

УДК 616-006.04:576.53:615.28

Т.И.ТЕРПИНСКАЯ

## МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕЙ: КРАТКИЙ ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ

*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

Лекарственная резистентность опухолей является следствием комплекса процессов, обусловленных различными механизмами, включающими снижение поглощения препаратов клеткой и интенсификацию их выведения, усиление метаболизации и инактивации химиопрепаратов, изменение молекулярной мишени противоопухолевых препаратов в результате мутаций, усиление репарации ДНК в опухолевых клетках, повышение устойчивости злокачественных клеток к апоптозу, усиление активности теломеразы, амплификация генов, кодирующих белки, влияющие на лекарственную устойчивость. Также играет роль альтерация экспрессии генов в результате изменения степени метилирования ДНК, ацетилирования или поли(АДФ)-рибозилирования белков. Лекарственная резистентность опухолей является основной причиной неэффективности химиотерапии. Это обуславливает актуальность изучения механизмов устойчивости злокачественных клеток к различным препаратам и разработки способов ее преодоления.

Ключевые слова: опухоль, лекарственная резистентность, химиотерапия

Поглощение клеткой различных веществ обеспечивает ее питание и взаимодействие с окружающей средой. В ряду методов противоопухолевой терапии ведущее место занимает химиотерапия. Этот метод лечения применяется как основной или в комплексе с хирургией, лучевой терапией, гипертермией и другими. Одной из главных проблем при применении химиотерапии является развитие лекарственной резистентности, когда опухоль становится устойчивой к применяемому препарату, а часто и к другим противоопухолевым средствам. Полагают, что неэффективность химиотерапии примерно на 90% зависит от развития лекарственной резистентности опухолей [61].

В развитии устойчивости к химиотерапии, как правило, задействовано сразу несколько биохимических механизмов. В большинстве случаев преимущественные механизмы резистентности зависят от типа повреждений, индуцируемых в опухолевых клетках определенными классами препаратов, а при ряде опухолей развитие лекарственной устойчивости зависит от генетических особенностей раковых клеток.

Развитие лекарственной резистентности характерно практически для всех типов злокачественных опухолей, что объясняет большое разнообразие клинических и экспериментальных моделей, представленных в научной литературе, посвященной этой проблеме. В данном обзоре кратко проанализированы работы последних лет, отражающие основные известные к настоящему времени механизмы и факторы, обеспечивающие устойчивость опухолей к химиопрепаратам.

**Снижение поглощения противоопухолевых препаратов и повышение поглощения питательных веществ растущей опухолью.** Поглощение противоопухолевых препаратов клетками происходит путем пассивного (облегченная диффузия) или активного транспорта, когда необходим гидролиз АТФ. Перемещение происходит с помощью транспортеров, или транспортных белков. Уменьшение поглощения лекарственного препарата может происходить путем снижения его связывания с транспортерами или снижения количества транспортеров. При исследовании этого аспекта лекарственной резистентности наибольшее внимание получила группа транспортеров растворенных веществ, или SLC (Solute carrier), насчитывающая более 400 членов из 65 семейств. Функции различных белков-переносчиков отличаются, как и их роль в развитии лекарственной резистентности. Субстратами этих белков являются самые различные вещества - металлы, органические катионы, анионы, фосфаты, монокарбоновая кислота, сахара, аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, водорастворимые витамины и другие. Ряд SLC-транспортеров способствует поглощению химиопрепаратов и чувствительности к ним. Снижение экспрессии таких транспортеров ведет к развитию лекарственной резистентности. В то же время, некоторые SLC-транспортеры, переносящие питательные вещества, могут активироваться в лекарственно-

резистентных клетках, обеспечивая их усиленное размножение. Например, переносчик SLC22A4 опосредует поглощение митоксантрона и доксорубицина [72], SLC22A1-3 – цисплатина и доксорубицина [105], SLC22A1 (OCT1) – сорафениба [27, 3], тем самым обеспечивая клеточную чувствительность к этим агентам. Экспрессия гена OATP1B3 связана с чувствительностью к множеству цитотоксических агентов, включая противораковые препараты платины - цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин [52], экспрессия SLC29A1 – с чувствительностью к аналогам нуклеозидов, азациитидину и инозин-гликодиальдегиду [36]. Переносчики SLC16 опосредуют транспорт различных метаболитов в опухолях, поэтому играют важную роль в развитии рака, а их повышенная экспрессия связана со злокачественной трансформацией, плохим прогнозом и химиорезистентностью [55].

Переносчик аминокислот L-типа 1 (LAT1 - L-type/large neutral amino acid transporter 1), представляющий собой Na<sup>+</sup>-независимый переносчик нейтральных аминокислот, играет ключевую роль в росте и выживании раковых клеток и рассматривается как маркер опухолевых клеток [62]. Его повышенная экспрессия ассоциирована с усилением злокачественности, агрессивности глиом [49], рака языка [92], холангиокарциномы [38], а также с химиорезистентностью светлоклеточной карциномы яичников [79].

