

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-57-64



Реактивные астроциты и глиобластома: есть ли новые мишени для более эффективной противоопухолевой терапии?

Е.Е. Тягунова¹, В.З. Доброхотова^{1, 2}, А.О. Душина³

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 115409 Москва, Каширское шоссе, 31

Контакты: Екатерина Евгеньевна Тягунова katerina.tyagunova@yandex.ru

Введение. Астроциты в мозге у здорового человека выполняют ряд защитных функций, способствуют поддержанию функциональной активности нейронов и их синапсов. Однако при некоторых патологических состояниях они изменяют свой фенотип на реактивный и могут как ремоделировать поврежденные участки, так и способствовать усилению агрессии и инвазивности глиом.

Цель исследования – разностороннее изучение особенностей реактивных астроцитов и химио- и радиорезистентности глиом, ассоциированной с этими астроцитами.

Материалы и методы. Проанализированы статьи из баз данных Elsevier, PubMed, Scopus, Google Scholar, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, Global Health, CyberLeninka и RSCI. При отборе статей учитывались системы индексирования журналов и цитируемость статей, научная новизна исследований, статистическая значимость полученных в них результатов. Исключались публикации с дублированием результатов предыдущих работ. В ходе исследования систематизированы данные о взаимном влиянии реактивных астроцитов и клеток глиом.

Результаты. Астроциты мозга здоровых людей весьма изменчивы и гетерогенны, что дополнительно усложняет интерпретацию опубликованных исследований. При этом реактивные астроциты способствуют повышению химио-резистентности и радиорезистентности глиом разных степеней злокачественности. Вместе с тем точные механизмы управления взаимодействием между реактивными астроцитами и клетками глиом, которые способствовали меньшему прогрессированию и инвазии опухоли или ее регрессии, до сих пор не установлены. Однако данное направление исследований сейчас активно развивается и является перспективным в связи с возможностью дополнительного воздействия на глиомы.

Заключение. На данный момент нет эффективного лечения, способного справиться с глиомами, все существующие методики терапии направлены лишь на увеличение продолжительности жизни пациентов с глиомами. Результаты недавних исследований говорят о том, что, вероятно, текущая недостаточная эффективность химио- и радиотерапии может быть связана с весьма тесными взаимоотношениями опухолевых клеток и опухолеассоциированными реактивными астроцитами за счет их взаимного поддерживающего эффекта. Поэтому решение проблемы неизлечимости пациентов с глиомами может крыться в комплексном воздействии и на опухолевые клетки, и на их микроокружение.

Ключевые слова: глиомы, глиобластомы, реактивные астроциты, химиорезистентность, радиорезистентность, воз- растная изменчивость астроцитов, темозоломид

Для цитирования: Тягунова Е.Е., Доброхотова В.З., Душина А.О. Реактивные астроциты и глиобластома: есть ли новые мишени для более эффективной противоопухолевой терапии? Опухоли головы и шеи 2023;13(2):57–64. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-57-64

Reactive astrocytes and glioblastoma: are there new targets for more effective antitumor therapy?

E.E. Tyagunova¹, V.Z. Dobrokhotova^{1, 2}, A.O. Dushina³

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N.N. Blokhin National Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 31 Kashirskoe Shosse, Moscow 115409, Russia

Contacts: Ekaterina Evgenievna Tyagunova katerina.tyagunova@yandex.ru

Introduction. Astrocytes in the brain of a healthy person perform a number of protective functions, contribute to maintaining the functional activity of neurons and their synapses. However, in some pathological conditions, they change their phenotype to a reactive one and can both remodel damaged areas and contribute to increased aggression and invasiveness of gliomas.

Aim. To comprehensively study the features of reactive astrocytes and the chemo- and radioresistance of gliomas associated with reactive astrocytes.

Materials and methods. The authors analyzed articles from the databases Elsevier, PubMed, Scopus, Google Scholar, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, Global Health, CyberLeninka and RSCI. When selecting articles, the indexing systems of journals and the citation of articles, the scientific novelty of research, the statistical significance of the results obtained in them were taken into account, publications with duplication of the results of previous studies were excluded. In the course of the study, data on the mutual influence of reactive astrocytes and glioma cells were systematized.

Results. Astrocytes of the brain of healthy people are highly variable and heterogeneous, which further complicates the interpretation of published studies. At the same time, reactive astrocytes contribute to an increase in the chemoresistance and radioresistance of gliomas of different degrees of malignancy. At the same time, the exact mechanisms for controlling the interaction between reactive astrocytes and glioma cells, which contributed to less progression and invasion of the tumor or its regression, have not yet been established. However, this direction is now actively developing and is promising due to the possibility of additional effects on gliomas.

Conclusion. At the moment, there is no effective treatment that can cope with gliomas, all existing treatment methods are aimed only at increasing the life expectancy of patients with gliomas. The results of recent studies suggest that, probably, the current insufficient effectiveness of chemo- and radiotherapy may be associated with a very close relationship between tumor cells and tumor-associated reactive astrocytes due to their mutual supportive effect. Therefore, the solution to the problem of incurable patients with gliomas may lie in a complex effect on both tumor cells and their microenvironment.

