

УДК 616-006:576.3/4:616.831-006.484.04

Лисяний Н.И., Лисяний А.Н.

Стволовые клетки злокачественных глиом**и их взаимодействие с клеточным окружением ткани мозга**

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, г. Киев

В последние годы в онкологии все большее внимание уделяют изучению опухолевых стволовых клеток (ОСК), которые изменили многие представления об онкогенезе и с которыми связывают большие надежды в решении таких сложных проблем, как рецидивирование, метастазирование опухолей, их устойчивость к химиотерапии и лучевой терапии.

Большое внимание уделяют изучению ОСК и в нейроонкологии, особенно их роли в рецидивировании, устойчивости к различным методам лучевой терапии и химиотерапии, что связывают, с одной стороны, с неудовлетворительными результатами комбинированных методов лечения глиом, включая даже стереотаксическую радиохирургию, с другой, с успехами в изучении ОСК, разработкой новых методов их определения, выделения, культивирования и возможности экспериментального воспроизведения глиом человека у животных.

Новые данные об ОСК, полученные в эксперименте и клинике, заставляют трансформировать наши представления о патогенезе злокачественных глиом, причинах недостаточной эффективности различных видов лечения, открывают новые возможности воздействия на глиомы [1–5].

Помимо описанных ранее свойств ОСК глиом [1], в частности, высокой миграционной способности, химио- и радиорезистентности, способности индуцировать рост глиом в эксперименте, дополнительно установлено, что ОСК активно взаимодействуют с микроокружением, с интактными нервными клетками паренхимы мозга и используют их в онкогенезе. Так, в эксперименте [2] изучены свойства ОСК глиобластом человека, которые трансплантировали в мозг генетически модифицированных бестимусных мышей с ослабленной иммунной системой (“nude” мышей), у них отсутствуют иммунные реакции отторжения алло- и ксенотрансплантатов. При стереотаксическом введении 1×10^4 ОСК глиомы человека, экспрессирующих CD-133 молекулу, в хвостовое ядро мозга мыши на глубину 3,4 мм уже через 5–6 сут эти клетки выявляли в различных отделах мозга, включая субвентрикулярную зону, арахноидальное пространство и мягкую оболочку головного мозга. На 10–19-е сутки опухолевые клетки выявляли во всей ткани мозга, даже в противоположном полушарии, что свидетельствовало о высокой миграционной способности CD-133⁺ ОСК человека даже в ксеногенной системе (в мозге мыши).

Вторым важным фактором явилось то, что, где бы ни локализовались ОСК после миграции, они размножались и вызывали рост опухолей, гистологический тип которых зависел от локализации ОСК. Так, если опухоль возникала в месте введения в хвостовом ядре или в прилежащей паренхиме мозга, она напоминала по структуре мультиформную глиобластому человека; при локализации в субependимарном слое она выглядела как эпендимоастроцитомы; опухоль,

расположенная в хориоидном сплетении, гистологически была похожа на карциному хориоидного сплетения. Такой полиморфизм опухолей, индуцированных ОСК глиобластомы человека, назван «дифференциальной мимикрией» ОСК [2], обусловленной, с одной стороны, плюрипотентными свойствами ОСК, с другой — их микроокружением, что определяет гистологическое строение возникающей опухоли — от глиобластомы до эпендимомы и карциномы. Каким образом микроокружение влияет на мигрирующую ОСК, какие физиологические сигналы поступают от эпендимарных клеток или клеток хориоидного сплетения, трансформирующие глиобластому в эпендиму или карциному, и можно ли посредством этих сигналов влиять на степень злокачественности глиобластомы, сегодня неизвестно. Установлен феномен, что ОСК глиобластомы человека способны к «дифференциальной мимикрии» в головном мозге в зависимости от локализации этих клеток. Влияет ли локализация в мозге ОСК на их миграционный потенциал, способность индуцировать новые очаги роста опухоли, предстоит выяснить. Важно, что микроокружение ОСК играет определенную роль в направленной онкодифференцировке ОСК в процессе индукции ими опухоли.

