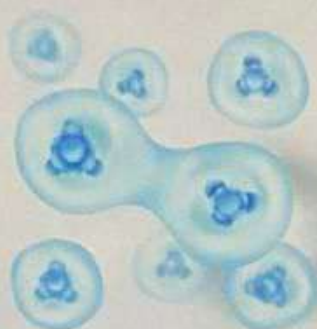


Нұрдинов Нұрсұлтан Сейсенбайұлы



**БІРІНШІЛІК ЖӘНЕ ЕКІНШІЛІК
ГЛИОБЛАСТОМА ЖАСУШАЛАРЫНЫҢ
ПРОЛИФЕРАТИВТІК КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ
МИР-484 ӘСЕРІНІҢ ЗЕРТТЕЛУІ**

Монография



Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті

2023-2024 оқу жылындағы Сенат мәжілісінің

№7 ХАТТАМАСЫНАН КӨШІРМЕ

Түркістан қаласы

Сағат – 15:00

28 ақпан 2024 жыл

Сәрсенбі

Сенат залы

Қатысқандар: Сенат мүшелері

Күн тәртібінде:

2. Әртүрлі мәселелер:

2.3. Университет ОПК-ның дайындаған оқулық, оқу құралы, мен монографияларын бекіту, РОӘК-не Гриф алуға және баспаға ұсыну туралы (Баяндамашы: Сенат хатшысы А.Куралбаева, регламент 3 минут);

Ашық дауыс беру нәтижесінде **СЕНАТ ҚАУЛЫ ЕТЕДІ:**

2.3.1. Стоматология факультетінің PhD, доктор Н.С.Нұрдинов дайындаған «Біріншілік және екіншілік глиобластома жасушаларының пролиферативтік көрсеткіштеріне миР-484 әсерінің зерттелуі» атты монографиясын университет есебінен 50 дана тиражымен баспаға ұсынылсын.

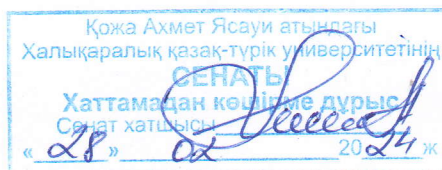
Сенат төрайымы

Сенат хатшысы

Ж.Темирбекова

А.Куралбаева

А.Куралбаева



Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті
Ғылым комитетінің № 6 мәжілісінің хаттамасынан үзінді

Түркістан қаласы

21.02.2024 ж.

Сағат: 15:00

Өткізілген орны: Мәдениет орталығының Кіші залы

Регламент: 3-5 минут

Қатысқандар:

ҒК төрайымы Ошибаева А.Е., ҒК мүшелері, декан орынбасарлары, журналдардың редакторлары, «Тұран» баспахана басшысы, Кітапхана басшысы, бухгалтерия басшысы, монография авторлары.

Қатыспағандар:

Информатика сериясы журналының редакторы Н.М.Жунисов, Математика сериясы журналының редакторы М.Д.Кошанова

Күн тәртібі:

4. Өр түрлі мәселелер.

4.7 Стоматология факультетінің PhD, доктор Н.С.Нұрдинов дайындаған «Біріншілік және екіншілік глиобластома жасушаларының пролиферативтік көрсеткіштеріне miR-484 әсерінің зерттелуі» («Investigation of the effect of miR-484 on the proliferative parameters of primary and secondary glioblastoma cells» ҰК1 –6,45%, ҰК2–5,78%) *(Рецензенттері: Джансугурова Л.Б. ҒБМ ҒК «Генетика және физиология институты» ШЖҚ РМК, ИГФ палеогенетика және этногеномика орталығының жетекшісі, б.ғ.к., профессор; Акылжанова А.Р. National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті м.ғ.д. PhD, профессор, Геномдық және дербестендірілген медицина зертханасының меңгерушісі; Ишигов И.А. Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, м.ғ.д., профессор;)* атты монографиясын Сенат мәжілісіне ұсыну. *(университет қаражаты есебінен)*

Ашық дауыс беру нәтижесінде ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІНІҢ

Шешімі

4.7 Стоматология факультетінің PhD, доктор Н.С.Нұрдинов дайындаған «Біріншілік және екіншілік глиобластома жасушаларының пролиферативтік көрсеткіштеріне miR-484 әсерінің зерттелуі» («Investigation of the effect of miR-484 on the proliferative parameters of primary and secondary glioblastoma cells») атты монографиясы (университет есебінен 50 дана тиражымен) баспадан шығаруға Сенат мәжілісіне ұсынылсын.

Мәжіліс төрайымы:

Мәжіліс хатшысы:



А. Ошибаева

Д. Төлегенова

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті
Ғылым комитетінің № 6 мәжілісінің хаттамасынан үзінді

Түркістан қаласы

21.02.2024 ж.

Сағат: 15:00

Өткізілген орны: Мәдениет орталығының Кіші залы

Регламент: 3-5 минут

Қатысқандар:

ҒК төрайымы Ошибаева А.Е., ҒК мүшелері, декан орынбасарлары, журналдардың редакторлары, «Тұран» баспахана басшысы, Кітапхана басшысы, бухгалтерия басшысы, монография авторлары.

Қатыспағандар:

Информатика сериясы журналының редакторы Н.М.Жунисов, Математика сериясы журналының редакторы М.Д.Кошанова

Күн тәртібі:

4. Әр түрлі мәселелер.

4.7 Стоматология факультетінің PhD, доктор Н.С.Нұрдинов дайындаған «Біріншілік және екіншілік глиобластома жасушаларының пролиферативтік көрсеткіштеріне miR-484 әсерінің зерттелуі» («Investigation of the effect of miR-484 on the proliferative parameters of primary and secondary glioblastoma cells» ҰК1 –6,45%, ҰК2–5,78%) *(Рецензенттері: Джансугурова Л.Б. ҒБМ ҒК «Генетика және физиология институты» ШЖҚ РМК, ИГФ палеогенетика және этногеномика орталығының жетекшісі, б.ғ.к., профессор; Ақылжанова А.Р. National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті м.ғ.д. PhD, профессор, Геномдық және дербестендірілген медицина зертханасының меңгерушісі; Ишигов И.А. Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, м.ғ.д., профессор;)* атты монографиясын Сенат мәжілісіне ұсыну.*(университет қаражаты есебінен)*

Ашық дауыс беру нәтижесінде ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІНІҢ

Шешімі

4.7 Стоматология факультетінің PhD, доктор Н.С.Нұрдинов дайындаған «Біріншілік және екіншілік глиобластома жасушаларының пролиферативтік көрсеткіштеріне miR-484 әсерінің зерттелуі» («Investigation of the effect of miR-484 on the proliferative parameters of primary and secondary glioblastoma cells») атты монографиясы (университет есебінен 50 дана тиражымен) баспадан шығаруға Сенат мәжілісіне ұсынылсын.

Мәжіліс төрайымы:

Мәжіліс хатшысы:

Ғылым және
стратегиялық даму
вице-ректор

А. Ошибаева

Д. Төлегенова



**Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік
университеті**
Стоматология факультетінің кезектен тыс мәжілісінің
№7 хаттамасынан көшірме

Түркістан қаласы

08.02.2022 ж.

Қатысқандар: Факультет деканы, PhD, доцент Хасан Гүндөғар, Оқу-ісі жөніндегі декан орынбасары, м.ғ.к., аға оқытушы У.Б.Татыкаева, ғылым және тәрбие ісі жөніндегі декан орынбасары Н.Нұрдинов, «Зертханалық пәндер» кафедрасының меңгерушісі, техн.ғ.к., доцент м.а. Г.Қ.Айболова, «Адам патологиясы» кафедрасының меңгерушісі, магистр А.А.Кушкарлова, "Терапиялық және ортопедиялық стоматология" кафедрасы меңгерушісі, х.ғ.к., доцент Э.Ж.Тулешова, "Хирургиялық және балалар жасындағы стоматология" кафедрасы меңгерушісі, аға оқытушы Э.А.Қожамбекова, АҚ төрайымы, аға оқытушы А.Еримова, Сапа менеджмент жүйесінің төрайымы, х.ғ.к., доцент А.К.Мамырбекова, PhD доктор, аға оқытушы Н.С.Нұрдинов, факультет әдіскері С.Муйдинова және хатшы Д.Сапиева.

Күн тәртібінде

Өртүрлі мәселе: PhD доктор Н.С.Нұрдиновтың «miR-484-тің изоцитратдегидрогеназа (IDH) генінің мутациясы бар және мутациясы жоқ глиобластома жасушаларының пролиферативтік көрсеткіштеріне әсерінің зерттелуі» ("Investigation of the effect of miR-484 on the proliferative parameters of glioblastoma cells with and without mutation of the isocitrate dehydrogenase (IDH) gene") атты монографиясын университеттің ғылыми техникалық кеңесіне ұсыну.

Тыңдалды:

PhD доктор, аға оқытушы Н.С.Нұрдинов: Факультеттің ғылыми кеңесінің талқылауы мен баспаға ұсынып отырған монографияда қатерлі ісік ауруларының арасында ең агрессивті, емдеу стандарттары белгіленбеген мультиформалы глиобластомаларды (ГБМ) емдеуде РНҚ интерференция технологиясын қолдану мүмкіншіліктері туралы баяндалған. ГБМ-дер изоцитратдегидрогеназа (IDH) генінде байқалған мутацияға сәйкес IDH генінде мутация бар және жоқ болып екі топқа бөлінді. Сонымен қатар, осы науқастардың өлім-жітім көрсеткіштері арасындағы айтарлықтай айырмашылықтың болуы, өмір сүрудің өте төмен деңгейі және қолданылатын емдеу әдістерінің жеткіліксіздігі ГБМ-ны негізгі зерттеу нысанына айналдыратындығы, сондықтан да диагностика және емдеу тұрғысынан ГБМ патогенезінің негізінде жатқан молекулалық механизмдерді зерттеу арқылы осы механизмдерге бағытталған жаңа терапиялық стратегияларды әзірлеу күттірмейтін қажеттілікке айналғандығы туралы ғылыми мәліметтер қамтылған.

Аталмыш еңбек үш тараудан, эксперименттік зерттеудің талдау нәтижелерінен және қосымшалардан тұрады.

Стоматология факультетінің деканы, PhD, доцент Хасан Гүндөғар:

Қазіргі таңда елімізді қоса алғанда әлем бойынша онкологиялық аурулармен зардап шегетін наукастар саны күннен күнге артуда. Ол онкологиялық аурулар теменгі дәрежелерде анықталған жағдайда хирургиялық, сәулелік терапия, химиотерапия немесе осы аталған әдістердің комбинациялық стратегиялары емдеуде кеңінен қолданылады және бұл әдістер бұл дәрежеде мейлінше әсерлі деп саналады. Алайда ГБМ сияқты ілгерілеген жоғары сатыдағы қатерлі ісіктердің емдеу стратегиясы жоқтың қасы, болған жағдайда де шектеулі. Мұның себебі бұл дәрежедегі ісіктің қайталану жиілігі жоғары, гетерогенді және мейлінше метастазға бейім болып келеді. Мұндай жоғары дәрежедегі наукастармен немесе ГБМ наукастарынан алынған жасуша культураларымен жұмыс істеу қиындығы жоғары. Себебі бұл типтегі онкологиялық аурулардың төзімділік дәрежесі өте жоғары болып табылады. Н.С.Нұрдиновтың зерттеу нысаны ретінде алған тақырыбы өте қиын әрі ол бұл жұмысты өте жоғары деңгейде жүзеге асыра алған. Бұл жұмыстың осы саланы қамтитын барлық мамандар мен білімгерлер үшін таптырмайтын құнды дүние болатындығына толықтай сенімді екендігін айтты. Сондықтан, білімгерлердің қолдануы мен оқытушылардың қажеттілігіне жарайтын аталмыш монографиялық еңбекті баспадан шығару қажет екендігін айтты.

Оқу-ісі жөніндегі декан орынбасары, м.ғ.к., аға оқытушы У.Б.Татыкаева:

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті көптеген Түркі дүниесінің жоғары оқу орындарымен екіжақты келісімшарт және меморандумдар негізінде жыл сайын көптеген білімгерлер мен оқытушыларды біліктіліктерін жетілдіруге шетелдердің дамыған ЖОО-на және ғылыми-зерттеу орталықтарына жіберуді жалғастырып келеді. Бұл біздің оқу ордамыздың ғылыми әлеуетін қатыптастыруға үлкен мүмкіншіліктер беруде. Соның нақты бір мысалы, ұсынылып отырған монографиялық жұмыстың авторы Н.С.Нұрдинов өзінің зерттеу жұмысын Түркия Республикасы Кайсери қаласы Ержиес университетінің Генкөк ғылыми-зерттеу орталығының Геном лабораториясында жүргізген. Сәйкесінше жүргізілген зерттеу жұмысының нәтижелері толықтай сапалы әрі сенімді екендігін көруге болады. Бұл монографиялық жұмыстың біздің университетіміз бен еліміздің барлық денсаулық сақтау бағытындағы ЖОО-да толықтай қолдануға болатындығын жеткізді. Оған қоса, қазіргі таңда көптеген шетел тілдерінде жарияланған еңбектер жеткілікті болғанымен, қазақ тіліндегі жарияланымдар саны едәуір аз. Осы мәселені негізге алғанда аталмыш жұмыстың өзектілігі жоғары екендігіне ерекше тоқталды.

«Зертханалық пәндер» кафедрасының меңгерушісі, техн.ғ.к., доцент м.а. Г.Қ.Айболова: Бәсекеге қабілетті ел болу, дені сау ұрпақ тәрбиелеу еліміздің басты құндылықтарының бірі. Өз кезегінде өзін-өзі басқара алатын денсаулық сақтау саласының мамандарды даярлау - еліміздің білім жүйесінде алға қойған негізгі міндеттері болып саналады. Ол үшін қазіргі денсаулық сақтау саласының өзекті мәселелерін түбегейлі шешу қажет. Халықаралық оқу ордамыздың миссиясы аталған міндеттерді университет деңгейінде іске асыруды әрдайым назарда ұстап келеді. Осы орайда Н.С.Нұрдиновтың ұсынып отырған монографиялық зерттеу жұмысы студенттердің, магистранттар мен докторанттардың ғылыми әлеуетін дамытуда және маңызды денсаулық саласының мәселесін ғылыми тұрғыда шешу мақсатында үлкен маңызға ие болатындығына сенім білдіретінін жеткізді.

Шешім: PhD доктор Н.С.Нұрдиновтың «миР-484-тің изоцитратдегидрогеназа (IDH) генінің мутациясы бар және мутациясы жоқ глиобластома жасушаларының пролиферативтік көрсеткіштеріне әсерінің зерттелуі» ("Investigation of the effect of miR-484 on the proliferative parameters of glioblastoma cells with and without mutation of the isocitrate dehydrogenase (IDH) gene") атты монографиясы университеттің Ғылыми комитетінің кезекті мәжілісінде қарауға ұсынылсын.

Кеңес төрағасы:

Кеңес хатшысы:



Х.Гүндөғар

Д.Сапиева

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті
Стоматология факультеті
«Зертханалық пәндер» кафедрасы мәжілісінің
№6 хаттамасынан көшірме

Түркістан қ.

02.02.2024ж.

Қатысқандар: техн.ғ.к., доцент м.а. Айболова Г.Қ., б.ғ.д., б.ғ.к., доцент м.а. Иманова Д.Н., х.ғ.к., доцент Мамырбекова А.К., х.ғ.к., доцент Мамырбекова А.К., х.ғ.к., доцент Тулешова Э.Ж., PhD Нұрдинов Н.С., аға оқытушылар: Шырынбекова Б.Ж., Еримова А.Ж., магистр-оқытушылар: Ашимбекова Б.А., лаборант: Қалымбетова К.

Күн тәртібінде:

3. Өртүрлі мәселелер.

3.1 PhD, аға оқытушы Н.С. Нұрдиновтың «Біріншілік және екіншілік глиобластома жасушаларының пролиферативтік көрсеткіштеріне miP-484 әсерінің зерттелуі» ("Investigation of the effect of miR-484 on the proliferative parameters of primary and secondary glioblastoma cells» монографиясын факультеттің оқу-әдістемелік комитет Кеңесіне ұсыну туралы.

Тыңдалды:

3.1 PhD, аға оқытушы Н.С. Нұрдиновтың «Біріншілік және екіншілік глиобластома жасушаларының пролиферативтік көрсеткіштеріне miP-484 әсерінің зерттелуі» ("Investigation of the effect of miR-484 on the proliferative parameters of primary and secondary glioblastoma cells» монографиясын факультеттің оқу-әдістемелік комитет Кеңесіне ұсыну туралы.

Бұл мәселе бойынша х.ғ.к., доцент А.К. Мамырбекова сөз алды. Ғылыми еңбектің авторы Н.С. Нұрдиновтың дайындаған «Біріншілік және екіншілік глиобластома жасушаларының пролиферативтік көрсеткіштеріне miP-484 әсерінің зерттелуі» ("Investigation of the effect of miR-484 on the proliferative parameters of primary and secondary glioblastoma cells» монографиясы баспадан шығаруға қойылатын барлық талаптарға сай жазылған. Монографияда мультиформалы глиобластоманың (ГБМ) жалпы сипаттамасы, ГБМ-ның негізгі эпидемиологиялық және этиологиялық шығу тарихы, соңғы ГБМ классификациясы бойынша біріншілік және екіншілік глиобластомалар арасындағы айырмашылықтар, IDH гендері мен ақуыздарының құрылысы, изоцитратдегидрогеназа (IDH) ферментінің ГБМ дамуындағы, қалыпты және патологиялық жағдайдағы қатерлі ісіктердегі IDH-тың атқаратын рөлі, ГБМ-ның басты қауіп факторлары мен клиникалық симптомдары, негізгі емдеу тәсілдері туралы жүйеленген деректер келтірілген. Сондай-ақ, соңғы жылдары өте белсенді түрде онкологиялық ауруларды емдеуде кеңінен қолданылып келген РНҚ интерференциясының (RNA interference немесе RNAi технологиясы) негізгі өкілі микроРНҚ туралы, яғни оның биогенезі, канцерогенезде ісік супрессоры немесе онкогенді қызмет атқаратын миРНҚ-лар, әсіресе ГБМ дамуындағы miP-484-тің атқаратын қызметі туралы мәліметтерге ерекше назар аударылаған. Монография онкологиялық ауруларды зерттеу саласында маманданған зерттеушілерге, дәрігерлерге, докторанттарға, магистранттарға және жоғары курс студенттеріне арналған. Ұсынылатын монографияға ішкі және сыртқы оң пікірлер берілген. Сондықтан, Н.С.Нұрдиновтың дайындаған «Біріншілік және екіншілік глиобластома жасушаларының пролиферативтік көрсеткіштеріне miP-484 әсерінің зерттелуі» ("Investigation of the effect of miR-484 on the proliferative parameters of primary and secondary glioblastoma cells» монографиясын талқылауға факультеттің оқу-әдістемелік комитет Кеңесіне ұсынамын.

Ұсынысты кафедра оқытушы-профессорлар құрамы бірауыздан қолдады.

Шешім:

PhD, аға оқытушы Н.С. Нұрдиновтың «Біріншілік және екіншілік глиобластома жасушаларының пролиферативтік көрсеткіштеріне miP-484 әсерінің зерттелуі» ("Investigation of the effect of miR-484 on the proliferative parameters of primary and secondary

glioblastoma cells» монографиясы факультеттің оқу-әдістемелік комитет Кеңесіне ұсынынылсын.

Мәжіліс төрайымы, техн.ғ.к.



Г.Қ. Айболова

Мәжіліс хатшысы, магистр



Б.А. Ашимбекова

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ
ҚОЖА АХМЕТ ЯСАУИ АТЫНДАҒЫ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ҚАЗАҚ-
ТҮРІК УНИВЕРСИТЕТІ**

НҰРДИНОВ НҰРСҰЛТАН СЕЙСЕНБАЙҰЛЫ

**БІРІНШІЛІК ЖӘНЕ ЕКІНШІЛІК ГЛИОБЛАСТОМА
ЖАСУШАЛАРЫНЫҢ ПРОЛИФЕРАТИВТІК КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ
МИР-484 ӘСЕРІНІҢ ЗЕРТТЕЛУІ**

Монография

Түркістан, 2024 жыл

УДК 616-006.484.04

ББК 55.621.5

Н86

Қожа Ахмет Ясауи Халықаралық қазақ-түрік университетінің Сенат мәжілісінде талқыланып, мақұлданды.

Хаттама №7, СМ №2.3.1. Қаулы, «28» ақпан 2024 ж.

Пікір жазғандар:

Л.Б.Джансугурова - ҒБМ ҒК «Генетика және физиология институты» ШЖҚ РМК, ИГФ палеогенетика және этногеномика орталығының жетекшісі, б.ғ.к., профессор, Алматы қ.

А.Р.Ақылжанова - медицина ғылымдарының докторы, PhD, профессор, Геномдық және дербестендірілген медицина зертханасының меңгерушісі, Назарбаев Университеті, Астана қ.

И.А. Ишигов— Медицина ғылымдарының докторы, профессор, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан қ.

Н.С.Нұрдинов

Біріншілік және екіншілік глиобластома жасушаларының пролиферативтік көрсеткіштеріне миp-484 әсерінің зерттелуі. Монография. – Түркістан: © Қ.А.Ясауи атындағы ХҚТУ, Тұран баспаханасы, 28 ақпан, 2024. – 97 бет.

ISBN 978-601-339-290-5

Бұл монографиялық еңбекте мул формалы глиобластоманың (ГБМ) жалпы сипаттамасы, ГБМ-ның негізгі эпидемиологиялық және этиологиялық шығу тарихы, соңғы ГБМ классификациясы бойынша біріншілік және екіншілік глиобластомалар арасындағы айырмашылықтар, IDH гендері мен ақуыздарының құрылысы, изоцитратдегидрогеназа (IDH) ферментінің ГБМ дамуындағы, қалыпты және патологиялық жағдайдағы қатерлі ісіктердегі IDH-тың атқаратын рөлі, ГБМ-ның басты қауіп факторлары мен клиникалық симптомдары, негізгі емдеу тәсілдері туралы жүйеленген деректер келтірілген. Сондай-ақ, соңғы жылдары өте белсенді түрде онкологиялық ауруларды емдеуде кеңінен қолданылып келген РНҚ интерференциясының (RNA interference немесе RNAi технологиясы) негізгі өкілі микроРНҚ туралы, яғни оның биогенезі, канцерогенезде ісік супрессоры немесе онкогенді қызмет атқаратын миРНҚ-лар, әсіресе ГБМ дамуындағы миP-484-тің атқаратын қызметі туралы мәліметтерге ерекше назар аударылаған. Монография онкологиялық ауруларды зерттеу саласында маманданған зерттеушілерге, дәрігерлерге, докторанттарға, магистранттарға және жоғары курс студенттеріне арналған.

ISBN 978-601-339-290-5

© Нұрдинов Н.С., 2024

© Қ.А.Ясауи атындағы ХҚТУ, Тұран баспаханасы, 2024

МАЗМҰНЫ

Мазмұны.....	3
Белгілер мен қысқартылған сөздер.....	6
Алғы сөз.....	8
1. КІРІСПЕ.....	11
1.1. Монографиялық зерттеу жұмысының негізгі мақсаты.....	11
2. НЕГІЗГІ БӨЛІМ.....	13
2.1. Қатерлі ісік жасушасы түсінігі.....	13
2.2. Жүйке жүйесінің морфологиясы.....	14
2.2.1. Нейрон.....	15
2.2.2. Глия (нейроглия) және оның түрлері.....	15
2.2.2.1. Орталық жүйке жүйесіндегі глиальды жасушалар.....	17
2.2.2.1.1. Астроциттер.....	17
2.2.2.1.2. Пилоцитарлық астроцитомалар.....	18
2.2.2.1.3. Плеоморфты ксантроастроцитома.....	19
2.2.2.1.4. Диффузды төмен дәрежелі астроцитомалар.....	21
2.2.2.1.5. Анапластикалық астроцитома.....	22
2.2.2.1.6. Олигодендроциттер.....	23
2.2.2.1.7. Микроглия.....	24
2.2.2.1.8. Эпендимальды жасушалар.....	24
2.2.2.1.9. Шванн жасушалары.....	25
2.2.2.1.10. Жоғары дәрежелі астроцитома: Мультиформалы глиобластома.....	26
2.2.2.1.10.1. ГБМ эпидемиологиялық сипаттамасы.....	27
2.2.2.1.10.2. ГБМ этиологиялық ерекшеліктері және қауіп факторлары.....	27
2.2.2.1.10.3. ГБМ классификациясы.....	28
2.2.2.1.10.4. Біріншілік және екіншілік глиобластома.....	30
2.3. Исоцитратдегидрогеназа (IDH) ферменті.....	32
2.3.1. IDH гендері және ақуыз құрылымы.....	32
2.3.2. IDH-тың YҚА-дағы ролі.....	33
2.3.3. Варбург эффектiсi мен IDH-тың өзара байланысы.....	33
2.3.4. Қатерлі ісік ауруындағы IDH ролі.....	34
2.4. Клиникалық көрінісі мен симптомдары.....	36

2.5. ГБМ емдеу тәсілдері.....	37
2.5.1. Хирургиялық (хирургиялық резекция) әдіс.....	37
2.5.2. Сәулелік терапия әдісі.....	38
2.5.3. Иммунотерапия әдісі.....	39
2.5.4. Баламалы электрлік өріс терапиясы.....	40
2.5.5. Мақсатты терапия.....	41
2.5.6. Жүйелі химиотерапия.....	42
2.5.6.1. Темозоломид.....	42
2.6. РНҚ интерференциясының ашылу тарихы және түрлері.....	43
2.6.1. миРНҚ-лар.....	43
2.6.1.1.миРНҚ биогенезі.....	44
2.6.1.2. миРНҚ-ның ядролық өңделуі.....	45
2.6.1.3. Пре-миРНҚ ядролық экспорты.....	46
2.6.1.4. Цитоплазмалық пре-миРНҚ-ның жетілуі.....	46
2.7. миР-484-тің физиологиялық рөлі.....	47
2.7.1. миР-484-тің эндотелий жасушаларындағы рөлі.....	47
2.7.2. миР-484-тің митохондрияның биологиялық қызметі мен морфологиясындағы рөлі.....	47
2.7.3. миР-484-тің глюколипид алмасуындағы рөлі.....	48
2.7.4. миР-484-тің неврологиялық функциялардағы рөлі.....	48
2.7.5. миР-484-тің қатерлі ісіктердегі рөлі.....	49
2.7.5.1. Канцерогенезде тиімді ісік супрессоры және онкогенді миРНҚ-лар.....	49
2.7.5.1.1. миР-484 ve ГБМ.....	49
3. МАТЕРИАЛДАР МЕН ӘДІСТЕР.....	51
3.1. Құрылғылар.....	51
3.1.1. Зерттеуде қолданылған құрылғылар мен шығын материалдары.....	51
3.1.2. Зерттеуде қолданылған реактивтер мен сұйықтықтар.....	53
3.2. Әдістер.....	54
3.2.1. Жасуша культурасы.....	54
3.2.1.1. Жасуша культурасы үшін стерилизация жұмыстары.....	54
3.2.1.2. Қолданылатын жасуша желілері.....	55
3.2.1.3. Жасушалардың көбеюі және қайтадан өсірілуі.....	55
3.2.1.4. Қоректік орта дайындалуы.....	56
3.2.1.5. Жасушалардың мұздатылуы.....	57
3.2.1.6. Жасушаларды санау.....	57
3.2.1.7. Қолданылатын микроРНҚ-лар (миРНҚ) және оларды дайындау.....	58
3.2.2.1. Жасушалардың миРНҚ-мен трансфекциясы.....	59
3.2.2.2. МТС немесе жасуша пролиферация/өсу талдауы.....	59
3.2.2.3. Статистикалық қорытынды бағалау.....	59

4. НӘТИЖЕЛЕР.....	60
4.1. Мир-484-тің ГБМ жасушаларындағы пролиферацияға/тіршілік әрекетіне әсері.....	60
5. Талқылау және қорытынды.....	63
6. Пайдаланылған әдебиеттер.....	66
7.Қосымшалар.....	93
8. Алғыс.....	95

ҚЫСҚАРТЫЛҒАН СӨЗДЕР

Белгілер	Анықтамалар
миР-484	: микроРНК-484
ДДҰ	: Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы
ОЖЖ	: Орталық жүйке жүйесі
ГБМ (GBM)	: Мультиформалы глиобластома
IDH 1 және 2	: Изоцитратдегидрогеназа ферменті 1 және 2
IDH-WT	: Изоцитратдегидрогеназа жабайы (табиғи) типі
IDH-M	: Изоцитратдегидрогеназа мутант типі
2-HG	: 2-Гидроксиглутарат
α -KG	: Альфа-кетоглутарат
NADP ⁺	: Никотинамид аденин динуклеотид фосфаты
FDA	: Азық-түлік және дәрі-дәрмек басқармасы (Food and Drug Administration)
PFS	: Прогрессиясыз өмір сүру (Progression-free survival)
OS	: жалпы өмір сүруді (overall survival)
ҰҚА	: Үшқарбон қышқылының айналымы
TNM	: Ісік, Түйін, Метастаз (Tumor, Node, Metastasis)
ҚМТ	: Қан-Ми Тосқауылы (Blood-Brain Barrier)
KPS	: Карнофскийдің өнімділік күйі
MPT	: Магнитно-резонансты томография (Magnetic Resonance Imaging)
FUS	: Фокусталған ультрадыбыс (Focused ultrasound)
КТ	: Компьютерлік томография
ICP	: Интракраниальды қысым
RNAi	: РНК интерференциясы
dsRNA	: Екі тізбекті РНК
HER2	: Адамның эпидермиялық өсу факторы рецепторы 2 (human epidermal growth factor receptor 2)
RISC	: RNA-induced silencing complex
DGCR8	: DiGeorge Syndrome critical region 8
mRNA	: Хабаршы РНК
миРНК (miRNA)	: МикроРНК
При-миРНК (pri-miRNA)	: Бастапқы транскрипт
Пре-миРНК (pre-miRNA)	: миРНК прекурсоры
hsa	: Homo sapiens
ІЕӨ (TTF)	: Ісікті Емдеу Өрістері (Tumor Treating Fields)

DMEM/F-12	: Дульбекконың модификацияланған минималды негізгі қоректік ортасы/F-12 (Dulbecco's Modified Minimal Essential Medium/F-12)
FBS	: Ұрық сиыр сарысуы (Fetal Bovine Serum)
MTC (MTS)	: Methods for Testing and Specification
ФМС (PMS)	: Феназин метосульфаты (Phenazine methosulfate)
DMSO	: Диметил сульфоксиді (Dimethyl sulfoxide)
ЭДТА (EDTA)	: Этилендиамин тетрасірке қышқылы
PBS	: Фосфатты буферлі тұз (Phosphate Buffered Saline)
SDS	: Натрий додецил сульфаты (sodium dodecyl sulfate)
SD	: Стандартты ауытқу (Standard Deviation)
nt	: Нуклеотид
IC50	: Ингибиторлық концентрация 50 (%50)
UTR	: Көшірілмеген аймақ (Untranslated Region)
ГТФ	: Гуанозинтрифосфат
NO	: Азот оксиді
eNOS	: Эндотелиальды азот оксиді синтазасы
KLF2	: Крүппель тәрізді фактор 2
ДӨБ (DWI)	: диффузиямен өлшенген бейнелеу (Diffusion-weighted imaging)

Белгілер	Анықтамалар
α	: альфа
β	: бета
γ	: гамма
%	: Пайыз
С°	: Цельсий градусы
мкл немесе μ l	: микролитр
мкг немесе μ g	: mikrogram
мл немесе ml	: миллилитр
мкм немесе μ m	: микрометр
pH	: Сутегі қуаты (Power of hydrogen)

АЛҒЫ СӨЗ

2016 жылы жасалған классификацияда мультиформалы глиобластомалар (ГБМ) изоцитратдегидрогеназа (IDH) генінде байқалған мутацияға сәйкес IDH генінде мутация бар және жоқ болып екі топқа бөлінді. Сонымен қатар, осы науқастардың өлім-жітім көрсеткіштері арасындағы айтарлықтай айырмашылықтың болуы, өмір сүрудің өте төмен деңгейі және қолданылатын емдеу әдістерінің жеткіліксіздігі ГБМ-ны негізгі зерттеу нысанына айналдырды. Сондықтан диагностика және емдеу тұрғысынан ГБМ патогенезінің негізінде жатқан молекулалық механизмдерді зерттеу арқылы осы механизмдерге бағытталған жаңа терапиялық стратегияларды әзірлеу күттірмейтін қажеттілікке айналды.

Осыған орай, осы бағытта дайындалған бұл монографиялық зерттеу жұмысында жоғары агрессивтілік пен нашар канцерогендік қасиет көрсеткіштерге ие ГБМ-ларды емдеудің жаңа потенциалды емдеу әдістері мен стратегиялары ретінде РНҚ интерференциясы (сиРНҚ және микроРНҚ) технологиясын қолдану арқылы ГБМ патогенезінің негізінде жатқан молекулалық механизмдерді анықтау және бұл потенциалды емдеу әдісін болашақта денсаулық сақтау саласында ГБМ емдеу әдісі ретінде қолданысқа енгізу мақсат етілген. Себебі миРНҚ-лар, рак жасушаларында пролиферация, инвазия, метастаз және апоптоз сияқты көптеген жасушалық әрекеттерді реттеуге қатысады. миР-484 де, рак жасушаларындағы осы жолдарды реттеуге қатысатын миРНҚ-лардың бірі ретінде көрсетіледі. Дегенмен, миР-484-тің рак клеткаларындағы рөлі әлі нақтыланбаған және оның кейбір ісік жасушаларында онкоген, кейбір ісік жасушаларында да ісік супрессоры (ісік басушы) ретінде әрекет ететіні көрсетілген. Дегенмен, бүгінгі таңда ГБМ-дегі миР-484 рөлін нақты зерттеген зерттеулер табылмады. Тек бір зерттеуде ғана миР-484 глиоманың бағаналы жасушаларында глиома ісіктерін бастайтын қасиеттерді жақсартатынын хабарланған. Басқа екі ұқсас зерттеулерде миР-484 экспрессиясы дені сау бақылау топтарымен салыстырғанда ГБМ науқастарының сарысу үлгілерінен алынған экзосомалар мен перифериялық қан үлгілерінде жоғарырақ екені анықталды, бірақ оның нақты функциясы анықталмаған.

Сондықтан, біздің монографиялық жұмысымызда, *in vitro* жағдайында IDH геніндегі (IDH мутант-U-87) мутациялары бар немесе мутациясыз ГБМ U-87 жасушаларының агрессивтілігіндегі миР-484 ықтимал рөлін зерттеуді мақсат еттім. Осы мақсатта IDH1-мутантсыз U-87MG және IDH1-мутантты U-87 жасушалары миР-484 экспрессиясын басу үшін миР-484-ингибитор, миР-484 экспрессиясын индукциялау үшін миР-484-мимик және теріс бақылау ретінде бақылау-миРНҚ-мен (ешбір генді баспайтын) трансфекцияланды және трансфекциядан кейін осы жасушалардың пролиферациялық қасиеттеріндегі

ықтимал өзгерістері зерттелді. Содан кейін зерттеу нәтижелері IDH1-мутант емес U-87MG және IDH1-мутантты U-87 жасушаларының арасында бағаланды және осы екі жасуша линиялары арасындағы миР-484 рөлі зерттелді. Зерттеу нәтижесінде миР-484-мимик арқылы трансфекцияланған жасушалардың басқа зерттеу тобымен салыстырғанда канцерогендік қасиеттерінің бірі саналатын пролиферация жылдамдығының статистикалық түрде айтарлықтай төмендегені анықталды.