Keywords: gliomas, glioblastomas, reactive astrocytes, chemoresistance, radioresistance, age variability of astrocytes, temozolomide

For citation: Tyagunova E.E., Dobrokhotova V.Z., Dushina A.O. Reactive astrocytes and glioblastoma: are there new targets for more effective antitumor therapy? *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(2):57–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-57-64

Введение

Первые исследования активности и особенностей реактивных астроцитов были опубликованы в 1972 г. [1, 2] и посвящены изучению связи этих клеток с эпилепсией, а также различий между опухолевыми астроцитами и реактивными астроцитами при оценке активности их глутаматдегидрогеназы. Однако связывать активность реактивных астроцитов микроокружения глиобластомы и прогрессирование роста и инвазии самой опухоли начали лишь в последнее десятилетие в связи с появлением ряда работ, в которых затрагивались вопросы развития, изменения и особенностей метаболизма глиом. Тем не менее взаимодействия клеток микроокружения опухоли друг с другом и с опухолью еще недостаточно изучены [3, 4]. Это направление исследований сейчас весьма перспективно и ориентировано на поиск мишеней для лекарственных препаратов не только на самих опухолевых клетках, но и на клетках микроокружения опухоли, воздействие на которые оказывало бы супрессивный эффект на прогрессию и дальнейшую инвазию (локальный рост и миграцию опухолевых клеток в окружающие отделы головного мозга) опухоли или уменьшало перmissive эффект микроокружения.

Благодаря ряду исследований [5–7] стало известно, что в состав микроокружения глиобластом входят:

- реактивные астроциты (<0,5 %) [8]; при этом вопрос об активации A1 субпопуляции астроцитов микроокружения глиобластомы остается открытым [9];
- макрофаги/микроглия (резидентные макрофаги центральной нервной системы) (>95 %);
- дендритные клетки (4,5 %) [5–7], которые мигрировали либо из других областей головного мозга, либо из периферической крови [10–12].

Наибольший интерес на данный момент представляет популяция альтернативно активированных астроцитов (A2-специфических реактивных астроцитов), возникающая в ишемических условиях. Данная популяция участвует в образовании рубцов и защищает нейроны и синапсы путем высвобождения нейротрофических факторов и тромбоспондинов [13, 14].

Несмотря на крайне небольшое процентное содержание реактивных астроцитов в составе микроокружения опухоли, считается, что именно они вносят большой вклад в прогрессию опухоли и развитие осложнений (в том числе за счет сходства с астроцитами мозга плода [7]: благодаря активной пролиферации эти

клетки могут образовывать рубцы, потенциально обладающие эпилептической активностью [7, 9]).

Стоит отметить, что миелиодные клетки-супрессоры (MDSC) усиливают рост, выживаемость и распространение опухоли с помощью подавления воспаления, стимулирования ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса [9, 10]. Однако данная тема исследована недостаточно: сведения о наличии супрессивного или перmissive эффекта для прогрессирования глиобластомы среди клеток неопухолевых популяций (клеток-предшественников олигодендроцитов, нейронов и зрелых олигодендроцитов) пока остаются довольно ограниченными, чтобы сделать однозначные выводы о роли этой популяции клеток в прогрессировании глиобластом [10, 15].

Цель исследования — разностороннее изучение особенностей реактивных астроцитов и химио- и радиорезистентности глиом, ассоциированной с этими астроцитами.

Материалы и методы

С целью изучения структурных и функциональных особенностей реактивных астроцитов, химио- и радиорезистентности глиом, ассоциированной с реактивными астроцитами, у пациентов с диагностированными глиомами мы проанализировали статьи, размещенные в базах данных Elsevier, PubMed, Scopus, Google Scholar, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka и RSCI. Поиск велся преимущественно среди англоязычных статей; использовались следующие ключевые слова и их комбинации: “glioblastoma”, “glioma”, “glioblastoma and astrocytes”, “glioblastoma and reactive astrocytes”, “glioma and astrocytes”, “glioma and reactive astrocytes”, “glioblastoma and reactive astrocytes and meta-analysis”, “glioblastoma and reactive astrocytes and clinical case”, “reactive astrocytes and age variability”, “temozolomide and reactive astrocytes”.

Оценка приемлемости используемых источников осуществлялась в несколько этапов:

- 1) отбор статей на основе просмотренных заголовков, абстрактов и полнотекстовых статей и их научной новизны;
- 2) анализ систем индексирования журнала, в котором была опубликована статья, и ее цитируемости с момента публикации;
- 3) оценка статистической значимости полученных результатов;
- 4) отбор статей со статистически значимыми данными.

Астроциты: не бывает только черного или белого

Известно, что на астроциты в головном мозге млекопитающих приходится почти 50 % от общего числа клеток [16]. Они участвуют в поддержании жизнеспособности и функциональной активности нейронов

(в том числе за счет повышения миелинизации аксонов и дендритов) [17, 18]. Кроме того, астроциты принимают участие в формировании, развитии и поддержании нейронных цепей: секретируемые этими клетками биологически активные вещества индуцируют образование функциональных синапсов *in vivo* и *in vitro*, которые без данной стимуляции возникают в меньшем количестве [19–28]. Однако астроциты разрушают ряд синапсов в процессе развития [29–32], что способствует поддержанию баланса в появлении новых и исчезновении старых синапсов. Кроме того, астроциты контролируют функциональную активность «подопечных» синапсов: поддерживают оптимальный внеклеточный уровень калия [33–35], участвуют в переработке нейротрансмиттеров. К тому же концевые ножки этих клеток способствуют образованию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), разграничивающего циркулирующую кровь и внеклеточную жидкость.