При исследовании с применением метода конфокальной микроскопии гистологического строения отдельных опухолевых очагов в мозге, сформировавшихся после введения ОСК глиобластомы, установлено, что по периферии опухолевого узла локализованы необычные гибридные клетки, содержавшие как антигены человека (HLA), так и антигены мыши [2]. По мнению авторов, это свидетельствует о слиянии ОСК человека с ксеногенными клетками мозга мыши, так называемой «клеточной инфузии». Особенно много таких клеток в инвазивной пограничной зоне опухолевого очага, клетки содержали до 4 ядрышек и более, что указывало на формирование нового гибридного типа клеток, вероятно, обладающих более злокачественными свойствами и большей инвазивной и миграционной способностью. Способность к слиянию опухолевых клеток с интактными хорошо известна в общей онкологии, ее наблюдают при различных типах рака [6–9].

Слияние опухолевых клеток с непораженными считают следствием «анеуподии», которая сопровождается изменением количества хромосом в клетке, это способствует передаче опухолевых свойств от опухолевых клеток интактным, и, таким образом, вовлечению в опухолевый процесс неизмененных клеток [10]. Установление феномена «слияния» ОСК глиом человека с непораженными клетками мозга мыши в определенной степени объясняет высокую скорость роста опухолевых узлов вследствие вовлечения в процесс малигнизации и пролиферации непораженных клеток хозяина. Кроме того, это косвенно объясняет влияние локализации ОСК на

тип опухоли, причину образования в одном случае — эпендимомы, в другом — карциномы из типичных глиобластомных клеток, поскольку после слияния ОСК с непораженными клетками химерные гибридные новые клетки сохраняют частично свои гистологические свойства, поэтому образуются различные типы опухолей. Но это пока предположение, которое требует экспериментального подтверждения. Существование феномена слияния ОСК с интактными клетками мозга указывает, что ОСК глиом не изолированы, не запрограммированы на автономное независимое существование и самоподдержание как клетки, дающие рост только глиобластомам, что они способны использовать в своих целях микроокружение, непораженные клетки мозга. Какие клетки головного мозга (глиальные, соединительнотканнные или эндотелиальные) используют ОСК для слияния, и контролируется ли этот процесс другими системами организма, неизвестно. Способность ОСК к слиянию с интактными клетками считают признаком их высокой злокачественности, а возникающие гибридные клетки должны быть еще более злокачественными, в частности, обладать большей способностью к инфильтративному росту [2].

Наряду с отмеченными новыми свойствами, в частности, «дифференциальной мимикрией» и «инфузией» (слиянием) с интактными клетками мозга, ОСК глиобластом способны индуцировать рост сосудов как внутри опухолевого очага, так и по его периферии при инфильтративном росте. ОСК создают новую сосудистую сеть с малым количеством эндотелиальных клеток микрососудов мозга мыши. Установлена зависимость расположения ОСК в малых и больших микрососудах опухолей. Так, малые сосуды образованы из одного слоя ОСК со значительным содержанием в них эритроцитов, тогда как сосуды большего диаметра плотно окружены несколькими слоями ОСК. Иногда в этих сосудах обнаруживали клетки, содержавшие антигены человека и мыши, то есть это гибридные клетки, образованные после «слияния». Внутренняя мембрана этих сосудов неплотная, проницаема для эритроцитов и даже для искусственно введенных микрочастиц, которые при гистологическом исследовании выявлялись как внутри сосуда, так и вне сосудистой мембраны в окружении ОСК. Таким образом, ОСК свойственна также «ангиогенная мимикрия», то есть способность самостоятельно создавать сосуды для энергообеспечения с использованием гибридных клеток, также они стимулируют ангиогенез эндотелиальных клеток интактной ткани мозга, что делает опухолевый очаг независимым от ангиогенных факторов организма и особенностей кровообращения в мозге.

Приведенные данные свидетельствуют, что ОСК, наряду с высокой миграционной способностью и химиорадиорезистентностью, обладают способностью к «дифференциальной мимикрии», слиянию с клетками хозяина, ангиогенной трансформации, что существенно расширяет наши представления о биологии ОСК и объясняет причины быстрого рецидивирования и короткой послеоперационной ремиссии у больных с глиобластомами. Возможность слияния ОСК с непораженными клетками мозга, ангиогенный потенциал ОСК в новых очагах опухолевого роста логично вкладываются в целом в представление об

особом статусе ОСК и их принципиальных отличиях от других опухолевых клеток, присутствующих в опухоли.