Бұл монографиялық жұмыс мынадай үш тараудан тұрады: 1. Негізгі бөлім, 2. Зерттеуде қолданылған әдістер мен материалдар, 3. Зерттеу нәтижелері мен талқылаулар. Енді, осы тараулардың қысқаша мазмұнына тоқтала кетейік.

Жұмыстың бірінші тарауында зерттеу жұмысының ұғымдық аясы қалыптастыру мақсатында әдебиеттік шол жұмыстары жүргізіледі. Мұнда мультиформалы глиобластоманың (ГБМ) анықтамасы, ГБМ-ның эпидемиологиялық сипаттамасы, негізгі этиологиялық ерекшеліктері және қауіп факторлары, соңғы ГБМ классификациясы бойынша біріншілік және екіншілік глиобластома арасындағы айырмашылықтары, ГБМ дамуындағы изоцитрат дегидрогеназа (IDH) ферментінің рөлі, IDH гендері және ақуыздарының құрылымы, қалыпты физиологиялық TCA цикліндегі IDH-тың рөлі және патологиялық жағдайдағы қатерлі ісіктердегі IDH-тың атқаратын рөлі, ГБМ-ның клиникалық симптомдары, негізгі емдеу тәсілдері туралы жүйеленген деректер келтірілген. Сондай-ақ, соңғы жылдары өте белсенді түрде онкологиялық ауруларды емдеуде кеңінен қолданылып келеген РНҚ интерференциясының (RNA interference немесе RNAi технологиясы) өкілі микроРНҚ туралы: оның биогенезі, канцерогенезде ісік супрессоры және онкогенді қызмет атқаратын миРНҚ-лар туралы, ГБМ-дегі миРНҚ-лардың атқаратын қызметі туралы жан-жақты мәлімет ұсынылады.

Жұмыстың екінші тарауы зерттеу жұмысының практикалық негізін қамтиды. Бұл тарауда зерттеуде қолданылатын әдістер мен материалдар, зерттеуде қолданылған жасуша линиялары, зерттеу мақсаты мен міндеті, зерттеу әдісінің негізгі хаттамалары және олармен байланысты негізгі ұғымдар туралы толық ақпарат берілген.

Жұмыстың соңғы үшінші тарауында жүргізілген әдістер туралы жан-жақты мағлұмат беріледі және зерттеу жұмысының қорытындысын статистикалық түрде талдана отырып беріледі. Сонымен қатар, зерттеу қорытындысы әдебиеттік шолу зерттеулерімен салыстырыла отырып талқылау жүргізіледі.

Бұл монографиялық еңбек денсаулық сақтау қызметтерінің сапасына қатысты мәселелермен айналысып жүрген ізденушілерге, медицина

мамандығының оқытушыларына, студенттеріне, магистранттары мен докторанттарына және де ХҚТУ клиника диагностикалық орталығының негізгі қызметкерлеріне де арналған.

Қорытындылай келе, монографиялық жұмыстың нәтижелері, миР-484-тің глиома жасушаларында ісік супрессоры ретінде әрекет ете отырып, глиомалардың агрессивтілігінде маңызды рөл атқаратынын көрсетті. Бұл нәтижелер менің гипотезамды қолдайды әрі миР-484-тің кейбір молекулалық механизмдердегі мүмкін рөлін және канцерогендік қасиеттерін түсіндірілуі, осы саладағы тиісті әдебиеттердегі осы тақырып аясындағы олқылықтар мен кемшіліктерді толтырады және ГБМ терапиясының дамуына маңызды үлес қосады деп есептеймін.

1. КІРІСПЕ

1.1. Монографиялық зерттеу жұмысының негізгі мақсаты

Мультиформалы глиобластома (ГБМ) нашар болжамды, жылдам таралатын, қайталану жиілігі жоғары және метастаздар ену және миграция сияқты агрессивті белгілері бар, метастаздардың арасында жиі өлімге себеп болатын (IV кезең) түрін білдіреді [1].

Соңғы онжылдықта хирургия, сәулелік терапия және химиотерапияны қоса алғанда, көптеген озық емдеу әдістері қолданыста тіркелгенімен, науқастардың өмір сүру деңгейі әлі де өте төмен болып табылады [2,3]. ГБМ емдеулерінде қалаған нәтижелердің алынбауы, болжам, диагностика және емдеу тұрғысынан ГБМ патогенезінің негізгі молекулалық механизмдерін зерттеуді және ГБМ емдеудің жаңа терапиялық стратегияларын әзірлеуді қажет етеді.

IDH (изоцитратдегидрогеназа) изоцитраттың альфа-кетоглутататқа (α -KG) тотығу декарбоксилденуін катализдейді және осылайша тотығу декарбоксилденуінде негізгі ойыншы ретінде рөл атқарады. Жасушада IDH-тың екі түрі бар: NADP⁺-тәуелді (IDH1 және IDH2) және NAD⁺-тәуелді (IDH3) [4,5]. 2016 жылғы Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) классификациясында ГБМ изоцитратдегидрогеназа (IDH) генінің мутациясына байланысты жабайы типтегі IDH мутантсыз (IDH-WT) және IDH-мутантты (IDH-M) глиобластомаға жіктелді [6].

Әртүрлі зерттеулер энергия алмасуына қатысатын изоцитратдегидрогеназа ферментін кодтайтын гендегі мутациялардың қатерлі ісікпен байланысты екенін көрсетті. Соңғы жылдары жүргізілген клиникалық зерттеулердің нәтижелері бойынша IDH мутациясы бар науқастар мутациясыз глиобластомалы науқастарға қарағанда салыстырмалы түрде оң өмір сүру көрсететіні анықталды.

ДДҰ ОЖЖ ісіктерінің 2016 классификациясына сәйкес, ГБМ жағдайларын нейропатологиялық зерттеулер мен бейнелеудегі ұқсас морфологиялық көріністеріне қарамастан, егер жабайы типтегі IDH (wt-IDH) гендері анықталса - біріншілік ГБМ (90%), ал мутацияланған болса (mut-IDH) - екіншілік ГБМ (10%) деп жіктеуге болады [7]. Жоғары дәрежелі глиомаларда IDH1/2-мутациялы глиобластомалардың (біріншілік ГБМ) болжамды өмір сүру ұзақтығы орташа 3,5-5 жыл болса, IDH1/2 мутациясыз глиобластомаларда (екіншілік ГБМ) орташа 1-1,5 жылды құрайды [8]. Бір қызығы, IDH1 және IDH2 мутацияларының ГБМ-де аурудың дамуымен байланысты екені хабарланғанымен, IDH генінде мутациясы бар және мутациясыз ГБМ-лердің өмір сүру ұзақтықтары арасындағы айтарлықтай айырмашылықтың негізінде

жатқан механизмдер әлі де анықталмаған күйде қалып отыр. Сондықтан, глиобластома ісігінің пайда болуы мен дамуының негізінде жатқан кейбір патофизиологиялық механизмдерді тереңірек түсіну әрі бұл үшін жаңа терапиялық стратегияларды әзірлеу қажет екендігі басты назарда.

Соңғы кездері интерференциялық РНҚ (RNAi) транскрипциядан кейінгі генді өшіру қабілетіне байланысты қатерлі ісік терапиясының перспективалы ойыншысы болып көрінуде және зерттеулер қатерлі ісіктердегі миРНҚ рөліне баса назар аударуда. Осы уақытқа дейін жүргізілген зерттеулер және жалғасатын зерттеулер, қалыпты жағдайларда жасушалық биологиялық процестерді реттейтіні сияқты рак клеткаларында да пролиферация, инвазия, метастаз, апоптоз және дәріге төзімділік сияқты көптеген әрекеттерді реттеумен байланысты көптеген миРНҚ-ларды анықтады [9–12].

Рак жасушаларындағы осы жолдарды реттеуге қатысатын миРНҚ-лардың бірі әрі бірегейі miP-484 екені көрсетілген [13]. Әдебиеттік шолуға сәйкес, кейбір қатерлі ісіктерде miP-484 жоғары экспрессия көрсете отырып онкогендік рөл көрсетсе [14,15], ал кейбір қатерлі ісіктерде miP-484-тің төмен экспрессиясымен ісіктерді басушы ретінде әрекет ететіні анықталған [16,17]. Дегенмен, ГБМ-дегі miP-484-тің рөлі туралы ешқандай зерттеулер жүргізілмеген.

Сондықтан, бұл монографиялық зерттеу жұмысымыз *in vitro* жағдайында IDH генінің мутациясы бар (IDH мутант-U-87) және мутациясыз (U-87MG) ГБМ U-87 жасушаларының агрессивтілігінде (пролиферация көрсеткіштеріне әсерін зерттеу) miP-484-дің ықтимал рөлін зерттеуге бағытталды.

Осы мақсаттарды орындау үшін IDH мутант-U-87 және U-87MG ГБМ жасушалары ингибитор-мир-484, мимик-мир-484 және бақылау-миРНҚ-ларымен трансфекцияланды және трансфекциядан кейін бұл жасушалардың пролиферация қасиеттеріндегі әсері мен рөлі зерттелді. Біздің нәтижелеріміз miP-484-тің глиома жасушаларында ісіктерді басушы ретінде әрекет ететінін және miP-484 глиомалардың агрессивтілігінде өзіндік рөл атқаратынын көрсетті.

2. НЕГІЗГІ БӨЛІМ

2.1. Қатерлі ісік жасушасы түсінігі

Қатерлі ісік жасушалары қалыпты жасушалардан аз маманданған болуы, бақылаусыз көбеюі және инвазивтілік көрсетуі сияқты кей жолдар арқылы ерекшеленеді. Осы гетерогенділікті көрсететін көптеген адам ісіктері гистопатологиялық әртүрлі әрі осы әртүрлілікке ие болуда пролиферативті сигналдарды сақтау, инвазия мен метастаз, дифференциация, индукцияланған ангиогенез, өсуді басушыларынан қашу, қабыну, жасуша өліміне төзімділік немесе репликативті өлімсіздіктің белсендіруі сияқты бірқатар негізгі канцерогендік белгілермен сипатталады. Дегенмен, ісік жасушалары өте жылдам көбейе алуы үшін қандай да бір энергия көзі қажет (1-сурет) [18].

Сондықтан ісік жасушалары тотығу фосфорлануын қолданатын қалыпты жасушалармен салыстырғанда жоғары энергия қажеттіліктерін қанағаттандыру үшін оттегі болған жағдайда да гликолиз жолын пайдалануды қалайды [19]. Бұл механизм ісік жасушалары метаболизмінде маңызды рөл атқаратын және Варбург эффектісі деп аталатын тыныс алудан ашытуға ауысуымен сипатталады [20]. Қатерлі ісіктің дамуы мен жасушаның энергия алмасуы арасындағы байланыс көптеген жылдар бойы қарқынды зерттеулердің назарында болды.



1-сурет. Қатерлі ісік жасушаларының негізгі ерекшеліктері [21].

Соңғы жылдардағы көптеген зерттеулер энергетикалық метаболикалық дисфункция ісік жасушаларының ең маңызды ерекшеліктерінің бірі болып табылатынын және онкогендердің, ісік супрессорларының, митохондриялық

ДНК (mtDNA) мутацияларының және сигнал беру жолдарының әсері сияқты көптеген факторларға байланысты бағытталуы мүмкін екенін көрсетті [22].

Дегенмен, гликолиз немесе цитрат циклі сияқты энергия алмасу жолдарына қатысатын ферменттерді кодтайтын гендердегі мутациялар қатерлі ісік метаболизміне айтарлықтай әсер ететіні хабарланды [23,24].

Мультиформалы глиобластома (ГБМ) ересектерде арасында нашар болжамы бар ми ісігінің ең көп таралған түрін білдіреді [25]. Морфологиялық гетерогенділігіне байланысты ол басқа ісіктерге қарағанда өте агрессивті әрі өмір сүру деңгейі де өте төмен деңгейде көрінеді [2,26].

Үшкарбон қышқылының айналымы (ҰҚА) бақылайтын изоцитратдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа және фумаратгидратаза сияқты ферменттердегі мутациялар әртүрлі ісік түрлерінің, соның ішінде ГБМ дамуына әсер етуі мүмкін екендігі ғылыми зерттеулермен дәлелденген [27–29].

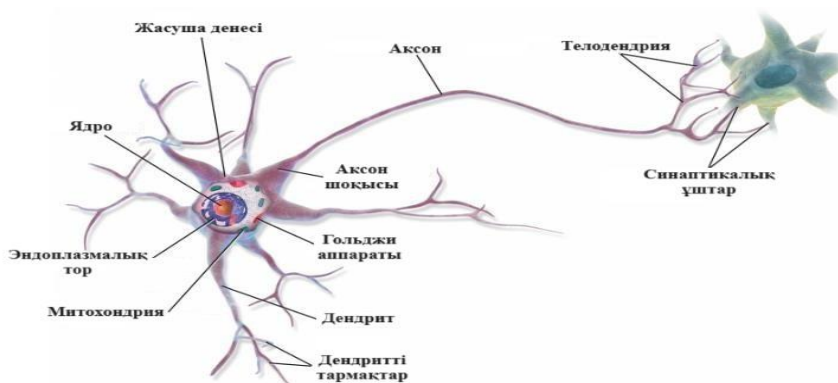
2.2. Жүйке жүйесінің морфологиясы

Жүйке жүйесі – ағзаның қоршаған ортамен әрекеттесуіне мүмкіндік беретін күрделі желі. Қоршаған ортаның тітіркендіргіштерін анықтайтын сенсорлық компоненттер мен қаңқа, жүрек, тегіс бұлшықеттер мен бездердің секрециясын бақылауды қамтамасыз ететін қозғалтқыш компоненттері қабылданған тітіркендіргіштерге немесе сенсорлық сигналдарға қозғалтқыш реакцияларын үйлестіретін жүйелер болып табылады [30]. Жүйке жүйесі анатомиялық жағынан екі негізгі аймаққа бөлінеді: ми мен жұлыннан тұратын орталық жүйке жүйесі (ОЖЖ) және ОЖЖ рецепторлары мен эффекторларымен байланыстыратын перифериялық жүйке жүйесі (ПЖЖ).

Ми бас сүйегінің бассүйек қуысында, ал жұлын омыртқа жотасының омыртқа каналының ішінде орналасқан. Перифериялық жүйке жүйесі шеткі, яғни ми мен жұлыннан тыс орналасқандықтан осылай аталады. ПЖЖ-нің өзі дененің ерікті реакцияларын реттейтін - соматикалық жүйе және организмнің еріксіз реакцияларын реттейтін - вегетативті жүйе деп аталатын екі негізгі бөлімнен тұрады. Соматикалық жүйке жүйесі терідегі, бұлшықеттердегі және буындардағы сезімтал нейрондардан, сондай-ақ қаңқа бұлшықеттерін басқаратын моторлы нейрондық аксондардан тұрады, ал висцеральды сезімталдығы бар вегетативті жүйке жүйесі және тегіс бұлшықеттер мен сыртқы секреция бездерін басқаруға қатысатын нейрондар мен аксондардан тұрады [31].

2.2.1. Нейрон

Жүйке жүйесі жүйке жасушаларынан, нейрондардан және тірек жасушалар болып табылатын глиальды жасушалардан тұрады. Жүйке жасушалары жүйке жүйесіне тән функцияларға жауапты болғанымен, глиальды жасушалар - негізінен нейрондарды қолдайтын және қорғайтын нейрондық емес жасушалар болып табылады. Жүйке жүйесі жіберетін сигналдар жүйке импульсі деп аталатын электрлік сигналдар болып табылады және нейрондар арқылы беріледі (**2-сурет**). Бір аксон жүйке импульстарын басқа нейрондарға немесе бұлшықет жасушаларына жіберетін болса, ал көптеген қысқа дендриттер нейронның рецептивті бетін кеңейтеді. Нейрондар тітіркендіргіштерге электр разрядымен, жүйке импульсімен жауап беру қабілетімен, сондай-ақ жүйке импульсінің ұзақ қашықтыққа жылдам берілуімен сипатталады. Осылайша, сигналдар орталық жүйке жүйесі (ОЖЖ) ішінде немесе дененің басқа жүйелеріндегі органдар арасында миллисекундтар ішінде бір жерден екінші жерге берілуі мүмкін болады [31].



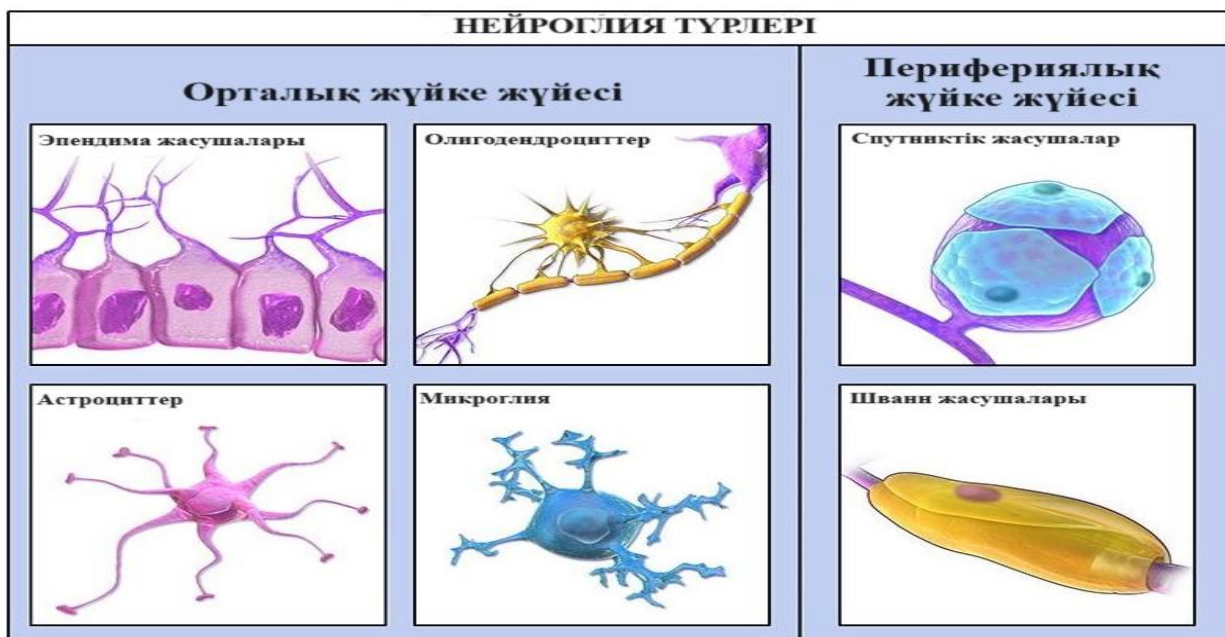
2-сурет. Нейрондардың анатомиясы [32].

2.2.2. Глия (нейроглия) және оның түрлері

1858 жылы Рудольф Вирхов глиальды жасушалар нейрондарды біріктіретін желім ретінде әрекет етеді деген оймен жасушаларға «нейроглия» атауын берді және бұл термин «желім» деген мағынаны білдіреді [33]. Глия жиі жүйке жүйесінің тірек элементі ретінде қарастырылғанымен, мидағы глиальды жасушалардың саны іс жүзінде нейрондар санынан он есе асып түседі [34]. Глия әрекет потенциалын жасай алмайды, сондықтан оларда нейрондармен, соның ішінде аксондармен, дендриттермен және синапстармен анықталған жасушалық құрылымдар жоқ. Дегенмен, глиялар химиялық сигналдар арқылы бір-бірімен және нейрондармен байланыса алады. Бұл жасушалар нейротрансмиттерлерді қабылдауға, сигналдарды тасымалдауға, миелин синтезіне, нейродамуға және иммундық жауапқа қатысатын жүйке жүйесінің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады [35]. Жалпы алғанда, глиальды

жасушалардың алты түрі анықталған: төрт түрі ми мен жұлында, екеуі перифериялық жүйке жүйесінде (ПЖЖ) кездеседі.

Астроциттер мен олигодендроциттер нейрондармен тығыз байланысты және эмбриондағы нейрондар сияқты бірдей прекурсорлық жасушалардан пайда болады [36]. Астроциттер нейрондық функцияның гомеостазын сақтайды, ал олигодендроциттер орталық жүйке жүйесінде миелин қабықшаларын жасау арқылы аксондарды оқшаулайды. Микроглиялыды жасушалар эмбриональды бағаналы жасушаларының белгілі бір тармағынан туындайды және жүйке тінінің макрофагтары болып табылады. Глиальды жасушалардың төртінші түрі, эпендима жасушалары, ми мен жұлын каналының қарыншаларының бетінде радиалды глиядан дамидын глиальды жасушалар болып табылады. Бұл жасушалар цереброспинальды сұйықтық гомеостазында, ми метаболизмінде және мидағы қалдықтарды тазартуда маңызды рөл атқарады. Ми қыртысындағы глиальды жасушалардың 76%-ы олигодендроциттерден, 17%-ы астроциттерден және 7%-ы микроглиялардан тұрады [37].



3-сурет. Глиальды жасуша түрлері [38].

ПЖЖ-нің глиальды жасушалары Шванн жасушалары немесе спутниктік жасушалар деп аталады. Шванн жасушалары ОЖЖ-дегі олигодендроциттер сияқты ПСС-да бірдей қызмет атқарады, яғни олар аксондар мен дендриттерде миелинді оқшаулағыш жабынмен қамтамасыз етеді. Спутниктік жасушалар перифериялық нейрондардың жасушалық денелерін қоршайды, бірақ олардың нақты функциялары түсініксіз [34].

2.2.2.1. Орталық жүйке жүйесіндегі глиальды жасушалар

2.2.2.1.1. Астроциттер

Астроцит термині гректің жұлдыз (astron; көпше, астра) және жасуша (цит, гректің kytos, тамыр деген сөзінен шыққан) деген ғылыми сөздерінің бірігуінен жасалған [39]. Астроциттер ОЖЖ гомеостазын сақтайды және қан ағынын реттеу арқылы нейрондардың өмір сүруін қолдайды [40]. Астроциттер нейрондарды қоршап тұрған жасушадан тыс кеңістікте иондар мен нейротрансмиттерлердің тиісті деңгейін ұстап тұру үшін жасушадан тыс кеңістіктен жасушаға иондар мен нейротрансмиттерлерді тасымалдайды, сонымен қатар олар метаболикалық қолдауды, сондай-ақ лактат пен глюкозаны қамтамасыз ету арқылы нейрондарға физикалық қолдау көрсетеді [41].

19 ғасырда Оберхайм және оның әріптестері, өлгеннен кейінгі адам ұлпаларын зерттеу арқылы адам астроциттерінің класстарының, құрылымы мен морфологиясының толық сипаттамасын берді және астроциттерді жұлдыз тәрізді морфологиясы және глиальды фибриллярлы қышқылдық ақуыз (GFAP) экспрессиясы бойынша анықтады [42]. GFAP-позитивті астроциттердің кем дегенде төрт негізгі морфологиялық ішкі класы ересек адамның уақытша қыртысында анықталған және олар интерламинарлық астроциттер, протоплазмалық астроциттер, варикозды проекциялық астроциттер және фиброзды астроциттер ретінде жіктеледі [43].

Протоплазмалық астроциттер қысқа, жуан және көптеген тармақтарға ие және сұр затта кеңінен таралған. Протоплазмалық астроциттердің иондардың, метаболиттер мен нейротрансмиттерлердің жасушадан тыс концентрацияларын реттеу және синаптикалық функцияларды модуляциялау сияқты маңызды рөлдері бар екені хабарланды [44]. Оның периваскулярлық аяқтар деп аталатын тармақшалары қан тамырларына созылып, оларды қоршап, гематоэнцефалдық бөгеттің (БББ) ең сыртқы қабырғасы болып табылатын глиальды шектейтін мембрананы құрайды. Бұл тармақшалар жүйке тініне қолдау көрсетумен қатар, ағып кетпейтін жабық қан-ми тосқауылын қамтамасыз етеді [45].

Сондай-ақ, адамның бір протоплазмалық астроцитінің 270 000-нан 2 миллионға дейінгі синапстарды қамту аймағы бар екені хабарланды, осылайша адамның протоплазмалық астроциттері бірнеше синапстардан ақпаратты жергілікті түрде біріктіру және нейронаралық байланысты модуляциялау мүмкіндігіне ие болуы мүмкін [46].

Фиброзды астроциттер ақ затта кездеседі және көптеген түзу және ұзын талшық тәрізді морфологияларға ие. Оларды протоплазмалық астроциттерден үлкенірек және аз тармақталған және жалпақ морфологиясына байланысты ажыратуға болады [43]. Фиброзды астроциттердің көпшілігі тамыр жүйесімен байланысқанымен, олардың метаболикалық қолдаудағы рөлі анық болып

көрінгенімен, бірақ ақ затта синапстардың жоқтығын ескере отырып, олар нейрондық белсенділікті модуляцияламайды деп саналады [46].

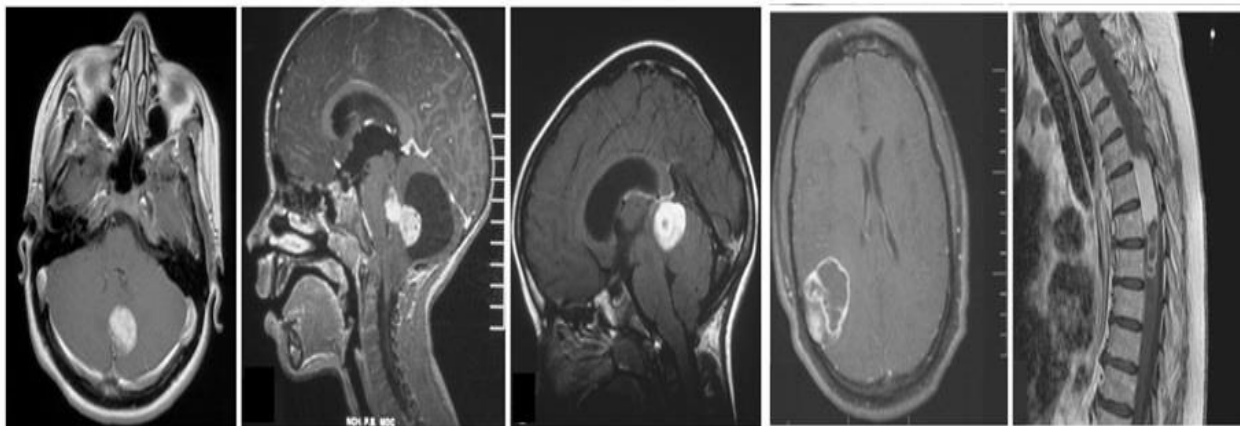
Интерламинарлы астроциттерді Андризен мен Рециус алғаш рет үстіңгі қыртысты ми қабаттарында және кортикальды қабаттардың бойында ұзына орналасқан глиальды жасушалар ретінде анықталды [47]. Даун синдромы мен Альцгеймер ауруы сияқты көпқабатты нейрондық жоғалтумен байланысты бірнеше ауру жағдайында интерламинарлы талшықтардың үдемелі жоғалуы туралы хабарланды [48]. Варикозды проекциялы астроциттер әдеттегі протоплазмалық астроциттермен салыстырғанда қысқарақ, көбірек тікенді морфологиялармен сипатталады. Адамдарға және жоғары сатыдағы приматтарға ғана тән, олар V-VI қабаттарда сирек кездеседі. Олардың ұзын құрылымдары жан-жақты таралып, көрші астроциттердің әсер ету аймақтарынан өтіп, қан тамырларымен жиі жанасады [43]. Варикозды проекциялық астроциттер, интерламинарлық астроциттермен бірге ми қыртысындағы алыс қашықтықтағы байланысты реттейді деген болжам бар [49]. Астроциттердің дисфункциясы көптеген склероз, Альцгеймер ауруы, Паркинсон ауруы, Хантингтон ауруы және ми ісіктерін қоса алғанда, көптеген ауруларда кездеседі [50]. Мультиформалы глиобластома (ГБМ) астроцитарлы ісіктердің ең жиі кездесетін қатерлі түрі [51].

2.2.2.1.2. Пилоцитарлық астроцитомалар

Пилоцитарлық астроцитомалар жақсы шектелген, салыстырмалы түрде жақсы болжамға ие және баяу өсетін төмен дәрежелі ісіктер болып табылады. Олар балалар мен жас ересектерде жиі кездеседі, ал егде жастағы адамдарда өте сирек кездеседі [52]. Бұл пилоцитарлық астроцитомалар жасушалық ісіктердің ішіндегі барлық глиомалардың шамамен 10% құрайды [53,54]. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) 2007-жылғы ОЖЖ ісіктерінің жіктелуіне сәйкес, пилоцитарлық астроцитомалар I-дәрежелі ісіктерге жіктелінеді [55]. Бұл классификацияда I-дәрежені тек хирургиялық резекциямен емделуге болатын, пролиферация әлеуеті төмен ісіктер үшін қолданылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының 2007 жылғы ОЖЖ ісіктерінің жіктелуіндегі астроцитарлы ісіктерді бағалау жүйесі Анн-Майо жүйесіне негізінен ұқсас болғанымен, I дәрежелі астроцитарлы ісіктер үшін жағдай басқаша бағаланады [56]. Нақтырақ айтсақ, ДДҰ ұйымының мәліметі бойынша, I-дәрежелі астроцитомалар тек жақсы шектелген пилоцитарлық астроцитомаларға ғана қатысты, ал Анн-Майо бағалау жүйесіне I-дәрежелі ісіктер аясында атипиясы жоқ өте сирек диффузды астроцитомалар да кіреді.

Пилоцитарлық астроцитомалар орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) кез келген жерінде пайда болуы мүмкін. Балалық шақта олар жиі инфратенториялық аймақта орналасатыны белгілі, ал осы аймақта олар көбінесе мишықта орналасады. Тағы да, балалық шақта олар көбінесе

супратенториалды аймақта гипоталамус/оптикалық жолда орналасады [57]. Бұдан басқа, олар таламуста, базальды ганглийлерде, ми жарты шарларында және ми бағанасында орналасуы мүмкін [55]. Пилоцитарлы астроцитомалар кейде регрессияға ұшырауы мүмкін және жылдар бойы прогрессияны көрсетпестен қадағалануы мүмкін, бірақ кейде олар емдеуден кейін қайталанатын және тіпті сирек қатерлі трансформацияны көрсетеді.



4-сурет. ОЖЖ-нің кез келген жерінде іс жүзінде пайда болуы мүмкін пилоцитарлы астроцитоманың қатты контрасты көрінісі [58].

Астроцитоманың нұсқаларын сипаттайтын «пилоцитарлы» термині 1930 жылдардан бері шаш тәрізді, биполярлы процестері бар жасушаларды көрсету үшін қолданылады [59]. Бүгінгі таңда біз пилоцитарлы астроцитоманы деп атайтын нәрсенің ДДҰ классификация жүйесі жалпы қабылданғанға дейін бірқатар атаулары болды; ескі терминдерге «полярылық спонгиобластома» және «ювенильдік астроцитоманы» жатады. Салыстырмалы түрде жақсы РА-ны басқа агрессивті «диффузды глиомалардан» айырудың маңыздылығын көптеген авторлар кем дегенде 70 жыл бойы мойындады [59]. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының классификациясын невропатологтар бүкіл әлемде қабылдағанына қарамастан, бұл ісіктер әлі күнге дейін жас пациенттерге және кейбір анатомиялық жерлерге, соның ішінде мишыққа, оптикалық жолдар және үшінші қарынша/гипоталамус аймағына бейім болғандықтан, ми астроцитомасы, оптикалық глиомасы және инфундибуломы сияқты бірқатар терминдермен клиникалық түрде аталады [58].

2.2.2.1.3. Плеоморфты ксантоастроцитоманы

Плеоморфты ксантоастроцитоманы – астроцитарлы ісік, субпиальды астроциттерден немесе олардың прекурсорларынан пайда болатын ағымы

қатерсіз ісік түрі болып саналады. Алайда анаплазия да болуы мүмкін [60].

Плеоморфты ксантоастроцитома ауру ретінде алғаш рет 1973 жылы сипатталынған болса [61], «плеоморфты ксантоастроцитома» термині 1979 жылы Кепес тарапынан енгізілді [62]. Ол 1993 жылы ДДҰ 2-дәрежелі ісік ретінде орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) ісіктерін ДДҰ жіктеу жүйесіне ресми түрде енгізілді. Бір гистологиялық нысанды сипаттау кезінде «плеоморфты ксантоастроцитома» термині молекулалық тұрғыдан анықталғандай бірнеше ісік түрін (ДДҰ 2-ші немесе 3-ші дәрежелі ісік) білдіруі мүмкін [52].

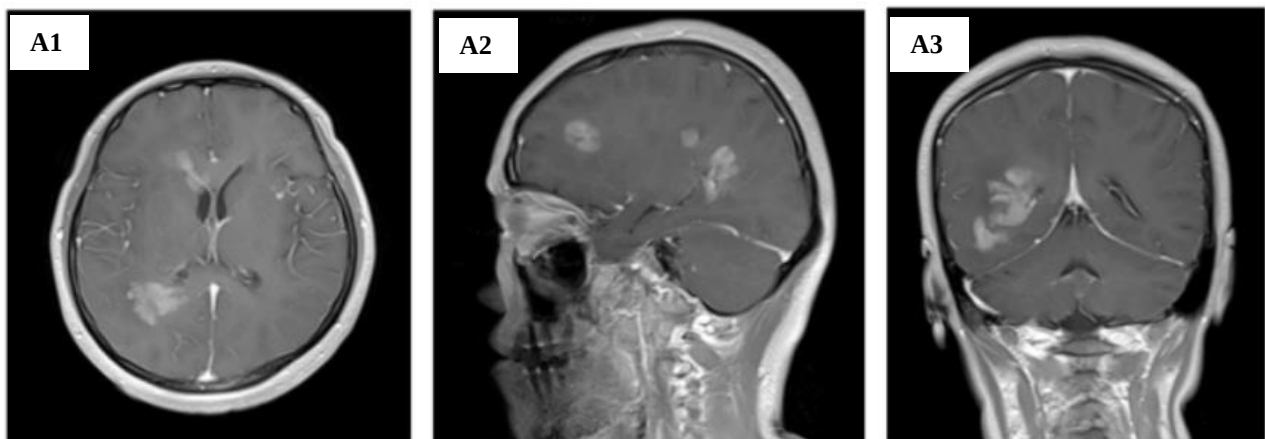
Басқа ми ісіктері арасында салыстырмалы түрде өте сирек кездеседі және барлық астроцитомалардың <1% құрайды. Дегенмен бұл ауру балалар мен жастарда жиі кездеседі.

Плеоморфты ксантоастроцитомалардың көбінің диагноздары өмірдің екінші немесе үшінші онжылдығында қойылады және диагноз қойылғандағы орташа жас 29 ± 16 аралығын құрайды [63–65]. Дегенмен әдебиеттік деректер бойынша, 2 жаста және 68 жаста болған жағдайлар да тіркелгендігі белгілі [63,64]. Плеоморфты ксантоастроцитомалармен байланысты ірі оқиғалар серияларының көпшілігінде гендерлік бейімділіктің жоқтығы анықталған.

Аурудың симптомдарын локализацияланатын және локализацияланбайтын деп екі топқа жіктеуге болады. Ісіктің нейроанатомиясымен тікелей байланысты ең жиі кездесетін бастапқы локализацияланатын симптомы құрысу болып табылады, ал жиі анықталатын локализацияланбайтын симптомдарына жүрек айну, құсу, диплопия және интракраниальды қысымның жоғарылауымен байланысты бас ауруын жатқызуға болады.

