

к НК-клеткам, что приводит к активации цитотоксических реакций, направленных на уничтожение трансформированных клеток и тем самым заметно сдерживает рост опухоли (Friese et al., 2003). Усиление экспрессии *MICA* и *MICB* было выявлено в потомках радиорезистентных клеток линии T98G.

Общая гетерогенность глиобластом выражается, в том числе в индивидуальном ответе каждой линии на терапевтические воздействия, что значительно затрудняет выбор стратегии лечения пациентов с данным заболеванием. Наибольший вклад в выживание клеток глиобластом после облучения вносят радиорезистентные клетки. Полученные нами радиорезистентные клетки глиобластом демонстрировали индивидуальный ответ на облучение на гамма-ноже. Для резистентных к облучению клеток линии A172 было характерно значительное усиление скорости пролиферации по сравнению с интактными клетками. В то же время эта линия являлась наиболее радиочувствительной.

Потомки радиорезистентных клеток линии R1 демонстрировали усиление экспрессии *MGMT* и *PD-L2*, а интактные клетки этой линии демонстрировали крайне высокий уровень экспрессии генов интерлейкинов, который сохранялся и после облучения. Скорость пролиферации потомков резистентных к облучению клеток линии T2 существенно замедлялась по сравнению с интактными клетками, однако именно в этих клетках происходило усиление активности ряда генов, связанных с прогрессией опухоли, особенно *MMP-2* и интерлейкинов. Наконец, в клетках наиболее радиорезистентной линии T98G после облучения усиливался уровень экспрессии лигандов контролируемой клеточной смерти и MIC-белков.

Полученные данные могут способствовать лучшему пониманию гетерогенности глиобластом и разработке более эффективного лечения данного заболевания.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках госзадания Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-Петербург) по теме «Изучение резистентных опухолевых клеток на культурах глиобластом при моделировании стереотаксической радиохирургии рецидивирующей глиобластомы».

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все образцы были получены при информированном согласии от пациентов. Исследование было рассмотрено и одобрено этическим комитетом Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), протокол № 02-06/2021 от 24.06.2021.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют, что у них нет конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ АВТОРОВ

М. П. Самойлович: идея работы. А. А. Пиневиц, И. Ю. Крутецкая, М. П. Самойлович: культивирование клеток, морфологические исследования; А. А. Пиневиц, И. Ю. Крутецкая, А. В. Карташев, Л. Н. Киселева, М. П. Самойлович: облучение клеток на аппарате гамма-нож; Н. Л. Вартамян, А. Ю. Столбовая, С. В. Соловьева: выделение РНК, проведение ПЦР; А. А. Пиневиц, Н. Л. Вартамян, М. П. Самойлович: обработка результатов, А. А. Пиневиц, М. П. Самойлович: написание текста, подготовка иллюстраций. Все авторы принимали участие в планировании работы и обсуждении результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Вартамян Н. Л., Пиневиц А. А., Бодэ И. И., Самойлович М. П. 2020. Полиплоидные гигантские клетки опухоли и их роль в формировании устойчивости к терапевтическим воздействиям. Современная онкология. Т. 22. С. 105. (Vartanyan N. L., Pinevich A. A., Bode I. I., Samoylovich M. P. 2020. Polyploid giant cancer cells and their role in the formation of resistance to therapeutic treatment. J. Mo. Oncol. V. 22. P. 105).
<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200134>
- Емельянова С. С., Волницкий А. В., Соляник А. М., Чан Н. Х., Гараева Л. А., Пантина Р. А., Грунина М. Н., Путевич Е. Д., Потысьева А. С., Голубев А. М., Бураджов В. С., Верлов Н. А., Нарыжный С. Н., Коневега А. Л., Штамм Т. А. 2024. Новые клеточные линии глиобластом: анализ генетических изменений, оценка чувствительности к радио- и иммунотерапии. Российские нанотехнологии. Т. 19. С. 396. (Emelianova S. S., Volnickiy A. V.,