LST-2, специфичный для печени транспортер органических анионов, обуславливал чувствительность к метотрексату опухолей желудочно-кишечного тракта [1].

Некоторые противоопухолевые соединения используют для входа в клетку особые переносчики, изменение которых может приводить к лекарственной устойчивости. Например, антифолаты, такие, как метотрексат, аминоптерин, пралатрексат точно имитируют структуру фолиевой кислоты и переносятся в клетку через фолат-специфические мембранные транспортеры и рецепторы. Основным транспортером антифолатных препаратов в раковые клетки является RFC (reduced folate carrier). Показано, что низкая экспрессия транспортера RFC, обусловленная гиперметилированием промотора гена, кодирующего этот белок, связана с резистентностью опухолевых клеток рака молочной железы к метотрексату [96, 102] и лимфомы - к пралатрексату [82]. В резистентных к метотрексату клетках опухолей яичника была выявлена сниженная экспрессия фолатного рецептора альфа [91].

**Интенсификация выведения противоопухолевых препаратов.** За выведение ксенобиотиков, в том числе противоопухолевых препаратов, из клетки ответственны главным образом АТФ-связывающие кассетные транспортеры, или АВС-транспортеры (ABC - ATP-Binding Cassette). Из 48-и известных на сегодня АВС-транспортеров около половины участвуют в формировании лекарственной резистентности. Эти белки не проявляют высокой субстратной специфичности и опосредуют множественную лекарственную устойчивость - невосприимчивость опухолевых клеток одновременно к целому ряду препаратов разного строения и механизма действия. Среди транспортеров, включенных в формирование лекарственной резистентности, наиболее изученными являются ABCB1 - Р-гликопротеин (PGP - P-glycoprotein), также известный как белок 1 множественной лекарственной резистентности (MDR1 - multidrug resistance protein 1); ABCG2 - ассоциированный с множественной лекарственной резистентностью белок 1 (также известный как MRP1 - multi-drug Resistance-associated Protein 1) и ABCG2 - белок резистентности рака молочной железы (также известный как BCRP - Breast Cancer Resistance Protein) [89, 77].

Среди противоопухолевых химиопрепаратов - субстратов АСВ-транспортеров – алколоиды барвинка (винбластин, винкристин, катарантин), антрациклины (доксорубин, даунорубин), таксаны (паклитаксел и доцетаксел), эпиподофиллотоксины (этопозид, тенирозид), камптотецины (топотекан, метотрексат), антрацены (бисантрен, митоксантрон), ингибиторы тирозинкиназ, куркуминоиды, флавоноиды, зосуквидар (LY335979), элеквидар (GF120918). Многие из субстратов относятся к нейтральным и анионным гидрофобным соединениям и продуктам метаболизма лекарственных средств фазы II (то есть их конъюгатам с эндогенными молекулами, о чем более подробно будет сказано ниже) [26, 77].

Развитие множественной лекарственной устойчивости, связанное с повышенной экспрессией АВС-транспортеров, вызывается многими причинами на генетическом (изменение структуры хроматина, перестановка генов) или эпигенетическом (деметилирование промотора соответствующих генов или ацетилирование гистонов) уровне.

Для многих солидных опухолей характерна повышенная экспрессия Р-гликопротеина и других АТФ-зависимых транспортеров. Например, со сверхэкспрессией Р-гликопротеина коррелировала устойчивость клеток рака яичника к ингибитору поли (АДФ-рибоза) полимеразы

(PARP) олапарибу. Резистентность к олапарибу в различной степени снижалась в присутствии ингибиторов Р-гликопротеина – тариквитара, элакридара, зосуквидара и валсподара. Полагают, что повышение уровня Р-гликопротеина индуцируется только после длительного воздействия препарата [54]. При развитии устойчивости к различным химиопрепаратам в клетках линии рака яичников A2780 выявлено более чем десятикратное увеличение экспрессии генов ABCA8, ABCB1, ABCB4 и ABCG2 [41], а в клетках линии W1 - ABCB1, ABCB4 и ABCG2 [40].