Ол мультифокальды түрде пайда болып, бүкіл орталық жүйке жүйесінде сипатталғанымен, темпоральды лоб аймағы плеоморфты ксантоастроцитоманың ең көп таралған орны болып табылады [65–67]. Crespo-Rodríguez және басқаларының 24 плеоморфты ксантоастроцитомалармен МРТ бейнелеу үлгілері арқылы жүргізген зерттеулері нәтижесінде, жалпы орналасулары бойынша темпоральды (42%), фронтальды (33%) және париетальды (21%) аймақтарда пайда болатындығы анықталған [67].

Макроскопиялық тұрғыдан бұл ісіктер жақсы шектелген, көбінесе кистозды құрамдас бөлікпен және үстінде жатқан лептоменингтердің қатысуымен көрінеді (5-сурет) [68,69].



5-сурет. 25 жастағы әйелде ми жартышарларының зақымдалуын қамтитын II-дәрежелі плеоморфты ксантоастроцитоманың МРТ бейнеленуі [70].

(A1-A3) Контрасты күшейтілген осьтік, сагитальді және корональды T1WI - мидағы көптеген зақымданулардың айқын күшеюін көрсетеді.

Микроскопиялық жағынан көзге көрінетін жасушалық плеоморфизм, липидтердің жасушаішілік жинақталуы, ауыр ретикулиндік тор және әдетте митоздық белсенділіктің аздығы және некроздың болмауы байқалады [62,71,72]. Бұл ісіктердің ми-жұлын сұйықтығы (ЦСФ) арқылы таралу мүмкіндігі бар және бұл көбінесе прогрессивті, қайталанатын ауру жағдайында байқалады. Дуралді инвазияның жиілігі өте төмен болатындығы анықталған.

Ісік сирек кездесетіндіктен, емдеудің нақты айқындалған ресми нұсқаулары мен стандарттары жоқ. Бұл ісіктер басқа себептермен бейнелеу сынақтарын жасау кезінде кездейсоқ анықталады. Негізінен емдеу шаралары үшін оңтайлы басқару жағдайлары туралы есептер мен жағдайлар сериялары басшылыққа алынады.

2.2.2.1.4. Диффузды төмен дәрежелі астроцитомалар

Диффузды астроцитома деп - ДДҰ-ның II-дәрежелі, астроцитарлы қатардың баяу дамитын, диффузды инфильтративті глиомаларын айтамыз (1-кесте) [73]. Жалпы бұл ісіктер, глиобластомадан кейінгі екінші ең көп таралған глиома түрі болып табылады, ересектердегі барлық бастапқы ми ісіктерінің шамамен 2-5% құрайды. Диффузды астроцитоманың көпшілігі ересектерде кездеседі, бірақ олар кейде балаларда да дамиды [74]. Ісіктердің бұл түрлері мидың ми жарты шарларында пайда болады. Алайда, диффузды астроцитома, аты айтып тұрғандай шекаралары дұрыс анықталмаған ісік болып табылады. Бұл ісік жасушаларының шағын кластерлері көрші, сау тіндерге өтеді және инфильтрацияға бейім болып келеді. Осы себепті операция кезінде бұл ісіктерді толығымен жою қиын болуы мүмкін.

Оның болжамы неғұрлым жақсы болса да, қатерлі ісікке

трансформациялану мүмкіндігі бар. Оның шамамен 1/3 бөлігі инфратенториалды аймақта орналасқан. Бұл жасушалар тобы ұзақ уақыт бойы симптомсыз өсе алады. Фронтальды және уақытша аймақтарда орналасқандар, әдетте, конвульсиямен көрінеді. Олар диагнозы 4-5 онжылдықта қойылады және орташа өмір сүру мерзімі орташа 10 жылды құрайды. IDH мутациясы бар және қосымша мутация болмаған жағдайда аурудың көрінісі жақсырақ болып саналады [75].

Ісік мөлшері мен орналасуына байланысты диффузды астроцитомалармен ауыратын науқастар әдетте алдымен хирургиялық араласу арқылы емделеді. 2016 жылы Норвегияда жарияланған бір зерттеу екі түрлі орталықтың жұмысын талдады, олардың бірі биопсия мен сериялық бақылауды, екіншісі ерте хирургиялық резекцияны қолдады. Сәйкесінше, зерттеу нәтижелері ерте резекцияны ұнататын орталықтың жалпы өмір сүру ұзақтығы айтарлықтай ұзағырақ болғанын анықтады [76,77].

Хирургиялық әдісті қолданудағы басты мақсат – мидың критикалық қызметін қорғай отырып, ісіктің барынша көп бөлігін алып тастау және бұл «максималды қауіпсіз резекция» деп аталады [78]. Әсіресе диффузды астроцитомалар дене қозғалысын, тілді немесе көруді басқаратын мидың жақын аймақтарында пайда болуы мүмкін болғандықтан, бұл функцияларды қорғау үшін арнайы шаралар қабылдануы мүмкін.

Ісіктің өлшеміне, орналасуына және хирургиялық алып тастау дәрежесіне байланысты хирургияға қосымша химиотерапия мен сәулелену де ұсынылуы мүмкін. Алайда орталықтардың көпшілігінде жалпы резекциядан кейін операциядан кейінгі сәулелік терапия көрсетілмейді [79,80].

Соңғы бірнеше онжылдықта төменгі дәрежелі астроцитомаларда қандай нақты факторлар болжамның ең жақсы көрсеткіштері болып табылатынын анықтау үшін көп күш жұмсалды. Белгілі бір клиникалық параметрлер, мысалы, жас, жыныс, ісік орны, өнімділік күйі, симптомдардың ұзақтығы және пайда болатын симптом ретінде ұстама маңызды болжамдық факторлар ретінде хабарланды [81].

2.2.2.1.5. Анапластикалық астроцитома

Анапластикалық астроцитома – диффузды инфильтрациялы, астроцитарлы, бас мианың қатерлі біріншілік ісігі болып табылады. ДДҰ-ның III-дәрежелі анаплазиясы, айтарлықтай пролиферация индексі және IDH генінің мутациясы болуы мүмкін жоғары дәрежелі глиальды ісіктер (1-кесте). Глиобластоманың даму мүмкіндігі бар. Көбінесе фронтальды және темпоральды лобтарда локализацияланған болып келеді. Пролиферация индексі жоғары болғанымен, микроваскулярлы пролиферация және некроз

байқалмайды [82]. Бастапқы ісігі басталуының орташа жасы 41 жасты құрайды [83]. Ісіктердің шамамен төрттен бір бөлігі жаңа (de novo) ісік ретінде пайда болады, ал қалған төрттен үш бөлігі төменгі дәрежелі астроцитоманың трансформациясының салдары болып табылады [84].

Бастапқы терапиядан кейін дамитын анапластикалық астроцитоманда стандартты емдеу жоқ және опциялары мейлінше шектеулі болып келеді. Қайта резекция таңдаулы емделушілерде, әсіресе ісік массасынан симптоматикалық, өнімділігі салыстырмалы түрде сақталған науқастарда пайдалы болуы мүмкін.

Анапластикалық астроцитома барлық ОЖЖ қатерлі ісіктерінің 4%-ын және барлық глиомалардың 10%-ын құрайды [52]. Анапластикалық астроцитома ерлерге әйелдерге қарағанда біршама жиі әсер етеді. Бұл ісіктердің нақты жиілігі белгісіз. Анапластикалық астроцитома жалпы популяциядағы 100 000 адамнан 5-8 адамға әсер етеді. Анапластикалық астроцитома ересектерде балаларға қарағанда жиі кездеседі. Әдетте анапластикалық астроцитома ересектерде шамамен 30-50 жас аралығында, ал балаларда 5-9 жас аралығында дамиды.

Анапластикалық астроцитоманың нақты ғылыми дәлелденген этиологиялық себептері белгілі болмасада, иондаушы сәулеленудің әсері және туберозды склероз, 1-ші және 2-ші типті нейрофиброматоз, Ли-Фраумени синдромы сияқты сирек кездесетін генетикалық синдромдар жалғыз анықталған қауіп факторлары болып табылады [85].

2.2.2.1.6. Олигодендроциттер

Олигодендроциттер, орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) миелин түзетін жасушалары, эмбриональды жүйке түтігінің қарыншалық ұрық аймақтарынан пайда болатын олигодендроциттердің гениторлы жасушаларынан (ОРС) дамиды. ОРС-лар көбейеді және миелин түзетін олигодендроциттерге дифференциациялану алдында осы аймақтардан дамып келе жатқан сұр және ақ заттарға миграцияланады [86]. Олигодендроциттер ақ заттың басым жасуша түрі болып табылады және көбінесе нейрондық процестер топтары арасында жасушалар кластерлері түрінде кездеседі. Бұлар интерфасцикулярлық олигодендроциттер деп аталады және жақын маңдағы нейрондық процестерді қоршап тұрған миелиннің қалыптасуы мен сақталуында рөл атқарады [87]. Сұр затта олигодендроциттер көбінесе нейрондардың жанында орналасады, сондықтан перинейрондық спутниктік жасушалар деп аталады. Спутниктік олигодендроциттер аксондарды оқшауламайды, керісінше нейрондардың жанында орналасады және жасушадан тыс сұйықтықты реттеу үшін қызмет етеді [88].

Ересек ОЖЖ-дегі барлық аксондар миелинді емес, бірақ миелинизация ОЖЖ қалыпты жұмыс істеуі үшін өте маңызды. Миелиннің локализацияланған жоғалуына әкелетін аурулар немесе жарақаттар функционалдық тапшылыққа әкеледі, ал даму кезінде ОЖЖ миелинінің жүйелі жоғалуы нәтижесінде өлімге соқтырады [89].

Олигодендроциттер сонымен қатар гистологиялық зерттеулерге, гендердің экспрессиясын талдауға және нейробейнелеу арқылы психикалық ауруларды диагностикалауға қатысады. Кейбір гендер шизофрениямен және созылмалы депрессиямен ауыратын адамдардың ми тіндерінде әдеттен тыс төмен деңгейде көрінеді және осы психикалық аурулардың қауіп факторлары ретінде бірқатар гендік нұсқалар анықталған. Олардың көпшілігі олигодендроциттерде экспрессияланған немесе олигодендроциттердің дамуын бақылауға қатысатын гендер болып табылады. МРТ ми бейнелеуі - миелинді аксондардың ми қыртысының әртүрлі аймақтарын байланыстыратын үлкен байламдарды құрайтын ми аймақтары болып табылатын ақ зат жолдарының көлемі немесе құрылымының, шизофрения мен депрессияға қатысатын белгілі қыртысты аймақтардың азайғанын көрсетеді [34].

2.2.2.1.7. Микроглия

Микроглия - ми микроортасында тұрақты макрофагтар болу үшін орталық жүйке жүйесіне қоныс аударатын мезодермальды/мезенхималық шыққан жасушалар болып табылады [90]. Микроглия ми макрофагтары қызметін атқарады. Олар микробтарды, өлі жасушаларды, қажет емес синапстарды, ақуыз агрегаттарын және ОЖЖ-ны бұзуы мүмкін басқа да бөлшектер мен еритін антигендерді жоюға жауапты. Сонымен қатар, қабынуға қарсы цитокиндердің негізгі көзі ретінде микроглия нейроинфламацияның негізгі медиаторлары болып табылады және жасушалық жауаптардың кең спектрін индукциялай немесе модуляциялай алады [91]. Белсенді иммундық жауаптың қабыну жағдайында микроглия сонымен қатар ОЖЖ-дағы ықтимал зақымдануды азайтады және тіндердің қалпына келуіне ықпал етеді [92]. Тұрақты емес микроглия белсендіру және микроглия тудырған қабыну барлық дерлік ми патологияларында байқалады және пайда болған дәлелдер микроглия нейрондарға тікелей әсер ету арқылы аурудың өршуіне ықпал ететінін көрсетеді [93].

2.2.2.1.8. Эпендимальды жасушалар

Эпендима жасушалары - мидың қарыншалық жүйесін және жұлынның орталық каналын жабатын эпендима деп аталатын эпителий тосқауылын құрайтын кірпікшелі глиальды жасушалар тобы. Бұл жасушалар жүйке түтігінің люменін қаптайтын ерте ұрық эпителийінен пайда болады, сондықтан

эктодермальды болып табылады. Олар туылғаннан кейінгі алғашқы күндерден бастап мидың және жұлын каналының қарыншаларының бетінде радиалды глиядан дамиды, осылайша өмір бойы паренхима мен жұлын сұйықтығымен толтырылған кеңістіктер арасындағы интерфейсті қамтамасыз етеді. Бұл интерфейс эпендима жасушаларына иммундық жасушалар мен еріген заттардың ми-жұлын сұйықтығы мен интерстициальды сұйықтық арасындағы екі жақты өтуін басқаруға мүмкіндік береді [94].

Қарыншадағы қалыпты емес ми-жұлын сұйықтығының жиналуы гидроцефалияны тудырады. Эпендима жасушаларының дисфункциясы ми-жұлын сұйықтығы айналымына кедергі келтіруі, сондай-ақ ми-жұлын сұйықтығының түзілуі мен сіңірілуі арасындағы сәйкессіздікті тудыруы мүмкін.

2016 жылы Ванг және оның әріптестері, SNX27 делециясы бар эпендимальды жасуша қабатының қалыптасуындағы ақаулар - нейрондық прогениторлық жасушалардың терминалды эпендималы жасушалар түрлеріне дифференциациясының ауыр бұзылуын тудыратындығын және бұл патологиялық қарыншалық дисфункцияға және гидроцефалияға әкелетіндігін анықтады [95].

ДДҰ-ның 2016 жылғы классификациясы бойынша 5 кіші тип анықталды: «Субэпендимома, миксопапиллярлы эпендимома, RELA-біріккен (+) эпендимома, классикалық эпендимома және анапластикалық эпендимома» [96].

2.2.2.1.9. Шванн жасушалары

Шванн жасушалары (леммоциттер) перифериялық жүйке жүйесіндегі нервтерде ең көп таралған жасуша түрі болып табылады және әртүрлі әртүрлі функциялармен қамтамасыз етілген кіші типті жүйке тінінің көмекші жасушалары тобын құрайды. Шванн жасушалары нейрондық импульстардың берілуін жеңілдетеді, қоректік заттар мен нейрондарды қорғауды қамтамасыз етеді, жүйке жөндеуіндегі аксондарды бағыттады және иммундық функцияларды реттейді [97]. Алғаш рет 1838 жылы неміс физиологы Теодор Шванн сипаттаған және оның атымен аталған.

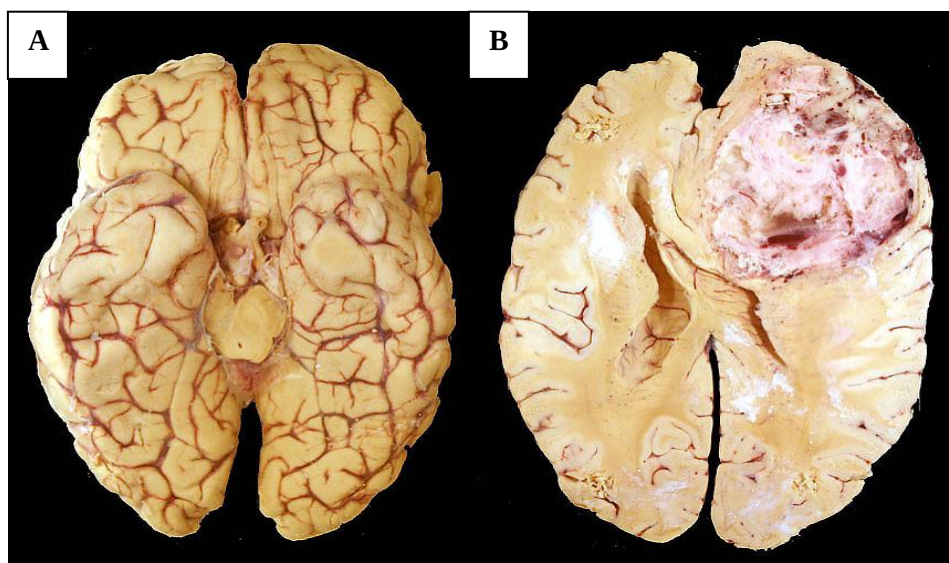
Әрбір перифериялық жүйке талшығы жұқа цитоплазмалық қабатпен жабылған - нейролемма немесе Шванн мембранасы. Шванн жасушасының цитоплазмасы мен оның арасында миелиннің едәуір қабаты болса, талшық миелинденеді [98]. Егер талшықтарда миелин жетіспесе, оларды миелинсіздену деп атайды. Шванн жасушалары толқын тәрізді қозғалыстарды жүзеге асыра алады, бұл жүйке жасушаларының процестері бойымен әртүрлі заттардың тасымалдануын жеңілдетеді [99].

Демиелинизация негізінен Шванн жасушаларының қозғалыс

функцияларының әлсіреуі салдарынан болады, нәтижесінде олар миелинді қабық түзе алмайды [100]. Гийен-Барре синдромы, Шарко-Мари ауруы, шванноматоз және созылмалы қабыну демиелинизациялық полиневропатия сияқты жүйке аурулары Шванн жасушаларының бұзылуымен байланысты. Сондай-ақ, қатерлі ісік контекстінде соңғы зерттеулер Шванн жасушаларының рак клеткаларының инвазиясын ынталандырудағы, иммундық жауаптарды модуляциялаудағы және ауырсыну сезімін берудегі белсенді рөлін анықтады [101].

2.2.2.1.10. Жоғары дәрежелі астроцитомы: Мультиформалы глиобластома

Мультиформалы глиобластома ми ісіктерінің басқа төменгі типтерімен салыстырғанда ең агрессивтісі, пролиферацияның, қайталанудың және метастаздың жоғары жылдамдығына, төмен өмір сүру деңгейіне және нашар болжамға ие түрі болып табылады. ГБМ-дер, дифференциацияланбаған және дифференциалданған жасушалардың маркерлерін білдіретін жасушалардан тұратындықтан, олар алуан түрлі жасушалық құрамды көрсетеді және фенотиптік жағынан да гетерогендік көрсетеді. Сондықтан ол «глиобластома мультиформа» деп аталады (6-сурет) [83,102].



6-сурет. ГБМ көлденең қимасының көрінісі
(<https://www.standardofcare.com/showarticle.php?artid=3331>). **А)** Сау адам миының МРТ-көрінісі **В)** ГБМ науқасы миының МРТ-көрінісі

Ересектерде ГБМ ми жарты шарларында, атап айтқанда, мидың мандайында (23,6%), самайында (17,4%), париетальды (10,6%) және желке (2,8%) бөліктерінде жиі кездессе де, көбінесе мидың үлкен жарты шарларында

көбірек кездеседі, ал ми бағанасы, мишық және жұлын сияқты мидың төменгі бөліктерінде өте сирек немесе мүлдем көрінбеуі мүмкін [103–105].

2.2.2.1.10.1. ГБМ эпидемиологиялық сипаттамасы

Жалпы, бұл ісіктер (ГБМ IDH-M) бастапқыда баяу өседі және біртіндеп агрессивті болады. Жылдам дамиды түрі (ГБМ IDH-WT) болса, симптомдарын 3-6 айында ғана көрсете алады және осыған байланысты оның болжамы мен диагностикасы сәйкесінше кешіктіріледі. Сондықтан диагноздан кейін 3 ай ішінде емдеусіз ми ісігі бар науқастардың шамамен 95%-ында өлім көрінеді [106].

ГБМ-нің сырқаттанушылық деңгейі медициналық мекемелерге және зерттелетін елдің денсаулық сақтау саясатына байланысты анықталуы мүмкін екенін ұмытпаған жөн. Бұл жыл сайынғы жиілігі орташа 3,19/100000 жиілігінде сирек кездесетін ісік болғанына қарамастан, диагноз қойылғаннан кейін 14-15 айдан кейін өлімге әкелетін нашар болжамы ГБМ-ді маңызды денсаулық мәселесіне айналдырады [107,108]. Дегенмен, ГБМ жағдайлары жаңа туған балаларда да тіркелген және бұл ісіктің жиілігі 100.000 нәрестеге шаққанда 1,1 мен 3,6 арасында деп болжанады [109,110]. Сонымен қатар, ГБМ ауруы әйелдерге қарағанда ерлерде және жастарға қарағанда ересектерде жоғары кездесетіндігі анықталған [111]. ГБМ әртүрлі жаста пайда болуы мүмкін болса да, ГБМ жиілігі жасына қарай артады, дегенмен ең жоғары көрсеткіш 45-75 жас аралығындағы ересектерде байқалады. Диагноздың орташа жасы 64 болып табылады. Негізінде балалар мен ересектердегі ГБМ-лері арасында морфологиялық айырмашылық жоқ, тек жалғыз айырмашылық ересектерге қарағанда балаларда жоғары глиома жасушаларының пролиферативті белсенділігі болып табылады [112].

2.2.2.1.10.2. ГБМ этиологиялық ерекшеліктері мен қауіп факторлары

Глиобластоманың этиологиясы толық анықталмаған. Мидың глиальды тіндерінен пайда болатын сирек кездесетін агрессивті ісік типі - глиобластоманың этиологиясы - адам қатерлі ісіктерінің ең аз түсінілгендерінің бірі болып табылады. Мүмкін ішінара осы қиындықтарына байланысты ГБМ-дер үшін өте санаулы қоршаған орта немесе мінез-құлық риск қауіп факторлары расталынған.

Көптеген дәлелдер, ГБМ-нің де көптеген басқа қатерлі ісіктер сияқты спорадикалық (кездейсоқ) түрде дамидынын көрсетеді [113,114]. Аурудың клиникалық тарихында тұқым қуалайтын отбасылық глиомалар да байқалатыны, бірақ ісіктің бұл түрі барлық глиома ауруларының тек 1% жағдайында ғана сипатталған [115]. Сонымен қатар, ГБМ-нің өте аз (1-2%)

мөлшерде Туркот синдромы, Ли-Фраумени синдромы және нейрофиброматоз (1 және 2 типтер) сияқты тұқым қуалайтын аурулармен байланысты дамидыны туралы да хабарланған [116].

ГБМ дамуына әсер етуі мүмкін темекі, есірткі шегу және алкоголь тұтыну сияқты өмір салты ерекшеліктерімен қарым-қатынаста айтарлықтай айырмашылық байқалмаған [117,118]. Дегенмен, аллергия, атопия тарихы, иммундық факторлар және анықталған кейбір жалғыз нуклеотидтік полиморфизмдер төмен сезімталдықта ГБМ үшін қауіп бар екені хабарланған [119,120]. Сонымен қатар, күн сайын артып келе жатқан дәлелдер стероидты гормондар мен вирустардың ГБМ этиологиясына да әсер ететінін көрсетті [121–123].

Соңғы онжылдықта бүкіл әлемде ұялы телефондарды пайдалану қарқынды өсті және мұндай экспозиция ұялы телефондардан шығарылатын электромагниттік өріс әсерінің ықтимал канцерогенді әсерлері туралы алаңдаушылықтың өсуімен параллель түрде өсті. Осыған қарамастан, ұялы телефонды пайдалану ГБМ даму қаупін арттырмайтындығын көрсететін қарама-қайшы әрі сәйкес келмейтін зерттеу нәтижелерді де бар [124–126]. Дегенмен, ГБМ-де ұзақ мерзімді ұялы телефонды пайдалану бойынша көбірек зерттеулер қажет екені белгілі [127].

Нәтижесінде әртүрлі зерттеулер арасындағы гетерогенділік, қауіпті бағалаудағы әртүрлі өзгерістер, зерттеуге тіркелетін еріктілер санының жеткілікті болмауы, үлгі өлшеміндегі немесе жұмыс орнындағы айырмашылықтар, саяси күрес пен белгісіздіктер сияқты бірқатар ықпал ететін факторлар ГБМ дамуында рол ойнайтын шынайы сырқаттанушылықты анықтауды қиындатады.

2.2.2.1.10.3. ГБМ классификациясы

Ісіктердің сатысы мен дәрежесі, аурудың болжамын анықтауда өте маңызды болғандықтан орталық жүйке жүйесінің ісіктерін жіктеудің ажырамас бөлігі болып табылады. Дегенмен, дәрежені (grade) ісіктің таралу дәрежесінің өлшемі болып табылатын ісіктің сатысынан (stage) ажырата білу керек. «Дәреже» және «саты» - қатерлі ісіктің әртүрлі аспектілерін сипаттау үшін қолданылатын терминдер және олар аурудың сипаты мен дәрежесі туралы маңызды ақпарат береді [128]. Міне, осы екі ұғымның негізгі айырмашылықтары төмендегідей:

Дәреже - рак жасушаларының қатерлі немесе агрессивтілік дәрежесін білдіреді. Ол ең алдымен ісік жасушаларының микроскопиялық ерекшеліктерін микроскоппен зерттеу арқылы анықталады [129]. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) ми ісіктерінің I-дәрежесінен (ең аз агрессивті) IV-

дәрежесіне (ең агрессивті) дейінгі жіктеу жүйесін пайдаланады (1-кесте) [130,131]. Патологтар жасушалардың өлшемі, пішіні және бөліну жылдамдығы сияқты сипаттамаларына негізделген бағалауды қолданады. Бағалау жүйесі қатерлі ісік түріне де байланысты өзгереді. Төмен дәрежелі ісік жасушаларына - бұл қалыпты жасушаларға ұқсайтын, хирургиялық емдеуге болатын зақымдармен байланысты және әдетте жақсы болжамы бар ісіктер жатқызылады [130]. Дәреже жоғарылаған сайын жасушалық атипия, митоздық белсенді пролиферациясы және болжамның үдемелі нашарлауы байқалады. Ал жоғары дәрежелі қатерлі ісік жасушалары болса, өздерінің гетерогенділігі мен дифференциацияланбауына байланысты одан да агрессивті болады [130,132].

Саты - ағзадағы қатерлі ісіктің таралу дәрежесін сипаттайды. Ол бастапқы ісіктің мөлшерін, оның жақын маңдағы тіндерге немесе мүшелерді зақымдауын, сондай-ақ аймақтық лимфа түйіндеріне немесе алыс органдарға ісіктің таралуын (метастаз) ескереді [128]. Сатылауды бағалауда ісіктің орналасуын және таралуын анықтау үшін КТ, МРТ және кейде биопсия сияқты клиникалық және бейнелеу сынақтарын қамтиды. Сатылық жүйелердің шкаласы қатерлі ісік түріне байланысты өзгереді. Ісіктену сатысын сипаттауда TNM жүйесі жиі қолданылады, мұнда Т - негізгі ісіктің өлшемі мен дәрежесін сипаттайды, N - жақын лимфа түйіндерінің тартылуын сипаттайды, ал М - алыстағы метастаздың болуын сипаттайды. Мысалы сүт безі қатерлі ісігінде сатылау - ісік өлшемі (Т), лимфа түйіндерінің зақымдануы (N) және алыстағы метастаздың (М) болуы немесе болмауы сияқты ақпаратты қамтуы мүмкін. Сатылар 0-ден (in situ немесе локализацияланған) IV-ке дейін (үлкен, алыстағы мүшелерге тараған) сипатталады (1-кесте) [128,131].

Қорытындылай келе, ісік дәрежесі рак клеткаларының сау жасушалармен салыстырғанда микроскоп астында қалай қалыптан тыс көрінетінін сипаттаса, ал ісік сатысы бастапқы ісіктің қаншалықты үлкен екенін және оның пациенттің бүкіл денесіне қаншалықты таралғанын анықтайды [129]. Емдеу шешімдерін қабылдауда және болжамды болжауда дәреже де, саты да маңызды және олар ауруды жан-жақты түсінуді қамтамасыз етуде бірін-бірі толықтырады.

Глиомалардың номенклатурасы мен диагностикасында Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) қазіргі халықаралық стандартты классификациясы жиі қолданылады. ДДҰ-ның жіктеу (классификация) жүйесі қатерлі белгілердің санын бағалауға негізделген Анн-Майо жүйесіне де сәйкес келетін критерийлерді пайдаланады [133].

2007 жылы Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) орталығы гистологиялық критерийлерге сүйене отырып жасаған Жүйке Жүйесінің Ісіктерінің классификациясында барлық ми ісіктері 7 негізгі топқа бөлінді. Дегенмен, 2016 жылы жасалған соңғы жіктеу алғаш рет көптеген ісіктердің

болуын анықтау үшін гистологияға қосымша молекулалық параметрлерді пайдалану арқылы 2007 жылмен салыстырғанда әлдеқайда тұжырымдамалық және практикалық дамуды қамтамасыз етті [83,96].

Глиома ісіктері Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) 2016 жылғы жіктеу жүйесінде биологиялық мінез-құлқына, гистопатологиялық критерийлер бойынша анықталған клиникалық белгілеріне және қатерлі ісіктеріне байланысты 4 дәрежеге бөлінеді [96,134,135], олар: дәреже I - пилоцитарлы астроцитомы; дәреже II - төмен дәрежелі астроцитомы; дәреже III - анапластикалық астроцитомы және дәреже IV - мультиформалы глиобластома (ГБМ).

ГБМ-лер, барлық глиомалардың 70% құрайтын ең қатерлі және жиі өлімге әкелетін түрі болып табылады (1-кесте) [135,136].

1-кесте. Орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) сатылары

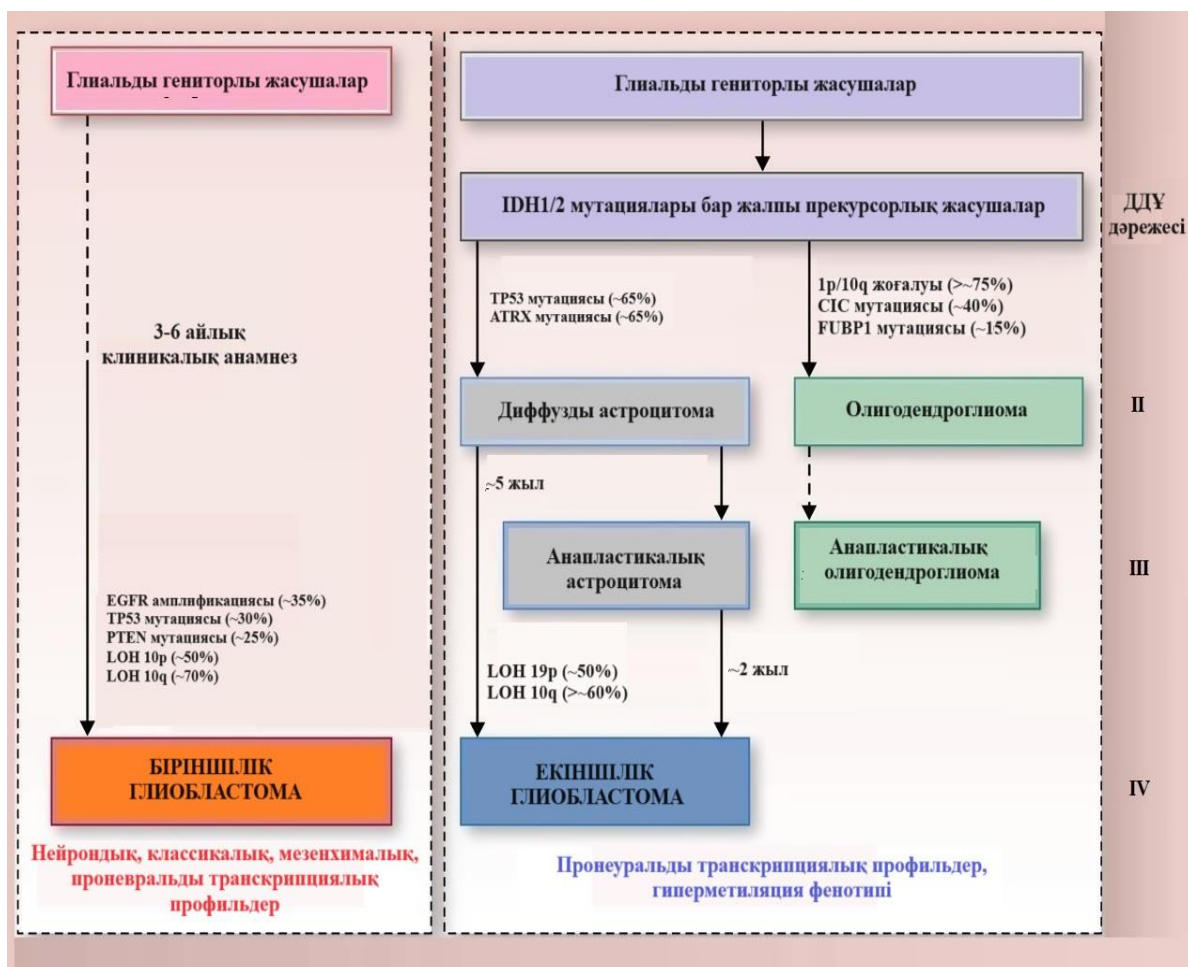
ДДҰ сатыландыруы	Дәрежелендіру ерекшеліктері
Саты I	Пролиферативті әлеуеті төмен және оны хирургиялық резекция арқылы емдеуге болады.
Саты II	Әдетте кең инфильтративті және төмен пролиферативті әлеуетке ие, бірақ қайталану ықтималдығы төмен, ал кейбіреулерінде прогрессияның жоғары қаупі бар.
Саты III	Олар негізінен анапластикалық ісіктер ретінде белгілі. Қатерлі гистологиялық белгілерге ие және қайталану жиілігі жоғары, әрі жиі химиотерапия мен сәулелік терапияны қажет етеді.
Саты IV	Өте тез қайталану қабілетіне ие қатерлі ісіктер, көбінесе орталық жүйке жүйесінде кеңінен таралады.

2.2.2.1.10.4. Біріншілік және екіншілік глиобластома

Бүгінгі таңда глиобластомалар даму стилі режиміне, әртүрлі жастағы науқастарға әртүрлі генетикалық жолдар арқылы әсер ететін клиникалық мінез-құлқына, ісік биологиясына және IDH генінің мутацияларына байланысты біріншілік (de novo) немесе екіншілік болып екі кіші топша бойынша бағаланады (1-сызба) [137,138]. Алғаш рет 1940 жылы неміс невропатологы Ганс-Йоахим Шерер бұл екі топшаны бір-бірінен ажырата отырып, анықтамасының берілу керектігін алға тартты [139,140].

ГБМ негізгі биомаркері болып саналатын IDH гендік мутациялар ашылғанға дейін біріншілік және екіншілік глиобластомалар әртүрлі

генетикалық өзгерістерге байланысты әртүрлі клиникалық және биологиялық мінез-құлық көрсететіні, соған қарамастан олар бір ортақ жасушадан дамиды деп болжанды [141,142]. Шын мәнінде, бұл біріншілік және екіншілік ГБМ-дер гистологиялық тұрғыдан ажыратылуы қиын болды, әрі олардың гетерогенділігін түсіну мен тиімді емдеу стратегияларын әзірлеу үшін клиникалық және биологиялық ерекшеліктері айырымының жасалуы аса маңызды еді. Нәтижесінде, ДДҰ 2016 жылы жасаған бұл тамаша жіктеу жүйесі алдыңғы жіктеумен салыстырғанда сенімдірек, бұл аурудың биологиясын түсінуде дәлірек болжам жасауға және жаңа кезең зерттеулерін бастауға мүмкіндік берді.



1-сызба. Біріншілік және екіншілік глиобластомалардың дамуының негізгі генетикалық жолдары [143].

Біріншілік глиобластомалардың көпшілігі (шамамен 90%) кенеттен басталады және егде жастағы науқастарда азырақ қатерлі прекурсорлық зақымданудың клиникалық, рентгенологиялық және гистопатологиялық белгілерінсіз de novo түрде басталып жылдам ГБМ-ге (IV дәреже) айналады [25,143]. Біріншілік глиобластомаларда генетикалық түрде гетерозиготалықтың жоғалуы (LOH), p16INK4a делециясы, TP53, EGFR және PTEN мутациялары

жиі кездессе де, IDH мутацияларымен ешқандай оң байланыс табылмаған (1-сызба) [144–146].