Велико значение астроцитов и как компонента микроокружения:

- при изменении активности глутаматергических синапсов и регулировании концентрации кальция (Ca^{2+}) в концевых ножках астроцитов высвобождаются глутаматергические синапсы, воздействующие на миоциты сосудов и тем самым регулирующие мозговой кровоток [36];
- при некоторых патологиях центральной нервной системы астроциты превращаются в реактивные астроциты, т.е. происходит реактивный астроглиоз. Например, в ишемических условиях для А2 субпопуляции свойственны гипертрофия с ир-регуляцией промежуточных филаментов (в том числе нестенина, виментина, глияльного фибриллярного кислого белка (GFAP)) и пролиферация. Подобное наблюдается и при черепно-мозговых травмах, эпилепсии, нейродегенеративных заболеваниях (чаще всего при болезни Альцгеймера [37, 38]); при этом, видимо, при данных патологических состояниях реактивные астроциты имеют как сходства, так и различия [37, 38]. В 2016 г. появились сведения о том, что астроциты могут быть активированы опухолевыми клетками и играть значительную роль в прогрессировании, инвазии и ангиогенезе опухолевой массы [39];
- реактивные астроциты при острых повреждениях головного мозга (например, при черепно-мозговых травмах, инсультах) и развитии опухоли образуют функциональный барьер (глияльный рубец), ограничивающий и регулирующий воспаление, ограничивающий очаг поражения, регулирующий и восстанавливающий ГЭБ. Считается, что подобные глияльные рубцы повышают синаптическую пластичность и инициируют реорганизацию нейронных цепей [40], но при этом могут препятствовать регенерации аксонов;

— реактивные астроциты могут высвобождать цитокины, хемокины, интерлейкины, оксид азота (NO) и другие биологически активные вещества, усиливающие нейровоспалительные реакции [41]. Тем не менее остается не до конца изученной регуляция баланса провоспалительных и противовоспалительных реакций в данной ситуации.

Астроциты: каков предел изменчивости и гетерогенности?

Важно отметить, что астроциты молекулярно и функционально гетерогенны, хорошо адаптируются к ряду условий в различных областях головного мозга [42, 43]. В исследовании В. Diaz-Castro и соавт. в 2021 г. [42] было показано, что эти клетки весьма изменчивы и пластичны, по крайней мере у здоровых людей в период от 7 мес до 65 лет. Данные об экспрессии генов у здоровых людей в детском возрасте крайне ограничены, поэтому это исследование представляет огромный интерес, несмотря на небольшое количество образцов (суммарно 44 шт.). При этом крайне интересен возраст пациентов: от 7 мес до 20 лет. Впервые в исследовании показано, что примерно в 8 лет происходит переключение активности генов астроцитов, продукт экспрессии которых участвует в транспорте ионов кальция и передаче сигналов с их помощью. Причем авторы весьма удачно выбрали для анализа гены: практически все представленные в исследовании гены полностью зеркально изменяют свою активность в этот «пороговый возраст». Так, гены *HNATL*, *EPHA6*, *CPNE6*, *TNNT1*, *ENPP5*, *LRAT*, *GADD45G*, *SLC14A1*, *DOCK5*, *S100A1*, *LPAR3*, *HPSE2*, *SNCG*, *SLC2A4*, *PRELP*, *DCHS2*, *MTIH*, до 8 лет гипохэкспрессирующиеся астроцитами, начиная с этого возраста, переходят в состояние гиперэкспрессии, и, наоборот, гиперэкспрессивные гены *TNC*, *IGFBP2*, *ID3*, *FABP7*, *RRM2*, *GPS6*, *HIST1H2AG*, *HIST1H2AL*, *HIST1H2AE* с 8 лет становятся гипохэкспрессивными ($p < 0,05$). Таким образом, с возрастом наблюдается down-регуляция (подавление) деления клеток и up-регуляция (стимуляция) генов ионного транспорта и передачи сигналов с помощью кальция во время созревания. Согласно данным В. Diaz-Castro и соавт. [42], подобная динамика сохраняется до 20 лет, при этом дальнейшие события, происходящие с возрастом, до сих пор остаются загадкой.

Кроме того, было обнаружено, что у группы здоровых людей 50–65 лет по сравнению с группой здоровых людей 21–50 лет отмечаются интересные статистически значимые ($p < 0,05$) закономерности [42]:

- снижение экспрессии генов *ATP5A1*, *RPL35*, *PGAM1*, *SLC13A5*, *SLC25A5*, ответственных за энергетический метаболизм астроцитов (в том числе метаболизм аденозинтрифосфата в митохондриях);
- снижение экспрессии генов *CHRD1* (стимулирует созревание синапсов [28]), *CSPG5* (стимулирует рост