Тонкая динамическая настройка экспрессии генов, контролирующих транспортеры и ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов, осуществляется с участием ядерных рецепторов (NRs - nuclear receptors). Эти белки являются частью общей системы защиты от ксенобиотиков. Данная система распознает, метаболизирует и, в конечном счете, утилизирует разнообразные соединения, защищая клетки и весь организм от токсинов и, кроме того, модулируя кинетику лекарственных препаратов [89]. Среди наиболее изученных ядерных рецепторов, которые вносят вклад в развитие множественной лекарственной резистентности - прегнан-х-рецептор (PXR - pregnane-x-receptor), конститутивный рецептор андростана (CAR – constitutive androstane receptor), рецептор арилуглеводородов (AhR - aryl hydrocarbon receptor) [89], ядерный фактор, связанный с эритроидом 2 фактор 2 (Nrf2 - nuclear factor erythroid-derived 2-related factor), Y-бокс-1 связывающий белок 1 (YB-1 - Y-box binding protein-1), ядерный фактор Y (NF-Y - nuclear factor Y), ядерный фактор каппа В (NFκB - nuclear factor κB), X-рецептор печени (LXR - liver X receptor), фарнезоидный X-рецептор (FXR - farnesoid X receptor) и активируемые пероксисомным пролифератором рецепторы α и γ (PPARα и PPARγ - peroxisome proliferator-activated receptors α and γ) [26].

**Метаболизация противоопухолевых препаратов.** Взаимодействие лекарственного соединения с клеточными ферментами может изменять молекулярные характеристики препарата и дезактивировать либо активировать его. В соответствии с этим, лекарственная резистентность может развиваться при активации энзимов, дезактивирующих противоопухолевый препарат, или при снижении экспрессии энзимов, активирующих препарат, который в данном случае можно назвать пролекарством.

Выделяют две фазы метаболизма лекарственных препаратов. Реакции первой фазы включают модификацию имеющихся или образование новых функциональных групп, либо расщепление молекулы путем окисления, восстановления, гидролиза. Реакции второй фазы – это конъюгация ксенобиотиков или их метаболитов с эндогенными молекулами, например, глутатионом, глицином, сульфатом, глюкуроновой кислотой, ацилирование, метилирование; образовавшиеся метаболиты затем выводятся почками или печенью с мочой или желчью. Различные лекарственные препараты могут проходить обе или только одну из фаз метаболизма.

Ферменты реакций первой фазы включают оксидазы, дегидрогеназы, деаминазы и гидролазы [45]. Детоксикация с помощью цитохромов P450, или цитохром-P450-зависимых монооксигеназ, является примером реакций первой фазы. Цитохромы P450 (CYP - cytochrome P450) – большая группа ферментов, присутствующих в мембранных структурах и защищающих организм от токсичных компонентов, принимая участие в биотрансформации ксенобиотиков, в том числе противоопухолевых препаратов, а также различных эндогенных соединений (жирных кислот, стероидов, простагландинов, лейкотриенов и ненасыщенных жиров). Цитохромы P450 разделены на семейства и подсемейства. Ферменты, метаболизирующие лекарства, принадлежат подсемействам 1, 2, 3 и 4. В печени выявлено десять цитохромов P450, метаболизирующих большинство лекарств. Это CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Ряд цитохромов P450 экспрессируется в других тканях – почках, легких, тонкой кишке, мозге, коже и плаценте. Установлено, что CYP2C8 участвует в метаболизме паклитаксела, CYP3A4 – таксола, тамоксифена, ифосфамида, паклитоксела, VP-16, винкристина и винбластина, CYP1B1 – флутамида, митоксантрона, паклитаксела и доцетаксела [45]. Хотя большая часть метаболизма таксанов происходит в печени, некоторые солидные опухоли также экспрессируют ферменты CYP450. В частности, это показано для клеток рака яичников. При первичном раке яичников несколько P450 (CYP1B1, CYP2A/2B, CYP2F1, CYP2R1, CYP2U1, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43, CYP4Z1, CYP26A1 и CYP51) присутствовали на значительно более высоких уровнях по сравнению с нормальным яичником. Экспрессия P450 также была обнаружена в метастазах рака яичников, а CYP2S1 показал повышенную экспрессию в метастазах по сравнению с первичным раком. CYP2A/2B и CYP4Z1 явились независимыми маркерами прогноза [23]. Полагают, что экспрессия гена CYP4A5 увеличивает способность раковых клеток метаболизировать доцетаксел [19]. Ферменты группы цитохрома P450 играют критическую роль в метаболизме ингибиторов тирозинкиназ. Так, основным ферментом,

включенным в метаболизм gefitiniba (ингибитора тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста) является CYP3A4, способствующий развитию резистентных форм немелкоклеточного рака легкого [108].

Ферментами, включенными в детоксикацию широкого круга эндогенных и экзогенных альдегидов являются альдегиддегидрогеназы (ALDH - aldehyde dehydrogenase) – группа НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат)-зависимых ферментов, принадлежащих к одиннадцати семействам и присутствующим в цитозоле, ядрах, митохондриях и эндоплазматической сети [39, 2]. Повышенная экспрессия ALDH является характерным признаком стволовых клеток (как нормальных, так и опухолевых), а также свидетельствует о развитии устойчивости к химиотерапии.