В то же время, факт «дифференциальной мимикрии», то есть способности трансформироваться в другие типы опухоли — карциному или эпендимому при миграции ОСК в субэпендимарную зону мозга или в хориоидное сплетение, нуждается в клинико-лабораторном подтверждении. Сегодня сложно представить, что такие разные опухоли, как карцинома и эпендимомы, могут иметь общего предшественника в виде ОСК глиобластом. Кроме того, неизвестно, содержатся ли в этих опухолях CD-133⁺ клетки и способны ли они при их выделении, например, из карциномы и введении в хвостовое ядро головного мозга животных вновь трансформироваться в глиобластома. Подобных нерешенных вопросов много, но все же такой феномен, как «дифференциальная мимикрия» CD-133⁺ ОСК человека, установлен в эксперименте, и это необходимо учитывать при исследовании ОСК.

Суммируя представленные данные о свойствах ОСК, отметим их высокую миграционную способность, химио- и радиорезистентность, способность индуцировать рост глиобластом в эксперименте, дифференциальную мимикрию, способность к «инфузии» с клетками хозяина и индукции роста сосудов. Безусловно, каждое из этих свойств является сегодня объектом углубленного изучения как в целях раскрытия его механизмов, так и возможности направленного воздействия на него, а, следовательно, на рост глиом. Установлено, что ОСК глиом обладают не только отмеченными биологическими свойствами, они способны также регулировать иммунные реакции организма. Так, при изучении нейросфер, выделенных из 8 глиобластом и атипических астроцитов, установлена гиперэкспрессия иммуносупрессивных генов интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста-бета-2. Посредством этих иммуносупрессивных цитокинов ОСК угнетают противоопухолевые иммунные реакции, а также цитотоксические и другие иммунные реакции, направленные на ОСК [3]. Способность тормозить иммунные реакции характерна не только для ОСК, но и для многих других нормальных стволовых клеток, например, мезенхимальных [11]. Иммуносупрессивный потенциал стволовых как нормальных, так и опухолевых клеток реализуется не только за счет продукции супрессорных цитокинов, но и путем экспрессии на этих клетках ингибиторных рецепторов и молекул, способных угнетать цитотоксическую активность естественных киллеров и подавлять специфический иммунный ответ.

Полученные в эксперименте данные подтверждаются результатами клинических исследований. Так, при изучении экспрессии CD-133⁺ клеток и нестин-белка в 65 глиомах разной степени анаплазии с использованием иммуногистохимических методов установлено, что эти два маркера стволовых клеток экспрессируются не только на опухолевых клетках, но и на клетках капилляров опухолей. Экспрессию эндотелием капилляров CD-133 и нестин маркеров выявляли во всех исследованных опухолях, причем, в более злокачественных количествах таких клеток было больше, чем в менее злокачественных [12]. Количество эндотелиальных клеток, экспрессиру-

ющих эти маркеры, коррелировало с количеством опухолевых клеток, содержащих их, чем больше таких клеток в опухоли, тем больше эндотелиальных клеток капилляров содержали эти маркеры. На основании анализа результатов проведенных исследований авторы сделали вывод, что капилляры в глиомах могут образовываться из CD-133⁺ стволовых клеток вследствие их трансдифференцировки, а вокруг микрососудов опухоли располагаются ОСК, и их количество зависит от степени анаплазии, чем выше степень анаплазии, тем больше и плотнее микрососуды опухоли окружены CD-133⁺ клетками [12]. Таким образом, результаты экспериментальных исследований подтверждаются клиническими наблюдениями, хотя четкого и прямого ответа на вопрос, являются ли эти эндотелиальные клетки прямыми производными ОСК или они образованы вследствие «слияния» ОСК с эндотелиальными клетками растущих сосудов, как это показано в эксперименте, нет. Вторым важным фактом, установленным в этих работах, является то, что на определенных этапах роста опухоли сами ОСК способны образовывать сосудоподобные структуры, по которым циркулирует кровь, через которые в ткань поступают эритроциты и питательные вещества, по-видимому, это обусловлено тем, что темпы роста полноценных сосудов отстают от таковых сосудов опухолевого узла, и ОСК вынуждены формировать такие примитивные капилляры. Наличие «предсосудов» или сосудоподобных структур в глиомах имеет важное практическое значение в плане возможного проведения терапии, направленной именно на ОСК, которые образуют примитивные микрососуды, так как у них еще нет характерного для капилляров строения и все, что есть в крови, включая химиопрепараты, антитела к ОСК, цитотоксические лимфоциты, может непосредственно контактировать с ОСК.