- Solyanik A. M., Chan N. H., Garaeva L. A., Pantina R. A., Grunina M. N., Putevich E. D., Potysieva A. S., Golubev A. M., Burdakov V. S., Verlov N. A., Naryznyi S. N., Konevega A. L., Shtam T. A.* 2024. New glioblastoma cell lines: analysis of genetic changes, assessment of sensitivity to radio- and immuno-therapy. *Rus. Nanotechnol.* V. 19. P. 396).
<https://doi.org/10.56304/S1992722324601824>
- Карташев А. В., Киселева Л. Н., Самойлович М. П., Макаров В. Е., Ростовцев Д. М., Понежа Т. Е., Бодэ И. И., Пиневи́ч А. А., Варта́нян Н. Л.* 2021. Устройство для фиксации и позиционирования клеточных культур при прецизионном облучении. Патент на изобретение № 2778859. (*Kartashev A. V., Kiseleva L. N., Samoilovich M. P., Makarov V. E., Rostovtsev D. M., Ponezha T. E., Bode I. I., Pinevich A. A., Vartanyan N. L.* 2021. A device for fixing and positioning cell cultures under precision irradiation. Patent for invention no. 2778859).
- Киселева Л. Н., Карташев А. В., Варта́нян Н. Л., Пиневи́ч А. А., Самойлович М. П.* 2016. Характеристика клеточных линий A172 и T98G. *Цитология.* Т. 58. № 5. С. 349. (*Kiseleva L. N., Kartashev A. V., Vartanyan N. L., Pinevich A. A., Samoilovich M. P.* 2016. A172 and T98G cell lines characteristics. *Cell Tiss. Biol.* V. 10. P. 341).
- Киселева Л. Н., Карташев А. В., Варта́нян Н. Л., Пиневи́ч А. А., Самойлович М. П.* 2018а. Действие фотемустина на клетки линий глиобластом человека. *Цитология.* Т. 60. № 1. С. 21. (*Kiseleva L. N., Kartashev A. V., Vartanyan N. L., Pinevich A. A., Samoilovich M. P.* 2018. The effect of fotemustine on human glioblastoma cell lines. *Cell Tiss. Biol.* V. 12. P. 93).
- Киселева Л. Н., Карташев А. В., Варта́нян Н. Л., Пиневи́ч А. А., Самойлович М. П.* 2018б. Резистентные к действию генотоксических факторов многоядерные клетки в культивируемых линиях глиобластом человека. *Цитология.* Т. 60. № 8. С. 616. (*Kiseleva L. N., Kartashev A. V., Vartanyan N. L., Pinevich A. A., Samoilovich M. P.* 2019. Multinucleated cells resistant to genotoxic factors within human glioblastoma cell lines. *Cell Tiss. Biol.* V. 13. P. 1).
<https://doi.org/10.7868/S0041377118080052>
- Киселева Л. Н., Карташев А. В., Варта́нян Н. Л., Пиневи́ч А. А., Филатов М. В., Самойлович М. П.* 2017. Характеристика новых клеточных линий глиобластом человека. *Цитология.* Т. 59. № 10. С. 669. (*Kiseleva L. N., Kartashev A. V., Vartanyan N. L., Pinevich A. A., Filatov M. V., Samoilovich M. P.* 2018. Characterization of new human glioblastoma cell lines. *Cell Tiss. Biol.* V. 12. P. 1).
