

## **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.