В плане направленного действия на ОСК ведутся глубокие исследования, которые иногда дают неожиданные результаты. Так, общепризнанным методом воздействия на CD-133⁺ ОСК является применение специфических к этому белку антител или препаратов на основе антител, однако появились сведения, что молекула промина А (CD-133) содержит, как минимум, две изоформы (АС-133-1, АС-133-2), на которые получены моноклональные антитела, как оказалось, моноклональные антитела к АС-133-2 изоформы CD-133 обладали стимулирующим действием на опухолевые клетки *in vitro*, усиливали пролиферацию клеток опухолей, которые также содержали CD-133⁺ клетки [13]. Таким образом, не исключена возможность стимуляции роста опухоли с помощью антител к CD-133 молекулы стволовых клеток.

В настоящее время различными фирмами разработаны коммерческие препараты антител к CD-133 ОСК, которые проходят различные стадии клинических испытаний. Перспективным считают создание генноинженерных конструкций из моноклональных антител к ОСК. Например, уже получены так называемые интернализирующие одноцепочечные антитела к CD-133-антигену, способные проникать внутрь клетки и блокировать пролиферацию стволовых клеток, что может стать новой стратегией в лечении глиом [5].

Открытым остается вопрос о химио- и радиорезистентности ОСК, особенно CD-133⁺ ОСК, раскрываются механизмы, посредством которых в ОСК происходят репарация ДНК после облучения, угнетение апоптоза, восстановление функции органелл. Так, при инкубации широко применяемого в нейронкологии химиопрепарата эпитозида с клетками глиомной линии 4251 *in vitro* показано, что только популяция CD-133⁺ клеток не подвергалась апоптозу и гибели. При исследовании экспрессии таких онкогенов, как ливин, сурвивин, генов множественной химиорезистентности MRP-3, установлено, что после обработки эпитозидом в CD-133⁺ клетках увеличивается экспрессия антиапоптотического гена ливин-β и гена MRP-1, и чем выше выживаемость клеток после обработки химиопрепаратом, тем выше экспрессия этих генов [14]. Аналогичные результаты отмечены при изучении действия другого химиопрепарата — циклоламина на культуру клеток медуллобластомы. Установлено, что CD-133⁺ клетки погибали, а CD-133⁺ сохраняли активность и были резистентными к действию препарата [15]. В ОСК глиобластомы установлена гиперэкспрессия гена множественной лекарственной резистентности-3 (MRT-3), а в самих клетках содержится большое количество соответствующего белка MRP-3, это, по-видимому, обуславливает устойчивость ОСК глиобластом к действию различных химиопрепаратов [16].

Радиорезистентность CD-133⁺ ОСК связывают с гиперактивацией генов, ответственных за рецептор ДНК после облучения, и наличием мутации в каскаде киназ [3]. Показано увеличение синтеза белка ВМ1-1 в CD-133⁺ клетках, участвующего в блокаде апоптотических сигналов, причем, чем выше уровень этого белка в клетках, тем они более устойчивы к облучению и выше их пролиферативный потенциал, и наоборот, блокада синтеза ВМ1-1 белка или его гена обуславливает высокую чувствительность клеток к облучению и быструю апоптотическую гибель CD-133⁺ клеток.

На основании анализа результатов этих исследований предполагают возможность их клинического использования, в частности, повышения чувствительности к облучению путем блокады синтеза ВМ1-1 белка в опухолевых клетках [3].

Приведенные данные свидетельствуют, что еще не ясны природа и механизмы химиорадиорезистентности ОСК, ведется интенсивное изучение внутриклеточных и внеклеточных механизмов, как устойчивости, так и повышения степени злокачественности ОСК, но уже сегодня выявлены гиперэкспрессированные антигены ОСК, которые могут быть потенциальными мишенями для направленной таргетной терапии.

Наряду с этим, в некоторых исследованиях показано, что не только CD-133⁺ глиальные клетки обладают свойствами стволовых клеток, имеются популяции клеток, не экспрессирующих CD-133 молекулу, и они также обладают свойствами самоподдержания, способны к инфильтративному росту и индукции опухолей у животных [17], проблема радиохимиорезистентности связана не только с ОСК, она значительно шире и пока не решена.

Все это свидетельствует о недостаточной изученности как теоретических вопросов природы ОСК, так

и практического клинического значения их радио- и химиорезистентности, лишь в единичных клинических работах сопоставлено содержание CD-133⁺ клеток в глиомах в зависимости от вида комбинированного лечения.