- Пиневи́ч А. А., Бодэ И. И., Варта́нян Н. Л., Киселева Л. Н., Карташев А. В., Самойлович М. П.* 2022. Клетки глиобластом человека линий T2 и T98G, резистентные к действию темозоломида. *Цитология.* Т. 64. № 2. С. 126. (*Pinevich A. A., Bode I. I., Vartanyan N. L., Kiseleva L. N., Kartashev A. V., Samoilovich M. P.* 2022. Temozolomide-resistant human T2 and T98G glioblastoma cells. *Cell Tiss. Biol.* V. 16. P. 339).
<https://doi.org/10.31857/S0041377122020043>
- Пиневи́ч А. А., Варта́нян Н. Л., Карташев А. В., Киселева Л. Н., Смирнов И. В., Сидорова Ж. Ю., Свитина С. П., Самойлович М. П.* 2023. Ростовские и молекулярные характеристики клеток глиобластом человека линий A172 и R1, резистентных к действию темозоломида. *Цитология.* Т. 65. № 2. С. 131. (*Pinevich A. A., Vartanyan N. L., Kartashev A. V., Kiseleva L. N., Smirnov I. V., Sidorova Z. U., Svitina S. P., Samoilovich M. P.* 2023. Growth and molecular characteristics of temozolomide-resistant human A172 and R1 glioblastoma cells. *Cell Tiss. Biol.* V. 17. P. 339).
<https://doi.org/10.31857/S0041377123020086>
- Ali M. Y., Oliva C. R., Noman A. S. M., Allen B. G., Goswami P. S., Zakharia Y., Monga V., Spitz D. R., Buatti J. M., Griguer C. E.* 2020. Radioresistance in glioblastoma and the development of radiosensitizers. *Cancers (Basel).* V. 12. P. 9.
<https://doi.org/10.3390/cancers12092511>
- Alhaddad L., Chuprov-Netochin R., Pustovalova M., Osipov A. N., Leonov S.* 2023. Polyploid/multinucleated giant and slow-cycling cancer cell enrichment in response to X-ray irradiation of human glioblastoma multiforme cells differing in radioresistance and TP53/PTEN status. *Int. J. Mol. Sci.* V. 24. Art. ID: 1228.
<https://doi.org/10.3390/ijms24021228>
- Brösicke N., Faissner A.* 2015. Role of tenascins in the ECM of gliomas. *Cell Adh. Migr.* V. 9. P. 131.
<https://doi.org/10.1080/19336918.2014.1000071>
- Brown J. A., Dorfman D. M., Ma F. R., Sullivan E. L., Munoz O., Wood C. R., Greenfield E. A., Freeman G. J.* 2003. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J. Immunol.* V. 170. Art. ID: 1257.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.3.1257>
- Busato F., Khouzai B. E., Mognato M.* 2022. Biological mechanisms to reduce radioresistance and increase the efficacy of radiotherapy: State of the art. *Int. J. Mol. Sci.* V. 23. Art. ID: 10211.
<https://doi.org/10.3390/ijms231810211>
- Busek P., Balazjova E., Matrasova I., Hilser M., Tomas R., Syrucek M., Zemanova Z., Krepela E., Belacek J., Sedo A.* 2016. Fibroblast activation protein alpha is expressed by transformed and stromal cells and is associated with mesenchymal features in glioblastoma. *Tumour Biol.* V. 37. P. 13961.
<https://doi.org/10.1007/s13277-016-5274-9>
- Carter L., Fouser L. A., Jussif J., Fitz L., Deng B., Wood C. R., Collins M., Honjo T., Freeman G. J., Carreno B. M.* 2002.