Альдегиды - это электрофильные, высокореактивные и относительно долгоживущие соединения. Реактивные альдегиды легко образуют аддукты с ДНК, РНК и белками. Это приводит к нарушению клеточного гомеостаза, инактивации ферментов, повреждению ДНК и гибели клеток. Суперсемейство ALDH содержит НАДФ-зависимые ферменты, которые окисляют широкий спектр эндогенных и экзогенных альдегидов до соответствующих им карбоновых кислот. Многие ALDH обладают широкой субстратной специфичностью и могут метаболизировать большой спектр различных по химическому и структурному составу альдегидов. Ряд изоферментов ALDH перекрывается в отношении специфичности субстрата, тканевого распределения и субклеточной локализации, но различаются по своей эффективности в метаболизме конкретных альдегидов [85].

Еще одна жизненно важная функция ALDH заключается в метаболизме ретиноевой кислоты, которая играет важную роль в регуляции экспрессии генов и в морфогенезе во время роста эмбриона, клеточной дифференцировки и гомеостаза позвоночных [69].

Кроме того, ALDH3A1 может действовать как детоксицирующий фермент и защищать клетки от повышенного содержания активных форм кислорода путем прямого улавливания индуцированных радиацией свободных радикалов или производства антиоксидантного восстановленного НАДФН. Это предполагает ключевую роль ALDH3A1 в устойчивости к лучевой и химиотерапии [85].

Хорошо установлена роль ALDH1A1 и ALDH3A1 в детоксикации циклофосамида и изофосфамида [106], ALDH2 – в детоксикации митоксантрона [106]. ALDH1A1 является медиатором резистентности глиобластом к темозоломиду [81]. ALDH2 включена в детоксикацию продуцирующихся при перекисном окислении липидов реактивных альдегидов, малонового диальдегида и акролеина, поэтому мутации кодирующего ALDH2 гена, которые снижали его активность, были ассоциированы с большей токсичностью цисплатина у мышей [48]. Повышенная экспрессия ALDH1A2 и ALDH1A3 была ассоциирована с резистентностью мезотелиомы к цисплатину [17], а ALDH1A1 – с резистентностью стволовых клеток опухоли легкого к ингибиторам тирозинкиназы эпидермального фактора роста [35]. ALDH1 являлась независимым прогностическим фактором плохого прогноза для пациентов с колоректальным раком, получающих радиохимиотерапию с 5-фторурацилом [20]. В клетках рака яичников фермент ALDH1A1 индуцировал активацию фактора-2, связанного с эритроидным ядерным фактором, или Nrf2 (NF-E2-related factor 2 - Nrf2), через регулирующий его белок р62. Активация Nrf2 способствовала экспрессии стволовых маркеров, включая высокие уровни Р-гликопротеина, BCRP, а также резистентности к доксорубину [47].

Основными ферментами реакций II фазы являются глутатион-S-трансферазы, уридин-5-дифосфат-глукуронозилтрансферазы, сульфотрансферазы, N-ацетилтрансферазы, дигидропиримидиндегидрогеназы и другие [45].

Глутатион-S-трансферазы - это суперсемейство полиморфных ферментов, участвующих в детоксикации многих традиционных химиопрепаратов, а также в пролиферации клеток и апоптозе. Глутатионтрансферазы катализируют присоединение глутатиона к большому ряду неполярных экзогенных (химических канцерогенов, противоопухолевых препаратов) и эндогенных субстратов, превращая их в более водорастворимые и облегчая их элиминацию. Глутатион-связанные конъюгаты выбрасываются из клетки с помощью транспортеров семейства MRP (multidrug resistance protein) и выводятся с желчью или мочой. Показано взаимодействие ряда глутатионтрансфераз с MRP, приводящее к усилению активности транспортеров. Функцией глутатионтрансфераз также является инактивация и восстановление эндогенно продуцируемых свободных радикалов и побочных продуктов окислительного стресса, например, продукта перекисного окисления липидов 4-гидроксинонена. Среди субстратов глутатионтрансфераз – хлорамбуцил, циклофосамид, мелфалан, бусульфан, цисплатин, этопозид, паклитаксел, тиотепа, доксорубин. Для некоторых

глутатионтрансфераз установлена роль в регуляции апоптоза и пролиферации посредством взаимодействия с членами сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы - JNK (с-Jun N-terminal kinase), ASK-киназой, регулирующей сигналы апоптоза, Akt (протеинкиназой B) и некоторыми рецепторами. Повышенная экспрессия глутатионтрансфераз характерна для многих типов опухолей (рака толстой кишки, молочной железы, почки, поджелудочной железы и других локализаций) [74].

Во многих типах опухолевых клеток развитие лекарственной резистентности ассоциировано с повышенной экспрессией глутатион-S-трансферазы  $\pi 1$  [45]. Установлено, что глутатион-S-трансфераза- $\pi 1$  прямо влияет на чувствительность клеток рака яичника к препаратам платины. Нокдаун этого фермента снижал инвазивность и миграцию опухолевых клеток [80].