нейритов, участвующих в ГАМКергических и глутаматергических взаимодействиях [44]), *OLFM1* (участвует в связывании синаптофизина и AMPAR) [43]), *SLC1A3* (детерминирует переносчик глутамата, выводит его из внеклеточного пространства; в норме высокоэкспрессируемый основной маркер астроцитов взрослого человека [12]; его гипохэкспрессия также наблюдается у перитуморальных реактивных астроцитов [43]), связанных с синаптической передачей импульсов астроцитами;

- повышение экспрессии генов *CCL2*, *IL6*, *LIF*, *SOCS3* (аналогичная гиперэкспрессия гена *SOCS3* наблюдается у реактивных астроцитов мышей [14]), ответственных за передачу сигналов цитокинами, продуцируемыми астроцитами; кроме того, эти данные свидетельствуют о повышении экспрессии генов, участвующих в воспалении: цитокиновой передаче сигнала, активации системы комплемента, продукции интерферонов);
- повышение экспрессии генов *CDKN1A* и *CDKN2A*, ассоциированных со старением астроцитов.

В связи с этим можно предположить, что с возрастом астроциты стремятся к переключению передачи с синаптического сигнала на сигнал через сигнальные пути, опосредованные цитокинами, и за счет этого продлевают свое функционирование. По-видимому, передача сигналов посредством сигнальных путей является для астроцитов менее энергозатратной, чем синаптическая передача импульсов, к тому же она направлена на достижение гомеостаза этих клеток. Кроме того, было обнаружено, что подобные закономерности хорошо воспроизводились у 10-недельных и 2-летних мышей, что говорит о возможности дальнейшего сравнительного исследования данного аспекта у здоровых людей и мышей для разработки средств, замедляющих старение астроцитов и, вероятно, нервной ткани в целом на мышиных моделях [42].

Все это, в свою очередь, делает интерпретацию результатов других исследований, посвященных изучению реактивных астроцитов у пациентов с глиомами разных степеней злокачественности, весьма неоднозначной, поскольку не во всех источниках указывается, у пациентов какого возраста экспрессия каких генов снижается, а каких — повышается. К тому же возникают закономерные вопросы: Как изменяется экспрессия маркерных генов реактивных астроцитов с возрастом? и Можно ли их действительно считать маркерными, а не только отражающими возрастное изменение относительно более молодых или более пожилых пациентов? К сожалению, пока не удалось найти на них ответы в связи с ограниченностью данных по возрастной изменчивости экспрессии маркерных генов астроцитов как в норме, так и при патологии.

Астроциты и глиобластомы: порочный круг

По сравнению с другими клетками микроокружения астроциты самыми первыми контактируют с клетками глиомы [45]. Известно, что при таком контакте астроциты микроокружения приобретают реактивный фенотип с повышением экспрессии *GFAP* [25, 43], *TIMP1* и *ITIM* [44].

Реактивные астроциты могут непосредственно взаимодействовать с клетками опухоли с помощью белка канала щелевого соединения connexin43 (Cx43) астроцитов и туннельных нанотрубок (TNT) между клетками глиомы и астроцитами [6]. Видимо, в связи с этим наблюдаются повышение экспрессии Cx43, а также усиление пролиферации и миграции клеток глиомы [45] и химиорезистентности (в ответ на воздействие темозоломида (TMЗ) Cx43 изменяет уровень экспрессии Bcl-2 и Bax2 в клетках глиомы человека LN229, ингибируя митохондриальный апоптотический ответ, и блокирует высвобождение цитохрома С из митохондрий, что также приводит к ингибированию апоптоза злокачественной клетки) [45].

При этом можно выделить следующие основные эффекты реактивных астроцитов:

- 1) гипоекспрессия у реактивных астроцитов генов-транспортеров глутамата *SLC1A2* и *SLC1A3*, утилизирующих глутамат из синаптической щели, приводит к устойчивому дисбалансу возбуждения и торможения в мозге [35];
- 2) наблюдаемая гипоекспрессия гена *KCNJ10*, кодирующего выпрямляющий калиевый канал Kir4.1, поглощающий калий из внеклеточного пространства после возбуждения нейронов, нарушает модуляцию возбудимости нейронов и, как следствие, часто сопровождается опухолеассоциированными эпилептическими припадками [42];
- 3) значительная гипоекспрессия генов *SLC1A2*, *SLC1A3* и *KCNJ10* в перитуморальных астроцитах способствует возникновению опухолеассоциированных эпилептических припадков [45];
- 4) перитуморальные астроциты меньше, чем в норме, секретируют молекулы, регулирующие образование и созревание синапсов (SPARCL1, CHRDL1 и GPC5) [41]. На основе вышесказанного можно сделать следующий вывод: новой лекарственной мишенью при лечении опухолеассоциированных эпилептических припадков со временем вполне могут стать реактивные астроциты (особенно в случаях, резистентных к традиционной терапии);
- 5) за счет повышения экспрессии матриксной металлопротеиназы-2 (MMP2) через uPAplasin-каскад [41] стимулируются инвазия и миграция опухолевых клеток;
- 6) первоначально выявленный в 2002 г. в Колумбийском университете в астроцитах плода метадгерин (MTDH, AEG-1) связан с низкими показателями

выживаемости при глиобластомах [43] из-за увеличения миграции и пролиферации злокачественных клеток [6] за счет модуляции ряда сигнальных путей — PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/Akt, NF-κB (транскрипционный ядерный фактор κB) — и повышения экспрессии MMP-2 и MMP-9 [6, 42–45];