- PD-1: PD-L inhibitory pathway affects both CD4(+) and CD8(+) T cells and is overcome by IL-2. *Eur. J. Immunol.* V. 32. P. 634.
[https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200203\)32:3<634::AID-IMMU634>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200203)32:3<634::AID-IMMU634>3.0.CO;2-9)
- Chen Y., Pei Y., Luo J., Huang X., Yu J., Meng X.* 2020. Looking for the optimal PD-1/PD-L1 inhibitor in cancer treatment: a comparison in basic structure, function, and clinical practice. *Front. Immunol.* V. 11. Art. ID: 1088.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01088>
- Chitadze G., Lettau M., Luecke S., Wang T., Janssen O., Furst D., Mytilineos J., Wesch D., Oberg H. H., Held-Feindt J., Kabelitz D.* 2016. NKG2D- and T-cell receptor-dependent lysis of malignant glioma cell lines by human gd T cells: Modulation by temozolomide and A disintegrin and metalloproteases 10 and 17 inhibitors. *Oncoimmunol.* V. 5. Art. ID: e1093276
<https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1093276>
- Di Cintio F., Dal Bo M., Baboci L., De Mattia E., Polano M., Toffoli G.* 2020. The molecular and microenvironmental landscape of glioblastomas: implications for the novel treatment choices. *Front. Neurosci.* V. 14. Art. ID: 603647.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.603647>
- Doan N. B., Nguyen H. S., Al-Gizawiy M. M., Mueller W. M., Sabbadini R. A., Rand S. D., Connelly J. M., Chitambar C. R., Schmainda K. M., Mirza S. P.* 2017. Acid ceramidase confers radioresistance to glioblastoma cells. *Oncol. Rep.* V. 38. P. 1932.
<https://doi.org/10.3892/or.2017.5855>
- Eisenbarth D., Wang Y. A.* 2023. Glioblastoma heterogeneity at single cell resolution. *Oncogene.* V. 5. P. 2155.
<https://doi.org/10.1038/s41388-023-02738-y>
- Freeman G. J., Long A. J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L. J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M. C., Horton H. F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M. R., Carreno B. M., Collins M., Wood C. R., Honjo T.* 2000. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J. Exp. Med.* V. 192. Art. ID: 1027.
<https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1027>
- Friese M. A., Platten M., Lutz S. Z., Naumann U., Aulwurm S., Bischof F., Buhning H. J., Dichgans J., Ramnensee H. G., Steinle A., Weller M.* 2003. MICA/NKG2D-mediated immunogene therapy of experimental gliomas. *Cancer Res.* V. 63. P. 8996.
- Golan-Cancela I., Caja L.* 2024. The TGF- β family in glioblastoma. *Int. J. Mol. Sci.* V. 25. Art. ID:1067.
<https://doi.org/10.3390/ijms25021067>
- Gu J., Mu N., Jia B., Guo Q., Pan L., Zhu M., Zhang W., Zhang K., Li W., Li M., Wei L., Xue X., Zhang Y., Zhang W.* 2022. Targeting radiation-tolerant persister cells as a strategy for inhibiting radioresistance and recurrence in glioblastoma. *Neuro Oncol.* V. 24. P. 1056.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noab288>
- Hanif F., Muzaffar K., Perveen K., Malhi S. M., Simjee S. U.* 2017. Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* V. 18. P. 3.
<https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.3>
- Hawkins C. C., Jones A. B., Gordon E. R., Williford S. E., Harsh Y., Ziebro J. K., Landis C. J., Ge S., Crossman D. K., Cooper S. J., Ramanadham S., Doan N., Hjelmeland A. B.* 2022. Targeting acid ceramidase inhibits glioblastoma cell migration through decreased AKT signaling. *Cells.* V. 11. Art. ID: 1873.
<https://doi.org/10.3390/cells11121873>
- Hoppmann N., Heinig N., Distler U., Kim E., Lennerz V., Krauß Y., Schumann U., Giese A., Tenzer S., Bitar L., Schmidt M. H. H.* 2022. Gamma irradiation triggers immune escape in glioma-propagating cells. *Cancers (Basel).* V. 14. Art. ID: 2728.
<https://doi.org/10.3390/cancers14112728>
- Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., Okazaki T., Honjo T., Minato N.* 2002. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PDL1 blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 99. P. 12293.
<https://doi.org/10.1073/pnas.192461099>
- Jayachandran A., Anaka M., Prithviraj P., Hudson C., McKeown S. J., Lo P. H., Vella L. J., Goding C. R., Cebron J., Behren A.* 2014. Thrombospondin 1 promotes an aggressive phenotype through epithelial-to-mesenchymal transition in human melanoma. *Oncotarget.* V. 5. P. 5782.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.2164>
- Kaur E., Rajendra J., Jadhav S., Shridhar E., Goda J. S., Moiyadi A., Dutt S.* 2015. Radiation-induced homotypic cell fusions of innately resistant glioblastoma cells mediate their sustained survival and recurrence. *Carcinogenesis.* V. 36. P. 685.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgv050>
- Kim J. E., Paek S. H., Chung H. T., Kim D. G., Jung H. W.* 2004. In vitro biological response of malignant glioma cell lines to Gamma Knife irradiation. *J. Korean Neurosurg. Soc.* V. 35. P. 599.
- Livak K. J., Schmittgen T. D.* 2001. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* V. 25. P. 402.
<https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
- McKelvey K. J., Hudson A. L., Donaghy H., Stoner S. P., Wheeler H. R., Diakos C. T., Howell V. M.* 2022. Differential effects of radiation fractionation regimens on glioblastoma. *Radiat. Oncol.* V. 17. P. 17.
<https://doi.org/10.1186/s13014-022-01990-y>

