) зміни рівня експресії онкогенів та генних супресорів та ін.

Першим етапом на шляху реалізації цитотоксичного ефекту протипухлинних препаратів є їх взаємодія з плазматичною мембраною клітини пухлини. Зміни будови мембрани, а також прямого та оберненого транспорту через неї є одними з складових стійкості до лікарських засобів. Показано, що в резистентних до дії цитостатиків клітинах пухлини змінюється склад ліпідної та білкової компонент. Так, часто на поверхні стійких до дії хіміопрепаратів клітин пухлини спостерігають гіперекспресію АТФ-залежних транспортних білків, які беруть участь у виведенні цитостатиків з клітини, а саме: 1) трансмембранного Р-глікопротеїду (P-gp) – продукту гену MDR1 [26]; 2) протеїну з молекулярною масою 190 кД, асоційованого з стійкістю до лікарських засобів (продукт гену MRP) [48]; 3) білка з молекулярною масою 11 кД, асоційованого з стійкістю до багатьох препаратів пухлин легень (LRP) [46]. Феномен стійкості до багатьох лікарських засобів тісно пов'язаний з підвищеним рівнем експресії цих генів в клітинах пухлини, що може бути зумовлене як численним поліморфізмом в них, так і структурними змінами в послідовностях нуклеотидів, розташованих поблизу. Щодо продуктів перших двох генів — P-gp та протеїну з молекулярною масою 190 кД, показана не лише їх наявність в пухлинах ГМ [47], а й залежність резистентності цих пухлин до хіміопрепаратів та клінічного результату від рівня експресії цих генів: рівень експресії MDR1 підвищується при збільшенні злоякісності астроцитом [56], що супроводжується більш тяжким клінічним перебігом; рівень експресії MRP підвищується в нейробластомах і корелює з гіршим прогнозом щодо результатів захворювання [26].

Іншими, не менш важливими, механізмами формування резистентності, взяття до уваги яких під час проведення комплексної терапії дозволить поліпшити результати лікування, а саме — підвищити якість життя та показники виживання хворих з злоякісними пухлинами ГМ, є певні ферментні системи захисту організму, суть яких полягає в утилізації токсичних речовин шляхом їх перетворення у водорозчинну форму, що допомагає їх виведенню. Ці ферментні системи чітко розподілені на дві фази. Перша фаза — окиснювальна реакція, внаслідок якої молекула фактично перетворюється на вільний радикал і в такому вигляді стає ще більш токсичною. Основну роль у цьому відіграють цитохроми P450 (CYP) – надродина мікосомальних ферментів з монооксидазною активністю. Ця реакція дозволяє ферментам другої фази, а саме, ферментам системи глутатіон-S-трансферази (GST), зв'язати молекулу, яка у такій формі легко виводиться з клітини

транспортними білками. GST каталізують процес зв'язування глутатіону з хіміопрепаратом. Внаслідок цього утворюються кон'югати, менш токсичні і легше виводяться з організму [17].

З численних представників надродини CYP — ензимів, що експресуються в тканинах людини, тільки ферменти родин 1–3 відіграють визначальну роль у канцерогенезі. Під час дослідження клітинної лінії Hs683 гліоми людини ідентифіковані п'ять різних ізоформ цитохрому P450: 1A1, 1A2, 2E1, 2A та 2B6, подальше вивчення яких є важливим для більш чіткого розуміння як етіології пухлин ГМ, так і ефективності застосування хіміотерапії [54].

Глутатіон S-трансферази — велика група ферментів детоксикації. Цитозольні ізоформи ферменту представлені класами альфа (alpha), мію (mu), пі (pi), тета (theta), сигма (sigma), каппа (kappa) та зета (zeta), що кодуються окремими родинними генами; мікосомальні глутатіон S-трансферази, так звані GSTmic, представлені двома класами. Генетичні відмінності експресії та активності ферментів GST пов'язані з наявністю поліморфних алелей, які кодують ці ферменти. Доведено існування поліморфізмів GST: це повні або часткові делеції та/або поліморфізм поодиноких нуклеотидів в алелях, що кодують GSTM1, GSTM3, GSTT1, GSTP1, GSTZ1, які асоціюються зі зниженням активності ферментів.