7) за счет повышения секреции фактора стромальных клеток 1 (SDF1) стимулируется aberrантная пролиферация клеток глиомы;

8) вследствие паракринного механизма секреции интерлейкин-6 (IL-6), трансформирующий фактор роста β (TGF-β), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), моноцитарный хемотаксический белок 4 (MCP-4), интерлейкин-19 (IL-19), интерлейкин-10 (IL-10), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор, ингибирующий лейкоз (LIF), стимулируют инвазию, миграцию, пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез [15, 43, 45];

9) реактивные астроциты секретируют нейротрофический фактор глиальной клеточной линии (GDNF), который, связываясь с рецептором RET/GFR1, активирует путь PI3K/Akt, индуцируя миграцию клеток глиобластомы (при этом было показано, что снижение концентрации GDNF уменьшало размер глиобластомы) [43]. Это также подтверждает пункты 1–4, в которых говорится о нарушении ряда механизмов синаптической передачи и перестройке на цитокиновую передачу сигналов. Видимо, такой механизм либо направлен на более высокую энергоэффективность клетки (как у стареющих астроцитов в норме), либо свидетельствует об упущении исследователями какого-то важного звена этой сложной и весьма запутанной цепочки и является лишь следствием старения астроцитов, либо сочетает в себе сразу оба эти фактора; реактивные астроциты увеличивают синтез L-глутамата, служащего источником углерода и азота для злокачественных клеток, что приводит к увеличению агрессивности глиомы.

Кроме того, стоит обратить внимание на мутантный ген-супрессор опухоли *p53* (присутствует у 87 % пациентов с глиобластомой [15]). Известно, что в опухолевых клетках *p53*–/– полностью ингибируется механизм апоптоза, регулируемый данным геном, а в гетерозиготных клетках с фенотипом *p53*+/– механизм апоптоза реализуется лишь в части случаев; при мутации в *p53* в опухолевых клетках изменяется экспрессия белков, стимулирующих микроокружение [15]; даже при мутации с фенотипом *p53*+/– внеклеточный матрикс астроцитов содержал большее количество ламинина и фибронектина, чем ЕСМ *p53*+/+–астроцитов, что способствовало большему выживанию клеток глиобластомы [15]. В кондиционированной среде клетки глиобластомы могут ингибировать функцию *p53* в здоровых *p53*+/+–астроцитах [20].

Таким образом, между клетками опухоли и клетками ее микроокружения формируется порочный круг: клетки глиобластомы препятствуют экспрессии p53 в астроцитах, инициируя аберрантную клеточную пролиферацию, при этом мутантный дисфункциональный ген p53 астроцитов индуцирует питательную среду, поддерживающую жизнедеятельность клеток опухоли [15]. В итоге реактивные астроциты микроокружения глиобластомы оказывают перmissive эффект на дальнейшую прогрессию глиомы и повышают степень злокачественности опухоли [46].

Резистентность глиом: каков вклад реактивных астроцитов?

Пациенты с глиобластомами имеют неблагоприятный прогноз и без учета вклада реактивных астроцитов: опухоль часто рецидивирует, биодоступность имеющихся препаратов невысока, медиана выживаемости, несмотря на достигнутые успехи, составляет лишь 14–16 мес [46–49]. В настоящий момент основным цитостатиком, используемым для лечения таких больных, остается темозоломид. Исследования химио- и радиорезистентности клеток глиомы к этому препарату под воздействием реактивных астроцитов весьма ограничены [45, 50–53].

В литературе имеются сведения о следующих вариантах взаимодействия между опухолеассоциированными астроцитами и клетками глиобластомы, направленных на повышение химиорезистентности:

- предполагается, что наличие щелевых соединений (Gap junction communication (GJC)), переносящих, например, микроРНК, повышающих химиорезистентность опухолевых клеток, между клетками глиомы и астроцитами снижает чувствительность к химиотерапии темозоломидом [15, 53];
- через выше упомянутые межклеточные контакты возможна миграция Cx43, также повышающая химиорезистентность к темозоломиду [18]. Этот препарат активирует рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) на поверхности опухолевых клеток, в свою очередь активируя сигнальный путь JNK-ERK-AP-1, в итоге повышается экспрессия Cx43, что способствует увеличению химиорезистентности [51]. В подтверждение этого при нокдауне гена Cx43 в астроцитах усиливается индуцированный апоптоз клеток глиомы [53].

Кроме того, предполагается, что еще одним механизмом химиорезистентности является снижение концентрации цитоплазматического кальция после применения темозоломида в группе клеток глиобластомы линии A172, культивируемых совместно с реактивными астроцитами, по сравнению с культурой клеток линии A172, культивируемых изолированно. Предполагается, что кальций выходил из клеток глиобластомы через щелевые соединения между ним и реактивными астро-

цитами за счет более низкой концентрации кальция в последних. Этот механизм замедляет кальций-зависимый апоптоз опухолевых клеток [45]. Подобная химиорезистентность наблюдалась у пациентов с глиобластомами при применении винкристина [45].