- Motaln H., Koren A., Gruden K., Ramsak Z., Schichor C., Lah T. T.* 2015. Heterogeneous glioblastoma cell cross-talk promotes phenotype alterations and enhanced drug resistance. *Oncotarget*. V. 6. P. 40998. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5701>
- Niu N., Mercado-Urbe I., Liu J.* 2017. Dedifferentiation into blastomere-like cancer stem cells via formation of polyploid giant cancer cells. *Oncogene*. V. 36. P. 4887. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.72>
- Niu N., Yao J., Bast R. C., Sood A. K., Liu J.* 2021. IL-6 promotes drug resistance through formation of polyploid giant cancer cells and stromal fibroblast reprogramming. *Oncogenesis*. V. 10. P. 65. <https://doi.org/10.1038/s41389-021-00349-4>
- Oldrini B., Vaquero-Siguero N., Mu Q., Kroon P, Zhang Y., Galan-Ganga M., Bao Z., Wang Z., Liu H., Sa J. K., Zhao J., Kim H., Rodriguez-Perales S., Nam D. H., Verhaak R. G.W., Rabadan R., Jiang T., Wang J., Squatrito M.* 2020. MGMT genomic rearrangements contribute to chemotherapy resistance in gliomas. *Nat. Commun*. V. 11. P. 3883. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17717-0>
- Olivier C., Oliver L., Lalier L., Vallette F. M.* 2021. Drug resistance in glioblastoma: the two faces of oxidative stress. *Front. Mol. Biosci*. V. 7. Art. ID: 620677. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.620677>
- Ostrom Q., Kruchko C., Neff C., Firth A., Sherman R.* 2022. The central brain tumor registry of the United States histopathological grouping scheme provides clinically relevant brain and other central nervous system categories for cancer registry data. *J. Registry Manag.* V. 49. P. 139.
- Pinevich A. A., Vartanyan N. L., Kiseleva L. N., Bode I. I., Krutetskaya I. Yu., Kartashev A. V., Makarov V. E., Ponezha T. E., Smirnov I. V., Samoilovich M. P.* 2023. PD-L1 and PD-L2 gene expression in human glioblastoma cells resistant to chemo- and radiotherapy. *Med. Immunol.* V. 25. P. 605. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PLA-2693>
- Qi C., Lei L., Hu J., Wang G., Liu J., Ou S.* 2020. Thrombospondin-1 is a prognostic biomarker and is correlated with tumor immune microenvironment in glioblastoma. *Oncol. Lett.* V. 21. P. 22. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12283>
- Reardon D. A., Turner S., Peters K. B., Desjardins A., Gururangan S., Sampson J. H., McLendon R. E., Hurdon II J. E., Jones L. W., Kirkpatrick J. P., Friedman A. H., Vredenburgh J. J., Bigner D. D., Friedman H. S.* 2011. A review of VEGF/VEGFR-targeted therapeutics for recurrent glioblastoma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* V. 9. P. 414. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2011.0038>
- Reitman Z. J., Winkler F., Elia A. E. H.* 2018. New directions in the treatment of glioblastoma. 2018. *Semin. Neurol.* V. 38. P. 50. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1623534>
- Rock K., Mcardle O., Forde P., Dunne M., Fitzpatrick D., O'Neill B., Faul C.* 2012. A clinical review of treatment outcomes in glioblastoma multiforme — the validation in a non-trial population of the results of a randomised Phase III clinical trial: has a more radical approach improved survival? *Br. J. Radiol.* V. 85. Art. ID: e729. <https://doi.org/10.1259/bjr/83796755>
- Sadik Z. H. A., Hanssens P. E. J., Verheul J. B., Beute G. N., Lie S. T., Leenstra S., Ardon H.* 2018. Gamma knife radiosurgery for recurrent gliomas. *J. Neuro Oncol.* V. 140. P. 615. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2988-0>
- Samoilovich M. P., Pinevich A. A., Smirnov I. V., Vartanyan N. L., Krutetskaya I. Yu., Kiseleva L. N., Makarov V. E., Kartashev A. V.* 2023. IL-6 and IL-8 secretion by human glioma cells proliferating after Gamma knife irradiation. *Med. Immunol.* V. 25. P. 581. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IAI-2717>
- Sharma I., Singh A., Siraj F., Saxena S.* 2018. IL-8/CXCR1/2 signalling promotes tumor cell proliferation, invasion and vascular mimicry in glioblastoma. *J. Biomed. Sci.* V. 25. P. 62. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0464-y>
- Sinceviciute R., Vaitkiene P., Urbanaviciute R., Steponaitis G., Tamasauskas A., Skiriute D.* 2018. MMP2 is associated with glioma malignancy and patient outcome. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* V. 11. P. 3010. www.ijcep.com/ISSN:1936-2625/IJCEP0076346
- Smith R., Smith K. A., Biggs C. A., Scheck A. C.* 2010. In vitro biological dosimeter modeling of the glioblastoma response to radiation delivered by the Gamma Knife. Laboratory investigation. *J. Neurosurg.* V. 112. P. 222. <https://doi.org/10.3171/2010.8.GKS10716>
- Sun Y., Liu P., Wang Z., Zhang H., Xu Y., Hu S., Yan Y.* 2024. Efficacy and indications of gamma knife radiosurgery for recurrent low-and high-grade glioma. *BMC Cancer.* V. 24. P. 37. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11772-8>
- Tang Z., Dokic I., Knoll M., Ciamarone F., Schwager C., Klein C., Cebulla G., Hoffmann D. C., Schlegel J., Seidel P., Rutenberg C., Brons S., Herold-Mende C., Wick W., Debus J., Lemke D., Abdollahi A.* 2022. Radioresistance and transcriptional reprogramming of invasive glioblastoma cells. *Internat. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* V. 112. P. 499. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.09.017>
- Thakkar J. P., Dolecek T. A., Horbinski C., Ostrom Q. T., Lightner D. D., Barnholtz-Sloan J. S., Villano J. L.* 2014. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 23. P. 1985. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0275>