Ген глутатіон S-трансфераз класу мію (GSTM1) проявляє поліморфізм шляхом існування трьох алельних форм: GSTM1*0 з частковою або повною делецією гену, GSTM1*A та GSTM1*B, які різняться однією амінокислотою. Каталітично активні ензими кодуються GSTM1*A або GSTM1*B, відсутність активності ферментів пов'язана з нульовим геном [40].

Генетичний поліморфізм GSTM3 пов'язаний з делецією фрагменту довжиною три пари основ та наявністю мотиву впізнавання для фактору транскрипції YY1 в GSTM3*B.

Генетичний поліморфізм глутатіон-S-трансфераз класу тета (GSTT1) — наслідок делеції гену. Тому у людей виявляють два різні генотипи: GSTT1 — позитивний з активною формою ферменту та GSTT1*0 — нульовий, без експресії.

Генетичний поліморфізм глутатіон-S-трансфераз класу пі (GSTP1) — наслідок заміни одного нуклеотиду у положенні 105, що спричиняє заміну амінокислоти ізолеїцину (GSTP1*A) на валін (GSTP1*B*), а також заміни амінокислоти аланін на амінокислоту валін в кодоні 114. Перша точкова мутація дуже знижує активність ферменту, оскільки локалізується на його гідрофобному субстратзв'язувальному сайті [13].

Два поліморфних сайти для GSTZ1 пов'язані з заміною нуклеотидів, внаслідок чого відзначають три генотипи цього ферменту з різною детоксикаційною активністю рекомбінантних GSTZ-протеїнів.

Проте, тільки деякі випадки генетичного поліморфізму ізоензимів пов'язані з канцерогенезом [40]. Так, за даними молекулярних епідеміологічних досліджень було встановлено, що індивідууми з генними делеціями GSTM1*0, GSTT1*0 та мутаціями GSTP1*B (Phe¹⁰⁵ Val), GSTM3*A найбільш чутливі до генотоксичних хімічних речовин. Хоча сьогодні немає чітких уявлень про кореляції між утворенням пухлин та успадкованим GST-генотипом, частота втрачених або мутантних алелей в етнічно різних популяціях свідчить, що у носіїв цих дефектних генів підвищений ризик виникнення пухлин легень [35], печінки [28], органів травної системи [24], ГМ [50]. Встановлено важливу комбінацію — наявність поліморфних генів GSTM1 та GSTT1, так званий “дубль-нуль генотип” в групі пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією та мієлодиспластичним синдромом [32]. Показано статистичну відповідність між нехарактерними генотипами GSTM1, GSTT1 та ризиком виникнення гліоми [52]. При співставленні спостережень з низькозловиякісними (I–II ступінь анаплазії) та високозловиякісними (III–IV ступінь анаплазії) гліомами виявлено вірогідну тенденцію до переважання GSTM1*0 генотипів при високо зловиякісній гліомі [3]. Збільшення рівня експресії GSTM1 та GSTM3 відзначене при високозловиякісній астроцитомі людини [33].

Рівень експресії та склад глутатіон S-трансфераз в різних тканинах визначають, з одного боку, чутливість до хімічного канцерогенезу, з іншого — відповідь на хіміотерапію. Гіперекспресію ізоензимів GST при онкологічних захворюваннях пов'язують з неефективною хіміотерапією та низькими показниками виживання. Так, під час дослідження гліоми людини встановлено чітку кореляцію між підвищенням рівня експресії GST-pi та збільшенням агресивності пухлини і зниженням показників виживання пацієнтів [14], а також загальної активності глутатіонтрансфераз з тяжкістю клінічного перебігу захворювання [56].

У зв'язку з цим, застосування інгібіторів GST (етакринова кислота, тетрациклін, хінін, хінідин та інші), за даними деяких авторів [35], сприяло підвищенню ефективності хіміотерапії, завдяки збільшенню зв'язку клітини пухлини з хіміопрепаратом. Крім того, здатність цитохромів здійснювати реакцію, внаслідок якої молекула стає ще більш токсичною, використовують для розробки методик генетичної терапії гліом. Трансдукція цитохромів 2B6 та 2C18 за допо-

могою рекомбінантного ретровірусу у клітинах гліосаркоми зумовлювала підвищення цитотоксичності препарату саме у клітинах пухлини.