Уридин-5-дифосфат-глукуронозилтрансферазы играют роль в детоксикации применяющегося при колоректальном раке иринотекана [45], дигидропиримидин-дегидрогеназы – широко применяющегося противоопухолевого средства 5-фторурацила [21].

В ряде случаев клеточные ферменты активируют противоопухолевый препарат. Так, известный препарат циклофосамид может быть назван пролекарством, а чтобы приобрести свойства алкилирующего противоопухолевого агента, должен быть активирован цитохромами P450, которые превращают его в 4-гидроксициклофосамид [45]. Также печеночными цитохромами P450 активируются прокарбазин, тегафур и тиотепа. Соединение AQ4N (1,4-бис-([2-(диметиламино-N-оксид) этил] требует активации ферментами CYP2S1 и CYP2W1 в опухолевой ткани, превращаясь в ингибитор топоизомеразы II AQ4 [1,4-бис-5,8-дигидроксиантрацен-9,10-дион] [70]. Противоопухолевый препарат цитарабин, применяющийся при острой миелоидной лейкемии, должен быть фосфорилирован, чтобы превратиться в арабинозил цитозин трифосфат, оказывающий противоопухолевое действие. Снижение активности или мутации ферментов, включенных в реакции фосфорилирования, являются причиной развития резистентности опухолевых клеток к цитарабину [61].

**Подавление апоптоза.** Характерным признаком резистентности опухолевых клеток к химиотерапии является их устойчивость к апоптотическим сигналам и снижение апоптотической гибели при действии лекарственных препаратов.

Индукция апоптоза может происходить посредством внешнего и внутреннего сигнальных путей. Во внешний путь включены FAS-рецепторы (также известные как рецепторы смерти или CD95) и лиганды к ним, линкерные белки, каспазы-3, -6, -7 и -8. Их активация ведет к протеолизу актина и белков ядерной мембраны и, в конечном итоге, к апоптозу. В реализацию внутреннего (митохондриального) пути вовлечены проапоптотические белки Вах, Вак, каспазы-2, -3, -9 и другие. Снижение экспрессии проапоптотических белков и усиление экспрессии антиапоптотических белков (например, Bcl2, Akt) ассоциируется с повышенной устойчивостью к химиотерапии [61].

Лекарственную резистентность обуславливают и мутации гена p53, который в норме является антионкогеном и индуцирует апоптоз при клеточном стрессе и повреждении ДНК, а также выполняет множество других функций.

Так, мутации p53 при раке толстой кишки ассоциированы с резистентностью к оксалиплатину, вызывающему p53/p21-Вах-индуцированный апоптоз, и приобретением клетками фенотипа стволовых [89]. Сверхэкспрессия мутантных p53-R175H, p53-R273H и p53-D281G придавала лекарственную устойчивость клеткам карциномы легких человека H1299 и A549 [14].

В работе He с соавторами [33] мутантный p53 являлся клинически значимым признаком устойчивости к химиотерапии при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, раке пищевода и ротоглотки.

При изучении лекарственной устойчивости при раке яичника многими исследователями выявлено, что серозный рак яичника с высокой степенью злокачественности развивается в эпителии дистальных отделов маточных труб из секреторных клеток с мутировавшим геном TP53, кодирующим белок p53 [18]. Инактивирующие мутации TP53 связаны с устойчивостью к ингибитору PARP олапарибу в карциномах яичника с мутантным BRCA. Это может иметь клиническое значение, поскольку мутации TP53 легко обнаруживаются и могут служить суррогатными маркерами развития устойчивости к ингибиторам PARP [16].

При развитии лекарственной резистентности наблюдается усиление экспрессии антиапоптотических белков, а подавление их экспрессии повышает чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии. Устойчивости клеток SKOV3-DDP рака яичника к цисплатину способствовал X-связанный ингибитор белка апоптоза (XIAP - X-linked inhibitor of apoptosis protein). Микро-РНК

miR-874-3p ослабляла лекарственную резистентность путем снижения экспрессии XIAP и подавления сигнального пути NF-κB/сурвивин [94]. Фенольный препарат олеуропеин способствовал индукции апоптоза, ингибированию пролиферации клеток и снижению устойчивости к цисплатину в клетках рака яичников, повышая экспрессию проапоптотических белков P21, P53 и TNFRSF10B и снижая экспрессию антиапоптотических Bcl-2 и Mcl1 [31].