Помимо вопросов лекарственной резистентности глиом важным является рассмотрение возможных механизмов устойчивости к лучевому воздействию. Так, при совместном культивировании стволовых клеток глиобластомы человека (human glioblastoma stem-like cells (GSCs)) с астроцитами была увеличена устойчивость к лучевой терапии по сравнению с культивированием только стволовых клеток глиобластомы человека. E. Fletcher-Sananikone и соавт. в 2021 г. было выдвинуто предположение, что это обуславливалось паракринной секрецией хемокинов реактивными астроцитами, что подтвердилось активацией STAT3 в стволовых клетках глиобластомы человека, выращенных среди астроцитов, и не было отмечено у этих клеток, выращенных отдельно [54].

Кроме того, ионизирующее излучение приводит к ускоренному старению стромальных клеток микроокружения опухоли, которые секретируют факторы, обуславливающие секреторный фенотип, ассоциированный со старением (senescence-associated secretory phenotype, SASP) [53–55]. При этом реактивные астроциты оказались наиболее восприимчивы к облучению.

Безусловно, это лишь некоторые обнаруженные на данный момент особенности взаимодействия глиомы и ее микроокружения. Для выявления новых терапевтических мишеней, которые, возможно, станут толчком к созданию лекарственных препаратов резерва для пациентов, резистентных к традиционной терапии, включающей применение темозоломида и лучевой терапии, необходимо дальнейшее изучение особенностей микроокружения опухоли (в том числе реактивных астроцитов).

Заключение

В последние годы число пациентов с глиомами различных степеней злокачественности увеличивается; большая доля случаев приходится на опухоли 3-й и 4-й степеней злокачественности. В настоящее время клиницисты располагают методами, направленными лишь на увеличение продолжительности жизни больных глиомами. Результаты недавних исследований, рассмотренных в этой статье, позволяют сделать предположение о том, что низкая эффективность химио- и радиотерапии может быть связана с тесными взаимоотношениями опухолевых клеток и опухолеассоциированных реактивных астроцитов за счет их взаимного поддерживающего (permissive) эффекта. Поэтому ключом к решению проблемы неизлечимости пациентов с глиомами различных степеней злокачественности (особенно

пациентов с глиобластомами), возможно, станет комплексный подход, предполагающий воздействие на ми-

