

РОЛЬ РЕПАРАТИВНОГО ЭНЗИМА ОБ-МЕТИЛГУАНИН-ДНК МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ В РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ К АЛКИЛИРУЮЩИМ ХИМИОПРЕПАРАТАМ

*Шапошник Л. А. *, Главацкий А. Я. **, Маркова О. В. **, Шуба И. Н. ***

** Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, отдел генетики человека*

***ДУ “Институт нейрохирургии им. А. П. Ромоданова” НАМН Украины,
отделение внутримозговых опухолей*

Под действием алкилирующих химиопрепаратов алкильные радикалы присоединяются к Об-позиции гуанина ДНК, что ведет к апоптозу. Репаративный фермент Об-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза (MGMT) удаляет такие повреждения и защищает клетки от действия алкилирующих веществ.

Целью данной работы было изучение роли экспрессии репаративного фермента MGMT в механизмах химиорезистентности злокачественных глиом для прогнозирования исхода и индивидуализации химиотерапии.

Материалом послужили образцы 40 опухолей глиального происхождения II-IV степени злокачественности. Наличие MGMT в образцах определяли методом Вестерн блот анализа и иммуногистохимически. Чувствительность глиом к фотемустину определяли методом краткосрочного культивирования *in vitro* с последующей окраской трепановым синим, а динамику цитотоксического эффекта – микротитрационным методом.

По результатам иммуногистохимического исследования большинство опухолей оказались MGMT-позитивными и характеризовались значительной неоднородностью распределения ядер с реакцией. Методом Вестерн блот анализа в 29 (72,5 %) образцах злокачественных глиом обнаружен MGMT. Большинство (29) злокачественных опухолей оказались резистентными к фотемустину в условиях *in vitro* независимо от наличия в их клетках MGMT, хотя у пациентов с MGMT-негативными опухолями выявлен более длительный безрецидивный период ($f=96$; $P<0,5$). MGMT-негативные опухоли оказались менее жизнеспособными в культуре вне зависимости от наличия химиопрепарата ($f=22,9$; $P<0,001$). Они были чувствительны к низким его дозам, а увеличение доз фотемустина в пределах терапевтических не отражалось на количестве живых клеток ($t=1,8$; $P=0,09$). В то же время, чувствительность MGMT-позитивных опухолевых клеток медленно и плавно повышалась с увеличением дозы фотемустина ($t=2,34$; $P<0,05$). Таким образом, при отсутствии фермента MGMT в клетках глиальных опухолей они лучше реагируют на химиотерапию алкилирующими препаратами – дают более длительный безрецидивный период ($17,9\pm 4,3$ мес. против $13,0\pm 3,4$ мес.) и чувствительны к минимальным терапевтическим дозам химиопрепаратов.