Японские авторы проанализировали влияние радио- и химиотерапии на содержание CD-133⁺ клеток в опухоли и сопоставили с длительностью ремиссии и продолжительностью жизни больных. Авторы указывают, что, несмотря на теоретически ожидаемый значительный клинический эффект от высокодозового облучения при применении линейного ускорителя, или гамма-ножа, результаты лечения оказались скромными. Проведено большое число исследований, в том числе по программе Международной радиохирургической группы, в которых установлена недостаточная эффективность высокодозового облучения злокачественных глиом, отмечены быстрый продолженный рост и возникновение рецидивов опухоли в течение 1 года [18, 19]. Эти неожиданные неблагоприятные результаты радиохирургии объяснены инфильтративным ростом глиом и невозможностью в связи с этим с помощью стереотаксической радиохирургии полностью уничтожить опухолевый очаг [19]. В то же время, исследователи указывают, что дело не только в инфильтративном росте, но и в высокой химиорезистентности CD-133⁺ ОСК [4]. Проведено комбинированное лечение 51 больного по поводу злокачественных опухолей, вначале у них выполняли первичную операцию, затем — проводили облучение с использованием линейного ускорителя (суммарная доза 50 Гр), дополнительное облучение с применением гамма-ножа (у 25 больных), а также химиотерапию с использованием эпитонола. Несмотря на такую агрессивную терапию, у всех больных в сроки 4–8 мес возник рецидив, что подтверждено данными сцинтиграфии и МРТ. Это потребовало повторного выполнения хирургического вмешательства у большей части выживших больных. Продолжительность жизни больных составила в среднем 67 нед. Иммуногистохимическое исследование ткани опухоли после высокодозового облучения с применением линейного ускорителя или гамма-ножа проводили в сроки от 3 до 12 мес, по мере формирования рецидива опухоли. Установлено наличие множественных очагов некроза с сохранением неизменной опухолевой ткани, в которой содержалось до 20% CD-133⁺ ОСК. Содержание CD-133⁺ ОСК в опухоли после облучения составляло в среднем по группе 15,3%, после первичной операции выявляли до 1% таких клеток, т.е. количество ОСК увеличилось в 15–20 раз. Это позволило высказать другую точку зрения относительно причины низкой эффективности высокодозовой радиохирургии глиом, которая заключается не только в инфильтративном росте опухоли, но и в сохранении CD-133⁺ ОСК в зоне облучения, что обуславливает продолженный рост в зоне, где проводили облучение. Примененное у больных этой группы облучение было достаточно большим — 50 Гр — при использовании ускорителя и около 20 Гр — гамма-ножа, это обусловило возникновение обширных зон некроза, что подтверждено данными МРТ в ранние сроки после облучения. Такое облучение способствовало разрушению микрососудистой сети опухоли, но при этом сохранялись CD-133⁺ ОСК.

Более того, CD-133⁺ ОСК локализовались в основном в зоне поврежденных сосудов, что авторы объясняют участием этих клеток не только в индукции опухолевого роста, но и формировании новых сосудов. Такое заключение о роли ОСК в генерации роста сосудов получено на основании результатов эксперимента, а также в работах других авторов [20, 21].

К. Tamura и соавторы [4] отмечают, что это одна из первых работ, в которой авторы попытались объяснить недостаточную эффективность лучевого лечения химиорезистентностью ОСК, которая «является лимитирующим фактором широкого применения стереотаксической и других видов высокодозовой радиохирургии злокачественных глиом». Эффективность этого метода лечения злокачественных глиом будет недостаточной до тех пор, пока не будет решена проблема ОСК, экспрессирующих CD-133⁺ молекулу. Необходимо отметить, что в работе авторы использовали и другие маркеры ОСК, в частности, нестин, и получили неубедительные данные о прогностическом значении этой молекулы стволовых клеток. До и после облучения в опухоли экспрессировалось примерно одинаковое количество клеток, на которых выявляли нестин, это свидетельствовало о необходимости дальнейшего поиска новых признаков и маркеров ОСК для их быстрой и доступной идентификации.