шени как на опухолевых клетках, так и на компонентах микроокружения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Brotschi J., Bonnal J., Gerebtzoff M.A. Astroblaste tumoral et astrocyte réactionnel: distinction histochimique par l'activité de la déshydrogénase du glutamate. *Neurochirurgie* 1972;18(2):150–4.
2. Brotschi J. Astrocytes réactionnels et épilepsie. *Acta Neurol Belg* 1972;72(3):137–45.
3. Van Meir E.G., Hadjipanayis C.G., Norden A.D. et al. Exciting new advances in neuro-oncology. *CA Cancer J Clin* 2010;60(3):166–93. DOI: 10.3322/caac.20069
4. Тягунова Е.Е., Захаров А.С., Глухов А.И. и др. Особенности эпилептиформной активности у пациентов с диагностированной глиобластомой: от генетических и биохимических механизмов к клиническим аспектам. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(3):102–13. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-102-113
5. Tyagunova E.E., Zakharov A.S., Glukhov A.I. et al. Features of epileptiform activity in patients with diagnosed glioblastoma: from genetic and biochemical mechanisms to clinical aspects. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(3):102–13. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-102-113
6. Darmanis S., Sloan S.A., Croote D. et al. Single-cell RNA-Seq analysis of infiltrating neoplastic cells at the migrating front of human glioblastoma. *Cell Rep* 2017;21(5):1399–410. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.030
7. Zhang L., Zhang Y. Tunneling nanotubes between rat primary astrocytes and C6 glioma cells alter proliferation potential of glioma cells. *Neurosci Bull* 2015;31(3):371–8. DOI: 10.1007/s12264-014-1522-4
8. Umare M.D., Wankhede N.L., Bajaj K.K. et al. Interweaving of reactive oxygen species and major neurological and psychiatric disorders. *Ann Pharm Fr* 2022;80(4):409–25. DOI: 10.1016/j.pharma.2021.11.004
9. Liddelow S.A., Barres B.A. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity* 2017;46(6):957–67. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.006
10. Heiland H.D., Ravi V.M., Behringer S.P. et al. Tumor-associated reactive astrocytes aid the evolution of immunosuppressive environment in glioblastoma. *Nat Commun* 2019;10(1):2541. DOI: 10.1038/s41467-019-10493-6
11. Shlapakova T.I., Kostin R.K., Tyagunova E.E. Reactive oxygen species: participation in cellular processes and progression of pathology. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* 2020;46(5):657–74. DOI: 10.1134/s1068162020050222
12. Zhang Y., Chen K., Sloan S.A. et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J. Neurosci* 2014;34(36):11929–47. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014
13. Zhang Y., Sloan S.A., Clarke L.E. et al. Purification and characterization of progenitor and mature human astrocytes reveals transcriptional and functional differences with mouse. *Neuron* 2016;89(1):37–53. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.11.013
14. Liddelow S.A., Guttenplan K.A., Clarke L.E. et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 2017;541(7638):481–7. DOI: 10.1038/nature21029
15. Zamanian J.L., Xu L., Foo L.C. et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neurosci* 2012;32(18):6391–410. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6221-11.2012
16. Guan X., Hasan M.N., Maniar S. et al. Reactive astrocytes in glioblastoma multiforme. *Mol Neurobiol* 2018;55(8):6927–38. DOI: 10.1007/s12035-018-0880-8
17. Herculano-Houzel S. The glia/neuron ratio: how it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution. *Glia* 2014;62(9):1377–91. DOI: 10.1002/glia.22683
18. Butt A.M., Fern R.F., Matute C. Neurotransmitter signaling in white matter. *Glia* 2014;62(11):1762–79. DOI: 10.1002/glia.22674
19. Haroutunian V., Katsel P., Roussos P. et al. Myelination, oligodendrocytes, and serious mental illness. *Glia* 2014;62(11):1856–77. DOI: 10.1002/glia.22716
20. Banker G.A. Trophic interactions between astroglial cells and hippocampal neurons in culture. *Science* 1980;209(4458):809–10. DOI: 10.1126/science.7403847
21. Ullian E.M., Sapperstein S.K., Christopherson K.S. et al. Control of synapse number by glia. *Science* 2001;291(5504):657–61. DOI: 10.1126/science.291.5504.657
22. Christopherson K.S., Ullian E.M., Stokes C.C. et al. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell* 2005;120(3):421–33. DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.020
23. Kucukdereli H., Allen N.J., Lee A.T. et al. Control of excitatory CNS synaptogenesis by astrocyte-secreted proteins Hevin and SPARC. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(32):E440–9. DOI: 10.1073/pnas.1104977108
24. Allen N.J., Bennett M.L., Foo L.C. et al. Astrocyte glypicans 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors. *Nature* 2012;486(7403):410–4. DOI: 10.1038/nature11059
25. Singh S.K., Stogsdill J.A., Pulimood N.S. et al. Astrocytes assemble thalamocortical synapses by bridging NRX1alpha and NL1 via Hevin. *Cell* 2016;164(1–2):183–96. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.034
26. Farhy-Tselnicker I., van Casteren A.C., Lee A. et al. Astrocyte-secreted glypican 4 regulates release of neuronal pentraxin 1 from axons to induce functional synapse formation. *Neuron* 2017;96(2):428–45.e413. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.09.053
27. Krencik R., Seo K., van Asperen J.V. et al. Systematic three-dimensional coculture rapidly recapitulates interactions between human neurons and astrocytes. *Stem Cell Rep* 2017;9(6):1745–53. DOI: 10.1016/j.stemcr.2017.10.026
28. Stogsdill J.A., Ramirez J., Liu D. et al. Astrocytic neurotrophins control astrocyte morphogenesis and synaptogenesis. *Nature* 2017;551(7679):192–7. DOI: 10.1038/nature24638
29. Blanco-Suarez E., Liu T.F., Kopelevich A. et al. Astrocyte-secreted chordin-like 1 drives synapse maturation and limits plasticity by increasing synaptic GluA2 AMPA receptors. *Neuron* 2018;100(5):1116–32.e1113. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.09.043
30. Chung W.S., Clarke L.E., Wang G.X. et al. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. *Nature* 2013;504(7480):394–400. DOI: 10.1038/nature12776
31. Tasdemir-Yilmaz O.E., Freeman M.R. Astrocytes engage unique molecular programs to engulf pruned neuronal debris from distinct subsets of neurons. *Genes Dev* 2014;28(1):20–33. DOI: 10.1101/gad.229518.113
32. Vainchtein I.D., Chin G., Cho F.S. et al. Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development. *Science* 2018;359(6381):1269–73. DOI: 10.1126/science.aal3589
33. Lee J.H., Kim J.Y., Noh S. et al. Astrocytes phagocytose adult hippocampal synapses for circuit homeostasis. *Nature* 2021;590(7847):612–7. DOI: 10.1038/s41586-020-03060-3
34. Kuffler S.W., Nicholls J.G., Orkand R.K. Physiological properties of glial cells in the central nervous system of amphibia. *J Neurophysiol* 1966;29(4):768–87. DOI: 10.1152/jn.1966.29.4.768
35. Olsen M.L., Sontheimer H. Functional implications for Kir4.1 channels in glial biology: from K⁺ buffering to cell differentiation.