Ще одним механізмом формування резистентності до хіміопрепаратів є посилена репарація ДНК-аддуктів [53]. Більшість препаратів проявляють свій цитотоксичний ефект шляхом утворення внутрішньоланцюгових зшивок ДНК. Ці зшивки спричиняють загибель клітин, якщо вони своєчасно не підлягають репарації та елімінації. Стійкість до цитостатиків корелює з експресією в клітинах пухлини ензиму репарації ДНК-Об-алкілгуанін-ДНК-алкілтрансферази, відомої також як Об-метилгуанін-ДНК метилтрансфераза (MGMT), яка видаляє алкільні аддукти з Об-позиції гуаніну до того, як відбувається формування зшивки, тим самим перешкоджаючи цитотоксичному ефекту препарату [45]. Серед пухлин ГМ високий рівень експресії MGMT виявлений в нейробластомі, невриномі, епендимомі, гліобластомі, злоякісній астроцитомі, на відміну від олігодендрогліоми [43].

Цитотоксична дія більшості протипухлинних препаратів реалізується шляхом індукції апоптозу незалежно від конкретного механізму дії кожного з них. Провідну роль у цьому процесі відіграє функціональна активність білкових продуктів генів p53 та bcl-2. Про роль кожного з них у формуванні генотипу злоякісної пухлини зазначено вище. Питання про зв'язок стійкості до лікарських засобів з станом p53 в клітинах пухлини розглядають з двох взаємно протилежних точок зору: 1) експресія p53 дикого типу знижує чутливість клітин до дії цитостатиків шляхом зупинки клітинного циклу для репарації ДНК; 2) мутантний білок проявляє властивості продукту онкогену, оскільки не здатний зупинити поділ клітини з пошкодженою ДНК в G1- фазі клітинного циклу і, таким чином, клітини без дикого типу p53 резистентні до індукції апоптозу під дією різноманітних стимулів, зокрема, хіміотерапії. Щодо білків родини Bcl, які відіграють важливу роль у регуляції апоптозу, показано, що гіперекспресія Bcl-2 та/або Bcl-xL є маркером стійкості клітин пухлини до хіміотерапії [18]. Проте, часто, для оцінки чутливості клітин пухлини до лікарських засобів необхідно оцінити співвідношення експресії антиапоптичного білка Bcl-2 та проапоптичного білка Вах [44].

Напруженість діяльності детоксикаційних ферментних систем захисту організму може бути різною, це залежить, насамперед, від індивідуальних особливостей організму. У зв'язку з цим виділяють 3 групи пацієнтів з різною швидкістю (висока, середня, низька) детоксикації. Відповідно, тривалість перебування хіміопрепарату в активній формі у плазмі

крові хворих різниться, що необхідно мати на увазі при визначенні дози препарату.

Підсумовуючи аналіз конкретних чинників та механізмів утворення хіміо- та радіорезистентності при злоякісних новоутвореннях ГМ, слід зазначити, що процеси формування резистентності нерозривно пов'язані з феноменом канцерогенезу. Як наслідок цього, успіх хіміо- та радіотерапії злоякісних гліом ГМ залежить від детального вивчення усіх можливих механізмів резистентності організму. Так, загальноприйнятим сьогодні є те, наприклад, що за наявності рецидиву пухлини недоцільно застосовувати ті самі хіміопрепарати, які використовували під час попередньої терапії, оскільки їх ефективність значно знижується наслідок формування вторинної хіміорезистентності [8].

Таким чином, аналіз наукових та експериментально-клінічних даних свідчить про необхідність системного підходу до лікування хворих з злоякісним новоутворенням ГМ, зважаючи на його хіміо- та радіорезистентність, а також індивідуальні особливості організму.

Список літератури

1. Бурнин К.С., Улитин А.Ю., Чеснокова Е.А., Шевченко Е.Н. Результаты лечения больных с первичными глиомами головного мозга // III съезд нейрохирургов России: Тез. докл. — СПб, 2002. — С.125.
2. Зозуля Ю.А., Гридина Н.Я. Молекулярная генетика глиом и перспективы молекулярной нейрохимии // Вопр. нейрохирургии. — 1998. — № 2. — С.45–51.
3. Кондратьева Т.В., Имянитов Е.Н., Того А.В., и др. Полиморфизм генов L-MYC и GST M1 у больных глиомами головного мозга // Вопр. онкологии. — 1999. — Т.45, № 5. — С.523–527.
4. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. — 2000. — Т.65, № 1. — С. 5–33.
5. Мартынов Б.В., Парфенов В.Е., Говенько Ф.С. Стереотаксическая локальная криотомия в комбинированном лечении глиальных новообразований головного мозга // III съезд нейрохирургов России: Тез. докл. — СПб, 2002. — С.125.
6. Новак О.С., Лісник І.О., Чехун В.Ф. Ангіогенез у розвитку злоякісних пухлин: теоретичні і практичні аспекти // Онкологія. — 2002. — Т.4, № 4. С.244–251.
7. Олюшин В.Е., Улитин А.Ю., Гумеев Д.А. и др. Эпидемиология глиальных опухолей в Санкт-Петербурге // III съезд нейрохирургов России: Тез. докл. — СПб, 2002. — С.78.
8. Радулеску Г.Г. Возможности химиотерапии в лечении злокачественных глиом // III съезд нейрохирургов России: Тез. докл. — СПб, 2002. — С.4–6.
9. Ровенский Ю.А. Клеточные и молекулярные механизмы опухолевой инвазии // Биохимия. — 1998. — Т.63, №9. — С.1204–1221.