- Uckun F. M., Song C. W.* 1989. Radiobiological features of human pluripotent bone marrow progenitor cells (CFU-GEMM). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* V. 17. P. 1021. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90150-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90150-8)
- Valerio J. E., Wolf A. L., Mantilla-Farfan P., Aguirre Vera G. D. J., Fernandez-Gomez M. P., Alvarez-Pinzon A. M.* 2024. Efficacy and cognitive outcomes of Gamma Knife radiosurgery in glioblastoma management for elderly patients. *J. Pers. Med.* V. 14. Art. ID: 1049. <https://doi.org/10.3390/jpm14101049>
- Vilar J. B., Christmann M., Tomicic M. T.* 2022. Alterations in molecular profiles affecting glioblastoma resistance to radiochemotherapy: Where does the good go? *Cancers (Basel)*. V. 14. Art. ID: 2416. <https://doi.org/10.3390/cancers14102416>
- Von Deimling A., Korshunov A., Hartmann C.* 2010. The next generation of glioma biomarkers: MGMT methylation, BRAF fusions and IDH1 mutations. *Brain Pathol.* V. 21. P. 74. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00454.x>
- Wang H., Lathia J. D., Wu Q., Wang J., Li Z., Heddleston J. M., Eylar C. E., Elderbroom J., Gallagher J., Schuschu J., MacSwords J., Cao Y., McLendon R. E., Wang X. F., Hjelmeland A. B., Rich J. N.* 2009. Targeting interleukin 6 signaling suppresses glioma stem cell survival and tumor growth. *Stem Cells*. V. 27. P. 2393. <https://doi.org/10.1002/stem.188>
- Weihua Z., Lin Q., Ramoth A. J., Fan D., Fidler I. J.* 2011. Formation of solid tumors by a single multinucleated cancer cell. *Cancer*. V. 117. P. 4092. <https://doi.org/10.1002/cncr.26021>
- Weiss T., Schneider H., Silginer M., Steinle A., Pruschy M., Polic B., Weller M., Roth P.* 2018. NKG2D-Dependent antitumor effects of chemotherapy and radiotherapy against glioblastoma. *Clin. Cancer Res.* V. 24. P. 882. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1766>
- Xia S., Lal B., Tung B., Wang S., Goodwin C. R., Lattera J.* 2016. Tumor microenvironment tenascin-C promotes glioblastoma invasion and negatively regulates tumor proliferation. *Neuro Oncol.* V. 18. P. 507. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov171>
- Yamamoto S., Wakimoto H., Aoyagi M., Hirakawa K., Hamada H.* 1997. Modulation of motility and proliferation of glioma cells by hepatocyte growth factor. *Jpn. J. Cancer Res.* V. 88. P. 564. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1997.tb00420.x>