**Изменение мишеней химиотерапевтических препаратов.** Эффект химиотерапии может зависеть от мутаций генов, кодирующих белки-мишени, или от изменения активности этих генов. Одним из примеров является развитие лекарственной устойчивости при хронической миелоидной лейкемии. Данное заболевание характеризуется наличием филадельфийской хромосомы, появляющейся благодаря реципрокной транслокации между 3'-концом гена ABL1 на 9-ой хромосоме и 5'-концом гена BCR на 22-ой хромосоме. Эти фрагменты образуют ген слияния и единую рамку считывания. ABL1 в норме содержит тирозинкиназный домен, поэтому белок мутантного гена также является тирозинкиназой. Белок BCR-ABL1 конститутивно активен, он ускоряет деление клеток и вызывает злокачественную трансформацию. Для таргетной терапии при хронической миелоидной лейкемии применяются ингибиторы тирозинкиназ, такие, как иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и другие. Иматиниб связывается с BCR-ABL1 и предотвращает его связывание с АТФ, прекращая аутофосфорилирование и фосфорилирование целевых белков, что ведет к торможению пролиферации и клеточному апоптозу. Приблизительно 50% случаев резистентности к иматинибу и другим ингибиторам тирозинкиназ возникает из-за мутаций или сверхэкспрессии/амплификации киназы BCR-ABL1, что приводит к потере связывания противоопухолевых препаратов данной группы и повторной активации каскада фосфорилирования [44, 76].

При немелкоклеточном раке легкого определенные мутации в генах EGFR (epidermal growth factor receptor), KRAS (kirsten rat sarcoma), B1M (член Bcl-2-семейства (Bcl-2 - B-cell lymphoma-2)), MET (mesenchymal to epithelial transition factor) определяют резистентность к терапии ингибиторами тирозинкиназ. Эта устойчивость может быть первичной или развиваться в ходе прогрессии заболевания [109].

Для действия противоопухолевых препаратов из группы ингибиторов PARP необходимо присутствие функционального PARP1. На клеточных линиях рака яичников показана положительная корреляция между экспрессией PARP1 и эффективностью ряда ингибиторов PARP [60].

**Репарация ДНК.** Цитотоксическая активность многих противораковых химиопрепаратов обусловлена повреждениями ДНК. Нарушение структуры генетического материала вызывает активацию реакций, способствующих восстановлению повреждений и выживанию клетки. В зависимости от типа и локализации повреждений ДНК существует несколько путей репарации, таких, как прямая репарация, эксцизионная репарация, SOS-репарация, репарация, связанная с рекомбинацией (путем гомологичной рекомбинации или путем негомологичного соединения концов). Эти механизмы характеризуются различной степенью специфичности и точности и могут дополнять друг друга [50].

К наиболее активным ДНК-повреждающим агентам принадлежат соединения платины, например, цисплатин. Цисплатин индуцирует внутрипочечные поперечные сшивки ДНК, составляющие около 90% случаев, а также межнитевые сшивки, составляющие 5-8% случаев. Искажение двойной спирали ДНК блокирует репликацию и транскрипцию ДНК. Кроме того, сшивки могут привести к одноцепочечным и двухцепочечным разрывам и хромосомным перестройкам. Усиление реакций на повреждение ДНК и повышение толерантности к таким повреждениям характерно для многих типов рака, проявляющих химиорезистентность, включая, например, рак легких или рак яичника, при лечении которых назначаются препараты платины. После их применения в клетках активируются многие процессы, направленные на удаление или восстановление повреждений ДНК. С резистентностью к цисплатину ассоциирована повышенная экспрессия генов, кодирующих ферменты репарации. Так, в клетках резистентного к цисплатину немелкоклеточного рака легкого выявлено усиление экспрессии системы генов эксцизионной репарации ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1), мисмэтч-репарации (которая является подтипом эксцизионной репарации) и SOS-репарации [65]. Повышенные уровни экспрессии белков BRCA1 и ERCC1, участвующих в процессах репарации, были определены как значимые факторы риска химиорезистентности эпителиального рака яичников, а снижение экспрессии этих факторов и PARP было связано с улучшением общей выживаемости [107].

Полагают, что в развитии резистентности к алкилирующим препаратам, например, циклофосфану может быть задействована Об-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза (MGMT - Об-

methylguanine-DNA methyltransferase), удаляющая алкильные группы в Об-позиции гуанина и тем самым снижающая повреждения ДНК. Показано, что у больных с базально-подобным раком молочной железы, негативным по MGMT, наблюдается более значительное увеличение безрецидивного периода и общей выживаемости после терапии циклофосфаном по сравнению с больными, имеющими MGMT-позитивную опухоль [37].

Активность MGMT коррелировала с неэффективностью лечения цисплатином и циклофосфаном пациентов с раком яичников [12] и лечением препаратами платины пациентов с перитонеальным карциноматозом рака яичников [4]. Снижение активности MGMT с помощью препарата PaTrin-2 повышало противоопухолевое действие темозоломида в отношении клеток A2780 рака яичников человека [8]. Редкая стохастическая экспрессия MGMT является предсуществующим ключевым фактором, определяющим развитие устойчивости к темозоломиду в клеточных линиях меланомы [13].