10. Фиалко Н.В., Бенуион Д.Л. и др. Применение нетрадиционных режимов фракционирования в радиотерапии глиобластом головного мозга // III съезд нейрохирургов России: Тез. докл. — СПб, 2002. — С.161.
11. Agapova L.S., Ilyinskaya G.V., Turovets N.A. et al. Chromosome changes caused by alterations of p53 expression // *Mutat. Res.* — 1996. — V.354. — P.129—138.
12. Agarwal M.L., Taylor W.R., Chernov M.V., et al. The p53 Network // *J.Biol.Chem.* — 1998. — V.273. — P.1—4.
13. Ali-Osman F., Akande O., Antoun G. et al. Molecular cloning, characterisation, and expression in *Escherichia coli* of full-length cDNA's of three human glutathione S-transferase Pi gene variants // *J. Biol. Chem.* — 1997. — V.272. — P.10004—10012.
14. Ali-Osman F., Brunner J. M., Kutluk T. M., Hess K. Prognostic significance of glutathione S-transferase expression and subcellular localization in human gliomas // *Clin. Cancer Res.* — 1997. — V.3. — P.2253—2261.
15. Alnemri E.S. Mammalian cell death proteases: a family of highly conserved aspartate specific cysteine proteases // *J. Cell. Biochem.* — 1997. — V.64. — P.33—42.
16. Babic A.M., Kireeva M.L., Kolesnikova T.V., Lau L.F. CYR61, a product of a growth factor-inducible immediate early gene, promotes angiogenesis and tumor growth // *Proc. Natl. Cancer Acad. SCI USA.* — 1998. — V.95. — P.6355—6360.
17. Bao Thing Zhu. A novel hypothesis for the mechanism of action of P-glycoprotein as a multidrug transporter // *Mol. Carcinog.* — 1999. — V.25, N1. — P.1—13.
18. Beale P.J., Rogers P., Boxall F. et al. BCL-2 family protein expression and platinum drug resistance in ovarian carcinoma // *Brit. J. Cancer.* — 2000. — V.82. — P.436—440.
19. Bishop J.M. Molecular themes in oncogenesis // *Cell.* — 1991. — V.64. — P.235—248.
20. Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M. et al. Extension of life-span by introduction of Telomerase into normal human cells // *Science.* — 1998. — V.279. — P.349—352.
21. Bown N. Neuroblastoma tumour genetics: clinical and biological aspects // *J. Clin. Pathol.* — 2001. — V.5. — P.897—910.
22. Burger P. C., Vogel F. C., Green S. B., Strike T. A. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications // *Cancer.* — 1985. — V.56, N5. — P.1106—1111.
23. Cahill D. P., Lengauer C., Yu J. et al. Mutations of mitotic checkpoint genes in human cancers // *Nature.* — 1998. — V.392. — P.300—303.
24. Coles B.F., Anderson K.E., Doerge D.R. et al. Quantitative analysis of interindividual variation of glutathione S-transferase expression in human pancreas and the ambiguity of correlating genotype with phenotype // *Cancer Res.* — 2000. — V.60. — P. 573—579.
25. Counter C.M., Avilion A.A., Le Feuvre C.E. et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity // *The EMBO J.* — 1992. — V.11. — P.1921—1929.
26. Duhem C., Ries F., Dicato M. What does multidrug resistance (MDR) expression mean in the clinic? // *Oncologist.* — 1996. — V.1, N3. — P.151—158.
27. Fang F., Orend G., Watanabe N. et al. Dependence of cyclin E-CDK2 kinase activity on cell anchorage // *Science.* — 1996. — V.271. — P.499—502.
28. Farber E. Cellular biochemistry of the stepwise development of cancer with chemicals: G. H. A. Clowes memorial lecture // *Cancer Res.* — 1984. — V.44. — P.5463—5474.
29. Fukasawa K., Choi T., Kuriyama R. et al. Abnormal Centrosome Amplification in the Absence of p53 // *Science.* — 1996. — V.271. — P.1744—1747.
30. Fukasawa K., Wiener F., Vande Woude G. F., Mai S. Genomic instability and apoptosis are frequent in p53 deficient young mice // *Oncogene.* — V.15. — P.1295—3102.
31. Graeber T.G., Osmanian C., Jacks T. et al. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours // *Nature.* — 1996. — V.4. — P.88—91.
32. Green D.R. Apoptosis. Death deceiver // *Nature.* — 1998. — V.17. — P.629—630.
33. Hand P.A., Inskip A. et al. Allelism at the glutathione S-transferase GST M3 locus - interactions with GST M1 and GST T1 as risk factors for astrocytoma // *Carcinogenesis.* — 1996. — V.17, N9. — P.1919—1922.
34. Hastie N.D., Dempster M., Dunlop M.G. et al. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing // *Nature.* — 1990. — V.346. — P.866—868.
35. Ishii N., Maier D., Merlo A. et al. Frequent coalterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN tumor suppressor genes in human glioma cell lines // *Brain Pathol.* — 1999. — V.9, N3. — P.469—479.
36. Israels E.D., Israels L.G. The cell cycle // *Oncologist.* — 2000. — V.5, N6. — P.510—513.
37. Kawada M., Yamagoe S., Murakami Y. et al. Induction of p27Kip1 degradation and anchorage independence by Ras through the MAP kinase signaling pathway // *Oncogene.* — 1997. — V.15, N6. — P.629—637.
38. Kopnin B.P. Targets of oncogenes and tumor suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis // *Biochemistry (Mosc).* — 2000. — V.65, N1. — P. 2—27.
39. Kroemer G., Zamzami N., Susin S.A. Mitochondrial control of apoptosis // *Immunol. Today.* — 1997. — V.18. — P.44—51.
40. Lemos M.C., Cabrita F.J., Silva H.A. et al. Genetic polymorphism of CYP2D6, GSTM1 and NAT2 and susceptibility to hematological neoplasias // *Carcinogenesis.* — 1999. — V.20. — P.1225—1229.
41. Maxwell P.H., Dachs G.U., Gleagle J.M. et al. Hypoxia-inducible Factor-1 modulates gene expression in solid tumors and influences both angiogenesis and tumor growth // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — V.94. — P.8104—8109.
42. Mitnacht S. Control of pRB phosphorylation // *Curr. Opin. Genet. Dev.* — 1998. — V.8. — P.21—27.
43. Nagane M., Asai A., Shibui S. et al. Expression pattern of chemoresistance-related genes in human malignant brain tumors: a working knowledge for proper selection of anticancer drugs // *Jap. J. Clin. Oncol.* — 1999. — V.29, N11. — P.527—534.