PROPERTIES OF A172, R1, T2, AND T98G GLIOBLASTOMA CELLS' DESCENDANTS SURVIVING AFTER GAMMA KNIFE IRRADIATION

A. Pinevich^{a, b, *}, I. Yu. Krutetskaya^a, N. L. Vartanyan^a, A. Yu. Stolbovaya^a, S. V. Solovieva^b,
A. V. Kartashev^a, L. N. Kiseleva^a, M. P. Samoilovich^{a, b}

^a Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, 197758, Russia

^b Saint Petersburg State University, Cytology and Histology Department, Saint Petersburg, 199034, Russia

*e-mail: agniapinevich@gmail.com

Objectives: A key problem in the treatment of patients with glioblastomas is the development of recurrences formed by the descendants of resistant cells that survive after radio and/or chemotherapy. Gamma Knife allows a single high-dose tumor irradiation, which reduces the probability of formation of resistant cells due to long-term radiation therapy with fractionated irradiation, but does not exclude the preservation of single initially resistant cells. The aim of the work was to obtain and study the properties of radioresistant descendants of human A172, R1, T2, and T98G glioblastoma cells, which resumed proliferation after Gamma Knife irradiation. **Materials and methods:** To conduct the study, a device was developed for fixing and positioning cell cultures under precision irradiation. **Results and discussion:** The radiation doses, after which single highly resistant cells resumed proliferation, were 9 Gy (A172), 10 Gy (R1), 11 Gy (T2), and 14 Gy (T98G). The resumption of stable proliferation of descendants of radioresistant cells occurred 14–28 days after irradiation, which is twice as long as the generally accepted time for assessing the viability of tumor cells after irradiation. The CFU number was of the same order and remained unchanged for all glioblastoma lines in a wide range of doses starting from medial lethal radiation doses. A search was conducted for potential molecular biomarkers for glioblastoma therapy. It was shown that the genes encoding interleukins IL-6 and IL-8 had potential prognostic significance, while the prognostic value of the expression of *MGMT*, *VEGF*, *HGF*, *TNC*, *THBS1*, *ASAHI*, *FAP*, *MMP2*, *PD-L1*, and *PD-L2* seemed ambiguous, since the radioresistant cells of the studied glioblastoma lines demonstrated individual response to Gamma Knife radiation, regardless of their radio sensitivity. **Conclusion:** The results obtained contribute to the understanding of glioblastoma heterogeneity and to a more effective development of treatment protocols.

Keywords: glioblastoma, A172, R1, T2, T98G, irradiation, Gamma Knife, radioresistant cells, CFU, IL-6, IL-8