Екіншілік глиобластомалар төменгі дәрежелі астроцитарлы ісіктен (II немесе III дәрежелі) өршіп, уақыт өте келе IV дәрежелі ісікке айналуы мүмкін [144]. Олар әсіресе жас пациенттерде (барлық науқас жағдайлардың тек 5%) пайда болады, некроздың аз дәрежесі бар және айтарлықтай жақсы болжам жасайды. Олар әсіресе жас пациенттерде кездеседі (барлық науқас жағдайларының тек 5%), некроз дәрежесі аз және айтарлықтай жақсы болжамы бар. Екіншілік глиобластоманың негізгі генетикалық маркері біріншілік глиобластомаларда кездеспейтін IDH гені мутациялары (шамамен 80%-да көрінеді) болып табылады [143,147]. Бұдан басқа, p53 мутациясы, PDGFR шамадан тыс экспрессиясы және 17p, 19q, 10q гетерозиготасының жоғалуы (LOH) ең көп таралған генетикалық өзгерістер болып табылады (1-сызба) [148].

2.3. ИЗОЦИТРАТ ДЕГИДРОГЕНАЗА (IDH) ФЕРМЕНТИ

2.3.1. IDH гендері және ақуыз құрылымы

Изоцитратдегидрогеназа (IDH) - бірқатар жасушалық процестерге, әсіресе глутамин, липидтер және энергия алмасуында маңызды рөл атқаратын үшкарбон қышқылы айналымына (ҰҚА) қатысатын фермент болып табылады [149,150]. IDH генінің құрылымы 14 альфа спиральдан және 18 бета қабаттан тұрады. Негізінде альфа спиральдары құрылымның барлық жерінде кездессе, ал параллель және антипараллель орналасқан бета қабаттары құрылымның ортасында орналасқан. Дегенмен, IDH генінің құрылымы әдетте екі сатылы реакция кезінде өтпелі күйлерді тұрақтандыруда маңызды рөл атқаратын Mg^{2+} кофакторының және басқа факторлардың байланысуын жеңілдететін үлкен және кіші доменнен тұрады [151].

Ферменттің 3 түрлі изоформасы бар, IDH1, IDH2 және IDH3 [152]. IDH1 цитоплазмада және пероксисомада, ал IDH2 митохондрияда орналасқан және бұл екі изоформа гендері сәйкесінше IDH1 және IDH2 ферменттерін кодтайды [153]. IDH3-тің IDH1 және 2-ден ($NADP^{+}$ -тәуелді ферменттер) айырмашылығы, NAD^{+} -тәуелді және изоцитраттың 2KG-қа айналуын катализдейді, өйткені ол трикарбон қышқылының циклінде NAD -тан $NADH$ -ға дейін төмендейді [154,155]. IDH3 әртүрлі гендермен кодталатын екі α (альфа), бір β (бета) және бір γ (гамма) суббірліктерінен құралған гетеротетрамер құрылымы бар күрделі ферментті білдіреді [156]. Дегенмен, осы құрылымдық ерекшеліктеріне қарамастан, бүгінгі күні ықтимал IDH3 мутациялары туралы жеткілікті ақпарат жоқ.

2.3.2. IDH-тың ҰҚА-дағы рөлі

Үшкарбон қышқылының циклі (ҰҚА, Кребс циклі немесе лимон қышқылының циклі) барлық тірі жасушаларды қоректік заттардың тотығуы арқылы энергиямен қамтамасыз етуде маңызды рөл атқаратын гликолизден кейінгі жасушалық аэробты тыныс алу реакциясының екінші кезеңі. Бұл қадам жасушалардың өміршеңдігін сақтау үшін әдетте пайдаланатын энергияға қажетті метаболиттерді тиімді өндіру үшін трикарбон қышқылының циклін және тотығу фосфорлануын пайдалана отырып, оттегінің қатысуымен орындалады [157].

Әдетте митохондрияда өңделетін осы метаболиттер өндіретін энергия ҰҚА цикліне қатысатын қысқартылған электрон тасымалдау тізбегі арқылы пайдаланылады. Егер митохондриялық NADH/NAD энергиясының жоғары артуы болса, цитрат сияқты кейбір метаболиттер анаболикалық процестерге қатысу үшін цитозольге экспортталады. Бұл процестердің қалыптасуы мен реттелуінде IDH ферменттері маңызды рөл атқарады (5-сурет) [27,158].

IDH – екі сатылы реакцияда изоцитраттың альфа-кетоглутаратқа (2-оксоглутарат) айналуына жауапты фермент. Бұл реакцияның бірінші сатысында изоцитраттың аралық оксалосуцинатқа дейін тотығуы жүреді, одан кейінгі кезеңінде оксалосуцинат көмірқышқыл газы ретінде өзінің бета-карбоксилатын жоғалтады және оның альфа-кетоглутаратқа айналуы жүреді [5,159].

IDH 1 және 2 изоформалары NADPH көзі ретінде тотықсыздану декарбоксилдену реакцияларының жоғарылауы арқылы тотығу зақымдануынан және редуктивті синтезге жасушалық қорғаныста маңызды рөл атқаратыны белгілі. Іс жүзінде, ҰҚА циклінің сукцинатдегидрогеназа, фумаратгидратаза және изоцитратдегидрогеназа сияқты үш негізгі ферменттерінің мутациялары ісік ауруында жиі хабарланған. Бұл мутациялар драйвер онкогендерін белсендіру немесе ісік супрессор гендерін жою арқылы жасушаларды неоплазияға бейімдеуі мүмкін [29,160,161].

2.3.3. Варбург эффектісі мен IDH-тың өзара байланысы

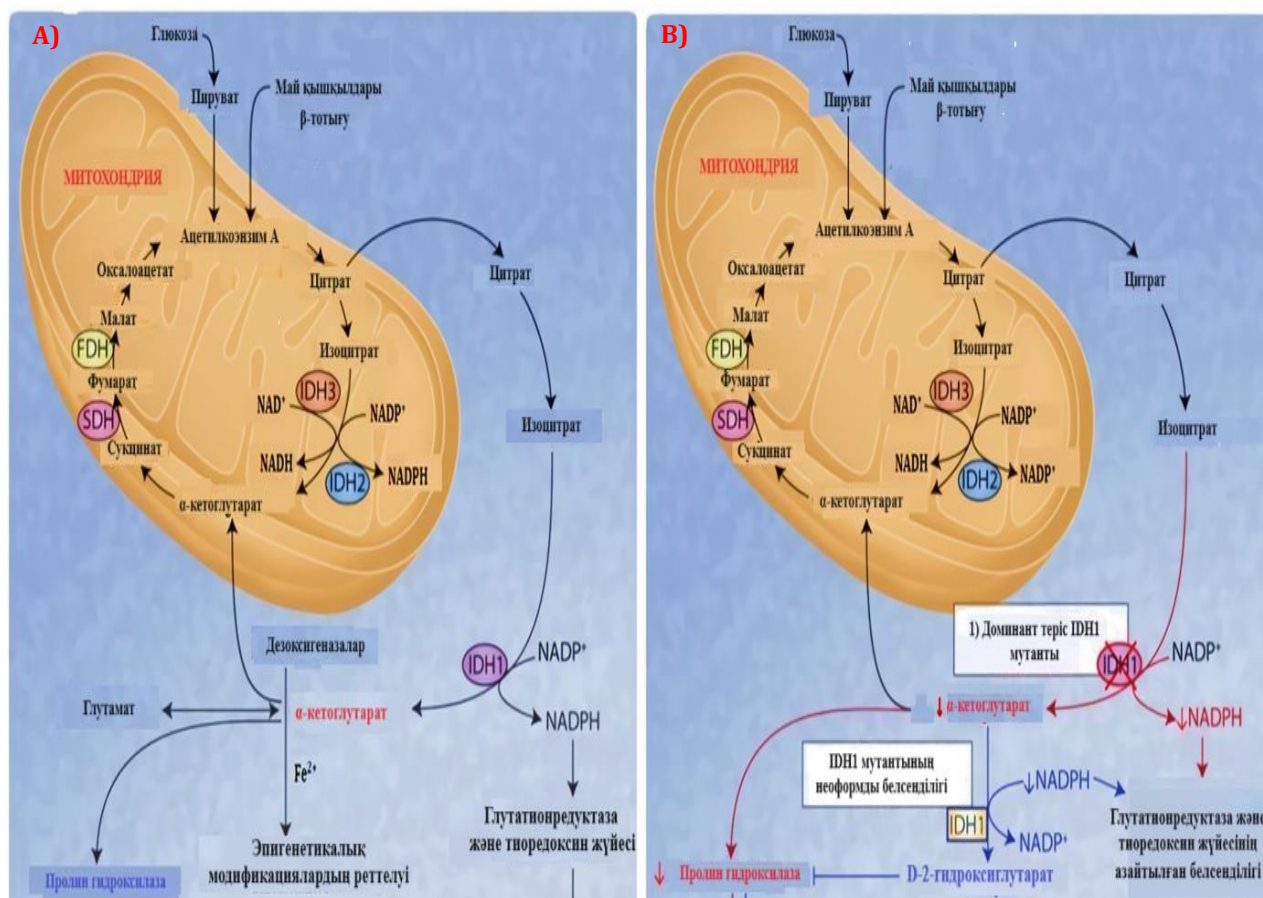
Варбург эффектісі немесе әсері - тіпті оттегі болған кезде де тотығу фосфорлануын емес, гликолизді қолдайтын рак жасушаларын қамтиды [162]. Бұл метаболикалық өзгеріс глюкоза мен лактат өндірісінің жоғарылауымен сипатталады. Сондай-ақ, Варбург әсерін көрсететін қатерлі ісік жасушалары үшкарбон қышқылының айналымын (ҰҚА) жиі төмендетеді, пируваттың циклге енуіне жол бермейді және лактат өндірісін арттырады. Кейбір қатерлі ісіктердегі Варбург эффектісі мен изоцитратдегидрогеназа (IDH) мутациясы өзгерген жасушалық метаболизм тұрғысынан тығыз байланысты болып саналады [163]. Мутацияланған IDH - жасушалық метаболизмнің өзгеруімен

байланысты митохондриялық функцияға әсер етеді және ҰҚА-ға қатысатын ферменттердің қалыпты жұмысын тежеу арқылы Варбург әсеріне де ықпал етеді [164]. Сонымен қатар, 2-HG жинақталуы әртүрлі жасушалық процестерге, соның ішінде Варбург әсерінде рөл атқаратын гипоксия-индукциялық фактордың (HIF) реттелуіне әсер етуі мүмкін [165]. Қорытындылай келе, Варбург эффектісі мен IDH мутациялары олардың жасушалық метаболизмге әсері арқылы, әсіресе ҰҚА-ның контекстінде байланысты болады. IDH мутациясы метаболизмді қайта бағдарламалауға, пролиферацияға және рак клеткаларының өмір сүруіне ықпал етеді және рак клеткаларының өзгерген метаболикалық профилін қалыптастыру үшін Варбург эффектісімен бірге жұмыс істейді.

2.3.4. Қатерлі ісік ауруындағы IDH рөлі

Қатерлі ісік жасушаларында гликолиз тіпті оттегі болған кезде де жоғары дәрежеде сақталады. Тотығу фосфорлануы - энергия өндіруде гликолизге қарағанда тиімдірек болып көрінеді, өйткені ол бір глюкоза молекуласынан 34 АТФ молекуласын шығарады [166]. Дегенмен, ісік жасушаларының гликолиз жолын таңдаудың негізгі себебі - тез бөлінетін ісік жасушалары олардың анаболизмге деген қажеттіліктерін қысқа мерзімде қанағаттандыра алуында. Нәтижесінде олар глюкозаның метаболизмі арқылы рак клеткаларының өсу жылдамдығын ең жоғарғы деңгейге дейін арттыра алады [167]. Сонымен қатар, метаболикалық гендердегі генетикалық мутацияға байланысты кейбір метаболиттердің (онкометаболиттер) шамадан тыс жинақталуы рак клеткаларының өмір сүруіне мүмкіндік береді [18].

IDH мутациялары алғаш рет колоректальды қатерлі ісіктерде табылды, бірақ глиобластомаларда алғаш 2008 жылы Парсонс және командасының 22 глиобластома үлгісінің толық экзомалық секвенирленуі арқасында жүзеге асырылды [23]. Бір қызығы, басқа зерттеу нәтижелеріне сәйкес, бұл IDH1/2 мутацияларының көпшілігі негізінен R132 (IDH1), R172 (IDH2) және R140 (IDH2) үш арнайы аргинин қалдықтарында орын алады [168]. Сонымен қатар, IDH1/2 құрамындағы мутацияға ұшыраған аминқышқылдарының каталитикалық бөлікте (қалтада) орналасатыны анықталды, мұның нәтижесінде неоферменттік белсенділік пайда болатыны анықталған [160]. IDH геніндегі мутациялар екіншілік ГБМ-дерде барлық ауру жағдайларының 83%-дан астамында, ал біріншілік ГБМ-нің 5%-дан азында кездеседі [169].



7-сурет. IDH1-жабайы типті (A) және IDH1-мутантты (B) ферменттердің функциялары [170].

IDH1/2 мутациялары изоцитраттың α -кетоглутаратқа айналуымен қатар, ісік пайда болуын тудыратын 2-HG-ге айналуын да жеңілдетеді [171].

Жаңадан (de novo) түзілуі мүмкін 2-HG онкометаболит өнімі жасушалар үшін улы болып табылады және бұл улы әсеріне жинақталуы нәтижесінде реакцияларын глутамат пен α -КГ көмегімен жасайтын ферменттерді тежеу арқылы қол жеткізіледі [172,173].

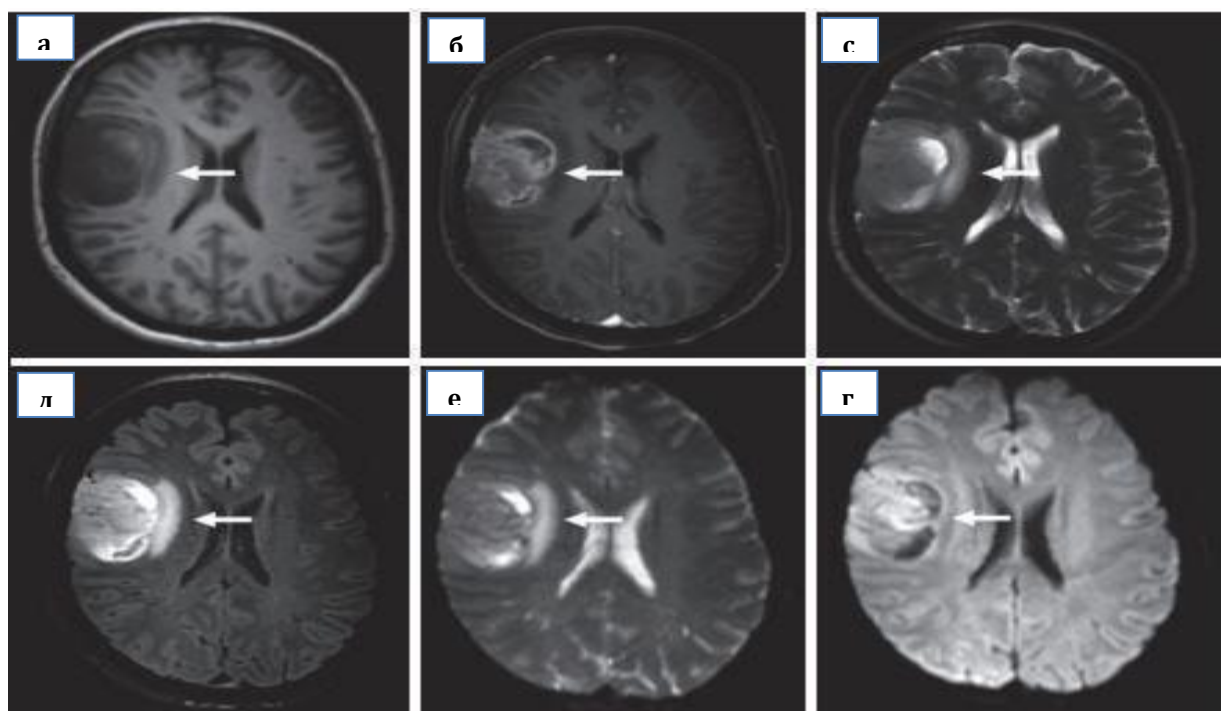
Метаболикалық зерттеулер нәтижесі, 2-гидроксиглутараттың (2-HG) IDH1 мутациясы бар рак жасушаларында (негізінен глиома және жедел миелоидты лейкозда) қалыпты жасушаларға қарағанда жоғары деңгейлері бар екенін көрсетті [174–176].

Дегенмен, соңғы деректерге сәйкес, IDH мутанты бар ГБМ науқастарының IDH жабайы түрі (IDH-WT) бар науқастарға қарағанда оң өмір сүру деңгейі болатынын ескере отырып, осы ферменттің мутациясынан туындайтын 2-HG өнімінің глиомагенездегі нақты метаболикалық рөлі шиеленісті болып қала береді. Бұл мәселе бойынша қайшылықты жағдайларды нақтылау үшін жан-жақты зерттеулер қажет.

2.4. Клиникалық көрінісі мен симптомдары

Глиобластомасы бар науқастар клиникаға ісік мөлшері мен орналасуына байланысты спецификалық (фокальды) немесе бейспецификалық (жалпы) белгілермен және симптомдармен келеді. Жалпы симптомдар ГБМ-ді қосқанда көптеген ми ісік түрлері мен ауруларда пайда болуы мүмкін. Ең жиі кездесетін жалпы белгілерге бас ауруы, интракраниальды қысымның жоғарылауы (ICP), когнитивтік бұзылулар, атаксия, жүрек айнуы/құсу, есте сақтау қабілетінің төмендеуі және басқа да қалыпты функциялардың төмендеуі жатады [177,178].

Науқас белгілері мен симптомдарының нақты стандарты болмағандықтан, кейбір жағдайларда жалпы және спецификалық симптомдар шатастырылуы мүмкін. Екінші жағынан, фокальды белгілер ісіктің орналасуына және мөлшеріне байланысты ауыр түрде пайда болады және көбінесе пациенттердің симптомдарына тікелей әсер етеді. Мысалы, егер ісік мидың тілдің қызмет етуі үшін маңызды бөлігінде болса, науқастың сөйлеуінде және сөйлеуді түсінуінде елеулі мәселелер тудыруы мүмкін. Моторлы сөйлеу бұзылыстарынан (афазия) басқа спецификалық белгілерге құрысулар, бұлшықет әлсіздігі және көру өзгерістері жатады [179]. Сонымен қатар, шамадан тыс алынып тасталған зиянды тін фрагменттерге байланысты спецификалық неврологиялық тапшылық гемипарезге, интракраниальды қан кетуге және некрозға әкелуі мүмкін [180,181]. Науқастың осындай белгілері мен симптомдарына үлкен күдік туындаған жағдайда, биопсия немесе зақымдануды жою (алып тастау) үшін операция алдында алтын стандарт ретінде белгілі МРТ сканерлеуін жасау керек (**8-сурет**) [182].



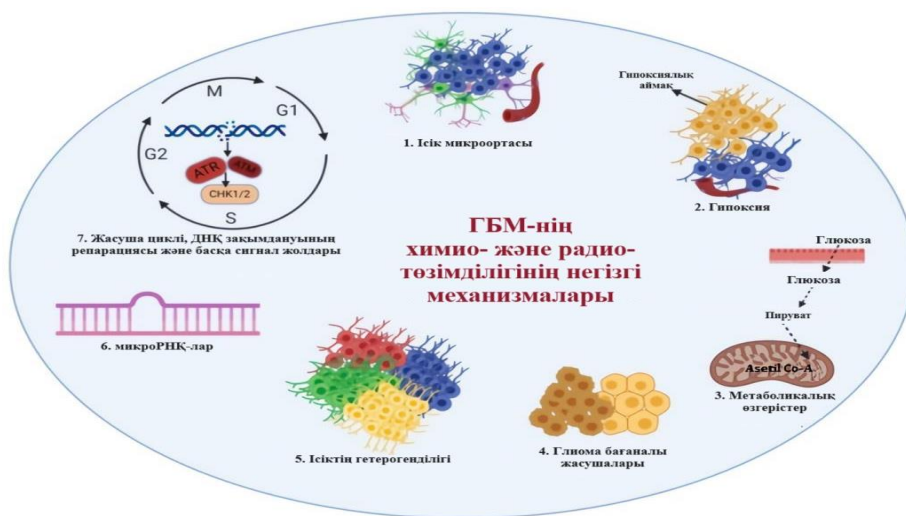
8-сурет. Глиобластоманың магнитті-резонансты томографиясы (ақ оқпен көрсетілген). Әртүрлі реттіліктегі осьтік қайта құру көріністері [183].

- (a) T1 өлшенген магнитті-резонансты бейнелеуі;
- (б) T1 өлшенген гадолиний күшейтілген МРТ бейнелеуі;
- (с) T2 өлшенген реттілік бейнелеуі;
- (d) FLAIR (сұйықтықпен әлсіретілген инверсияны қалпына келтіру) бейнелеуі;
- (e) ДӨБ (диффузиямен өлшенген бейнелеу) бейнелеуі;
- (г) Iso-ДӨБ бейнелеуі.

2.5. ГБМ ЕМДЕУ ТӘСІЛДЕРІ

Қазіргі таңдағы ГБМ емдеу тәсілдері - кең түрде хирургиялық резекциядан кейін енгізілген адъювантты сәулелік терапия мен таңдаулы жағдайларда алынатын химиотерапияның комбинацияларына негізделген [184].

Дегенмен, бүгінгі күні пациенттердің өмір сүру деңгейі - ГБМ-нің жетілген төзімділік қабілетінің жоғары болуына байланысты әлі де шектеулі. Дегенмен, оған қандай жол мен механизмдерді қолдана отырып қол жеткізуге болатыны туралы ақпараттар қарама-қайшы әрі жеткілікті емес (9-сурет).



9-сурет. ГБМ-нің химио- және радио-резистенттілігінде анықталған ықтимал механизмдері [185].

2.5.1. Хирургиялық (хирургиялық резекция) әдіс

Хирургиялық резекция барлық глиомалардың маңызды емі болып қала береді [186–188]. ГБМ пациенттеріндегі хирургиялық резекцияны қолданудың негізгі мақсаты - клиникалық симптомдарды жеңілдету, өмір сүруді арттыру және патологиялық талдаулар үшін ми тінін алу кезінде неврологиялық тапшылықты тудырмайдай етіп артық ісіктерді жою болып табылады [178,189].

Дәл патологиялық диагностика қатерлі глиомалары бар науқастарды емдеуде маңызды басымдық болып қала береді, бірақ глиомалардың тіпті бір ісіктің өзінде де айтарлықтай гетерогенді болуы мүмкін болғандықтан, патологтар арасында осы қатерлі глиомалардың ерекшеліктері мен жіктелуінде елеулі сәйкессіздіктерді көрсететін шектеулер бар [190]. ГБМ пациенттерінің болжамына жасы, Карнофскийдің өнімділік күйі бойынша операция алдындағы өнімділік күйі, неврологиялық симптомдардың болуы және ісіктің орналасуы сияқты түрлі болжамдық фактор айнымалылары әсер етеді [191–193].

Пациенттерге резекция немесе биопсия әдісін таңдауда хирургиялық шешім қабылдауда әсер ететін айқын факторлар бар болса да, шешімді мүмкіндігінше жүйелі түрде қабылдау клиникалық тұрғыдан маңызды екені белгілі.

Биопсия - кейінгі емдеулерді бағыттау үшін пайдаланылатын минималды рискті гистологиялық диагнозды қоюға тырысады. Ал резекция болса - кейінірек симптоматикалық жеңілдету мен өмір сүру ұзақтығын арттыру арқылы ісіктердің көпшілігін жоюға бағытталады [178,194]. Когорттық зерттеулер нәтижесінде алынған перспективалық деректер, өмір сүру нәтижелерінің краниотомия арқылы резекция жасалған пациенттерге қарағанда биопсия жасалған қатерлі глиома диагноз қойылған науқастарда нашар екенін көрсетті [104,194,195]. Ісік резекциясының дәрежесі өмір сүру ұзақтығын жақсартудың және стероидтерді қолдану қажеттілігін азайтудың негізгі факторы болып табылады [196,197]. Дегенмен, хирургия кейбір симптомдарды жақсартып алғанымен, ол операциядан кейінгі жаңа кемшіліктерге де жол ашуы мүмкін [198].

Өкінішке орай, барлық ГБМ-дер операциядан кейін міндетті түрде қайталанатын, сондықтан да тек хирургиялық резекция жеткіліксіз болады әрі комбинациялық терапияны енгізілуін қажет етеді.

2.5.2. Сәулелік терапия әдісі

Сәулелік терапия - иондаушы сәуленің ДНК қос тізбегін зақымдау арқылы жасушалардың апоптозын индукциялайтын емдеу әдісі. Сәулелік терапия ұзақ уақыт бойы глиобластома үшін стандартты көмекші әдіс болды және әлі күнге дейін хирургиямен бірге ГБМ терапиясының негізі болып қала береді [199,200]. Көптеген рандомизацияланған бақыланатын зерттеулер нәтижесінде, жаңадан анықталған глиобластомасы бар науқастарда сәулелік терапия өзінің пайдасын көрсетті [201,202]. Дегенмен, сәулелену, жаңадан анықталған (диагнозы жаңа қойылған) глиобластомалы науқастар үшін стандартты терапияның маңызды бөлігі болғанымен, қайталанатын ГБМ-лы науқастарда шектеулі болып қалуда. Бұл қайталанатын глиобластомасы бар науқастарға емдеудің әртүрлі нұсқалары, соның ішінде қайта операция, жүйелі химиотерапия, қайта

сәулелену немесе олардың комбинациясы ұсынылуы мүмкін, бірақ науқас емінің анық белгіленген стандарты жоқ [203,204].

Глиобластомада ұзақ мерзімді және жоғары дозада сәулеленудің әсерінен мидың сәулеленген аймақтарында аурудың қайталануы (рецидив) дамиды [204,205].

Сәулелік терапияның сәулеленуінен жиі байқалатын типтік жанама әсерлерге шаштың түсуі, құрғақ тері, эритема және шаршау жатады. Ұзақ мерзімді riskтерге радиациялық некроз, нейрокогнитивтік құлдырау және нейроэндокриндік дисфункция жатады [206].

Радиацияны қайталап қолдану да ми некрозының дамуына елеулі қауіп болуы мүмкін. Алайда, радиациялық некроздың пайда болуы клиникалық терапия кезінде салыстырмалы түрде өте сирек кездессе де, емдеуден кейін бірнеше ай немесе жылдар өткен соң пайда болуы мүмкін. ГБМ әдетте сәулелік терапиямен емделсе де, клиникалық тұрғыдан радиацияға төзімділік көрсете отырып елеулі мәселелерді тудыруы мүмкін [207].

Негізінен алғанда глиобластомалы науқастардың жалпы өмір сүру ұзақтығын жақсартуда жиі қолданылатын тәсілдер - сәулелік терапия, химиотерапия мен иммунотерапияның комбинациясына негізделген. Сондықтан, ГБМ терапиясында сәулеленудің тиімді әрі үздіксіз қолданылуы үшін, әсерлі иондалған дозаны анықтау, оның уыттылығын және басқа жанама әсерлерін азайту және оны жақсартуға бағытталған зерттеулер қажет.

2.5.3. Иммунотерапия әдісі

Иммунотерапия – қатерлі ісіктің әртүрлі түрлерінде, соның ішінде глиобластомада да ісік жасушаларын қабылдамау үшін хосттың жеке иммундық механизмдерінің күшін пайдалануға бағытталған емдеу стратегиясы.

Сонымен қатар, глиобластомалар - иммуносупрессивті микроортаны қамтамасыз етуге және иммундық қашуды жеңілдетуге бағытталған күрделі сигналдық жолдармен сипатталатын жоғары гетерогенді ми ісігін білдіреді [208,209].

Глиобластомаға спецификалық иммунотерапиядағы негізгі қиындықтар арасында ісік микроортасында әртүрлі реттеуші және ынталандырушы факторлардың анықталуы қиын иммуногенділігі, белгілі бір клиникалық зерттеулерге қатысуға сәйкес келетін ГБМ науқастарының шектеулі саны және ісіктің иммуносупрессивті микроортасы жатады [210].

ГБМ жасушалары микроглия, перифериялық макрофагтар, миелоидты супрессорлық жасушалар (MDSC), лейкоциттер, CD4+ Т жасушалары және Treg сияқты бірқатар иммундық жасушалардың инфильтрациясына ықпал

ететін көптеген химокиндерді, цитокиндерді және өсу факторларын шығарады [211–214].

Осылайша, ісікке қарсы иммундық жауапты индукциялау, күшейту немесе қалпына келтіруге көптеген механизмдер қатысады [215].

Қазіргі уақытта клиникалық зерттеулерде меланома, қуық асты безі обыры және өкпенің ұсақ жасушалы емес қатерлі ісігі сияқты әртүрлі қатерлі ісіктерде FDA мақұлдаған бірнеше вакциналар мен бақылау пунктiнiң тежегіштерін пайдалану жаңа бір ісікке қарсы режим ретінде қабылданса да, ГБМ емдеуде клиникалық қолдану үшін ешқандай иммунотерапия әдісі мақұлданбаған [216,217].

Осы қиындықтарға қарамастан, ГБМ-дегі транскриптомдық зерттеулер әдетте иммунотерапияның негізгі ойыншылары болып табылатын маркерлердің үлкен санын анықтаса да, қазіргі уақытта ауруды емдеуді жеңілдететін болжамды биомаркерлер жоқ [218].

ГБМ-де зерттелу үстінде болатын иммунотерапиялық стратегияларға цитокиндік терапия, адаптивті Т-жасуша иммунотерапиясы, иммундық бақылау нүктесінің блокадасы, әртүрлі вакцинация әдістері, моноклональды антиденелер, вирустық және дендритті жасушалардың иммунотерапиясы жатады [219,220].

Дегенмен, клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулердің қол жетімді деректері, жалпы алғанда глиобластома иммунотерапияға жақсы төзімді және ісікке қарсы күшті иммундық жауапқа ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді [217,221]. Жинақталған дәлелдер антиденелерді, вакциналарды және ГБМ-де иммундық бақылау нүктесі ингибиторларын қолданудағы жетістіктер иммунотерапия саласына елеулі серпіліс әкелетінін көрсетеді.

2.5.4. Баламалы электрлік өріс терапиясы

Қан-ми тосқауылы, ми ісіктері үшін терапевтикалық препараттарды әзірлеуде ерекше қиын мәселе болып табылады [222]. Фокусталған ультрадыбыс (FUS) - ми ісігі бар науқастардың өмір сүру сапасын жақсарту және емдеу құнын төмендету мүмкіндігіне қарамастан, бұл ауруды әдетте ерте кезеңде инвазивті емес емдеуді қамтамасыз етуге әзірленген технология болып табылады.

Клиникада бұл әдістің негізгі қолданылуы мақсаты - қайталанатын глиобластомасы бар науқастарда Қан-ми тосқауылын ашу және химиотерапияның енуін арттыруға көмектесу болып табылады [223]. Дегенмен, ГБМ сияқты өте агрессивті (IV кезең) ауруларда елеулі бір шектеулер мен қиындықтары бар (*1-кесте*). Бұған қарамастан, ГБМ емдеудің салыстырмалы

түрде жаңа инвазивті емес әдісі - Ісіктерді Емдеу Өрісінің (TTF немесе Optune®) химиотерапиямен салыстырғанда төмен уыттылығының бар екені және өмір сүру сапасын жақсартатынын атап өтілген [224].

Қайталанатын немесе рефрактерлі ГБМ-і бар науқастарды емдеудегі тиімділігі мен қауіпсіздігі үшін - TTF қолдануды - алғаш рет Америка Құрама Штаттарының Азық-түлік және дәрі-дәрмек басқармасы (FDA) 2011 жылы мақұлдаған [225,226]. Рандомизацияланған фаза III зерттеуі, TTF және стандартты химиотерапияның (темозоломид) комбинациясының (EF-14 сынағы) жаңадан диагноз қойылған ГБМ-да прогрессиясыз өмір сүруді (PFS) және жалпы өмір сүруді (OS) ұзартқанын көрсетті [227,228]. Осылайша агрессивті ісік жасушаларының әртүрлі механизмдер мен жолдарды қолдана отырып ие болған төзімділігі, ГБМ-ді емдеудің түрлі қиындықтары мен шектеулерін жеңуді қиындатуда.

Сондықтан комбинациялық емдеудің жаңа стратегияларын әзірлеу қажеттілігі тағыда білінеді. Соңғы уақытта қарқынды зерттеу нысанына айналған РНҚ-интерференция (RNAi) технологиясын жалғыз немесе комбинациялық қолданылуы, ГБМ-ді емдеуде өзінің перспективалық әлеуетінің бар екенін көрсетті.

2.5.5. Мақсатты терапия

Кейбір мақсатты терапия рак клеткаларының өсуіне және өмір сүруіне қатысатын арнайы молекулалық жолдарға кедергі келтіруге бағытталған. Бевацизумаб, мысалы, жаңа қан тамырларының пайда болуын тежейтін, осылайша ісіктің қанмен қамтамасыз етілуін шектейтін мақсатты терапия болып табылады. Негізгі өкілдеріне Trastuzumab (Herceptin), Rituximab (Rituxan) және Bevacizumab (Avastin) жатады. Trastuzumab (Herceptin) - HER2 протеиніне бағытталған және HER2-позитивті сүт безі қатерлі ісігінде қолданылса, Rituximab (Rituxan) - CD20 протеинін В жасушаларына бағытталады және лимфомалардың белгілі бір түрлерінде қолданылады. Ал бевацизумаб – көбінесе тамырлық эндотелий өсу факторына (VEGF) бағытталу арқылы ангиогенезді тежейді және әртүрлі қатерлі ісік ауруларында, соның ішінде тік ішек, өкпе және глиобластомада қолданылатын моноклоналды антидене болып табылады [229]. 2009 жылы FDA екі фазалық клиникалық сынақтардың табыстылығы негізінде қайталанатын ГБМ диагнозы бар ересек пациенттерді емдеуде бевацизумабты қолдануды мақұлданғаннан бері, ГБМ бар науқастарда құтқару терапиясы ретінде қолданылған [230]. Бевацизумабты кейінгі клиникалық қолдану оның монотерапиядағы пайдалылығына және бастапқы және қайталанатын жағдайда пациенттің өмір сүруін ұзартуға жалпы үлесіне күмән тудырады. Екі бөлек рандомизацияланған бақыланатын зерттеу нәтижелерінде бевацизумабты бастапқы жағдайда стандартты еммен біріктіріп қолдану, жалпы өмір сүру мерзімін ұзартуға қосымша пайдасы анықталмады

[231,232]. Рецидив кезінде бевацизумабпен өмір сүрудің айтарлықтай жақсарғанына қарамастан, өмір сүрудің абсолютті пайдасы 4 аймен шектеледі. Өмір сүруге ықтимал әсерінен басқа, бевацизумаб алатын кейбір емделушілерде оның стероидты сақтайтын әсері пайда болуы мүмкін. Маңыздысы, шектеулі рандомизацияланған зерттеулер бевацизумабтың өмір сапасына теріс әсерін көрсетпегенін атап өту қажет. Бевацизумабтың артықшылықтары елеулі жанама әсерлердің және пациенттің басқа зерттеу әдістерінен ықтимал дисквалификациясының есебінен келеді.