Детальный анализ работы К. Tamura и соавторов [4] необходим потому, что, во-первых, это первая большая работа, в которой на большом клиническом материале сопоставлены интенсивность облучения, продолжительность жизни больных и экспрессия ОСК после облучения. Во-вторых, эта работа вызывает большой теоретический и практический интерес, в частности, опровергает неоправданно большие надежды на возможность излечения от рака, глиом мозга путем высокодозовой радиотерапии. К сожалению, применение различных видов лучевого лечения с использованием линейного ускорителя или гамма-ножа обеспечивает лишь незначительное увеличение продолжительности жизни больных (всего на несколько месяцев) по сравнению с таковой при использовании других хирургических методов [19, 22–24].

По-видимому, на современном этапе применения комбинированных методов лечения злокачественных глиом при их низкой результативности не следует создавать у врачей и, особенно, у больных, ложных иллюзий относительно возможности излечения и длительной постлучевой продолжительности жизни, которая составляет реально не более 1,5 года. Радиохирургия обеспечит хороший результат, вероятно, после решения целого ряда проблем, среди которых на первом месте — химиорезистентность, высокая миграционная способность ОСК. Сейчас уже достигнуты значительные успехи в этом направлении, найдена точка приложения, найден объект — ОСК, который необходимо исследовать как в экспериментальном, теоретическом, так и практическом плане, и лишь после этого можно ожидать существенного прорыва в лечении злокачественных новообразований. Хотя в настоящее время зачастую делается наоборот. Многочисленные ассигнования идут на закупку дорогостоящего диагностического оборудования, совершенствование аппаратов и методов радиохирургии, тогда как фундаментальным

исследованиям природы новообразований, углубленному изучению механизмов инфильтративного роста и радиохимиорезистентности ОСК уделяют недостаточно внимания и ассигнований. Хочется надеяться, что, несмотря на это, проблема будет решена. Успех в науке всегда был, есть и будет зависеть от теоретических фундаментальных исследований, которые обуславливают как революционные, так и эволюционные изменения наших представлений о природе вещей, в том числе злокачественных новообразований, и методах их лечения.