В то же время показано, что в некоторых случаях интенсивные репарационные процессы с участием MGMT и других ферментов репарации могут способствовать усилению клеточной гибели при химиотерапии. Так, повышение интенсивности мисмэтч-репарации ассоциировано с повышением чувствительности глиомы к химиотерапии. Мисмэтч-репарация (система репарации ошибочно спаренных нуклеотидов) - это молекулярный механизм, распознающий ошибочные вставки, делеции и неправильное включение азотистых оснований в процессе репликации ДНК, рекомбинаций и повреждений. Алкилирующие агенты, такие, как темозоломид, приводят к метилированию нуклеозидов, образованию Об-метилгуанина (Об-meG) и его ошибочному спариванию с тиминном. Хотя мисмэтч-репарация распознает эти пары и удаляет остатки тимина, однако не удаляет Об-meG. Таким образом, Об-meG сохраняется в геномной ДНК, неоднократно ошибочно спаривается с тиминном, что приводит к повторяющимся циклам мисмэтч-репарации. Повторяющийся цикл «бесполезного ремонта» обычно приводит к коллапсу вилок репликации, разрыву двухцепочечной ДНК и гибели клеток через апоптоз или аутофагию. Поэтому опухоли с дефицитом мисмэтч-репарации могут быть относительно устойчивы к цитотоксическим эффектам темозоломида [53].

Вместе с тем, показано, что резистентность к темозоломиду может наблюдаться и без активации MGMT или при недостаточности мисмэтч-репарации. Это указывает на наличие альтернативных путей противодействия опухолей генотоксическим агентам. Одним из недавно выявленных механизмов, способствующих лекарственной устойчивости глиом, является репарация двухцепочечных разрывов. Индуцированные темозоломидом повреждения ДНК приводят к остановке репликационных вилок и, в конечном итоге, могут обуславливать двухцепочечные разрывы - наиболее тяжелые и летальные типы повреждений ДНК. Репарация таких разрывов требует сложных механизмов восстановления из-за большого объема структурных нарушений и отсутствия шаблона для создания новой нити ДНК. В этом случае в репарации участвуют два основных механизма - гомологичная рекомбинация и негомологичное соединение концов. Активация гомологичной рекомбинационной репарации в рецидивирующих глиомах ассоциируется с резистентностью к темозоломиду. Циклин-зависимая киназа (CDK - cyclin-dependent kinase) CDK1/2 облегчает процесс гомологичной рекомбинации, фосфорилируя белок BRCA2 (breast cancer 2) и экзонуклеазу 1 (EXO1) или взаимодействуя с ферментами репарации двухцепочечных разрывов MRE11 и нибрином (NBS1). Ингибиторы CDK1/2 подавляют эффективность гомологичной репарации при рецидивирующих опухолях глиомы и сенсбилизируют их к темозоломиду [53].

Гомологичная рекомбинация может обуславливать химиорезистентность рака яичников. Установлено, что почти половина случаев карциномы яичника с высокой степенью злокачественности демонстрирует недостаточность репаративного пути гомологичной рекомбинации из-за мутаций зародышевой линии, соматических мутаций или эпигенетической инактивации генов BRCA1/BRCA2. Молчание BRCA1 и BRCA2 или их мутации, приводящие к нарушению функции белка, способствуют генетической нестабильности, накоплению мутаций и возникновению опухолей молочной железы и яичников. Опухоли с нарушением гомологичной рекомбинации имеют высокую чувствительность к химиотерапии препаратами платины и ингибиторами поли (АДФ-рибоза) полимеразы 1 (PARP1 - poly (ADP-ribose) polymerase 1), так как ингибирование эксцизионной репарации, осуществляемой с участием PARP, усиливает повреждения генома и индуцирует клеточную гибель при действии генотоксических химиопрепаратов. Восстановление репаративного пути гомологичной рекомбинации в опухолях служит одним из основных механизмов устойчивости к ингибиторам PARP. Это может осуществляться через вторичные мутации генов BRCA1/2 или BRCA-независимые пути [10]. Примером последних может служить механизм с участием ALDH1A1,

усиливающей активность репарации двунитевых разрывов путем опосредованного микрогомологии соединения концов (ММЕJ - microhomology-mediated end joining, также называемого путем альтернативного негомологичного соединения концов), в клетках рака яичников с генотипом BRCA2 +/- [56].

**Амплификация генов.** Амплификация – это увеличение количества копий определенного региона хромосомного плеча. Амплифицированный регион называется ампликон. Полагают, что около 10% случаев лекарственной резистентности опухолей обусловлено амплификацией генов [61]. В данном случае имеет значение амплификация генов, кодирующих белки, участвующие в реализации различных механизмов лекарственной резистентности.