2.5.6. Жүйелік химиотерапия

Бүгінгі таңда ГБМ жасушаларында инвазия және метастаз сияқты ісікке тән әрекеттерді басуда тиімді әртүрлі химиотерапиялық препараттар анықталған. Олардың ішінде темозоломид (TMZ), фотемустин (FM), кармустин (BCNU) және ломустин (CCNU) сияқты алкилирлеуші агенттердің тиімділігі сыналып, кейбір артықшылықтарды көрсетілген [107,233,234]. Олар *in vitro* жағдайында тиімді болғанымен, көпшілігі ауыр гематологиялық уыттылық туындату қаупіне байланысты ГБМ пациенттерінің стандартты емделуінде клиникалық түрде тұрақты түрде қолданылмайды [235–237].

Куркумин монотерапиясының, глиобластоманың агрессивтілігін және дәріге төзімділігін, әсіресе глиоманың бағаналы жасушаларының белсенділігімен байланысты көптеген сигналдық жолдарын нысанаға ала отырып ісікке қарсы тиімділігін растайтын көптеген дәлелдердің болғанына қарамастан, оның клиникалық пайдасын көрсететін нәтижелер әлі де шектеулі. Сонымен қатар, куркуминнің (CUM) темозоломидпен (TMZ) комбинациясы ГБМ емдеуде синергиялық әсер көрсетті [238]. Дегенмен, ГБМ емдеуде ең көп ұсынылатын тиімді химиотерапевтік агент ретінде темозоломид (TMZ) қолданылады [239,240].

2.5.5.1. Темозоломид (TMZ)

ДНҚ алкилирлеуші зат темозоломид, радиотерапиямен бірге немесе содан кейін адьювантты жолмен (сынып I, B деңгейі) ауыз жолы арқылы қабылдана отырып, қайталанушы глиоманы емдеудегі жетекші әрі тиімді химиотерапиялық агент ретінде ісікке қарсы белсенділікті көрсетті. Stupp және командасы, жаңадан диагнозы қойылған және TMZ-пен емделген ГБМ науқастарының өмір сүру ұзақтыңы деңгейінің орташа 2,5 айлық артуы болғанын хабарлады [241]. Басқа бір зерттеуде TMZ емінен кейін пациенттердің шамамен 20%-да клиникалық уыттылық пайда болғаны туралы хабарланды [242]. TMZ, басқа алкилаторларға негізделген химиотерапевтік агенттерге қарағанда уыттылығы азырақ, бірақ глиомалы науқастардың еміне әсер ететін уыттылығының әлі де бар екені хабарланды [243].

Ісіктердің темозоломидке төзімділігінің біртіндеп дамуы ГБМ пациенттерінде жиі кездеседі, бұл ісіктің кейіннен қайта өсуіне немесе қайталануына әкеледі. ГБМ жасушалары қалыпты ми тіндерімен салыстырғанда агрессивті түрде инвазияға бейім, бұл хирургиялық резекцияны болдырмайды және локализацияланған сәулелік терапияның әсерін шектейді [244]. Сонымен қатар, ГБМ жасушалары ТМЗ-нің себеп болған цитотоксикалық әсерге төзімді болады, ал төзімділіктің дамуы ТМЗ тиімділігін шектейді. Сондықтан, глиобластомаларды емдеуде ТМЗ пайдалылығын арттыру және глиобластома жасушаларын ТМЗ-ға сенсibiliзациялау үшін тиімді комбинациялы стратегияларын немесе жаңа тиімді терапевтикалық құралдарды әзірлеудің қажеттілігі бар.

2.6. РНҚ интерференциясының ашылу тарихы және түрлері

РНҚ интерференциясын (RNAi), алғаш рет 1998 жылы американдық ғалымдар Эндрю Файр және Грейг Мелло тірі ағзалардағы гендердің экспрессиясын реттеудің үлкен маңызы бар механизмы ретінде ашқан болатын. Бұл екі ғалым ашқан жаңалықтары үшін 2006 жылы Физиология немесе Медицина саласындағы Нобель сыйлығына ие болды. микроРНҚ (миРНҚ) және кіші интерференциялық РНҚ (сиРНҚ) мұндай механизмнің негізгі ажырамас бөлігі болып табылады. Бұл типтегі РНҚ молекулалары жасушадағы бірқатар өңдеу процестерінің нәтижесінде мақсатты геннің (мРНҚ) үнсіздігіне немесе ыдырауына себеп болады [245,246]. Осылайша, олар жасушадағы гендердің экспрессиясын реттеуге қатысады. Бүгінгі таңда РНҚ интерференциясы гендердің қызметін зерттеу әдісі ретінде молекулалық биологияда кеңінен қолданылады және болашақта жаңа емдеу әдістеріне әкелуі мүмкін.

2.6.1. миРНҚ-лар

Адам геномының үлкен бөлігі әртүрлі функцияларды реттейтін кодталмаған РНҚ-ға (miRNA, siRNA және lncRNA және т.б.) транскрипцияланады. Микро-РНҚ-лар (миРНҚ), ген экспрессиясын кең әрі тереңінен реттейтін ұзындығы 18-24 нуклеотидті, шағын, эндогендік кодталмайтын РНҚ молекулаларының үлкен сыныбын құрайды [247,248]. Ол алғаш рет 1993 жылы *C.elegans*-те екі тәуелсіз зерттеу нәтижесінде ген экспрессиясының маңызды пост-транскрипциялық реттеушісі ретінде ашылды [249,250].

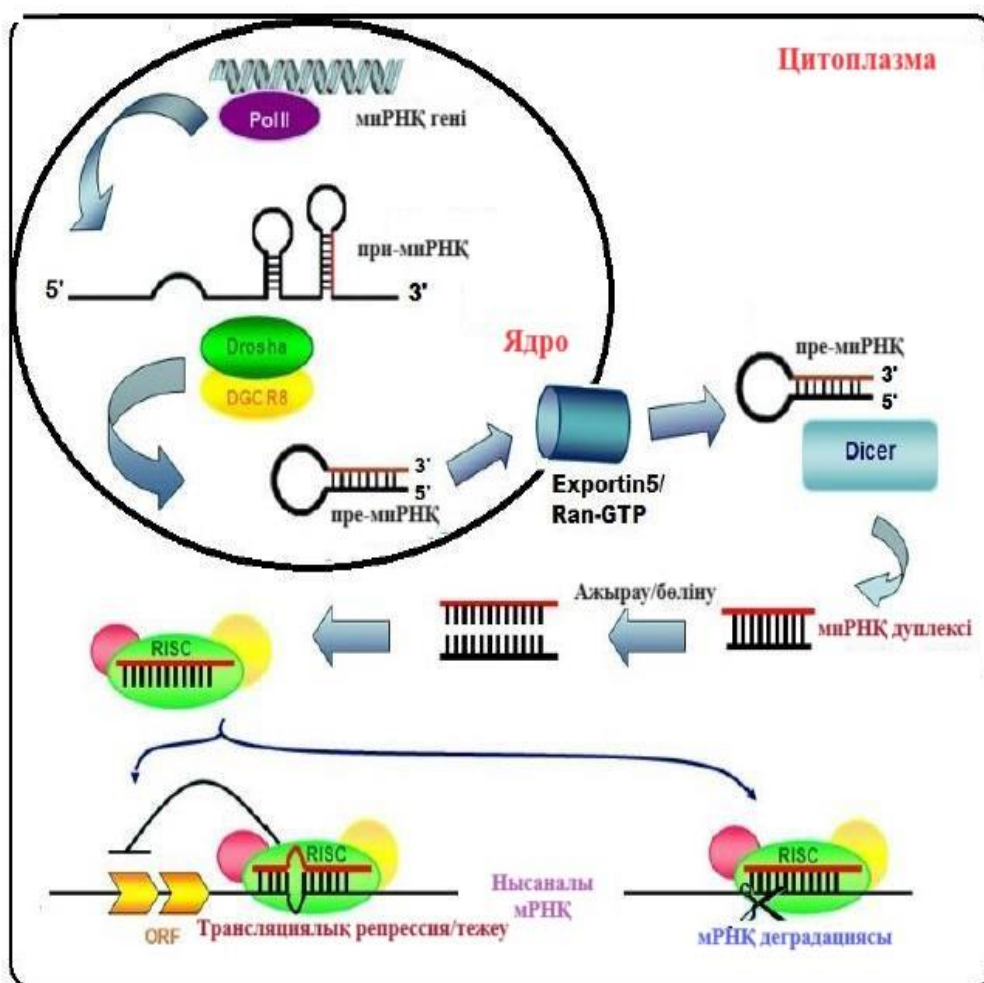
Жануарларда, өсімдіктерде және вирустарда жүздеген микроРНҚ (миРНҚ) гендерінің табылуы - оларды ең үлкен гендік отбасыларының біріне айналдырды [251,252].

Ағымдағы миРНК дерекқорында шамамен 24521 алғашқы миРНК прекурсорлары және 206 тірі ағза түрлерінде 30424 жетілген миРНК генінің экспрессиясы бары анықталды (бұл сандар күн сайын артуда) [253].

Ген экспрессиясының транскрипциядан кейінгі реттелуіне қатысатын миРНК-лар өздерінің мақсатты мРНК-ларының 3'-кодталмаған аймақтарымен (3'-UTR) комплиментарлы байланыса отырып трансляцияны тежеу арқылы әрекет етеді [247,248]. Сонымен қатар, бір ғана миРНК көптеген мРНК нысандарына байланысып, реттей алады, ал керісінше бірнеше миРНК бір ғана мРНК нысанына байланысып, бірге басқара алады. МикроРНК-лар көмегімен генді реттеу түрлі жасушалық процестерде гомеостазды сақтауда өте маңызды болып табылады. Осылайша, микроРНК-лар түрлі жасушалық мРНК-ларды нысанаға ала отырып, дамудың әртүрлі кезеңдерінде жасушалық сигнал беру жолдарының белсендірілуін немесе репрессиясын қамтамасыз етеді [247,248,254]. Қазіргі таңда осы салада сарпылып жатырған барлық күш-жігерлер миРНК-ның реттеуші қызметіне бағытталғанымен, өз кезегінде бұл ерекше гендердің өздері қалай реттелетіні туралы мәліметтер өте аз.

2.6.1.1. миРНК биогенезі

миРНК-ның гендік редакциялау механизмін түсіну үшін миРНК транскрипциясының негізгі механизмін анықтау қажет (*10-сурет*). Дәстүрлі миРНК биогенезі жетілген микроРНК қалыптастыру үшін бірқатар ядролық және цитоплазмалық бөліну кезеңдерінен өтетін ауқымды процестен тұрады. Барлық анықталған миРНК гендерінің жартысына жуығы геномдағы кластерлерде болады және полицистрондық РНК транскриптітері ретінде транскрипцияланады [255,256]. Басқа гендердің ішіне енген және транскрипциялық реттелу бағдары да бірдей көпшілік миРНК-лар интрагендік болып саналады. Бұл интрагендік миРНК-лардың шамамен 40%-ы интрондық аймақтарда және 10%-ы экзоникалық аймақтарда орналасқан. Әдетте кодтау транскриптітерінде миРНК-лар интрондарда орналасады және бұл миРНК-лар митрондар ретінде белгілі [257]. Салыстырмалы түрде аз саны бар қалған бөлігі интергендік болып табылады және бұл аймақтар қожайын геніне тәуелсіз транскрипцияланады және өздерінің промоторларымен реттеледі [258,259]. миРНК экспрессиясы әртүрлі эндогендік және экзогендік ынталандырушыларға жауап ретінде транскрипция факторлары және әртүрлі эпигенетикалық механизмдермен оң немесе теріс реттелулері арқылы бақыланады [260,261]. Кейбір миРНК-лар транскрипциялық кері байланыс арқылы өз өрнектерін төмендететіні туралы хабарланды.



10-сурет. миРНК биогенезінің моделі [262].

2.6.1.2. миРНК-ның ядролық өңделуі

Өңделу процесі - ядрода миРНК-ның өзінің промоторларын немесе хост гендерінің промоторларын ортақ пайдалана отырып РНҚ полимераза II (pol II) немесе III (pol III) көмегімен біріншілік миРНК (pri-miRNA) транскрипттеріне транскрипциялануымен басталады [255,263]. Жалпы, миРНК гендерінің көпшілігі - РНҚ полимераза II көмегімен мРНК-ның бас (кепка, қалпақ) әрі полиаденилденген құйрық (полиА) бөлігі ерекшеліктерін сақтай отырып біріншілік миРНК (при-миРНК-лар) ретінде транскрипцияландығыны және полимераза II-нің миРНК транскрипциясының негізгі және жалғыз мүмкін медиаторы ретінде болжануда [264]. Дегенмен, Alu қайталануларымен байланысты шектеулі миРНК тобының мүшелері полимераза-III арқылы транскрипцияланғаны туралы хабарланды [265,266]. Бұл при-миРНК транскрипттері алдымен Drosha/DGCR8 ядролық гетеродимері арқылы 60-100 нуклеотид ұзындығы шамасындағы шағын шаш қыстырғыш тәрізді миРНК-ға

кесіледі. DGCR8, миРНК биогенезінің бірінші сатысына қатысатын РНҚ және гемді байланыстырушы ақуыз ретінде қызмет ететін микропроцессорлық кешеннің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады. DGCR8 – при-миРНК шаш қыстырғыш құрылымы құрамында N6-метиладенозин модификациясы бар шамамен 10 негіздік жұп (base pairs немесе bp) аймағын танитын және RNase III ферментінің Drosha каталитикалық айтақтарын орналастыратын қос тізбекті РНҚ байланыстырушы ақуыз [267].

2.6.1.3. пре-миРНК ядролық экспорты

Drosha при-миРНК транскрипттерін өңдегеннен кейін, жетілу процесінің аяқталатын цитоплазмаға пре-миРНК экспорты жүзеге асады. Содан кейін бұл шаш қыстырғыш тәрізді пре-миРНК-лар GTP-мен байланысты RAN-GTP ядролық ақуызымен және оларды цитоплазмаға тасымалдайтын Экспортин-5 (EXP-5) ядролық экспорттық факторымен байланысу арқылы үштік (ternary) кешенін құрайды [268–270]. Суды бөлу талдауының нәтижелері бойынша экспортин-5-тің ішкі бөлігі гидрофильді, ал сыртқы бөлігі гидрофобты құрылымға ие деген болжам жасалды. Ақуыз бетіндегі судың жоғары асимметриялық және анизотропты таралуы, EXP-5-тің ядролық пор (pore complex) кешенмен функционалды түрде байланысу қабілетін арттырады және үштік кешеннің цитоплазмаға тасымалдануын жеңілдетеді [271]. Кешеннің цитоплазмаға ядролық пор кешені арқылы транслокациялануынан кейін Ran-GTP-ның Ran-GDP-ге цитоплазмалық гидролизінен туындайтын конформациялық өзгеріс пре-миРНК-ны кешеннен бөлініп, цитоплазмаға шығарылуына себеп болады [268,272].

2.6.1.4. Цитоплазмалық пре-миРНК-ның жетілуі

Цитоплазмада пре-миРНК-ның жетілуі - Dicer деп аталатын екінші RNase III ферментімен жүзеге асады [273,274]. Dicer отбасы мүшелері Drosha-ға қарағанда субстраттардың кең спектріне ие, өйткені олар миРНК-ларды ғана емес, сонымен қатар шағын РНҚ-ның басқа да түрлерін өндіруге қатысады [275]. Сондықтан, Dicer протеинінде сақталған геликаз домені, бір немесе екі қос тізбекті РНҚ (dsRNA) байланыстырушы домендері және екі RNase III типті домендері бар [276,277]. Dicer - тиімді миРНК өңделуі үшін маңызды болып табылатын РАСТ (белоккиназа РНҚ активаторы) және TRBP (трансактациялық жауап РНҚ байланыстыратын ақуыз) ақуыздарымен әрекеттесе отырып, цитоплазмалық РНҚ-индукцияланған дыбыссыздандыру кешенін (RISC) қалыптастырады [278]. Dicer ферментінің пре-миРНК-ның терминалдық ілмегін каталитикалық кесуі нәтижесінде, ~20 bp (негіздік жұп) мөлшеріндегі 2-nt 3' шығыңқы жерлері бар жетілген миРНК дуплексіне айналады [279,280]. Дегенмен, Dicer Argonaute-2-мен (Ago-2) біріге отырып, өзінің өндірген осы

миРНК дуплексін Argonaute-2-ге тасымалдауын жеңілдететін RISC жүктеу кешенін (RLC) құрайды [13,281–283]. Адам геномы барлық жерде экспрессияланатын төрт Argonaute (hAgo1-4) ақуызын кодтайды, бірақ олардың ішінде тек Argonaute-2 (hAgo-2) эндонуклеолитикалық белсенді болып табылады [284–286]. Сонымен қатар, Ago-2 ақуызы миРНК дуплексінің қай тізбегінің жұмыс істейтінін анықтайды. Осылайша, ~22-nt миРНК дуплексінің бір тізбегі (бағыттаушы тізбек немесе миРНК) Ago-2-де жетілген миРНК ретінде қалады, ал екінші тізбек (жолаушы тізбегі) ферментативті түрде ыдырап жойылады. Argonaute-2-ге байланысты бағыттаушы миРНК тізбегі - RISC-ті 3'-UTR аймақтарының mRNA-ның комплементарлы тізбегі бар мақсатты аймағына бағыттайды [287]. Мақсатты мРНК-ның тиімді ыдырауы, миРНК көмегімен деаденилдену арқылы жүзеге асады. Ол үшін RISC комплексі, GW182 (глицин-триптофан ақуызы, 182 кДа) ақуыздарының PABP және деаденилазалармен әрекеттесуін қажет етеді [288,289].

2.7. миР-484-тің физиологиялық рөлі

2.7.1. миР-484-тің эндотелий жасушаларындағы рөлі

Әдетте, эндотелиальды азот оксиді синтазасы (eNOS) эндотелий жасушаларында тетрагидробиптеринмен (BH4) байланысу арқылы белсендіріледі және аргинин мен оттегінен азот оксидінің (NO) синтезін катализдейді, нәтижесінде вазодилатация пайда болады. Дегенмен, реактивті оттегі түрлерінің (ROS) BH4 арқылы ыдырауы eNOS инактивациясына әкеледі, бұл эндотелий жасушаларының дисфункциясын тудырады. Эндотелий жасушаларындағы миР-484 және миР-93, eNOS және Крүппель тәрізді фактор 2 (KLF2) мРНК-сының 3'-трансляцияланбаған аймақтарының (3'-UTR) тізбегін нысанаға алады және ақуыз транскрипциясын басады [290,291]. Физиологиялық жағдайларда эндотелий жасушаларында миР-484-тің тұрақты төмен экспрессиясы - пульсациялық ығысу (PS) және тербелмелі ығысу (OS) арқылы эндотелий жарақатынан қорғайды. Бір қызығы, миР-484-тің жоғары байытылған экспрессиясы ауру эндотелийдің ізашар жасушаларында байқалды [292]. Сонымен қатар, миР-484 - каротидті бляшка дамуының және жарылу осалдығын көрсететін молекулалық маркер болып табылады [292]. миР-484 қан тамырларының эндотелий жасушаларының гомеостазын сақтауда және эндотелий дисфункциясын тежеуде маңызды рөл атқарады деп болжауға болады [293].

2.7.2. миР-484-тің митохондрияның биологиялық қызметі мен морфологиясындағы рөлі

Біріктірілген және бөлінген күйді сақтау үшін митохондриялардың физиологиялық тепе-теңдігі жасушалық тіршілік әрекеті үшін маңызды энергияны қамтамасыз етеді. миР-484 апоптоз деңгейін төмендету арқылы кардиомиоциттердегі төмендеген ишемия/реперфузиялық митохондриялық

мембраналық потенциалды төмендеуін жеңілдете алатындығы анықталды [294]. Жақында жүргізілген зерттеу нәтижелері Foxo3a-miR-484-Fis1 сигналдық осінің жүрек миоциттеріндегі митохондриялық бөліну бағдарламасын тікелей реттейтіні көрсетті [295]. miR-484-тің митохондриялық морфология мен функцияны реттеудегі әсерін негізге ала отырып, оның болашақта митохондриямен байланысты аурулар үшін маңызды зерттеу нысанына айналады деп санауға болады.

2.7.3. miR-484-тің глюколипид алмасуындағы рөлі

миРНК-лардың глюкоза синтезі мен липидтер алмасуында белсенді рөл атқаратындығы анықталған. Мысалы, глюкозаның жоғарылауы ұйқы безінің β -жасушаларындағы miR-484-ның деңгейін айтарлықтай төмендететіндігін, ал бұл miR-484, инсулин генінің экспрессиясының реттегіші болуы мүмкін екенін көрсетеді [296]. Raitoharju және командасы, адам miR-484-інің инсулинге төзімділікпен байланысты метаболиттермен күшті байланысы бар екенін анықтады [297]. Ал Марзано және басқалары, РНК-секвенциялық талдауы нәтижесінде қан сарысуындағы миРНК-лар (с-miRNA) деңгейінің жоғарылағанын, әсіресе метаболикалық дисфункцияның даму қаупін ерте анықтауда қолданылуы мүмкін биомаркер miR-484-тің, жүктілік жасына кішкентай (SGA) және жүктілік мерзіміне сәйкес (AGA) келетін семіз балаларда қалыпты балалармен салыстырғанда айтарлықтай жоғары реттелетінін көрсетті [298]. Бір қызығы, зерттеу, айналымдағы miR-484 және miR-378 дене салмағының индексімен (BMI) және висцеральды майдың мазмұнымен айтарлықтай теріс байланысты екенін, тіпті гендік онтология талдауы miR-484 және miR-378-тің көмірсулар мен липидтер алмасуының мақсатты гендерімен тығыз байланысты екенін көрсетті [293,299]. Сонымен қатар, Миамото және басқалары өздерінің *in vitro* зерттеулерінде, гепатоциттерде пальмитатпен индукцияланған эндоплазмалық ретикулумның стресс жағдайларын құрастырды және miR-484-тің айтарлықтай төмендеуі липо-апоптозбен тығыз байланысты екенін анықтады [300]. Қорытындылай келе, miR-484, инсулин сигнализациясында, глюкоза тасымалдауында, инсулинге төзімділікте және липидтер алмасуында зерттеуге анағұрлым әлеуетті әрі перспективалы болуы мүмкін.

2.7.4. miR-484-тің неврологиялық функциялардағы рөлі

Орталық жүйке жүйесіндегі (ОЖЖ) кейбір спецификалық микроРНК-лар орталық дамуға, нейрондық дифференциацияға және синапстың қалыптасуына байланысты әртүрлі аспектілерде өмірлік маңызды болып табылады [301,302]. Зерттеушілер тобының C57Bl/6J моделдік зерттеу тышқандарымен жүргізген нутригеномикалық зерттеулері нәтижесінде, кортекс пен мишықтағы miR-484 (mmu-miR-484) деңгейінің жоғарылауы тышқандардағы когнитивті, моторлық және эмоционалдық мінез-құлықтағы өзгерістермен байланысты болуы мүмкін екенін анықтады [303].

2.7.5. миР-484-тің қатерлі ісіктердегі рөлі

2.7.5.1. Канцерогенезде тиімді ісік супрессорлық және онкогендік миРНК-лар

Қатерлі ісік (рак) жасушаларында жасуша пролиферациясы, апоптозға төзімділік, миграция, инвазия, метастаз және дәріге төзімділік сияқты көптеген жасушалық әрекеттерді реттейтін миРНК-лар анықталған. Бұған қоса, миРНК-лар, көптеген ісік супрессорлық немесе онкогендік ақуыздардың экспрессиясын реттеу арқылы ГБМ-де ісік супрессор немесе онкогендік рол ойнайтындығы туралы хабарланған [304–306]. Қатерлі ісік жасушаларында миР-484-тің де экспрессиясында бұзылулар бар екені анықталды (15, 279, 280).

миР-484 экспрессиясы кейбір қатерлі ісік түрлерінде төмен болғанымен, кейбір ісіктерде оның экспрессиясы жоғары екені анықталды. Мысалы, сүт безі қатерлі ісігімен ауыратын науқастардың клиникалық үлгілерінде миР-484 экспрессиясы жоғары екендігі, ол жасушаларда пролиферация мен химорезистенттілікті жоғарылататыны және оның онкогендік миРНК ретінде әрекет ететіні көрсетілген (280, 281). Сол сияқты, миР-484 экспрессиясы гепатоцеллюлярлық карциномада, аналық без ісіктерінде және бүйрек карциномаларында жоғары болатыны және аурудың үдеуімен байланысты екендігі көрсетілген [310–312].

Өкпенің ұсақ жасушалы емес ісіктерінің (NSCLC) ксенографиялық мышқан моделдерінде миР-484 экспрессиясының жоғарылауы ісіктердің өсуін арттырады, осылайша NSCLC прогрессиясына ықпал ететін онкоген ретінде жұмыс істейтіні білдірілген [313]. Керісінше, миР-484-тің төмен экспрессияға ие асқазан мен колоректальды қатерлі ісік түрлерінде ісік супрессоры (ісік басушы) ретінде әрекет ететіндігі көрсетілген (15, 16, 286). Сол сияқты, жатыр мойны ісігі жасушаларында миР-484-тің шамадан тыс экспрессиясы жасушалардың пролиферациясын, миграциясын, инвазиясын және эпителий-мезенхималық ауысуын (EMT) айтарлықтай тежейді әрі ісік басушы ретінде әрекет ететіндігі хабарланған [16].

2.7.5.1.1. миР-484 және ГБМ

миРНК-лардың ГБМ қатерлі ісігіне тереңнен қатысы болғандықтан, оларды терапевтік агенттер немесе нысаналар ретінде пайдалану әрекеттері әлі де жүргізілуде. ГБМ-да инвазия, метастаз және дәріге төзімділік сияқты жасушалық әрекеттерді реттеуде тиімді көптеген миРНК-лар анықталғанымен [315–317], жасалынған әдебиеттік зерттеулерге сәйкес, глиобластома ми ісігі жасушаларында миР-484-тің рөліне қатысты зерттеулер табылған жоқ.

миР-484-тің рөлі тек қана глиома бағаналы жасушаларында *in vitro* және *in vivo* түрде зерттелген және глиома ісігін тудыратын қасиеттерді жоғарылататыны хабарланған [318].

Қалған екі зерттеуде миР-484 экспрессиясы дені сау бақылаулармен салыстырғанда ГБМ пациенттерінің сарысу үлгілерінен алынған экзосомалар [319] мен перифериялық қан үлгілерінде [320] жоғарырақ екені анықталған, бірақ оның нақты функциясы анықталмаған.

Мен ұсынып отырған монографиялық жұмысым, *in vitro* жағдайында IDH генінде мутациялары бар (IDH мутант-U-87) және мутациясыз (U-87) ГБМ жасушаларының агрессивтілігіндегі миР-484-тің ықтимал рөлін зерттеуге бағытталған.

Сондықтан менің бұл зерттеуім арқылы алғаш рет глиобластомаларда миР-484-тің рөлі зерттелетіндігі үшін және миР-484-тің ГБМ емдеулерінде терапевтік тұрғыда қарастырылуы мүмкін екенін көрсететіндігімізден әдебиеттегі бар зерттеулерден толықтай ерекшеленеді.

3. МАТЕРИАЛДАР МЕН ӘДІСТЕР

Бұл монографиялық зерттеу жұмысының жүзеге асырылуына Ержиес Университеті №ТДК-2019-9172 номерлі Ғылыми зерттеу жобалары бірлігі (ВАР) жобасы тарапынан қаржылай қолдау көрсетілді. Зерттеудің эксперименталды жұмыстары Бетүл Зия Эрен геном және бағаналы жасушалар орталығының (GENKÖK) Геном зертханасында жүргізілді, сондай-ақ, осы зерттеудің статистикалық талдауларының жасалуы мен монографиялық интерпретациялау жұмыстары Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Стоматология Факультеті, Зертханалық пәндер кафедрасында жасалды.

3.1. Құрылғылар

3.1.1. Зерттеуде қолданылған құрылғылар мен шығын материалдары

2-кесте. Зерттеуде қолданылған құрылғылар

Қолданылған құрылғы және маркасы	Қолданылу мақсаты
Ламинарлық ауа ағынды бокс немесе кабинасы (Сынып-II), Esco Airstream маркасы	Стерильді жасуша культурасы ортасы
CO ₂ инкубаторы (МСО-19 А/С (UV)), Panasonic маркасы	Жасушаның көбеюіне арналған қолайлы орта
Центрифуга, Beckman Counter маркасы	Жасушаларды центрифугалау үшін
Су моншасы, Sanyo маркасы	Жасуша культурасы зерттеулері
Шейкер, Heidolph маркасы	Буферлерді дайындауда
-20°C-тік терең мұздатқыш, Ugur	Шығын материалдарын және химиялық заттарды сақтау
+4°C-тік мұздатқыш, Siemens маркасы	Шығын материалдарын және химиялық заттарды сақтау
Инвертті немесе теріс микроскоп, Leica маркасы	Жасушаларды санау және эксперименттер үшін суретке түсіру
Автоклав (CL-40M), Alp маркасы	Стерилизация жұмыстарында
Автоматты пипетка тапаншасы, Gilson маркасы	Жасуша культурасы зерттеулері
Микропипетка жинағы, Gilson маркасы	Жасуша культурасы зерттеулері
Вортекс, Heidolph маркасы	Жасуша культурасы зерттеулері
Магниттік араластырғыш, Heidolph маркасы	Буферлерді дайындауда

ELISA анықтау жүйесі, Promega маркасы	Жасушаның өміршеңдігін тексеру: МТС анализі үшін
Нойбауэрдін санау камерасы (Neubauer counting chamber)	Жасуша санау үшін

3-кесте. Зерттеуде пайдаланылған шығын материалдары

Шығын материалдары және маркасы	Қолдану мақсаты
DMEM/F-12 қоректік ортасы, BI маркасы	Қоректік орта дайындау үшін
Fetal Bovine Serum (FBS), Gibco маркасы	Қоректік орта дайындау үшін
L-глутамин, Gibco маркасы	Қоректік орта дайындау үшін
Пенициллин-стрептомицин, Gibco маркасы	Қоректік орта дайындау үшін
Трипсин-ЭДТА (%0,05), Gibco маркасы	Жасушалардың қайта егілуі
5 мл, 10 мл, 25 мл Серологиялық пипеткалар, Greiner маркасы	Жасуша культурасы зерттеулері
Стерильді 96 ұяшықты пластинкалар, Greiner маркасы	МТС талдаулар
Тамшуыр ұштары (0,5-10, 10-100, 200-1000 мкл), Greiner маркасы	Жасуша культурасы зерттеулері
25см ² және 75см ² жасуша культурасы пластинкалар, Greiner маркасы	Жасушаларды өсіруші пластинкалар
Стерильді криотүтікшелер, Isolab маркасы	Жасушалардың мұздатылуы
Фосфатты буферлі тұз (PBS), Biochrom маркасы	Жасуша культурасы зерттеулері
Метанол, Merck маркасы	Кристалл күлгін (10%-тік) жұмыс буферін дайындау үшін
Диметил сульфоксиді (DMSO), Merck маркасы	Жасуша культурасы зерттеулері
Дульбекконың фосфатты буферлі тұзды ерітіндісі (DPBS), Gibco Invitrogen маркасы	Жасуша культурасы зерттеулері
Абсолютті этанол және 70% этанол, Merck	Жасуша культурасы зерттеулері
миРНК мимик (hsa-miR-484	U87-мутантты және мутантты емес

MC10379), Sigma-Aldrich	ГБМ жасушаларында миР-484 экспрессиясын индукциялау үшін
миРНК ингибиторы (hsa-miR-484 MN10379), Sigma-Aldrich	U87-мутантты және мутантты емес ГБМ жасушаларында миР-484 экспрессиясын басу үшін
Hyperfect трансфекциялық агенті, Qiagen	МиРНК-ның жасушаларға трансфекциясы
3-(4,5-Диметилтиазол-2-ил) -5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолий (МТС реагентінің ұнтағы), Promega	Жасушаның өміршеңдігі (МТС) талдауы
Феназин метосульфаты (ФМС), Sigma	Жасушаның өміршеңдігі (МТС) талдауы
1,5 мл және 2 мл-лік Эппендорф түтігі, Greiner	Зерттеулерге қоспа дайындау үшін

3.1.2. Зерттеуде қолданылған реактивтер мен сұйықтықтар

МТС реактивінің дайындалуы:

- 42мг МТС ұнтағы тартылады.
- 10 мл ddH₂O немесе Дульбекконың фосфатты буферлі тұзды ерітіндісін (DPBS) арқылы ерітіледі.
- 1 мл-лік фалкон түтікшелерге бөлшектеніп, сырты алюминий фольгамен оралған түрде -20°C мұздатқышта қолданғанға дейін сақталады.

Ескерту: Ерітінді қараңғыда және стерильді ортада дайындалуы қажет, сол үшін ауа ағынды ламинарлы кабинада жарықсыз режимде дайындау ұсынылады.

ФМС реактивінің дайындалуы:

- 0,92мг ФМС ұнтағы тартылады.
- 1 мл ddH₂O немесе Дульбекконың фосфатты буферлі тұзды ерітіндісін (DPBS) арқылы ерітіледі.
- Ерітінді 0.2мкм-лік фильтр арқылы сүзіледі (себебі ФМС ұнтағы еруі өте қиын және өте аз мөлшерде ерітілетіндіктен ерімей қалған ұнтақтарының қоспа құрамына өтуі эксперимент нәтижесіне едәуір әсер етуі мүмкін).
- 110 мкл-лік эппендорф түтікшелерге бөлшектеніп, сырты алюминий фольгамен оралған түрде -20°C мұздатқышта қолданғанға дейін сақталады.

Ескерту: Ерітінді қараңғыда және стерильді ортада дайындалуы қажет, сол үшін ауа ағынды ламинарлы кабинада жарықсыз режимде дайындау ұсынылады.

МТС/ФМС қоспасының дайындалуы:

- 50 мкл Феназин метосульфаты (ФМС)
- 1мл 3-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолий (МТС реагентінің ұнтағы),

10X PBS (Phosphate-buffered saline- Фосфатты-бүферлі ерітінді) дайындалуы:

- 400 мл дистилденген суда 15,6 г бір негізді $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ерітіңіз. содан кейін ерітінді 500 мл дейін дайындалады.
- 35,8 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 400 мл тазартылған суда ерітіңіз. содан кейін ерітінді 500 мл дейін дайындалады.
- 500 мл $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (екі негізді) ерітіндісінің рН мәні $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (монобразиялық) ерітіндісімен 7,4-ке дейін реттеледі.
- рН 7,4 ерітіндіден 500 мл алып, 90 г NaCl бар 500 мл ерітінді қосып, араластырады.
- Содан кейін бұл ерітіндіні зарарсыздандыру үшін ол автоклавталады немесе ламинарлы ағынды шкафта 0,22 мкм сүзгі арқылы сүзіледі.
- Бұл ерітіндіні бөлме температурасында сақтауға болады.
- Дайындалған 10X PBS пайдалану қажет болғанда, ламинарлы ағынды шкафта стерильді тазартылған сумен стерильді 50 мл сұңқарда 1X PBS-ге айналады.

3.2. ӘДІСТЕР

3.2.1. Жасуша культурасы

Біздің зерттеуімізде пайдаланылған жасушалар алдымен стерильді жағдайларда тиісті қоректік ортасын пайдалана отырып, құрамында 5% CO_2 -і бар 37°C инкубаторда инкубациялау арқылы көбейтілді, содан кейін қайталап егу процедуралары орындалды. Жасуша культурасының барлық зерттеулері және культура процестеріне қажетті материалдарды дайындау стерильді ламинарлы ауа ағыны шкафтарында жүргізілді.