44. Nuessler V., Stotzer O., Gullis E. et al. Bcl-2, bax and bcl-xL expression in human sensitive and resistant leukemia cell lines // *Leukemia*. — 1999. — V.13. — P.1864–1872.
45. Pegg A.E. Mammalian O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase: regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents // *Cancer Res*. — 1990. — V.50. — P.6119–6129.
46. Pohl G., Filipits M., Suhomel R.W. et al. Expression of the lung resistance protein (LRP) in primary breast cancer // *Anticancer Res*. — 1999. — V.19. — P.5051–5053.
47. Regina A., Demeul M., Laplante A., et al. Multidrug resistance in brain tumors: roles of the blood-brain barrier // *Cancer Metastasis Rev*. — 2001. — V.20, N1–2. — P.13–25.
48. Seelig A., Blatter X.L., Wohnsland F. Substrate recognition by P-glycoprotein and the multidrug resistance-associated protein MRP1, a comparison // *Int. J. Clin. Pharmacol*. — 2000. — V.38. — P.11–21.
49. St. Croix B., Sheehan C., Rak J.W. et al. E-Cadherin-dependent growth suppression is mediated by the cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 // *J. Cell. Biol*. — 1998. — V.142. — P.557–571.
50. Strange R.C., Lear J.T., Fryer A.A. Polymorphism in glutathione S-transferase loci as a risk factor for common cancers // *Arch. Toxicol. Suppl*. — 1998. — V.20. — P.419–428.
51. Sugihara T., Kaul S.C., Mitsui Y., Wadhwa R. Enhanced expression of multiple forms of VEGF is associated with spontaneous immortalization of murine fibroblasts // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1994. — V.1224. — P.365–370.
52. Trizna Z., De Andrade M. et al. Genetic polymorphism in glutathione S-transferase mu and theta, N-acetyltransferase, and CYP1A1 and risk of gliomas // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. — 1998. — V.7, N6. — P.553–555.
53. Vaisman A., Vachenko M., Said I., Chaney S.G. Cell cycle changes associated with formation of Pt-DNA adducts in human ovarian carcinoma cells with different cisplatin sensitivity // *Cytometry*. — 1997. — V.27. — P.54–64.
54. Vasquez H.G., Strobel H. Identification of cytochrome P450s in human glioma cell line // *Int. J. Oncol*. — 1998. — V.12, N6. — P.1291–1294.
55. Vaziri C., Stice L., Faller D.V. Butyrate-induced G1 arrest results from p21 independent disruption of retinoblastoma protein-mediated signals // *Cell Growth Differ*. — 1998. — V.9. — P.465–474.
56. Von Bossanyi P., Diete S., Dietzmann K. et al. Immunohistochemical expression and glutathione S-transferases in cerebral gliomas and response to chemotherapy // *Acta Neuropathol. (Berl)*. — 1997. — V.94, N6. — P.605–611.