- J Neurochem 2008;107(3):589–601. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05615.x
35. Kelley K.W., Ben Haim L., Schirmer L. et al. Kir4.1-dependent astrocyte-fast motor neuron interactions are required for peak strength. *Neuron* 2018;98(2):306–19.e307. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.03.010
36. Bazargani N., Attwell D. Astrocyte calcium signaling: the third wave. *Nat Neurosci* 2016;19(2):182–9. DOI: 10.1038/nn.4201
37. Шлапакова Т.И., Костин Р.К., Тягунова Е.Е. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии. *Биоорганическая химия* 2020;46(5):466–85. DOI: 10.31857/S013234232005022X
- Shlapakova T.I., Kostin R.K., Tyagunova E.E. Reactive oxygen species: participation in cellular processes and the development of pathology. *Bioorganicheskaya khimiya = Bioorganic Chemistry* 2020;46(5):466–85. (In Russ.). DOI: 10.31857/S013234232005022X
38. Yu X., Nagai J., Marti-Solano M. et al. Context-specific striatal astrocyte molecular responses are phenotypically exploitable. *Neuron* 2020;108(6):1146–62.e1110. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.09.021
39. Placone A.L., Quinones-Hinojosa A., Searson P.C. The role of astrocytes in the progression of brain cancer: complicating the picture of the tumor microenvironment. *Tumour Biol* 2016;37(1):61–9. DOI: 10.1007/s13277-015-4242-0
40. Burda J.E., Bernstein A.M., Sofroniew M.V. Astrocyte roles in traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2016;275(3):305–15. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.03.020
41. Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015;14(4):388–405. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)70016-5
42. Krawczyk M.C., Haney J.R., Pan L. et al. Human astrocytes exhibit tumor microenvironment-, age-, and sex-related transcriptomic signatures. *J Neurosci* 2022;42(8):1587–603. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0407-21.2021
43. Diaz-Castro B., Bernstein A.M., Coppola G. et al. Molecular and functional properties of cortical astrocytes during peripherally induced neuroinflammation. *Cell Rep* 2021;36(6):109508. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109508
44. Pinter A., Hevesi Z., Zahola P. et al. Chondroitin sulfate proteoglycan-5 forms perisynaptic matrix assemblies in the adult rat cortex. *Cell Signal* 2020;74:109710. DOI:10.1016/j.cellsig.2020.109710
45. Chen W., Wang D., Du X. et al. Glioma cells escaped from cytotoxicity of temozolomide and vincristine by communicating with human astrocytes. *Med Oncol* 2015;32(3):43. DOI: 10.1007/s12032-015-0487-0
46. Biasoli D., Sobrinho M.F., da Fonseca A.C. et al. Glioblastoma cells inhibit astrocytic p53-expression favoring cancer malignancy. *Oncogene* 2014;33(10):e123. DOI: 10.1038/onc.2014.36
47. Shlapakova T.I., Tyagunova E.E., Kostin R.K. et al. Targeted anti-tumor drug delivery to glioblastoma multiforme cells. *Russ J Bioorg Chem* 2021;47(2):376–9. DOI: 10.1134/S1068162021020254
48. Шлапакова Т.И., Тягунова Е.Е., Костин Р.К. и др. Адресная доставка противоопухолевых препаратов к клеткам мультиморфной глиобластомы. *Биоорганическая химия* 2021;47(3):299–303. DOI: 10.31857/S0132342321020251
- Shlapakova T.I., Tyagunova E.E., Kostin R.K. et al. Targeted delivery of antitumor drugs to glioblastoma multiforme cells. *Bioorganicheskaya khimiya = Bioorganic Chemistry* 2021;47(3):299–303. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0132342321020251
49. Bogoyavlenskaya T.A., Tyagunova E.E., Kostin R.K. et al. Glioblastoma break-in; try something new. *Int J Cancer Manag* 2021;14(1):e109054. DOI: 10.5812/ijcm.109054
50. Esteban F.J., Horcajadas A., El-Rubaidi O. et al. El monóxido de nitrógeno en los astrocitomas malignos. *Rev Neurol* 2005;40(7):437–40.
51. Campos J.C., Campos P.T., Bona N.P. et al. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 2-imino-4-thiazolidinones as Potential Antitumor Agents for Glioblastoma. *Med Chem* 2022;18(4):452–62. DOI: 10.2174/1573406417666210806094543
52. Grant R., Ironside J.W. Glutathione S-transferases and cytochrome P450 detoxifying enzyme distribution in human cerebral glioma. *J Neurooncol* 1995;25(1):1–7. DOI: 10.1007/BF01054717
53. Han X., Yoon S.H., Ding Y. et al. Cyclosporin A and sanglifehrin A enhance chemotherapeutic effect of cisplatin in C6 glioma cells. *Oncol Rep* 2010;23(4):1053–62. DOI: 10.3892/or_00000732
54. Fletcher-Sananikone E., Kanji S., Tomimatsu N. et al. Elimination of radiation-induced senescence in the brain tumor microenvironment attenuates glioblastoma recurrence. *Cancer Res* 2021;81(23):5935–47. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0752
55. Nikolenko V.N., Gridin L.A., Oganessian M.V. The posterior perforated substance: a brain mystery wrapped in an enigma. *Curr Top Med Chem* 2019;19(32):2991–8. DOI: 10.2174/1568026619666191127122452

Вклад авторов

Е.Е. Тягунова: идея, анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;

В.З. Доброхотова: анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи;

А.О. Душина: анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи, редактирование.

Authors' contribution

E.E. Tyagunova: idea, literature analysis on the topic of the article, article writing, editing;

V.Z. Dobrokhotova: literature analysis on the topic of the article, article writing;

A.O. Dushina: literature analysis on the topic of the article, article writing, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Е. Тягунова / E.E. Tyagunova: <https://orcid.org/0000-0002-5074-6391>

В.З. Доброхотова / V.Z. Dobrokhotova: <https://orcid.org/0000-0001-5889-392X>

А.О. Душина / A.O. Dushina: <https://orcid.org/0000-0001-8296-6172>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 16.01.2023. **Принята к публикации:** 12.03.2023.

Article submitted: 16.01.2023. **Accepted for publication:** 12.03.2023.