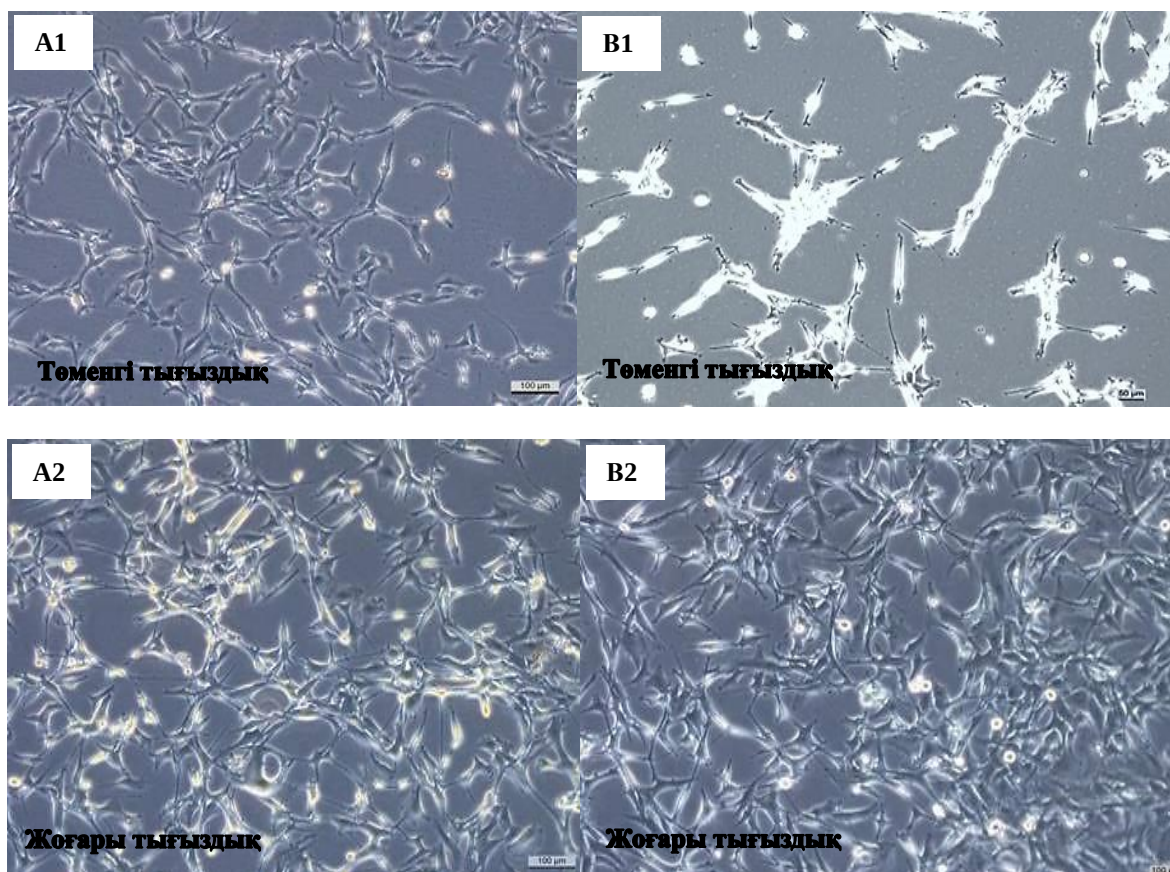
3.2.1.1. Жасуша культурасы үшін стерилизация жұмыстары

Стерилизация – зерттеу ортасының ішінде немесе оның айналасында табылған микроорганизмдердің барлық түрлерін түпкілікті жоюды білдіреді. Молекулярлық биологияда қысымды бұмен зарарсыздандыру, құрғақ ыстық ауамен зарарсыздандыру, фильтрациямен зарарсыздандыру, сәулемен стерилдеу және химиялық заттармен зарарсыздандыру ең көп қолданылатын стерилизация әдістері болып табылады.

Зерттеуде активті түрде қолданылатын ламинарлы ауа ағынды шкафтар, дозаторлар, автоматты дозаторлар, микропипетка мен серологиялық ұштары, пластинкалар, шкаф ішіне алынатын кез келген қосымша заттар мен реагенттер міндетті түрде сәйкестігіне және қолдану мақсатына қарай жоғарыда аталып өтілген стерилизация түрлері арқылы тазаланады. Бұл зерттеу нәтижелерін өзгерту мүмкіндігін минимум дәрежеге азайтылуына себеп болады.

3.2.1.2. Қолданылған жасуша желілері

Біздің зерттеуімізде агрессивті ГБМ жасушалары ретінде адам текті U-87 (мутантты емес) (ATCC® HTB-14™) және U-87 IDH1-мутантты (ATCC® HTB-14IG) жасуша желілері пайдаланылды. Жасуша желілері ATCC (American Type Culture Collection) компаниясынан коммерциялық түрде сатып алынды.



11-сурет. U-87 мутантты және мутантты емес жасуша желілері:

А) U-87 MG (IDH мутантты емес) жасуша желісінің жоғары және төмен тығыздықтағы микроскопиялық суреті (Намурси лабораториясы). В) IDH1 мутант U-87 изогендік жасуша желісінің жоғары және төмен тығыздықтағы микроскопиялық суреті (Зухаль Замурджу лабораториясы).

3.2.1.3. Жасушалардың көбеюі және қайтадан өсірілуі

Тәжірибе барысында жасуша культурасының барлық қадамдары зерттеу алдында ультракүлгін сәулемен және 70%-тік этанолмен зарарсыздандырылған

ламинарлы ауа ағынымен жұмыс істейтін бокста орындалды. Бұрын мұздатылған және -196°C -тық сұйық азотты цистернада криопробиркада сақталған жасуша желілері зарарсыздандырылған ауа ағынды боксқа алынып, мұз үстінде ақырын ерітуге рұқсат етілді.

Ерітілген жасушалар 15 мл стерильді түтігіне ауыстырылып, үстіне 9 мл FBS (+) қоректік ортасы қосылды және $+4^{\circ}\text{C}$ температурада 5 минут бойы 1500 айн/мин жиілігінде центрифугаланды. Центрифугалаудан кейін үстіңгі супернатант бөлігі қоқысқа тасталып, түбіне шөккен түйіршік бөлігіне (пеллет) 1 мл FBS (+) қоректік ортасы қосылып, сұйытылып араластырылды.

Жасуша культурасы үшін жасушаларды егуге түйіршіктердің мөлшеріне байланысты 25 см^2 немесе 75 см^2 колбалар қолданылды. Таңдау бойынша 25 см^2 -лік колбаға 4 мл FBS (+) ортасы және 75 см^2 -лік колбаға 10 мл қосылды.

Қоректік ортаға жеткілікті мөлшерде жасушалар егілді және 37°C температурада 5%-тік CO_2 инкубаторында инкубациялау арқылы жасушалардың көбеюіне рұқсат етілді.

Егу процесі кезінде жасушалар инверттелген микроскоппен арқылы зерттелді. Колбалардағы жасушалардың тығыздығы 80-90%-ға жеткенде колбадағы өлі жасушалар мен қоқыстарды кетіру үшін қоректік ортаны алып тастап, колбаның түбіне жабысқан жасушаларды ажырату үшін 75 см^2 -тік колбаға 3 мл, 25 см^2 -тік колбаға 2 мл 0,05%-тік Трипсин-ЭДТА ерітіндісі қосылып, 5%-тік CO_2 инкубаторында 37°C -да 2-3 минут ұсталды. Барлық жасушалар колба табанынан ажырағандығына көз жеткізу үшін ол микроскоп астында қайта зерттелді. Трипсин ферментінің белсенділігін тоқтату үшін біз колбаларға қосқан трипсиннің екі есе көп мөлшерінде қоректік орта қосылды және колба түбін жақсылап жуғаннан кейін жасушалар 15 мл-лік түтіктеріне ауыстырылып, жасуша ерітіндісі 1500 айн/мин $+4^{\circ}\text{C}$ температурада 5 минут бойы центрифугаланды. Центрифугалаудан кейін үстіңгі зат (супернатант) қоқысқа алынып тасталды, қалған түбіндегі жасуша түйіршіктері қоректік ортамен ерітілді және қоректік ортасы бар жаңа T-45 колбаларына ауыстырылды және жасушаларды осылайша қайта қайтадан өсірілу арқылы жасушалардың үздіксіз пролиферациясы қамтамасыз етілді.

3.2.1.4. Қоректік орта дайындау

DMEM/F-12 - Dulbecco's Modified Eagle Medium/Ham's F-12 базальді ортасының жетілдірілген формуласы, ол сарысуы азайтылған немесе мүлдем жоқ және қосымша қосуды қажет ететін қоректік орта негізі болып табылады. 500мл-дік сарысумен байытылмаған DMEM/F-12-ге 50 мл 5%-тік белсендірілмеген FBS (ісік жасуша линияларының өсуі үшін қажетті түрлі өсу факторлары және т.б компоненттері бар), 5 мл 1%-тік L-глутамин (L-глутамин

ағзадағы ақуызды қалыптастыру және басқа функцияларда рөл атқарады. Сонымен қатар, глутамин денеде көп болса да, глутаминді сырттан қабылдау қажет болатын жағдайлар бар. Белгілі бір жағдайларда, мысалы, өлімсіз жасуша линияларын өсіруде олардың дұрыс микроортасын қалыптастыруда және күшейтуде «шартты немесе жартылай маңызды амин қышқылы» болып саналады) және 5 мл 1%-тік Пенициллин-стрептомицин (жасуша линияларының өсуіне кедергі келтіретін түрлі бактерия, саңырауқұлақ және басқа зиянды организмдерден қорғау үшін) қосамыз. Бұл қосымшаларды стерилділік талаптарын сақтай отырып ауа ағынды ламинарлы шкаф ішінде қосып алған соң, 50 мл-лік түтікшелерге бөлеміз және қақпақшаларын парафилммен орап, стерилділігінің сақталуына жағдай жасаймыз. Дайындалған бұл қоректік орта әрбір зерттеу мен жасушалардың қоректік ортасын жаңалағанға дейін +4°C мұздатқышта сақталады. Қолданар алдында оны мұздатқыштан алып, су моншасында 37°C дейін ысытып, содан кейін зерттеулерде қолданылады.

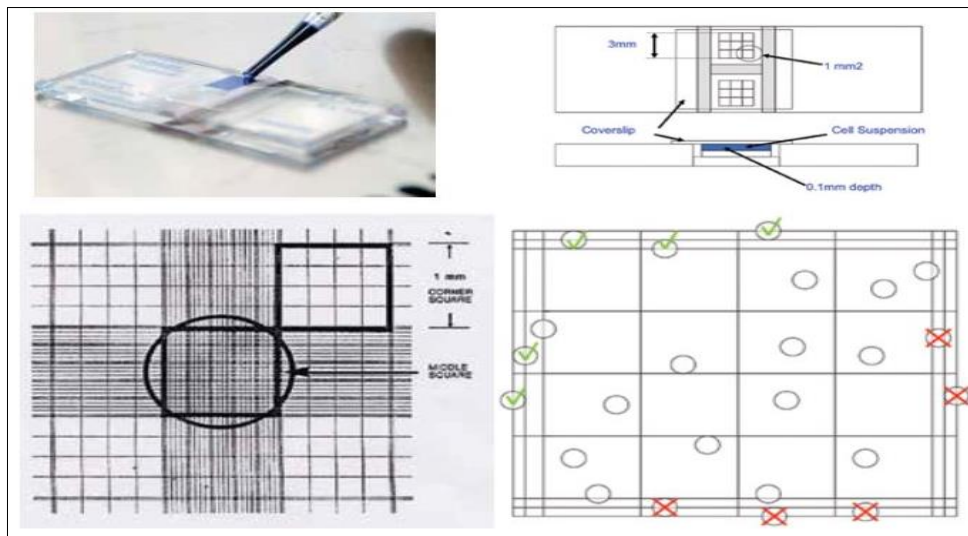
3.2.1.5. Жасушалардың мұздатылуы

Зерттеуден тыс пайдаланылмаған жасушалар 95% толық қоректік орта және 5% DMSO (9:1 қатынасы) ішінде мұздатылған күйде сақталды. Осы мақсатта жасушалар біртіндеп бірінші -80°C температурада ұсталды, содан кейін болашақта пайдалану үшін -196°C-тық сұйық азот резервуарында сақталды.

3.2.1.6. Жасушаларды санау

Тома слайды жалпы жасуша суспензиясының миллилитріндегі жасушалардың санын есептеу үшін пайдаланылды. Центрифугалау арқылы жиналған жасуша түйіршіктері ерітілді. Содан кейін осы жасуша суспензиясынан 10 мкл алынып, Тома слайдына орналастырылды және жабын әйнекпен жабылды. Содан кейін, инверттелген микроскопты пайдаланып, сәйкес торлардағы тірі жасушалар 40 есе үлкейту арқылы саналды және саналған жасушалардың орталамасы алынды (12-сурет). Ерітілген жасуша суспензиясындағы жасушалардың саны келесі формула бойынша есептелді:

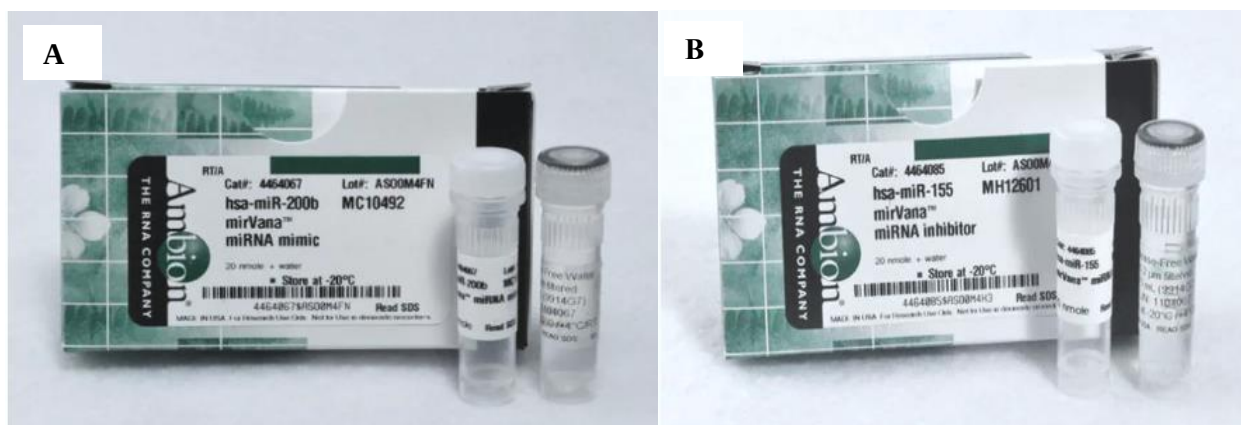
$$1 \text{ мл-дегі ұяшықтар саны} = \text{саналған аймақтардың орташа саны} \times 10^4$$



12-сурет. Тома слайдының санау торларының құрылысы (жалпы көру аймағы) [321].

3.2.1.7. Қолданылған микроРНК (миРНК) және оларды дайындау

Біздің зерттеуімізде миР-484 ГБМ жасушаларында онкоген немесе ісік супрессоры ретінде әрекет ететінін анықтау үшін, миР-484 экспрессиясын басатын ингибитор-миР-484 және экспрессияны арттыратын мимик-миР-484 пайдаланылды. Бақылау-миРНК барлық эксперименттерімізде теріс бақылау (ол ешбір геннің экспрессиясына әсер етпейді) ретінде де қолданылды. Бұл миРНК-лар соңғы концентрациясы 50 нМ дейін нуклеазасыз сумен ламинарлы ауа ағыны бокста дайындалды. Біздің мақсатымызға сәйкес миРНК-лар олардың SASI_Hs нөмірлеріне сәйкес Sigma-Aldrich-тен алынды (микроРНК-лар мәліметі қосымшада көрсетілді: *қосымша-А* және *қосымша-Б*).



13-сурет. ГБМ жасушаларының миР-484 арқылы трансфекциялануы.

А) миР-484 экспрессиясын индукциялау үшін миР-484-мимик (hsa-miR-484, MC10379, Cat.№4464067, Ambion) пайдаланылды. **Б)** миР-484 экспрессиясын басу үшін миР-484-ингибитор (hsa-miR-484, MH10379, Cat. №4464085, Ambion) пайдаланылды.

3.2.2.1. Жасушалардың миРНК-мен трансфекциясы

МиРНК-мен жасушаларды трансфекциялау үшін трансфекция агенті ретінде Hyperfect қолданылды. Біздің барлық эксперименттерімізде жасушалардың көбейетін қоректік ортаға соңғы концентрациясы 50 нМ болатындай етіп миРНК қосылды. Ол үшін жасушалар эксперимент мақсатына сәйкес культуралық қолбаларға егілді және CO₂ инкубаторында 37°C температурада инкубацияланды. 24 сағат инкубациядан кейін жасушалар көбейетін қоректік ортаға миРНК қосылды және CO₂ инкубаторында 37°C температурада 72 сағат бойы трансфекциялауы қамтамасыз етілді. 72 сағат өткеннен кейін культура тоқтатылды және эксперимент мақсатына сәйкес зерттеулер жүргізілді. Барлық процедуралар стерильді жағдайда ламинарлы ауа ағыны кабинасында орындалды.

3.2.2.2. МТС немесе жасуша пролиферация/өсу талдауы

Жасушалардың пролиферация/тіршілік жылдамдығын анықтау үшін МТС талдауы қолданылады. Бұл талдау үшін зерттеуімізде пайдаланылған U87 мутантты және U87 емес мутантты жасушалардың тиісті саны (1000 жасуша/100 мкл) 96 шұңқырлы тақталарға отырғызылды және 37°C температурада CO₂ инкубаторында инкубацияланды. Жасушалардың бір тобы инкубацияның 24-ші сағатында ингибитор-миР-484 және мимик-миР-484 арқылы трансфекцияланды. Біз бақылау ретінде пайдаланған кейбір жасушаларға тек гиперфект қолданылды, ал кейбір жасушаларға ешқандай өңдеу қолданылмады. Инкубациялау уақыты аяқталғаннан кейін культура тоқтатылды және жасушалар MTS/PMS ерітіндісімен өңделді. Бұл үшін әрбір ұяшыққа 20 мкл MTS/PMS (феназин метосульфаты) ерітіндісі (1000:50) қосылып, инкубаторда шамамен 2-3 сағат бойы инкубацияланды. Инкубациядан кейін жасушалардың өміршеңдігі ELISA оқу құрылғысында 450 нм-де өлшенді.

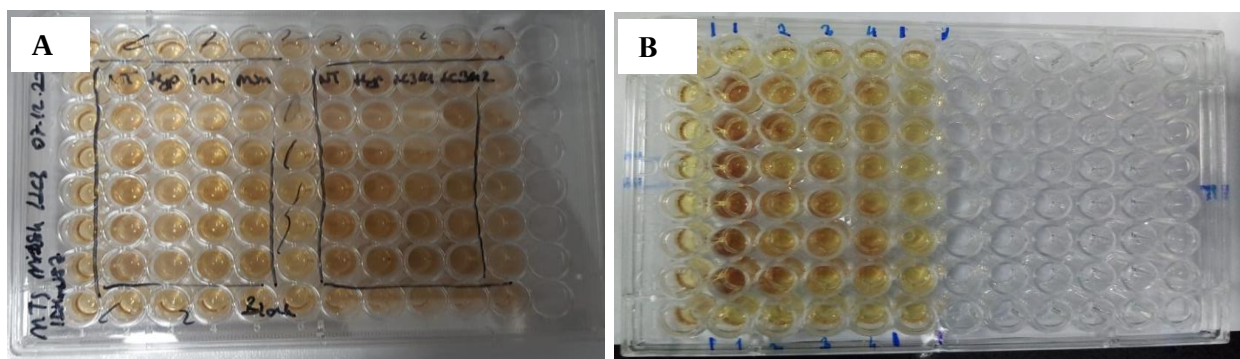
3.2.2.3. Статистикалық бағалау

Барлық эксперименттер кем дегенде үш данада орындалды және нәтижелер стандартты ауытқулары бар орташа мәндер ретінде жинақталады. Статистикалық маңыздылық параметрлік емес Student-t тесті арқылы талданды, ал Р мәні 0,05-тен төмен деректер статистикалық маңызды деп саналды. Барлық статистикалық талдаулар мен графиктер GraphPad Prism 8.2.1 көмегімен жасалды.

4. НӘТИЖЕЛЕР

4.1. миР-484-мимик U-87 MG (мутантты емес) және IDH1 U87-мутантты ГБМ жасушаларында пролиферация/өмір сүру жылдамдығын төмендету арқылы ісік супрессоры рөлін атқарады.

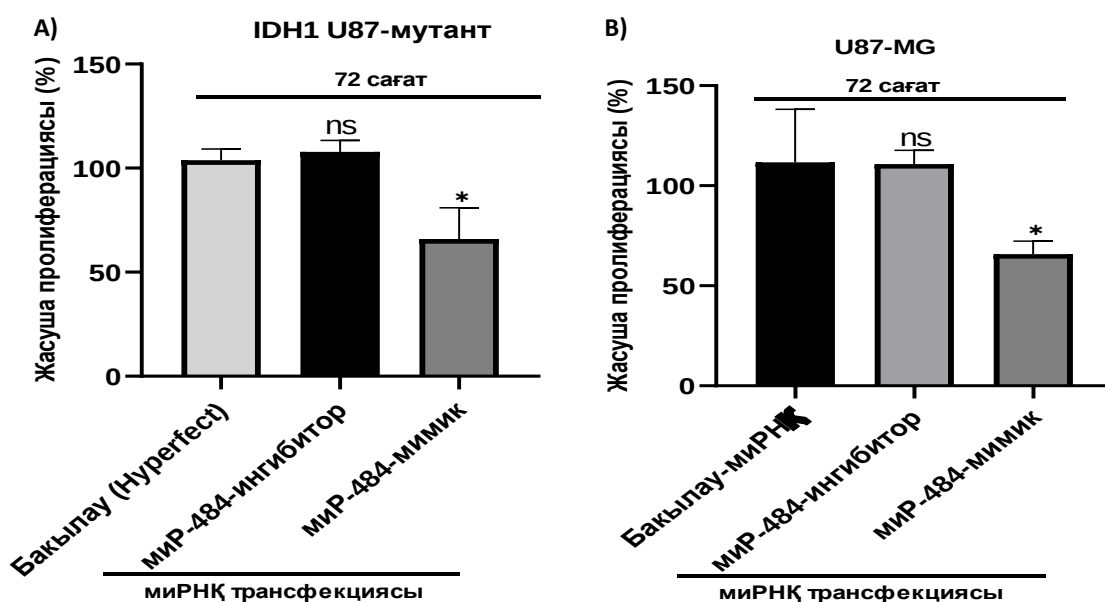
U87-MG (мутантты емес) және IDH1 U87-мутантты жасушалары жасуша санына сәйкес екі түрлі миРНК-мен (миР-484-мимик және миР-484-ингибитор) және бақылау-миРНК-сымен (позитив бақылау) 72 сағат бойы трансфекцияланды. Ал бір топ жасушаларға ешқандай өңдеу (негатив бақылау) жасалынбады. Трансфекциядан кейін миР-484-тің ГБМ жасушаларының пролиферация/тіршілік жылдамдығына әсерін талдау үшін МТС талдауы жасалды. Біздің талдау нәтижелерімізге сәйкес, бақылау миРНК мен мақсатты миРНК-ларымыздың бірімен трансфекцияланған жасушалар арасында миР-484-мимик тобында (14А,В және 15А,В суреттер) өміршендік жылдамдығының айтарлықтай төмендеуі анықталды.



14-сурет. 96 ұяшықты пластинкадағы U87-MG және IDH1 U87-мутантты ГБМ жасуша желілерінің МТС талдауы нәтижесі үшін реттілігі. А) IDH1 U87-мутантты ГБМ жасуша желісінің МТС талдауының эксперименттік құрылуы. В) U87-MG ГБМ жасуша желісінің МТС талдауының эксперименттік құрылуы.

4-кесте. U87-MG және IDH1 U87-мутантты жасуша желілері үшін МТС талдауының IC50 нәтижелері

	1 U87-MG Бақылау (hyperfect)	2 U87-MG миР-484- ингибитор	3 U87- MG миР- 484- мимик	4	5 IDH1 U87- мутант Бақылау (none treatment)	6 IDH1 U87- мутант Бақылау (hyperfect)	7 IDH1 U87- мутант миР-484- ингибитор	8 IDH1 U87- мутант миР- 484- мимик	9
A	100,0000	107,6087	72,8261		132,9843	100,0000	79,5812	73,8220	
B	135,8696	98,9130	64,6739		129,3194	101,5707	110,4712	48,6911	
C	79,8913	115,7609	59,7826		123,5602	64,9215	101,5707	75,3927	
D	65,2174	100,5435	93,4783		105,2356	109,9476	111,5183	95,2880	
I	76,0870	113,0435	90,7609		101,5707	80,1047	83,2461	55,4974	
F	130,9783	117,3913	98,9130						
G									



15-сурет. 72 сағат бойы миРНК-лармен (миР-484-мимик және миР-484-ингибитор) өңделген U87-MG (мутантты емес) және IDH1 U87-мутантты жасушалардағы пролиферация мөлшері.

А) 72 сағат бойы миРНК-мен өңделген U87-MG жасушаларында бакылау (hyperfect), өңделмеген (NT немесе none-treatment) және миР-484-ингибитор топтарында арасында айтарлықтай өзгеріс (ns: маңызды емес; мағынасыз) табылған жоқ. Дегенмен, бакылау тобының жасушаларымен салыстырғанда

миР-484-мимик жасушалар тобында пролиферацияның маңызды статистикалық төмендеуі байқалды (* $p < 0,0349$).

В) 72 сағат бойы миРНҚ-мен өңделген IDH1 U87-мутантты жасушаларында бақылау (hyperfect), өңделмеген (NT немесе none-treatment) және миР-484-ингибитор топтарында арасында айтарлықтай өзгеріс (ns: маңызды емес; мағынасыз) табылған жоқ. Дегенмен, бақылау тобының жасушаларымен салыстырғанда миР-484-мимик жасушалар тобында пролиферацияның маңызды статистикалық төмендеуі байқалды (* $p < 0,0146$).

5. ТАЛҚАЛАУ ЖӘНЕ ҚОРЫТЫНДЫ

Глиомалар – ми мен жұлынның жүйке жасушаларын қоршап тұратын және олардың жұмыс істеуіне көмектесетін глиальды жасушаларда пайда болатын орталық жүйке жүйесінің қатерлі ісіктері. Мультиформалы глиобластома (ГБМ) нашар болжам, жылдам таралу, жоғары қайталану жиілігі, күшті инфильтрация үрдісі және химиотерапияға төзімділік сияқты ерекшеліктері бар ми ісігінің ең өлімге әкелетін (IV кезең) түрін білдіреді.

ГБМ емдеудегі басты қиыншылықтардың бірі - оның толық емес резекциясы, генетикалық гетерогенділіктің жоғары дәрежесі, эксклюзивті гематозэнцефалдық бөгет және иммуносупрессивті микроортасы жатады. ГБМ пациенттерін емдеудің дәстүрлі стратегиялары хирургияға, сәулелі терапияға, химиотерапияға және олардың комбинацияларына негізделген. Соңғы жылдары хирургиялық резекциядан кейінгі сәулелік терапия мен химиотерапияны қоса алғанда, мультимодальды агрессивті терапия, мақсатты терапия, гендік терапия және иммунотерапия сияқты қазіргі емдеу әдістері ГБМ-ді емдеуге арналған клиникалық немесе клиникаға дейінгі зерттеулерде қолданыла бастағанымен, орташа өмір сүру мерзімінің жақсаруы байқалмады [134,226,322]. Сондықтан ГБМ үшін жаңа мақсаттар мен тиімді терапиялық тәсілдер әзірлеу маңызды болып табылады.

Соңғы жылдары миРНҚ-лар адамның әртүрлі ауруларының негізгі реттеушілері ретінде аурулардың, соның ішінде ісіктердің клиникалық түсінігін айтарлықтай байытты. Көптеген миРНҚ-лар қатерлі ісік жасушаларында анықталған және бұл миРНҚ-лар пролиферация, инвазия, метастаз, апоптоз және дәріге төзімділік сияқты көптеген жасушалық әрекеттерді реттейтіні туралы хабарланған. Кейбір рак клеткаларындағы осы жолдарды реттеуге қатысатын миРНҚ-лардың бірі миР-484 екендігі көрсетілген [14,16,307].

Мысалы, миР-484-тің эстроген рецепторлы (ER+) сүт безі қатерлі ісігі жасушаларында ісіктерді басатын рөл атқаратыны көрсетілген [323]. Дегенмен, миР-484 экспрессиясы сүт безінің қатерлі ісігімен ауыратын науқастардың клиникалық үлгілерінде жоғары болатыны, жасушалардағы пролиферация мен химорезистенттіктің жоғарылауы және онкогендік миРНҚ ретінде әрекет ететіні көрсетілген [308,309] сияқты, миР-484 экспрессиясы гепатоцеллюлярлық карциномада, аналық без ісіктерінде және бүйрек карциномаларында жоғары болатыны және аурудың үдеуімен байланысты екендігі көрсетілген [15,310,311,324]. Тағы да, өкпенің ұсақ жасушалы емес қатерлі ісіктерінің (NSCLC) ксенографиялық тышқан модельдерінде миР-484 экспрессиясының жоғарылауы ісік өсуін арттыратындығы, осылайша NSCLC

прогрессиясына ықпал ететін онкоген ретінде қызмет атқаратындығы анықталған [14].

Сондай-ақ, миР-484 простата қатерлі ісігінде жасуша қозғалысын арттыратын онкоген ретінде әрекет ететіні көрсетілген [325]. Бұған қарама қарсы, миР-484 экспрессиясы асқазан және колоректальды қатерлі ісіктерде төмен екендігі және тіпті миР-484 экспрессиясының жоғалуы аурудың прогрессиясы мен метастазында тиімді екендігі хабарланды [16,17,314,326]. Сондай-ақ асқазанның қатерлі ісігінде миР-484 экспрессиясының төмендегендігі анықталды және *in vitro* әрі *in vivo* зерттеулері миР-484-тің шамадан тыс экспрессиясы (*overexpression*) жасушалардың пролиферациясын, миграциясын, инвазиясын және ісік тудырғыштығын басатынын көрсетті [14,327]. Сол сияқты, жатыр мойны обыры жасушаларында миР-484 шамадан тыс экспрессиясы жасушалардың пролиферациясын, миграциясын, инвазиясын және эпителий-мезенхималық ауысуын (EMT) айтарлықтай тежейтіндігі және ісіктерді басушы ретінде әрекет ететіндігі анықталған [16].

Сондықтан миР-484-тің қатерлі ісіктердегі рөлі туралы шектеулі зерттеулердің тұжырымдары қайшы келіп, кейбір қатерлі ісік түрлерінде миР-484-тің жоғары дәрежеде экспрессиялана отырып онкогендік рөл атқаратындығы, ал кейбір қатерлі ісіктерде миР-484 төмен дәрежеде экспрессияланып ісіктерді басушы әсер ететіндігі хабарланған. Алайда, ГБМ-дегі миР-484-тің рөлі әлі нақты зерттелмеген. Тек бір ғана зерттеу миР-484-тің глиоманың бағаналы жасушаларындағы рөлін зерттеді және оның глиома ісіктерін бастайтын қасиеттерді арттыратынын хабарлады [318].

IDH (изоцитратдегидрогеназа) изоцитраттың альфа-кетоглутаратқа (α -KG) тотығу декарбоксилденуін катализдейді және осылайша тотығу декарбоксилденуінің негізгі ойыншысы ретінде рөл атқарады [207]. Дегенмен, Кребс цикліндегі осы метаболикалық ферменттердің негізгі онкогендік белсенділігі - барлық рак клеткаларының, соның ішінде ГБМ дамуындағы анық емес.

2016 жылы Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы IDH генінде байқалатын мутацияға байланысты ГБМ-ларды IDH генінде мутациясы бар (IDH (+)) және мутациясы жоқ (IDH (-)) ретінде екі сыныпқа бөлді [6,328]. Олар гистологиялық жағынан бір-біріне ұқсас болғанымен, IDH1 (+) ісіктерінің IDH1 (-) ісіктерімен салыстырғанда жақсы болжамға және көбірек жалпы өмір сүру ұзақтығына ие екендігін көрсетті [329,330].

Сондықтан, менің монографиялық зерттеуімде миР-484 осы ГБМ жасушаларының өмір сүруі арасындағы айырмашылықтарында рөл атқаруы мүмкін деген гипотеза жасалды. Бұл гипотезаны тексеру үшін CRISPR/cas-9 арқылы IDH1 гені модификациялау арқылы мутацияға ұшыратылған IDH1-

мутантты U-87 жасушалары және мутантты емес жабайы типті U87-MG ГБМ жасушалары сатып алынып, miP-484-мимик және miP-484-ингибитор арқылы трансфекцияланды. Трансфекциядан кейін осы жасушалардың жасуша пролиферациясы қасиеті талданды.

Біздің нәтижелерімізге сәйкес, miP-484 экспрессиясы ынталандырылған miP-484-мимик арқылы трансфекцияланған ГБМ жасушаларының екі түрінде де жасушалардың пролиферациясын/өсуін айтарлықтай тежейтіндігі анықталды, бұл да U87-MG жасушаларының жоғары төзімділік көрсету қасиетінің болуымен байланысты екендігін әрі біздің гипотезамызды тағы бір нақтылайтындығын көрсетті.

Кең таралған ауру скринингтік әдістері аурудың ерте кезеңдерінде ісіктерді дәл анықтай алмайтынын ескере отырып, қан сарысуында және тіндерде miR-484 экспрессиясын анықтау ісік диагностикасы, болжамы және емдеуі үшін тиімді мақсатты қамтамасыз ете алады, бұл miP-484-ның ісік терапиясында перспективалы қолданылуын қамтамасыз етеді. Дегенмен, ісіктердегі miP-484 арнайы реттеу механизмдерінің негізінде жатқан көптеген сұрақтар әлі де анықталуы қажет. miP-484 протоонкоген/ісік супрессоры немесе онкоген ретінде әрекет ете алатынын ескере отырып, miP-484 биологиялық қасиеттеріне негізделген нақты терапиялық стратегияларды әзірлеу әлі де зерттелуді қажет етеді. Жоғарыда аталған мәселелер бойынша одан әрі зерттеулер ісік пайда болу механизмін зерттеуге және ісікке байланысты клиникалық диагностикалық әдістер мен жаңа терапиялық мақсаттардың дамуына ықпал етеді.

Жалпы, бұл монографиялық зерттеу нәтижелері miP-484-тың ГБМ жасушаларының пролиферация сияқты негізгі канцерогендік қасиетін айтарлықтай басатындығын, осылайша ГБМ жасушаларында ісік супрессоры ретінде рөл атқаратындығын және бұл miP-484-тің ГБМ емдеуде потенциалды терапевтік агент болуы мүмкін екенін көрсетті. Сонымен қоса, осы саладағы олқылықты зерттеу арқылы толтыра отырып, мен miP-484-тің ГБМ канцерогендік қасиеттерінің негізінде жатқан молекулалық механизмді түсіндіруге үлес қостық деп санаймын. Қорытындылай келе, miP-484 ГБМ клиникалық диагностикасы мен болжамы үшін әлеуетті предикторлар ретінде қызмет етуі мүмкін және глиоманы емдеу үшін тиімді ісікке қарсы мақсат болуы мүмкін.

6. ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР:

1. Bleeker F.E., Molenaar R.J., Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma // J. Neurooncol. 2012. Vol. 108, № 1. P. 11–27.
2. Carlsson S.K., Brothers S.P., Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme // EMBO Mol. Med. 2014. Vol. 6, № 11. P. 1359–1370.
3. Buckner J.C. Factors Influencing Survival in High-Grade Gliomas // Semin. Oncol. 2003. Vol. 30, № 6 SUPPL. 19. P. 10–14.
4. Krell D. et al. Screen for IDH1, IDH2, IDH3, D2HGDH and l2HGDH mutations in glioblastoma // PLoS One. 2011. Vol. 6, № 5. P. 3–6.
5. Yen K.E. et al. Cancer-associated IDH mutations: biomarker and therapeutic opportunities // Oncogene. 2010. Vol. 29, № 49.
6. Louis D.N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // Acta Neuropathol. Springer Berlin Heidelberg, 2016. Vol. 131, № 6. P. 803–820.
7. Adamson C. et al. Glioblastoma multiforme: A review of where we have been and where we are going // Expert Opin. Investig. Drugs. 2009. Vol. 18, № 8. P. 1061–1083.
8. Molenaar R.J. et al. The combination of IDH1 mutations and MGMT methylation status predicts survival in glioblastoma better than either IDH1 or MGMT alone // Neuro. Oncol. 2014. Vol. 16, № 9. P. 1263–1273.
9. Cheng C. et al. mRNA expression profiles show differential regulatory effects of microRNAs between estrogen receptor-positive and estrogen receptor-negative breast cancer // Genome Biol. 2009. Vol. 10, № 9.
10. Cho W.C.S. MicroRNAs in cancer - from research to therapy // Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer. Elsevier B.V., 2010. Vol. 1805, № 2. P. 209–217.
11. Satoh J., Tabunoki H. Comprehensive analysis of human microRNA target networks // BioData Min. 2011. Vol. 4, № 1.
12. Iorio M. V., Croce C.M. MicroRNA dysregulation in cancer: Diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review // EMBO Mol. Med. Blackwell Publishing Ltd, 2012. Vol. 4, № 3. P. 143–159.
13. Khvorova A., Reynolds A., Jayasena S.D. Functional siRNAs and

miRNAs exhibit strand bias // *Cell*. 2003. Vol. 115, № 2. P. 209–216.

14. Li T. et al. MiR-484 promotes non-small-cell lung cancer (NSCLC) progression through inhibiting Apaf-1 associated with the suppression of apoptosis // *Biomed. Pharmacother.* Elsevier, 2017. Vol. 96, № September. P. 153–164.

15. Merhautova J. et al. miR-155 and miR-484 Are Associated with Time to Progression in Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sunitinib // *BioMed Res. Int.* 2015; 1 –5. 2015.

16. Hu Y. et al. miR-484 suppresses proliferation and epithelial-mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SMAD2 in cervical cancer cells // *Cancer Cell Int.* BioMed Central, 2017. Vol. 17, № 1. P. 1–17.

17. Zare A. et al. The clinical significance of miR-335, miR-124, miR-218 and miR-484 downregulation in gastric cancer // *Mol. Biol. Rep.* Springer Netherlands, 2018. Vol. 45, № 6. P. 1587–1595.

18. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: The next generation // *Cell*. Elsevier Inc., 2011. Vol. 144, № 5. P. 646–674.

19. Marie S.K.N., Shinjo S.M.O. Metabolism and brain cancer // *Clinics*. 2011. Vol. 66, № SUPPL.1. P. 33–43.

20. Ferreira L.M.R. Cancer metabolism: The Warburg effect today // *Exp. Mol. Pathol.* Elsevier Inc., 2010. Vol. 89, № 3. P. 372–380.

21. Walenkamp A. et al. Hallmarks of gastrointestinal neuroendocrine tumours: implications for treatment // *Endocr. Relat. Cancer. Endocr Relat Cancer*, 2014. Vol. 21, № 6. P. R44–R460.

22. Kroemer G., Pouyssegur J. Tumor Cell Metabolism: Cancer's Achilles' Heel // *Cancer Cell*. Cell Press, 2008. Vol. 13, № 6. P. 472–482.

23. Parsons D.W. et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme // *Science*. Science, 2008. Vol. 321, № 5897. P. 1807–1812.

24. Maus A., Peters G.J. Glutamate and α -ketoglutarate: key players in glioma metabolism // *Amino Acids*. Springer Vienna, 2017. Vol. 49, № 1. P. 21–32.

25. Wirsching H.G., Galanis E., Weller M. Glioblastoma // *Handb. Clin. Neurol.* 2016. Vol. 134. P. 381–397.

26. Stupp R. et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 352. P. 987–996.
27. Marquez J. et al. Rescue of TCA cycle dysfunction for cancer therapy // *J. Clin. Med*. 2019. Vol. 8, № 12. P. 1–18.
28. Laurenti G., Tennant D.A. Isocitrate dehydrogenase (IDH), succinate dehydrogenase (SDH), fumarate hydratase (FH): three players for one phenotype in cancer? // *Biochem. Soc. Trans. Biochem Soc Trans*, 2016. Vol. 44, № 4. P. 1111–1116.
29. Brière J.J. et al. Tricarboxylic acid cycle dysfunction as a cause of human diseases and tumor formation // *Am. J. Physiol. - Cell Physiol*. 2006. Vol. 291, № 6. P. 1114–1120.
30. Ludwig P., Reddy V., Varacallo M.. Neuroanatomy , Central Nervous System (CNS) // [Updated 2022 Oct 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44201>. 2023. P. 12–15.
31. Brodal P. The Central Nervous System: Structure and Function. // 4th editio. Oxford University Press. 2010. Vol. 130, № 5. P. 165–180.
32. Miller C. 8.2 introduction to the nervous system // In: Collins D, editor. Human Anatomy and Physiology. Thompson Rivers University. 2021. P. 1–17.
33. Berne R.. et al. Physiology. // Physiology. 4th editio. Mosby Inc. 1998. P. 81-82p.
34. Fields R. Glial Cells. // In: Encyclopedia of Human Behavior. Elsevier. 2012. P. 255–260.
35. Li H. et al. Glia-derived exosomes: Promising therapeutic targets // *Life Sci*. 2019. Vol. 239.
36. Shen Z. et al. Distinct progenitor behavior underlying neocortical gliogenesis related to tumorigenesis // *Cell Rep*. 2021. Vol. 34, № 11.
37. Verkhratsky A., Zorec R., Parpura V. Stratification of astrocytes in healthy and diseased brain // *Brain Pathol*. 2017. Vol. 27, № 5. P. 629–644.
38. Lago-Baldaia I., Fernandes V.M., Ackerman S.D. More Than Mortar: Glia as Architects of Nervous System Development and Disease // *Front. Cell Dev. Biol*. 2020. Vol. 8, № December. P. 1–26.
39. Kimelberg H.K., Nedergaard M. Functions of Astrocytes and their

Potential As Therapeutic Targets // *Neurotherapeutics*. 2010. Vol. 7, № 4. P. 338–353.

40. Guttenplan K.A., Liddelow S.A. Astrocytes and microglia: Models and tools // *J. Exp. Med.* 2019. Vol. 216, № 1. P. 71–83.

41. Glushakova O.Y. et al. The Use of Blood-Based Biomarkers to Improve the Design of Clinical Trials of Traumatic Brain Injury // *Handbook of Neuroemergency Clinical Trials*. Second Edi. Elsevier, 2017. 139–166 p.

42. Nichols N.R. et al. GFAP mRNA increases with age in rat and human brain // *Neurobiol. Aging*. 1993. Vol. 14, № 5. P. 421–429.

43. Oberheim N.A. et al. Uniquely hominid features of adult human astrocytes // *J. Neurosci.* 2009. Vol. 29, № 10. P. 3276–3287.

44. Uwechue N.M. et al. Activation of glutamate transport evokes rapid glutamine release from perisynaptic astrocytes // *J. Physiol.* 2012. Vol. 590, № 10. P. 2317–2331.

45. Tabata H. Diverse subtypes of astrocytes and their development during corticogenesis // *Front. Neurosci.* 2015. Vol. 9, № APR. P. 1–7.

46. Vasile F., Dossi E., Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain // *Brain Struct. Funct.* Springer Berlin Heidelberg, 2017. Vol. 222, № 5. P. 2017–2029.

47. Andriezen W. The Neuroglia Elements in the Human Brain. // *BMJ*. 1893. Vol. 2, № 1700. P. 227–30.

48. Colombo J.A., Quinn B., Puissant V. Disruption of astroglial interlaminar processes in Alzheimer's disease // *Brain Res. Bull.* 2002. Vol. 58, № 2. P. 235–242.

49. Falcone C. et al. Redefining varicose projection astrocytes in primates // *Glia*. 2022. Vol. 70, № 1. P. 145–154.

50. Phatnani H., Maniatis T. Astrocytes in neurodegenerative disease // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015. Vol. 7, № 6. P. 1–18.

51. Pustchi S.E. et al. Astrocytes decreased the sensitivity of glioblastoma cells to temozolomide and bay 11-7082 // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 19. P. 1–18.

52. Ostrom Q.T. et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011 // *Neuro.*

Oncol. 2014. Vol. 16. P. iv1–iv63.

53. Bornhorst M., Frappaz D., Packer R.J. Pilocytic astrocytomas // Handbook of Clinical Neurology. 1st ed. Elsevier B.V., 2016. Vol. 134. 329–344 p.

54. Alkonyi B. et al. Differential imaging characteristics and dissemination potential of pilomyxoid astrocytomas versus pilocytic astrocytomas // Neuroradiology. 2015. Vol. 57, № 6. P. 625–638.

55. Louis D.N. et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System // Acta Neuropathol. 2007. Vol. 114. P. 97–109.

56. Daumas-Duport C. et al. Grading of astrocytomas: A simple and reproducible method // Cancer. 1988. Vol. 62, № 10. P. 2152–2165.

57. Afra D. et al. Supratentorial lobar pilocytic astrocytomas: report of 45 operated cases, including 9 recurrences. // Acta Neurochir. 1986. Vol. 81, № 3–4. P. 90–93.

58. Collins V.P., Jones D.T.W., Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers // Acta Neuropathol. 2015. Vol. 129, № 6. P. 775–788.

59. Bucy P.C., Gustafson W.A. Structure, nature and classification of the cerebellar astrocytomas. // Am. J. Cancer. 1939. Vol. 35, № 3. P. 327–353.

60. Zou H. et al. Molecular features of pleomorphic xanthoastrocytoma // Hum. Pathol. Elsevier Inc, 2019. Vol. 86. P. 38–48.

61. Kepes J.J., Kepes M., Slowik F. Fibrous xanthomas and xanthosarcomas of the meninges and the brain // Acta Neuropathol. 1973. Vol. 23, № 3. P. 187–199.

62. John K., Rubinstein L., Eng L. Pleomorphic xanthoastrocytoma: a distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis // Cancer. 1979. Vol. 44, № 5. P. 1839–1852.

63. Giannini C. et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma: What do we really know about it // Cancer. 1999. Vol. 85, № 9. P. 2033–2045.

64. Davies K.G. et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma-report of four cases, with MRI scan appearances and literature review: Original article // Br. J. Neurosurg. 1994. Vol. 8, № 6. P. 681–689.

65. Lipper M.H. et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma, a distinctive

- astroglial tumor: Neuroradiologic and pathologic features // *Am. J. Neuroradiol.* 1993. Vol. 14, № 6. P. 1397–1404.
66. Gil-Gouveia R. et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma of the cerebellum: Illustrated review // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2004. Vol. 146, № 11. P. 1241–1244.
67. Crespo-Rodríguez A.M., Smirniotopoulos J.G., Rushing E.J. MR and CT imaging of 24 pleomorphic xanthoastrocytomas (PXA) and a review of the literature // *Neuroradiology*. 2007. Vol. 49, № 4. P. 307–315.
68. Rippe D. et al. MRI of temporal lobe pleomorphic xanthoastrocytoma. // *J Comput Assist Tomogr*. 1992. Vol. 16, № 6. P. 856–859.
69. Koeller K.K., Rushing E.J. Pilocytic Astrocytoma: Radiologic-Pathologic Correlation // *RadioGraphics*. 2004. Vol. 24, № 6. P. 1693–1708.
70. Yan J. et al. Pleomorphic xanthoastrocytomas of adults: MRI features, molecular markers, and clinical outcomes // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, № 1. P. 1–11.
71. Kepes J.J. Pleomorphic Xanthoastrocytoma: The Birth of a Diagnosis and a Concept // *Brain Pathol.* 1993. Vol. 3, № 3. P. 269–274.
72. Kleihues P., Burger P., Scheithauer B. The new WHO classification of jaw tumours // *Brain Pathol.* 1993. Vol. 3, № 3. P. 255–68.
73. Watanabe T. et al. Treatment of low-grade diffuse astrocytomas by surgery and human fibroblast interferon without radiation therapy // *J. Neurooncol.* 2003. Vol. 61, № 2. P. 171–176.
74. Ostrom Q.T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014 // *Neuro. Oncol.* 2017. Vol. 19, № 5. P. v1–v88.
75. Jooma R., Waqas M., Khan I. Diffuse low-grade glioma – Changing concepts in diagnosis and management: A review // *Asian J. Neurosurg.* 2019. Vol. 14, № 02. P. 356–363.
76. Jakola A.S. et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas // *Jama*. 2012. Vol. 308, № 18. P. 1881–1888.
77. Pouratian N. et al. Surgery Insight: The role of surgery in the management of low-grade gliomas // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007. Vol. 3, № 11. P. 628–639.

78. Yao S. et al. Maximal safe resection of diffuse lower grade gliomas primarily within central lobe using cortical/subcortical direct electrical stimulation under awake craniotomy // *Front. Oncol.* 2023. Vol. 13, № February. P. 1–11.
79. Shaw E.G. et al. Postoperative radiotherapy of supratentorial low-grade gliomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989. Vol. 16, № 3. P. 663–668.
80. Laws E.R. et al. Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres // *J. Neurosurg.* 1984. Vol. 61, № 4. P. 665–673.
81. Dong X. et al. Survival trends of grade I, II, and III astrocytoma patients and associated clinical practice patterns between 1999 and 2010: A SEER-based analysis // *Neuro-Oncology Pract.* 2014. Vol. 3, № 1. P. 29–38.
82. Sathornsumetee S., Rich J.N., Reardon D.A. Diagnosis and Treatment of High-Grade Astrocytoma // *Neurol. Clin.* 2007. Vol. 25, № 4. P. 1111–1139.
83. Louis D.N. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system // *Acta Neuropathol.* 2007. Vol. 114, № 2. P. 97–109.
84. Mechtler L. Neuroimaging in Neuro-Oncology // *Neurol. Clin.* 2009. Vol. 27, № 1. P. 171–201.
85. Grimm S.A., Chamberlain M.C. Anaplastic astrocytoma // *CNS Oncol.* 2016. Vol. 5, № 3. P. 145–157.
86. Bergles D.E., Richardson W.D. Oligodendrocyte development and plasticity // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016. Vol. 8, № 2. P. 1–28.
87. Koenig A.M., Arvanitakis Z., Arnold S.E. The Role of Insulin Resistance and Signaling in Dementia // *Type 2 Diabetes and Dementia.* Elsevier Inc., 2018. № 4. P. 143–168.
88. Waymire J.C. Chapter 8: Organization of Cell Types // *Neuroscience Online.* 1997. P. 1–26.
89. Miller R. Signaling Pathways that Regulate Glial Development and Early Migration – Oligodendrocytes. // *Patterning and Cell Type Specification in the Developing CNS and PNS.* Elsevier Inc., 2013. Vol. #volume#. P. 771–785.
90. Davalos D. et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo // *Nat. Neurosci.* 2005. Vol. 8, № 6. P. 752–758.
91. Colonna M., Butovsky O. Microglia function in the central nervous

system during health and neurodegeneration // *Annu. Rev. Immunol.* 2017. Vol. 35, № January. P. 441–468.

92. Ginhoux F. et al. Origin and differentiation of microglia // *Front. Cell. Neurosci.* 2013. Vol. 7, № MAR. P. 1–14.

93. Perry V.H., Nicoll J.A.R., Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease // *Nat. Rev. Neurol.* Nature Publishing Group, 2010. Vol. 6, № 4. P. 193–201.

94. MacDonald A. et al. Single Cell Transcriptomics of Ependymal Cells Across Age, Region and Species Reveals Cilia-Related and Metal Ion Regulatory Roles as Major Conserved Ependymal Cell Functions // *Front. Cell. Neurosci.* 2021. Vol. 15, № July. P. 1–12.

95. Wang X. et al. SNX27 deletion causes hydrocephalus by impairing ependymal cell differentiation and ciliogenesis // *J. Neurosci.* 2016. Vol. 36, № 50. P. 12586–12597.

96. Louis D.N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathol.* 2016. Vol. 3. P. 803–820.

97. Deborde S., Wong R.J. The Role of Schwann Cells in Cancer // *Adv. Biol.* 2022. Vol. 6, № 9. P. 1–19.

98. Salzer J.L. Schwann cell myelination // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015. Vol. 7, № 8.

99. Mirsky R., Jessen K.R. The neurobiology of Schwann cells // *Brain Pathol.* 1999. Vol. 9, № 2. P. 293–311.

100. Garcia-Diaz B., Baron-Van Evercooren A. Schwann cells: Rescuers of central demyelination // *Glia.* 2020. Vol. 68, № 10. P. 1945–1956.

101. Zhang W. jun, Wu C. lei, Liu J. peng. Schwann cells as a target cell for the treatment of cancer pain // *Glia.* 2023. Vol. 71, № 10. P. 2309–2322.

102. Rolle K. miRNA Multiplayers in glioma. From bench to bedside // *Acta Biochim. Pol. Acta Biochim Pol.* 2015. Vol. 62, № 3. P. 353–365.

103. Engelhard H.H. et al. Clinical presentation, histology, and treatment in 430 patients with primary tumors of the spinal cord, spinal meninges, or cauda equina: Clinical article // *J. Neurosurg. Spine.* 2010. Vol. 13, № 1. P. 67–77.

104. Chaichana K. et al. Adult cerebellar glioblastoma: Understanding

survival and prognostic factors using a population-based database from 1973 to 2009 // World Neurosurg. Elsevier Ltd, 2013. Vol. 80, № 6.

105. Davis M.E. Epidemiology and Overview of Gliomas // Semin. Oncol. Nurs. Elsevier Inc., 2018. Vol. 34, № 5. P. 420–429.

106. Bredel M. et al. High expression of DNA topoisomerase II α and Ki-67 antigen is associated with prolonged survival in glioblastoma patients // Eur. J. Cancer. Eur J Cancer, 2002. Vol. 38, № 10. P. 1343–1347.

107. Iacob G., Dinca E.B. Current data and strategy in glioblastoma multiforme. // J. Med. Life. 2009. Vol. 2, № 4. P. 386–393.

108. Thakkar J.P. et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2014. Vol. 23, № 10. P. 1985–1996.

109. Janisch W. et al. Primary central nervous system tumors in stillborns and infants Epidemiological considerations 1 Institute of Pathology , Humboldt University of Berlin , GDR ; 2National Cancer Registry Central Institute for Cancer Research , Academy of Sciences , Berlin-. 1984. Vol. 116. P. 113–116.

110. Winters J.L., Wilson D., Davis D.G. Congenital glioblastoma multiforme: A report of three cases and a review of the literature // J. Neurol. Sci. J Neurol Sci, 2001. Vol. 188, № 1–2. P. 13–19.

111. Thakkar J.P. et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. Vol. 23, № 10. P. 1985–1996.

112. Mahvash M. et al. Glioblastoma multiforme in children: Report of 13 cases and review of the literature // Pediatr. Neurol. 2011. Vol. 45, № 3. P. 178–180.

113. Escamilla-Ramírez A. et al. Autophagy as a potential therapy for malignant glioma // Pharmaceuticals. 2020. Vol. 13, № 7. P. 1–76.

114. Kanderi T., Gupta V. Glioblastoma multiforme // StatPearls. Treasure Isl. StatPearls Publ. 2020; Jan. Jul 6. 2005. P. 143–148.

115. Schwartzbaum J.A. et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma // Nat. Clin. Pract. Neurol. 2006. Vol. 2, № 9.

116. Lütgendorf-Caucig C. et al. Guiding Treatment Choices for Elderly Patients with Glioblastoma by a Comprehensive Geriatric Assessment // Curr. Oncol. Rep. Current Oncology Reports, 2020. Vol. 22, № 9.

117. Nelson J.S. et al. Potential risk factors for incident glioblastoma multiforme: the Honolulu Heart Program and Honolulu-Asia Aging Study // J. Neurooncol. J Neurooncol, 2012. Vol. 109, № 2. P. 315–321.
118. Hochberg F., Toniolo P., Cole P. Nonoccupational risk indicators of glioblastoma in adults // J. Neurooncol. J Neurooncol, 1990. Vol. 8, № 1. P. 55–60.
119. Jones C.C. et al. Cross-cancer pleiotropic associations with lung cancer risk in African Americans // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2019. Vol. 28, № 4. P. 715–723.
120. Brenner A. V. et al. History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults // Int. J. Cancer. 2002. Vol. 99, № 2. P. 252–259.
121. Pandey J.P. Genetic and viral etiology of glioblastoma - A unifying hypothesis // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2011. Vol. 20, № 6. P. 1061–1063.
122. Kabat G.C., Etgen A.M., Rohan T.E. Do steroid hormones play a role in the etiology of glioma? // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2010. Vol. 19, № 10. P. 2421–2427.
123. Cobbs C.S. Evolving evidence implicates cytomegalovirus as a promoter of malignant glioma pathogenesis // Herpesviridae. 2011. Vol. 2, № 1. P. 10.
124. Benson V.S. et al. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: Prospective study // Int. J. Epidemiol. 2013. Vol. 42, № 3. P. 792–802.
125. Inskip P., Tarone R., Hatch E. Cellular-telephone use and brain tumors // N Engl J Med. 2001. Vol. 344. P. 79–86.
126. Deltour I. et al. Mobile phone use and incidence of glioma in the nordic countries 1979-2008: Consistency check // Epidemiology. 2012. Vol. 23, № 2. P. 301–307.
127. Urbanska K. et al. Glioblastoma multiforme - An overview // Wspolczesna Onkol. 2014. Vol. 18, № 5. P. 307–312.
128. Telloni S.M. Tumor staging and grading: A primer // Methods Mol. Biol. 2017. Vol. 1606, № c. P. 1–17.
129. Hermanek P. ["Grading" and "staging". Significance for clinical oncology]. // Fortschr. Med. 1978. Vol. 96, № 10. P. 520–524.

130. Abrigo J.M. et al. Magnetic resonance perfusion for differentiating low-grade from high-grade gliomas at first presentation // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 2018, № 1.
131. Compérat E.M. et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016” // *Eur. Urol. Focus.* 2019. Vol. 5, № 3. P. 457–466.
132. Pellerino A. et al. Overview on current treatment standards in high-grade gliomas // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018. Vol. 62, № 3. P. 225–238.
133. Komori T. Pathology and genetics of diffuse gliomas in adults // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2014. Vol. 55, № 1. P. 28–37.
134. Pearson J.R.D., Regad T. Targeting cellular pathways in glioblastoma multiforme // *Signal Transduct. Target. Ther. The Author(s),* 2017. Vol. 2, № June. P. 1–11.
135. Zanders E.D., Svensson F., Bailey D.S. Therapy for glioblastoma: is it working? // *Drug Discov. Today. Elsevier Ltd,* 2019. Vol. 24, № 5. P. 1193–1201.
136. Bazzoni R., Bentivegna A. Role of Notch Signaling Pathway in Glioblastoma Pathogenesis // *Cancers (Basel).* 2019. Vol. 11, № 3. P. 1–25.
137. Tso C.L. et al. Distinct transcription profiles of primary and secondary glioblastoma subgroups // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66, № 1. P. 159–167.
138. Kleihues P., Sobin L.H. World Health Organization Classification of Tumors // *Cancer.* 2000. Vol. 88, № 12. P. 2887.
139. Peiffer J. Hans-Joachim Scherer (1906-1945), Pioneer in Glioma Research // *Brain Pathol.* 1999. Vol. 9, № 2. P. 241–245.
140. Stoyanov G.S., Petkova L., Dzhenkov D.L. Hans Joachim Scherer and His Impact on the Diagnostic, Clinical, and Modern Research Aspects of Glial Tumors // *Cureus.* 2019.
141. D’Alessio A. et al. Pathological and molecular features of glioblastoma and its peritumoral tissue // *Cancers (Basel).* 2019. Vol. 11, № 4.
142. Ohgaki H., Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma // *Am. J. Pathol. American Society for Investigative Pathology,* 2007. Vol. 170, № 5. P. 1445–1453.

143. Ohgaki H., Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma // Clin. Cancer Res. 2013. Vol. 19, № 4. P. 764–772.
144. Louis D.N. et al. Comparative study of p53 gene and protein alterations in human astrocytic tumors. // J Neuropathol Exp Neurol. 2004. Vol. 52, № 1. P. 31–8.
145. Suri V. et al. Loss of heterozygosity on chromosome 10q in glioblastomas, and its association with other genetic alterations and survival in Indian patients // Neurol. India. 2011. Vol. 59, № 2. P. 254–261.
146. Verhaak R.G.W. et al. Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1 // Cancer Cell. 2010. Vol. 17, № 1. P. 98–110.
147. Cohen A.L., Holmen S.L., Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2013. Vol. 13, № 5. P. 1–7.
148. Kanu O.O. et al. Glioblastoma multiforme oncogenomics and signaling pathways // Clin. Med. Oncol. 2009. Vol. 2009, № 3. P. 39–52.
149. Ständer M. et al. Prognostic impact of TP53 mutation status for adult patients with supratentorial World Health Organization Grade II astrocytoma or oligoastrocytoma: A long-term analysis // Cancer. 2004. Vol. 101, № 5. P. 1028–1035.
150. Reitman Z.J., Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: Alterations at a crossroads of cellular metabolism // J. Natl. Cancer Inst. 2010. Vol. 102, № 13. P. 932–941.
151. Yasutake Y. et al. Structure of the monomeric isocitrate dehydrogenase: Evidence of a protein monomerization by a domain duplication // Structure. 2002. Vol. 10, № 12. P. 1637–1648.
152. Willander K. et al. Mutations in the isocitrate dehydrogenase 2 gene and IDH1 SNP 105C > T have a prognostic value in acute myeloid leukemia // Biomark. Res. BioMed Central Ltd., 2014. Vol. 2, № 1.
153. Stoddard B.L., Dean A., Koshland D.E. Structure of isocitrate dehydrogenase with isocitrate, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, and calcium at 2.5-Å resolution: A pseudo-Michaelis ternary complex // Biochemistry. 1993. Vol. 32, № 36.
154. Al-Khallaf H. Isocitrate dehydrogenases in physiology and cancer:

Biochemical and molecular insight // Cell Biosci. BioMed Central, 2017. Vol. 7, № 1. P. 1–18.

155. Ramachandran N., Colman R.F. Chemical characterization of distinct subunits of pig heart DPN-specific isocitrate dehydrogenase. // J. Biol. Chem. © 1980 ASBMB. Currently published by Elsevier Inc; originally published by American Society for Biochemistry and Molecular Biology., 1980. Vol. 255, № 18. P. 8859–8864.

156. Weiss C. et al. Bovine NAD⁺-dependent isocitrate dehydrogenase: alternative splicing and tissue-dependent expression of subunit 1 // Biochemistry. 2000. Vol. 39, № 7.

157. Nowicki S., Gottlieb E. Oncometabolites: Tailoring our genes // FEBS J. 2015. Vol. 282, № 15. P. 2796–2805.

158. Smith A.C., Robinson A.J. A metabolic model of the mitochondrion and its use in modelling diseases of the tricarboxylic acid cycle // BMC Syst. Biol. 2011. Vol. 5.

159. Hurley J.H. et al. Catalytic Mechanism of NADP⁺-Dependent Isocitrate Dehydrogenase: Implications from the Structures of Magnesium-Isocitrate and NADP⁺ Complexes // Biochemistry. 1991. Vol. 30, № 35. P. 8671–8678.

160. Dang L. et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate // Nature. Nature Publishing Group, 2009. Vol. 462, № 7274. P. 739–744.

161. Sudarshan S., Linehan W.M., Neckers L. HIF and fumarate hydratase in renal cancer // Br. J. Cancer. 2007. Vol. 96, № 3. P. 403–407.

162. Liberti M., Locasale J.. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? // Trends Biochem. Sci. 2016. Vol. 41, № 3. P. 211.

163. Li J. et al. Wild-type IDH2 promotes the Warburg effect and tumor growth through HIF1 α in lung cancer // Theranostics. 2018. Vol. 8, № 15. P. 4050–4061.

164. Koppenol W.H., Bounds P.L., Dang C. V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism // Nat. Rev. Cancer. Nature Publishing Group, 2011. Vol. 11, № 5. P. 325–337.

165. Kaelin WG J. Cancer and altered metabolism: potential importance of hypoxia-inducible factor and 2-oxoglutarate-dependent dioxygenases. // Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2011. Vol. 73, № 1. P. 335-45.

166. Vander Heiden M., Cantley L., Thompson C. Understanding the warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation // *Science*. 2009. Vol. 324, № 5930. P. 1029–1033.
167. Ward P.S., Thompson C.B. Metabolic Reprogramming: A Cancer Hallmark Even Warburg Did Not Anticipate // *Cancer Cell*. Elsevier Inc., 2012. Vol. 21, № 3. P. 297–308.
168. Tefferi A. et al. IDH1 and IDH2 mutation studies in 1473 patients with chronic-, fibrotic- or blast-phase essential thrombocythemia, polycythemia vera or myelofibrosis // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2010. Vol. 24, № 7. P. 1302–1309.
169. Kloosterhof N.K. et al. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: A fundamentally new understanding of diffuse glioma? // *Lancet Oncol*. Elsevier Ltd, 2011. Vol. 12, № 1. P. 83–91.
170. Gupta R. et al. Isocitrate dehydrogenase mutations in diffuse gliomas: clinical and aetiological implications // *J Clin Pathol*. 2011. Vol. 64, № 10. P. 835–844.
171. Zhang Y. et al. IDH2 compensates for IDH1 mutation to maintain cell survival under hypoxic conditions in IDH1-mutant tumor cells // *Mol. Med. Rep*. 2019.
172. Ferroli P., Acerbi F., Finocchiaro G. From standard treatment to personalized medicine: Role of IDH1 mutations in low-grade glioma evolution and treatment // *World Neurosurg*. Elsevier Inc., 2010. Vol. 73, № 4. P. 234–236.
173. Lee C.H. et al. Epidemiology of primary brain and central nervous system tumors in Korea // *J. Korean Neurosurg. Soc*. 2010. Vol. 48, № 2. P. 145–152.
174. Dang L., Jin S., Su S.M. IDH mutations in glioma and acute myeloid leukemia // *Trends Mol. Med*. Elsevier Ltd, 2010. Vol. 16, № 9. P. 387–397.
175. Gross S. et al. Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations // *J. Exp. Med*. 2010. Vol. 207, № 2. P. 339–344.
176. Boutzen H. et al. Isocitrate dehydrogenase 1 mutations prime the all-trans retinoic acid myeloid differentiation pathway in acute myeloid leukemia // *J. Exp. Med*. 2016. Vol. 213, № 4. P. 483–497.

177. Faivre G. et al. Clinical Reasoning: Worsening neurologic symptoms in a brain tumor patient // *Neurology*. 2015. Vol. 85, № 7. P. e57–e61.
178. Hart M.G., Metcalfe S.E., Grant R. Biopsy versus resection for high grade glioma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Vol. 2000, № 2.
179. Panayiotopoulos C. Symptomatic and cryptogenic (probably symptomatic) focal epilepsies. // *A Clin. Guid. to Epileptic Syndr. Their Treat.* 2010. P. 435–496.
180. Reptsis A. et al. Visual Allesthesia in a Patient with Glioblastoma Multiforme // *Open J. Ophthalmol.* 2012. Vol. 02, № 03.
181. Raza S.M. et al. Necrosis and glioblastoma: A friend or a foe? A review and a hypothesis // *Neurosurgery*. 2002. Vol. 51, № 1. P. 2–13.
182. Batash R. et al. Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment; Recent Literature Review // *Curr. Med. Chem.* 2017. Vol. 24, № 27. P. 3002–3009.
183. Otero J., Becker A. Precision Molecular Pathology of Glioblastoma. // *Molecular Pathology Library*, 1st Edition, Cham: Springer International Publishing. 2021. P. ii.
184. Davis M.E. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment // *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2016. Vol. 20, № 5. P. 33–44.
185. Ali M. et al. Radioresistance in Glioblastoma and the Development of Radiosensitizers // *Cancers (Basel)*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2020. Vol. 12, № 9. P. 1–29.
186. Black P. Management of malignant glioma: Role of surgery in relation to multimodality therapy // *J. Neurovirol.* 1998. Vol. 4, № 2. P. 227–236.
187. Yaşargil M.G., Kadri P.A.S., Yaşargil D.C.H. Microsurgery for malignant gliomas // *J. Neurooncol.* 2004. Vol. 69, № 1–3. P. 67–81.
188. Keles G.E., Anderson B., Berger M.S. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere // *Surg. Neurol.* 1999. Vol. 52, № 4. P. 371–379.
189. Manrique-Guzmán S., Herrada-Pineda T., Revilla-Pacheco F. Surgical Management of Glioblastoma // *Glioblastoma*. 2017. Vol. 12. P. 243–261.
190. Laws E.R. et al. Survival following surgery and prognostic factors for

recently diagnosed malignant glioma // J. Neurosurg. 2003. Vol. 99. P. 467–473.

191. Zinn P.O. et al. A Novel Volume-Age-KPS (VAK) Glioblastoma Classification Identifies a Prognostic Cognate microRNA-Gene Signature // PLoS One. 2012. Vol. 7, № 8.

192. Marina O. et al. Treatment outcomes for patients with glioblastoma multiforme and a low Karnofsky Performance Scale score on presentation to a tertiary care institution: Clinical article // J. Neurosurg. 2011. Vol. 115, № 2. P. 220–229.

193. Qin J.J. et al. Prognostic factors influencing clinical outcomes of malignant glioblastoma multiforme: Clinical, immunophenotypic, and fluorescence in situ hybridization findings for 1p19q in 816 Chinese cases // Asian Pacific J. Cancer Prev. 2015. Vol. 16, № 3. P. 971–977.

194. Almenawer S.A. et al. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis // Neuro. Oncol. 2015. Vol. 17, № 6. P. 868–881.

195. Zou Y. et al. Biopsy versus resection in the management of high-grade gliomas in the elderly // Neuro. Oncol. 2015. Vol. 17, № 6. P. 901–903.

196. Lacroix M. et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival // J. Neurosurg. 2001. Vol. 95, № 2. P. 190–198.

197. Sanai N., Berger M. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome // Neurosurgery. 2008. Vol. 62, № 4. P. 753–764.

198. Young R.M. et al. Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma // Annals of Translational Medicine. AME Publishing Company, 2015. Vol. 3, № 9.

199. Gzell C. et al. Radiotherapy in Glioblastoma: the Past, the Present and the Future // Clin. Oncol. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 29, № 1. P. 15–25.

200. Batash R. et al. Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment; Recent Literature Review // Curr. Med. Chem. Curr Med Chem, 2017. Vol. 24, № 27.

201. Barani I., Larson D. Radiation Therapy of Glioblastoma. // Curr. Underst. Treat. Gliomas. 2015. Vol. 163.

202. Hau E. et al. The evolving roles and controversies of radiotherapy in the treatment of glioblastoma // J. Med. Radiat. Sci. 2016. Vol. 63, № 2. P. 114–

123.

203. Shah J.L. et al. Stereotactic radiosurgery and hypofractionated radiotherapy for glioblastoma // *Neurosurgery*. 2018. Vol. 82, № 1. P. 24–34.