Список литературы

1. Лисяний Н.И. Стволовые опухолевые клетки злокачественных глиальных опухолей мозга / Н.И. Лисяний, А.Н. Лисяний // Онкология. — 2010. — Т.12, №3. — С.229-233.
2. Glioma stem cells involved in tumor tissue remodeling in a xenograft model / Y. Dong, G. Zhang, G. Huang [et al.] // J. Neurosurg. — 2010. — V.113. — P.249-260.
3. DMI 1 confers radioresistance to normal and cancerous neural stem cells through recruitment of the DNA damage response machinery / S. Facchino, M. Abdouh, W. Chato, G. Bernier // J. Neurosci. — 2010. — V.30. — P.10096-10111.
4. Accumulation of CD-133-positive glioma cells after high-dose irradiation Gamma Knife surgery plus external beam radiation / K. Tamura, M. Aoyagi, H. Wakimoto [et al.] // J. Neurosurg. — 2010. — V.113. — P.310-318.
5. Identification of internalizing human single-chain antibodies targeting brain tumor sphere cells / X. Zhun, S. Bidlingmaier, R. Hashizume [et al.] // Mol. Cancer Ther. — 2010. — V.9. — P.2131-2141.
6. A spontaneous murine melanoma lung metastasis comprised of host x tumor hybrids / A.K. Chakraborty, S. Sodi, M. Raskovsky [et al.] // Cancer Res. — 2000. — V.60. — P.2512-2519.
7. Parris C.E. The cell clone ecology hypothesis and the cell fusion model of cancer progression and metastasis history and experimental support / C.E. Parris // Med. Hypotheses. — 2006. — V.66. — P.76-83.
8. Pawelex J.M. Fusion tumor cell with bone marrow-derived cells: a unifying explanation for metastasis / J.M. Pawelex, A.K. Chakraborty // Nat. Rev. Cancer. — 2008. — V.8. — P.377-386.
9. Neural stem cells and neuro-oncology: Quo vadis? / L. Recht, T. Jang, T. Savarese, N.S. Litovsky // J. Cell Biochem. — 2003. — V.88. — P.11-19.
10. Dueli D. Cell fusion: a hidden enemy? / D. Dueli, Y. Lazebnik // Cancer Cell. — 2003. — V.3. — P.445-448.
11. Мезенхимальные стволовые клетки и иммунопатологические состояния организма / П.В. Кругляков, Е.А. Лохматова, В. Климович [и др.] // Клеточная трансплантация и тканевая инженерия. — 2008. — №3(5). — С.36-41.
12. Li M. Correlative study of distribution of brain tumor stem cell with micro-vascular system / M. Li, C. Nin // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2010. — V.90. — P.394-309.
13. To novel monoclonal antibodies against Human CD-133-2: distinct epitopes and agonist activity to enhance growth of CD 133 expression cells in vitro / J. Wang, F. Li, G. Zhang [et al.] // Hybridoma. — 2010. — V.29. — P.241-249.
14. Influence of etoposide on anti-apoptotic and multidrug resistance-associated protein genes in CD-133 positive U-251 stem-like cells / F. Jin, L. Zao, Y. Guo [et al.] // Brain Res. — 2010. — V.1336. — P.103-111.
15. CD-133⁺ cells from medulloblastoma and PNET cell lines are more resistant to cyclopamine inhibition of the sonic hedgehog signaling pathway than CD-133⁻ cells / M. Enquita-German, P. Schiapparelli, J.A. Rey, J.S. Casiresana // Tumour Biol. — 2010. — V.31. — P.381-390.
16. MRP-3: a molecular target for human glioblastoma multiforme immunotherapy / C.T. Kuan, K. Wakiya, J.E. Herndon [et al.] // Cancer. — 2010. — V.10. — P.468-475.
17. A hierarchy of self-renewing tumor-initiation cell types in glioblastoma / R. Chen, M.C. Nishimura, S.M. Bumbaca [et al.] // Cancer Cell. — 2010. — V.17. — P.362-372.
18. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patient with malignant astrocytoma / N.J. Laperriere, P.M. Leung, S. McKenzie [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — V.41. — P.1005-1011.
19. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol / L. Souhami, W. Seiferheld, D.H. Nam [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2004. — V.60. — P.853-860.
20. A perivascular niche for brain tumor stem cells / C. Calabrese, H. Poppleton, M. Kosak [et al.] // Cancer Cell. — 2007. — V.11. — P.69-82.
21. Angiogenesis-independent tumor growth mediated by stem-like cancer cells / P. Sakariassen, L. Prestegarden, J. Wang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2006. — V.103. — P.16466-16471.
22. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms / D. Kondziolka, J. Flickinger, D.J. Bissonette [et al.] // Neurosurgery. — 1997. — V.41. — P.776-785.
23. Cancer surveillance series: brain and other central nervous system cancer; recent trends in incidence and mortality / J.M. Legler, L.A. Ries, M.A. Smith [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. — 1999. — V.91. — P.1382-1390.
24. Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after external irradiation followed by implant boost / P.K. Sneed, P. Gutin, D.A. Larson [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1994. — V.29. — P.719-727.

Одержано 05.01.11

Лісяний М.І., Лісяний О.М.

**Стовбурові клітини злоякісних гліом
та їх взаємодія з клітинним оточенням тканини мозку**

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

Наведені дані про властивості пухлинних стовбурових клітин, зокрема, високу інвазивність, міграційну здатність, диференційну та ангиогенну мімікрію, злиття з неураженими клітинами та радіорезистентність.

Пухлинні стовбурові клітини є радіорезистентними до великодозового опромінення при використанні гама-ножа та лінійного прискорювача.

Ключові слова: *пухлинні стовбурові клітини, гліальні пухлини, радіорезистентність, радіохірургія.*

Лисяный Н.И., Лисяный А.Н.

**Стволовые клетки злокачественных глиом
и их взаимодействие с клеточным окружением ткани мозга**

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, г. Киев

Представлены данные о свойствах опухолевых стволовых клеток, в частности, высокой инвазивности, миграционной способности, дифференциальной и ангиогенной мимикрии, слиянии с непораженными клетками, радиорезистентности.

Опухолевые стволовые клетки радиорезистентны к высоким дозам облучения при использовании гамма-ножа и линейного ускорителя.

Ключевые слова: *опухолевые стволовые клетки, глиальные опухоли, радиорезистентность, радиохirurgия.*

Lisyany N.I., Lisyany A.N.

**Stem cells of malignant gliomas
and their interaction with the cellular environment of the brain tissue**

Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

Data about tumor stem cells, in particular, about their high invasive, migration abilities, differentiated and angiogenic mimicry, confluence with unchanged cells, radioresistance.

Tumor stem cells are radioresistant to high doses of irradiation using Gamme Knife surgery and external beam radiotherapy.

Key words: *tumor stem cells, glial tumors, radioresistance, radiosurgery.*