Основные фенотипические проявления и принципы формирования генотипа злокачественных опухолей головного мозга
 Розуменко В.Д., Главатский О.Я., Васильева И.Г., Чопик Н.Г., Лысенко С.М.

Проблема лечения злокачественных глиом головного мозга — одна из сложнейших в современной нейроонкологии. Это обусловлено, с одной стороны, ограниченными возможностями хирургического удаления глиом, с другой — формированием резистентности клеток опухоли к лучевой терапии и химиотерапии.

Авторами высказано предположение, что формирование первичной и приобретение вторичной резистентности клетками опухоли закладывается еще на ранних этапах канцерогенеза, т.е. фенотипические проявления резистентности клеток опухоли могут быть обусловлены особенностями их генотипа. В связи с этим детально обсуждаются концептуальные положения канцерогенеза — накопление мутаций и других генетических изменений, которые обуславливают нарушения регуляции клеточного цикла, апоптоза, дифференцировки, морфогенетических реакций клетки. Формирование важнейших свойств неопластической клетки рассматривается как результат изменения функции протоонкогенов и опухолевых супрессоров. Приводятся известные сегодня генетические нарушения новообразований головного мозга, в частности, глиом, а также их связь с формированием резистентности клеток опухоли к химиопрепаратам.

На основе приведенных данных литературы и экспериментально-клинических исследований авторы делают вывод о том, что успех химио- и радиотерапии злокачественных глиом головного мозга зависит от детального учета всех возможных механизмов резистентности клеток опухоли.

Common phenotypic properties and principles of genotype formation of malignant brain tumors
 Rozumenko V.D., Glavatskiy A.Ya., Vasilyeva I.G., Chopick N.G., Lysenko S.M.

The treatment of malignant brain tumors is most difficult problem of neurooncology. This is caused by limited possibility of surgical resection and by the formation of drug resistance in tumor cells.

The formation of primary resistance and the acquisition of secondary resistance in tumor cells are suggested to occur on the early stage of cancerogenesis, thus the genotypic features may cause phenotypic characteristics of tumor cell resistance. In connection with these findings the authors consider in detail conceptual proposition of cancerogenesis — the accumulation of mutations and other genetic alterations, which led to abnormal cell cycle regulation, apoptosis, differentiation, morphogenetic cell reactions. The formation of the most important properties of neoplastic cell is considered as a result of changing function of protooncogenes and tumor suppressors. The relationship of known genetic alterations of brain neoplasm, in particular, gliomas, and the formation of resistance in tumor cells are discussed.

On the base of the literature, and experimental and clinical data the authors summarize that effectiveness of chemo- and radiotherapy for malignant brain gliomas treatment depends on detail accounting of all mechanisms of tumor cell resistance.