204. Barney C. et al. Re-irradiation for recurrent glioblastoma multiforme // *Chinese Clin. Oncol.* 2017. Vol. 6, № 4. P. 2–9.

205. Minniti G. et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide // *Radiother. Oncol.* Elsevier Ireland Ltd, 2010. Vol. 97, № 3. P. 377–381.

206. Ghia A.J. Fractionated Radiotherapy of Intracranial Gliomas // *Prog. Neurol. Surg.* 2018. Vol. 31. P. 38–47.

207. Han X. et al. A molecular view of the radioresistance of gliomas // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, № 59. P. 100931–100941.

208. Huang B. et al. Advances in immunotherapy for glioblastoma multiforme // *J. Immunol. Res.* 2017. Vol. 2017, № Table 1.

209. Weiss T., Weller M., Roth P. Immunotherapy for glioblastoma: Concepts and challenges // *Curr. Opin. Neurol.* 2015. Vol. 28, № 6. P. 639–646.

210. Tivnan A. et al. Advances in immunotherapy for the treatment of glioblastoma // *J. Neurooncol.* Springer US, 2017. Vol. 131, № 1.

211. Fecci P.E. et al. Increased regulatory T-cell fraction amidst a diminished CD4 compartment explains cellular immune defects in patients with malignant glioma // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66, № 6. P. 3294–3302.

212. Lohr J. et al. Effector T-cell infiltration positively impacts survival of glioblastoma patients and is impaired by tumor-derived TGF- β // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17, № 13. P. 4296–4308.

213. Alexiou G.A. et al. Circulating progenitor cells: A comparison of patients with glioblastoma or meningioma // *Acta Neurol. Belg.* 2013. Vol. 113, № 1. P. 7–11.

214. Wainwright D.A. et al. Targeting tregs in malignant brain cancer: Overcoming IDO // *Front. Immunol.* 2013. Vol. 4, № MAY. P. 1–17.

215. Reardon D., Wucherpennig K., Chiocca E. Reardon, DA, Wucherpennig, K, Chiocca, EA. // *Discov Med.* 2017. Vol. 24, № 133. P. 201–208.

216. Kong Z., Wang Y., Ma W. Vaccination in the immunotherapy of glioblastoma // *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. Taylor & Francis, 2018. Vol. 14, № 2. 255–268 p.
217. McGranahan T. et al. Current State of Immunotherapy for Treatment of Glioblastoma // *Curr. Treat. Options Oncol. Current Treatment Options in Oncology*, 2019. Vol. 20, № 3. P. 1–15.
218. Gieryng A. et al. Immune microenvironment of gliomas // *Lab. Investig.* Nature Publishing Group, 2017. Vol. 97, № 5. P. 498–518.
219. Rolle C.E., Sengupta S., Lesniak M.S. Challenges in Clinical Design of Immunotherapy Trials for Malignant Glioma // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2010. Vol. 21, № 1.
220. Farber S.H. et al. The Safety of available immunotherapy for the treatment of glioblastoma // *Expert Opin. Drug Saf.* Taylor & Francis, 2017. Vol. 16, № 3. P. 277–287.
221. Calinescu A.A. et al. Overview of current immunotherapeutic strategies for glioma // *Immunotherapy*. 2015. Vol. 7, № 10. P. 1073–1104.
222. Zhao M. et al. Nanocarrier-based drug combination therapy for glioblastoma // *Theranostics*. 2020. Vol. 10, № 3.
223. Curley C.T. et al. Augmentation of brain tumor interstitial flow via focused ultrasound promotes brain-penetrating nanoparticle dispersion and transfection // *Sci. Adv.* 2020. Vol. 6, № 18.
224. Stupp R. et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality // *Eur. J. Cancer*. 2012. Vol. 48, № 14.
225. Burri S.H. et al. The Evolving Role of Tumor Treating Fields in Managing Glioblastoma: Guide for Oncologists // *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials*. 2018. Vol. 41, № 2. P. 191–196.
226. Fabian D. et al. Treatment of glioblastoma (GBM) with the addition of tumor-treating fields (TTF): A review // *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11, № 2. P. 1–12.
227. Stupp R. et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma a randomized clinical trial // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2017. Vol. 318, № 23. P. 2306–2316.

228. Stupp R. et al. NT-40 Interim analysis of the EF-14 Trial: A prospective, multi-center trial of NovoTTF-100A together with temozolomide compared to temozolomide alone in patients with newly diagnosed GBM. // *Neuro. Oncol.* 2014. Vol. 16, № 167. P. 2014.
229. Quick J. et al. Benefit of tumor resection for recurrent glioblastoma // *J. Neurooncol.* 2014. Vol. 117, № 2. P. 365–372.
230. Diaz R.J. et al. The role of bevacizumab in the treatment of glioblastoma // *J. Neurooncol.* Springer US, 2017. Vol. 133, № 3. P. 455–467.
231. Chinot O.L. et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370, № 8. P. 709–722.
232. Gilbert M.R. et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370, № 8. P. 699–708.
233. Curado M., Edwards B., Shin H.. Cancer Incidence in Five Countries Volume IX // *IARC Sci. Publ.* 2007. Vol. No. 160, L.
234. De Felice F. et al. Low-dose fotemustine as second-line chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme // *Anticancer Res.* 2013. Vol. 33, № 9. P. 4013–4016.
235. Kondo Y. et al. Inhibition of telomerase increases the susceptibility of human malignant glioblastoma cells to cisplatin-induced apoptosis // *Oncogene.* 1998. Vol. 16, № 17. P. 2243–2248.
236. Lesniak M. et al. Local delivery of doxorubicin for the treatment of malignant brain tumors in rats. // *Anticancer Res.* 2005. Vol. 23, № 6b. P. 3825–3831.
237. Zhan C. et al. Cyclic RGD conjugated poly(ethylene glycol)-co-poly(lactic acid) micelle enhances paclitaxel anti-glioblastoma effect // *J. Control. Release.* Elsevier B.V., 2010. Vol. 143, № 1. P. 136–142.
238. Shabaninejad Z. et al. Therapeutic potentials of curcumin in the treatment of glioblastoma // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 188.
239. Reardon D., Wen P.. Therapeutic Advances in the Treatment of Glioblastoma: Rationale and Potential Role of Targeted Agents // *Oncologist.* 2006. Vol. 11, № 2. P. 152–164.
240. Xie Q., Mittal S., Berens M.E. Targeting adaptive glioblastoma: An overview of proliferation and invasion // *Neuro. Oncol.* 2014. Vol. 16, № 12. P.

1575–1584.

241. Stupp R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // *N. Engl. J. Med.* N Engl J Med, 2005. Vol. 352, № 10. P. 987–996.
242. Chamberlain M.C. Temozolomide: Therapeutic limitations in the treatment of adult high-grade gliomas // *Expert Rev. Neurother.* 2010. Vol. 10, № 10. P. 1537–1544.
243. Lee C. Strategies of temozolomide in future glioblastoma treatment // *Onco. Targets. Ther.* 2017. Vol. 10. P. 265–270.
244. Paw I. et al. Mechanisms regulating glioma invasion // *Cancer Lett.* Elsevier Ireland Ltd, 2015. Vol. 362, № 1. P. 1–7.
245. Agrawal N. et al. RNA Interference: Biology, Mechanism, and Applications // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2003. Vol. 67, № 4. P. 657–685.
246. Kim D., Rossi J. RNAi mechanisms and applications // *Biotechniques.* 2008. Vol. 44, № 5. P. 613–616.
247. Lin S., Gregory R.I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer // *Nat. Rev. Cancer.* Nature Publishing Group, 2015. Vol. 15, № 6. P. 321–333.
248. Yao Q., Chen Y., Zhou X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation // *Curr. Opin. Chem. Biol.* Elsevier Ltd, 2019. Vol. 51. P. 11–17.
249. Wightman B., Ha I., Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans* // *Cell.* 1993. Vol. 75, № 5.
250. Lee R., Feinbaum R., Ambros V. The *C. elegans* Heterochronic Gene *lin-4* Encodes Small RNAs with Antisense Complementarity to *lin-14* // *Cell.* 1993. Vol. 116, № 116. P. 843–854.
251. Pfeffer S. et al. Identification of Virus-Encoded MicroRNAs // *Science* (80-.). 2004. Vol. 304, № 5671. P. 734–736.
252. Bartel D.P. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function // *Cell.* 2004. Vol. 116, № 2. P. 281–297.
253. Kozomara A., Griffiths-Jones S. MiRBase: Annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data // *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42, № D1. P. 68–73.

254. Kozomara A., Griffiths-Jones S. MiRBase: Integrating microRNA annotation and deep-sequencing data // *Nucleic Acids Res.* 2011. Vol. 39, № SUPPL. 1. P. 1–6.
255. Ha M., Kim V.N. Regulation of microRNA biogenesis // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014 158. Nature Publishing Group, 2014. Vol. 15, № 8. P. 509–524.
256. Griffiths-Jones S. et al. miRBase: Tools for microRNA genomics // *Nucleic Acids Res.* 2008. Vol. 36, № SUPPL. 1. P. 154–158.
257. Westholm J.O., Lai E.C. Mirtrons: microRNA biogenesis via splicing // *Biochimie.* 2011. Vol. 93, № 11.
258. De Rie D. et al. An integrated expression atlas of miRNAs and their promoters in human and mouse // *Nat. Biotechnol.* 2017. Vol. 35, № 9. P. 872–878.
259. Kim Y.K., Kim V.N. Processing of intronic microRNAs // *EMBO J.* 2007. Vol. 26, № 3. P. 775–783.
260. Davis-Dusenbery B.N., Hata A. Mechanisms of control of microRNA biogenesis // *J. Biochem.* 2010. Vol. 148, № 4. P. 381–392.
261. Woods K., Thomson J.M., Hammond S.M. Direct Regulation of an Oncogenic Micro-RNA Cluster by E2F Transcription Factors // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282, № 4.
262. O’Carroll D., Schaefer A. General principals of miRNA biogenesis and regulation in the brain // *Neuropsychopharmacology.* 2013. Vol. 38, № 1. P. 39–54.
263. Lee Y. et al. MicroRNA maturation: Stepwise processing and subcellular localization // *EMBO J.* 2002. Vol. 21, № 17. P. 4663–4670.
264. Lee Y. et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II // *EMBO J.* 2004. Vol. 23, № 20. P. 4051–4060.
265. Gu T.J. et al. Alu-directed transcriptional regulation of some novel miRNAs // *BMC Genomics* 2009 101. BioMed Central, 2009. Vol. 10, № 1. P. 1–13.
266. Borchert G.M., Lanier W., Davidson B.L. RNA polymerase III transcribes human microRNAs // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2006. Vol. 13, № 12. P. 1097–1101.
267. Yeom K.H. et al. Characterization of DGCR8/Pasha, the essential

- cofactor for Drosha in primary miRNA processing // *Nucleic Acids Res.* 2006. Vol. 34, № 16. P. 4622–4629.
268. Yi R. et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs // *Genes Dev.* 2003. Vol. 17, № 24. P. 3011–3016.
269. Lund E. et al. Nuclear export of microRNA precursors // *Sci.* . 2004. Vol. 303, № 5654. P. 95–98.
270. Bohnsack M.T., Czaplinski K., Görlich D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs // *Rna.* 2004. Vol. 10, № 2. P. 185–191.
271. Wang X. et al. Dynamic mechanisms for pre-miRNA binding and export by Exportin-5 // *Rna.* 2011. Vol. 17, № 8. P. 1511–1528.
272. Kim V. MicroRNA precursors in motion: Exportin-5 mediates their nuclear export // *Trends Cell Biol.* 2004. Vol. 14, № 4. P. 156–159.
273. Ketting R. et al. Dicer functions in RNA interference and in the synthesis of small RNA involved in developmental timing in *C. Elegans*. // *Dev. Cell.* 2003. Vol. 4, № 1. P. 131–142.
274. Hutvagner G. et al. A Cellular Function for the RNA-Interference Enzyme Dicer in the Maturation of the let-7 Small Temporal RNA // *Science* (80-.). 2001. Vol. 293, № August. P. 834–838.
275. Treiber T., Treiber N., Meister G. Erratum to: Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways (*Nature Reviews Molecular Cell Biology*, (2018), 10.1038/s41580-018-0059-1) // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* Springer US, 2018. Vol. 19, № 12. P. 808.
276. Grishok A. et al. Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *C. elegans* developmental timing // *Cell.* 2001. Vol. 106, № 1. P. 23–34.
277. Bernstein E. et al. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference // *Nature.* 2001. Vol. 409, № 6818. P. 363–366.
278. Redfern A.D. et al. RNA-induced silencing complex (RISC) Proteins PACT, TRBP, and Dicer are SRA binding nuclear receptor coregulators // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013. Vol. 110, № 16. P. 6536–6541.
279. Lee Y. et al. Drosha in primary microRNA processing // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2006. Vol. 71. P. 51–57.

280. Cai X., Hagedorn C.H., Cullen B.R. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs // *Rna*. 2004. Vol. 10, № 12. P. 1957–1966.
281. Wang H.W. et al. Structural insights into RNA processing by the human RISC-loading complex // *Nat. Struct. Mol. Biol.* Nature Publishing Group, 2009. Vol. 16, № 11. P. 1148–1153.
282. Chendrimada T.P. et al. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing // *Nature*. 2005. Vol. 436, № 7051. P. 740–744.
283. Schwarz D.S. et al. Asymmetry in the Assembly of the RNAi Enzyme Complex // *Cell*. 2003. Vol. 115, № 2.
284. Sasaki T. et al. Identification of eight members of the Argonaute family in the human genome // *Genomics*. Academic Press Inc., 2003. Vol. 82, № 3. P. 323–330.
285. Liu J. et al. Argonaute2 is the catalytic engine of mammalian RNAi // *Science* (80-.). 2004. Vol. 305, № 5689. P. 1437–1441.
286. Meister G. et al. Ketting after transposition of mobile genetic elements // *Molecular Cell*. Plasterk, 2004. Vol. 15. 185–197 p.
287. Bartel D.P. MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions // *Cell*. 2009. Vol. 136, № 2. P. 215–233.
288. Huntzinger E. et al. The interactions of GW182 proteins with PABP and deadenylases are required for both translational repression and degradation of miRNA targets // *Nucleic Acids Res.* 2013. Vol. 41, № 2. P. 978–994.
289. Zekri L. et al. The Silencing Domain of GW182 Interacts with PABPC1 To Promote Translational Repression and Degradation of MicroRNA Targets and Is Required for Target Release // *Mol. Cell. Biol.* 2009. Vol. 29, № 23.
290. Wu W. et al. Flow-Dependent Regulation of Kruppel-Like Factor 2 Is Mediated by MicroRNA-92a // *Circ.* (20. 2011. Vol. 124, № 5. P. 633–41.
291. Gongol B. et al. Shear stress regulation of miR-93 and miR-484 maturation through nucleolin // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2019. Vol. 116, № 26. P. 12974–12979.
292. Wang H.W. et al. Dysregulated miR-361-5p/VEGF axis in the plasma and endothelial progenitor cells of patients with coronary artery disease // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 5. P. 1–11.

293. Jia Y.Z. et al. miR-484: A Potential Biomarker in Health and Disease // *Front. Oncol.* 2022. Vol. 12, № March. P. 1–22.
294. Liu H. et al. MiR-484 protects rat myocardial cells from ischemia-reperfusion injury by inhibiting caspase-3 and caspase-9 during apoptosis // *Korean Circ. J.* 2020. Vol. 50, № 3. P. 250–263.
295. Wang K. et al. MiR-484 regulates mitochondrial network through targeting Fis1 // *Nat. Commun.* Nature Publishing Group, 2012. Vol. 3. P. 781–789.
296. Tang X. et al. Identification of glucose-regulated miRNAs from pancreatic β cells reveals a role for miR-30d in insulin transcription // *Rna.* 2009. Vol. 15, № 2. P. 287–293.
297. Raitoharju E. et al. Blood microRNA profile associates with the levels of serum lipids and metabolites associated with glucose metabolism and insulin resistance and pinpoints pathways underlying metabolic syndrome. The cardiovascular risk in Young Finns Study. // *Mol. Cell. Endocrinol.* Elsevier Ireland Ltd, 2014. Vol. 391, № 1–2. P. 41–49.
298. Marzano F. et al. Pilot study on circulating miRNA signature in children with obesity born small for gestational age and appropriate for gestational age // *Pediatr. Obes.* 2018. Vol. 13, № 12. P. 803–811.
299. Choi W.H. et al. Circulating microrna expression profiling in young obese korean women // *Nutr. Res. Pract.* 2020. Vol. 14, № 4. P. 412–422.
300. Miyamoto Y. et al. Mmu-miR-615-3p regulates lipoapoptosis by inhibiting C/EBP homologous protein // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, № 10. P. 1–10.
301. Rani N. et al. A Primate lncRNA Mediates Notch Signaling during Neuronal Development by Sequestering miRNA // *Neuron.* 2016. Vol. 90, № 6. P. 1174–1188.
302. Lee J.H. et al. Nondestructive Characterization of Stem Cell Neurogenesis by a Magneto-Plasmonic Nanomaterial-Based Exosomal miRNA Detection // *ACS Nano.* 2019. Vol. 13, № 8. P. 8793–8803.
303. Luceri C. et al. A nutrigenomics approach for the study of anti-aging interventions: olive oil phenols and the modulation of gene and microRNA expression profiles in mouse brain // *Eur. J. Nutr.* Springer Berlin Heidelberg, 2017. Vol. 56, № 2. P. 865–877.

304. Si W. et al. The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance // Clin. Epigenetics. 2019. Vol. 11, № 1.
305. Rupaimoole R., Slack F.J. MicroRNA therapeutics: Towards a new era for the management of cancer and other diseases // Nat. Rev. Drug Discov. Nature Publishing Group, 2017. Vol. 16, № 3. P. 203–221.
306. Tutar Y. Chapter 3. 2018. Vol. 1699.
307. Zhang E. et al. MicroRNA expression profiling in patients with hepatocellular carcinoma of familial aggregation and hepatitis B virus infection // Oncol. Lett. 2017. Vol. 14, № 1.
308. Zearo S. et al. MicroRNA-484 is more highly expressed in serum of early breast cancer patients compared to healthy volunteers. 2014.
309. Ye F. et al. Cytidine deaminase axis modulated by mir-484 differentially regulates cell proliferation and chemoresistance in breast cancer // Cancer Res. 2015. Vol. 75, № 7. P. 1504–1515.
310. Yang Y. et al. Interferon-microRNA signalling drives liver precancerous lesion formation and hepatocarcinogenesis // Gut. 2016. Vol. 65, № 7. P. 1186–1201.
311. Vecchione A. et al. A microRNA signature defines chemoresistance in ovarian cancer through modulation of angiogenesis // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2013. Vol. 110, № 24. P. 9845–9850.
312. Merhautova J. et al. MiR-155 and miR-484 are associated with time to progression in metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib // Biomed Res. Int. Hindawi Publishing Corporation, 2015. Vol. 2015. P. 1–5.
313. Wang S. et al. Dysregulation of miR484-TUSC5 axis takes part in the progression of hepatocellular carcinoma // J. Biochem. 2019. Vol. 166, № 3. P. 271.
314. Lu X., Lu J. The significance of detection of serum miR-423-5p and miR-484 for diagnosis of colorectal cancer // Clin. Lab. 2015. Vol. 61, № 1–2. P. 187–190.
315. Wang H., Liu D., Yang J. Prognostic risk model construction and molecular marker identification in glioblastoma multiforme based on mRNA/microRNA/long non-coding RNA analysis using random survival forest method // Neoplasma. 2019. Vol. 372, № 2. P. 2499–2508.
316. Luo J.W. et al. Role of micro-RNA (miRNA) in pathogenesis of

glioblastoma // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015. Vol. 19, № 9. P. 1630–1639.

317. Mercatelli N., Galardi S., Ciafrè S.A. MicroRNAs as Multifaceted Players in Glioblastoma Multiforme // International Review of Cell and Molecular Biology. 1st ed. Elsevier Inc., 2017. Vol. 333. 269–323 p.

318. Yi R. et al. miR-484/MAP2/c-Myc-positive regulatory loop in glioma promotes tumor-initiating properties through ERK1/2 signaling // J. Mol. Histol. 2018. Vol. 49, № 2.

319. Manterola L. et al. A small non-coding RNA signature found in exosomes of GBM patient serum as a diagnostic tool // Neuro. Oncol. 2014. Vol. 16, № 4. P. 520–527.

320. Roth P. et al. A specific miRNA signature in the peripheral blood of glioblastoma patients // J. Neurochem. 2011. Vol. 118, № 3. P. 449–457.

321. Zhang M. et al. Improvement of cell counting method for Neubauer counting chamber // J. Clin. Lab. Anal. 2020. Vol. 34, № 1. P. 1–6.

322. Shergalis A. et al. Current challenges and opportunities in treating glioblastomas // Pharmacol. Rev. 2018. Vol. 70, № 3. P. 412–445.

323. Wei Y., Li H., Qu Q. miR-484 suppresses endocrine therapy-resistant cells by inhibiting KLF4-induced cancer stem cells in estrogen receptor-positive cancers // Breast Cancer. Springer Japan, 2021. Vol. 28, № 1. P. 175–186.

324. Hannon G.J. RNA interference // Nature. Nature, 2002. Vol. 418, № 6894. P. 244–251.

325. Lee D. et al. MiR-484 is associated with disease recurrence and promotes migration in prostate cancer // Biosci. Rep. 2020. Vol. 40, № 5. P. 1–14.

326. Shen Y. et al. The Downregulation of lncRNA pgm5-As1 Inhibits the Proliferation and Metastasis Via Increasing miR-484 Expression in Colorectal Cancer // Cancer Biother. Radiopharm. 2021. Vol. 36, № 2. P. 220–229.

327. Liu J., Li SM. MiR-484 suppressed proliferation, migration, invasion and induced apoptosis of gastric cancer via targeting CCL-18 // J. Exp. Pathol. 2020.

328. Gargini R. et al. The IDH-TAU-EGFR triad defines the neovascular landscape of diffuse gliomas // Sci. Transl. Med. 2020. Vol. 12, № 527. P. 1–16.

329. Sonoda Y. Clinical impact of revisions to the WHO classification of diffuse gliomas and associated future problems // *Int. J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 25, № 6.
330. Mirchia K., Richardson T.E. Beyond IDH-mutation: Emerging molecular diagnostic and prognostic features in adult diffuse gliomas // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, № 7. P. 1–22.
331. <https://www.standardofcare.com/showarticle.php?artid=3331> / Әдебиетті қолдану тарихы: 07.01.2024

7. ҚОСЫМШАЛАР

Қосымша-А. Зерттеуде қолданылған миР-484 мимиктің (hsa-miR-484 MC10379, Sigma-Aldrich) ақпараттық парағы



ambion™
by life technologies™

Order ID: 000175496
PID: 7175442/8303147
Customer: Applied Biosystems
Name: EDC
Institution: LIFE TECHNOLOGIES LTD
Order Date: 12/19/2019

mirVana™ miRNA mimics
Custom mirVana™ miRNA mimics

Pub. Part no. 446214 Rev. A Rev. Date: June 2011

mirVana™ miRNA mimic Product Information Sheet

Part Number (P/N): 4464067
Product ID: MC10379
Name: hsa-miR-484
Target miRNA Details:
Mature ID: hsa-miR-484
Mature Accession: HM047003.2.17
Species:
Other Species Targeted:
Mature miRNA Sequence: UGAGGUCAGUCCUCCCGAU
Stem Loop ID: hsa-miR-484
Stem Loop Accession #: M00025539
Stem Loop Sequence:
miRNA Gene Family ID:
miRNA Gene Family Accession:
Lot #: A502994H
Purity: Standard
Amount: 20 nmole
Appearance: Powder
Storage Temp: Store at -20°C or below. Do not store in a frost-free freezer (dried oligonucleotides are shipped at ambient temperature).
Shelf Life: 1 year (when stored dried at or below -20°C in a non-frost-free freezer)
Additional Reagents Supplied: 1.75 mL Nuclease-Free Water

QUALITY CONTROL
Identity: The mass of a sample of each single-stranded RNA oligonucleotide is analyzed using MALDI-TOF mass spectrometry and compared to the calculated mass.
Purity: Each strand is guaranteed to be > 90% pure when analyzed by analytical HPLC.
Annealing: A sample of the annealed mirVana™ miRNA mimic is analyzed by nondeaturing gel electrophoresis.

Product information
mirVana™ miRNA mimics are small, double-stranded RNAs that mimic endogenous precursor miRNAs. One strand is identical to and effectively mimics a known mature miRNA. mirVana™ miRNA mimics demonstrate increased potency and specificity for enhanced performance in gene-of-function analysis of miRNAs. Novel design and chemical modifications optimize selection of the active strand for uptake and activation by the RNA-induced silencing complex (RISC). mirVana™ miRNA mimics are intended for use in detailed studies of miRNA biological effects through gene-of-function research experiments in vitro and in vivo.

Custom mirVana™ miRNA mimics are synthesized with your sequence, incorporating the mirVana™ miRNA mimics chemical modifications.

Handling instructions
RNA oligonucleotides are susceptible to degradation by exogenous ribonucleases introduced during handling.
• Wear gloves when handling this product.
• Use Phase-Lock tubes, tubes, and barrier pipette tips.
Storage of dried oligonucleotides: Store at 4°C, or in a non-frost-free freezer at or below -20°C. Dried oligonucleotides are shipped at ambient temperature. For long-term storage, store at or below -20°C in a non-frost-free freezer.

Resuspension instructions
Briefly centrifuge the tube to ensure that the dried oligonucleotide is at the bottom of the tube, then resuspend the oligonucleotide at a convenient concentration, for example 20 µM.
For best results, resuspend the mirVana™ miRNA mimic stock solution at the highest concentration that is suitable for your experiments. As needed, dilute the stock for immediate use.
Storage of resuspended oligonucleotides: Store at or below -20°C. Oligonucleotide stock solutions at concentrations 20 µM can be stored at -20°C for extended periods (up to 1 year), and they can undergo up to 20 freeze-thaw cycles without significant degradation. Storage in a frost-free freezer is not recommended, however. Working stock solutions can be stored at 4°C for up to 7 days before use.

Using mirVana™ miRNA mimics
For the following applications, use a cell line that expresses relatively low levels of the mature miRNA of interest.

Monitoring the effect on cellular processes
Transfect an miRNA mimic into the cell line of interest. Compare the phenotype of the transfected cells to that of negative control-transfected cells.

Identifying endogenous miRNA target genes
Transfect an miRNA mimic into the cell line of interest, and compare the expression of one or more putative target genes in miRNA mimic-transfected cells to that in negative control-transfected cells using, for example, one of the following analytical methods:
• **Protein targets:** immunofluorescence, western analysis, or any of a variety of protein quantification methods.
• **miRNA targets:** Applied Biosystems TaqMan® Gene Expression Assays.

Identifying endogenous miRNA target genes using reporter plasmids
Clone a predicted miRNA binding site into the 3' UTR of a reporter gene such as the pHR-REPORT®. All vector (pHR-REPORT), and transfect the reporter plasmid and the miRNA mimic into the cell line of interest. To normalize for transfection variation, cotransfect a second plasmid expressing a different reporter, such as the pHR-REPORT®. Compare the expression of the reporter gene 24 to 48 hr post-transfection in miRNA mimic-transfected cells to that in negative control-transfected cells.

General cotransfection conditions are described in Table 2. See the pHR-REPORT® kit user guide at the kit product page at www.lifetechnologies.com (Intuitgen) for a detailed procedure.

Guidelines for transfection
The efficiency with which mammalian cells are transfected with mirVana™ miRNA mimics depends on the cell type and transfection agent used. Determine the optimal transfection conditions that result in maximum miRNA mimic-mediated activity with minimal cytotoxicity. Maximize optimal transfection conditions from experiment to experiment for a given cell type, and include controls in all plates for each experiment to ensure consistency.

Determine optimal transfection conditions
Using your experimental cell line and appropriate positive- and negative-control oligonucleotides, identify an effective transfection agent for your cell type, then adjust, in order of importance:
• Amount of transfection agent.
• Amount of the oligonucleotide (and reporter plasmid, if applicable).

© 2011 Life Technologies Corporation. All rights reserved.

- Cell density at the time of transfection: In general, 20–70% confluency is recommended.
 - Transfection method (traditional or reverse transfection).
 - Length of exposure of cells to transfection agent-RNA oligonucleotide complexes.
- For many miRNA mimics, maximal activity is achieved after 24 hours, but biological assays may be performed 24–72 hours post-transfection. If you maintain your transfected cells longer than 24 hours, we suggest replacing the existing medium with fresh medium at 24 hours post-transfection, for greater viability of the cells.

General transfection starting points

mirVana™ miRNA mimics typically work best when transfected at a final concentration of 1–100 nM. Optimization experiments might include a concentration range of 1–100 nM. To increase accuracy and reproducibility when preparing transfection complexes, prepare a dilution of your stock oligonucleotides, and pipet a higher volume of diluted stock.

Table 1 provides general starting points for lipid-mediated reverse transfection of easily transfected mammalian cell lines, such as HeLa, with mirVana™ miRNA mimics.

Table 1 General reverse transfection starting points

Plate format	Transfection agent (µL)	Oligo (nmol)	Cells/well	Total vol./well
96 wells	0.2–0.5	42	40,000	100 µL
24 wells	1–2	56.5	200,000	40,000 µL
12 wells	2–4	42	400,000	80,000 µL
6 wells	5–15	100	1,000,000	200,000 µL

Table 2 provides general starting points for lipid-mediated forward cotransfection of easily transfected cell lines, such as HeLa, with mirVana™ miRNA mimics, and target and control reporter plasmids.

Table 2 General cotransfection starting points

Plate format	Transfection agent (µL)	Oligo (nmol)	Reporter construct (nmol)	Cells/well	Total vol./well
96 wells	0.2–0.5	42	40,000	100,000	140 µL
24 wells	1–2	56.5	200,000	400,000	550 µL
12 wells	2–4	42	400,000	800,000	1.1 mL
6 wells	5–15	100	1,000,000	2,000,000	2.5 mL

1. Lipofectamine® 2000 Transfection Reagent recommended for co-transfection. Refer to the instructions provided with your transfection agent for the recommended volume.
2. The amounts indicated result in a final oligonucleotide concentration of 20 nM.
3. miRNA reporter, for example, pHR-REPORT® Luciferase vector containing the luciferase gene under the miRNA promoter. Control reporter, for example, pHR-REPORT® Renilla Luciferase vector containing the Renilla Luciferase gene under the miRNA promoter. Report control vector included in the pHR-REPORT® miRNA Expression Reporter Control System (Part no. 446214).

Additional information

Visit this web resource for more information:
www.lifetechnologies.com/MIAMimics

For Research Use Only. Not intended for any animal or human therapeutic or diagnostic use.

Information in this document is subject to change without notice. Life Technologies assumes no responsibility for any errors that may appear in this document. Information in this document is subject to change without notice. Life Technologies assumes no responsibility for any errors that may appear in this document. Information in this document is subject to change without notice. Life Technologies assumes no responsibility for any errors that may appear in this document.

Safety Data Sheets. Safety Data Sheets (SDS) are available at www.lifetechnologies.com. For the SDS of chemicals not distributed by Life Technologies, consult the chemical manufacturer.

Warranty and Liability. Life Technologies Corporation and its subsidiaries warrant products sold by and performance, subject to the limitations set forth in the accompanying terms and conditions, against manufacturing defects. Life Technologies Corporation and its subsidiaries warrant products sold by and performance, subject to the limitations set forth in the accompanying terms and conditions, against manufacturing defects.

United States Label License. The purchase of this product conveys to the purchaser the right to reproduce and/or to use the product and its contents for internal or external purposes only and not for use in commercial settings. No rights are granted to the purchaser to use the product or its contents for internal or external purposes only and not for use in commercial settings. No rights are granted to the purchaser to use the product or its contents for internal or external purposes only and not for use in commercial settings.

For support visit www.appliedbiosystems.com/support
www.lifetechnologies.com



миР-484 мимик (Ambion™ mirVana™ miRNA Mimic немесе hsa-miR-484 Mimic):

Анықтамасы: Эндогендік миРНҚ-ға ұқсайтын және миРНҚ белсенділігін жоғарылату арқылы миРНҚ функционалды талдауға мүмкіндік беретін шағын, химиялық модификацияланған қос тізбекті РНҚ түрлері болып табылады.

Бренд: Ambion™, **Каталог номері:** 4464067, **Маркасы:** Sigma-Aldrich

8. АЛҒЫС

Мен бұл монографиялық жұмысымның эксперименттік бөлімін 2017–2022 жж. арасында Түркия Республикасы, Ержиес Университеті, Денсаулық ғылымдары институтының Медициналық биология кафедрасының оқытушысы, профессор Зухаль Хамурджуның жетекшілігімен «Генкөк геном және бағаналы жасуша» ғылыми-зерттеу институтының лабораториясында жасадым. Ержиес университетінде ұзақ жылдар бойы қызмет етіп жүрген, өзінің ғылыми тағылымдамасын АҚШ, Техас, МД Андерсон ғылыми-зерттеу орталығында қатерлі ісік зерттеулері бойынша өткен және жинаған барлық тәжірибелерімен бөліскендігі үшін, ұдайы өзінің қаржылай және рухани қолдауын аямағандығы үшін жетекшім Зухаль Хамурджуға;

Барлық зерттеу жұмысымды жүргізуге және берген бауырлық кеңестері үшін Генкок институты ұжымына және вице-директоры профессор Юсуф Озкуль мырзаға және монографиялық жұмысыма қаржылық қолдау көрсеткен Ержиес университетінің ғылыми зерттеу жобалары бөліміне (TDK-2019-9172) және TUBITAK (1002-Жылдам қолдау бағдарламасы, 119S935) бағдарламасына;

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетіне, ХҚТУ-нің Өкілетті кеңесінің төрағасына және оның барлық қызметкерлеріне докторантура барысында алған тікелей докторантура стипендиясы үшін,

Қолдауларымен әрқашан қасымда екенін сезіндірген, бағыт-бағдар беріп, әрқашан табысқа жететініме сенетін анама, бүкіл отбасыма және марқұм әкем Сейсенбай Нұрдиновқа;

Сөз соңында өмірлік серігім, сүйікті жарым Арайлым Тастемірова мен аяулы қызым Сейсенбай Нұрайым Нұрсұлтанқызына; ұлым Исаберен Нұрсұлтанұлына,

ШЫН ЖҮРЕКТЕН АЛҒЫС БІЛДІРЕМІН.

НҰРДИНОВ НҰРСҰЛТАН СЕЙСЕНБАЙҰЛЫ

**БІРІНШІЛІК ЖӘНЕ ЕКІНШІЛІК ГЛИОБЛАСТОМА
ЖАСУШАЛАРЫНЫҢ ПРОЛИФЕРАТИВТІК КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ
МИР-484 ӘСЕРІНІҢ ЗЕРТТЕЛУІ**

(Монография)

ISBN 978-601-339-290-5



Басуға 28.02.2024 ж. қол қойылды.

Пішімі 57x82 1/16. Көлемі 6.1 шартты баспа табақ.

Қаріп түрі Times New Roman. Офсеттік басылым.

Таралымы 200 дана. Тапсырыс №1457.

«Тұран» баспаханасы

Түркістан қаласы

Баспахана мекен-жайы:

161200, Қазақстан Республикасы, Түркістан облысы,
Түркістан қаласы, ХҚТУ қалашығы, Б.Саттархан даңғылы,
№29В, 2-ші ғимарат

Тел.: (8-725-33) 6-37-21 (1080), (1083)

E-mail: turanbaspasi@ayu.edu.kz