Амплификация гена дигидрофолатредуктазы (DHFR - dihydrofolate reductase) является одним из механизмов устойчивости к антиметаболиту, антагонисту фолиевой кислоты метотрексату. Основной мишенью метотрексата является фермент дигидрофолатредуктаза, который катализирует восстановление фолиевой кислоты из 7,8-дигидрофолата до 5,6,7,8-тетрагидрофолата. Метотрексат необратимо связывается с дигидрофолатредуктазой, что препятствует восстановлению гидрофолата и ведет к ингибированию синтеза пуриновых нуклеотидов [7], подавлению пролиферации и индукции клеточной гибели. Амплификация гена DHFR, в ряде случаев в комплексе с мутациями других генов, обнаружена в резистентных к метотрексату линиях опухолевых клеток и опухолях пациентов с острой лимфобластной лейкемией [28, 63] и раком толстой кишки [68, 46].

В линиях Т-клеточной лимфомы, резистентных к еще одному ингибитору DHFR - пралатрексату, выявлено повышение экспрессии DHFR из-за амплификации гена и снижение экспрессии транспортера фолатов RFC1 (RFC1 - reduced folate carrier 1) [82].

В линиях остеосаркомы U-2OS и Saos-2, резистентных к доксорубину и метотрексату, выявлены повышение экспрессии и амплификация, приводящая к сверхэкспрессии, генов MDR1, DHFR, MLL, MYC. Согласно этим результатам, лекарственная устойчивость является мультигенным процессом, включающим изменения числа копий гена и экспрессии [32].

В обзоре *Matsui* и соавторов представлен анализ данных об амплификации гена андрогенного рецептора AR (androgen receptor) в хромосоме Xq11-13 при резистентном к кастрации раке простаты и гена BRAF в хромосоме 7q34 при нескольких видах рака. AR – рецептор стероидного гормона, регулирующий выживание и рост клеток и способствующий пролиферации. Связывание андрогенов вызывает конформационное изменение андрогенного рецептора, которое приводит к транслокации комплекса рецептор-лиганд в ядро и последующей транскрипции гена. Так как все виды рака простаты, за редким исключением мелкоклеточных карцином, экспрессируют андрогенный рецептор, стандартным лечением является андрогенная абляция, блокирующая выработку мужских гормонов. При этом нередко наблюдается развитие резистентности к такой терапии, примерно в 80% случаев сопровождающееся амплификацией гена AR. В результате наблюдается повышение чувствительности к андрогенам. До лечения амплификации не наблюдается, что свидетельствует о селекции клеток, способных пролиферировать при низких уровнях андрогенов, в процессе терапии [64].

Установлена ведущая роль амплификации рецептора-2 эпителиального фактора роста человека (HER2 - epithelial growth factor receptor-2) в приобретённой устойчивости к терапии против этого рецептора у пациентов с колоректальным раком [87, 93].

При формировании устойчивости к терапии ингибиторами протоонкогена KRAS - ГТФазы, являющейся компонентом многих путей передачи сигнала - адагразином и соторазином у пациентов с аденокарциномой легких выявлена амплификация аллеля KRASG12C наряду с активирующими мутациями в генах NRAS, BRAF, MAP2K1 и RET, а также рядом других генетических изменений [5].

С амплификацией протоонкогена MET ассоциировалась устойчивость немелкоклеточного рака легкого человека к селективным ингибиторам тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста - gefitinibu [42], afatinibu [15, 104] и ряду различных ингибиторов, включающих gefitinib, erlotinib, osimertinib [104].

В исследовании *Wu* и соавторов у 15 из 31 пациентки с раком яичников выявлялась амплификация гена нибрина (NBN - Nibrin), продукт которого участвует в репарации двойных разрывов нитей ДНК. Сверхэкспрессия NBN в клетках рака молочной железы и яичников способствовала BRCA1-зависимой устойчивости к ингибитору PARP олапарибу [97]. С амплификацией гена ACTL6A, регулирующего репарацию повреждений ДНК, ассоциировалась резистентность к цисплатину при многих типах рака, в том числе в 37,37% случаев - при плоскоклеточной карциноме легких, в 17,58% - при раке пищевода и в 19,52% - при раке яичников [98]. Амплификация мутантного BRCA2 способствовала устойчивости к ингибиторам

PARP [73].

**Эпигенетические изменения.** Эпигенетические изменения – это изменения генома, не затрагивающие последовательность нуклеотидов ДНК. Эти изменения связаны с изменением экспрессии генов и могут сохраняться в ряду митотических делений.

Изменение экспрессии генов может быть вызвано метилированием или деметилированием ДНК. Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину. Метилирование промотерного участка, как правило, приводит к подавлению экспрессии соответствующего гена. У человека за метилирование генома отвечают ДНК-метилтрансферазы (DNMT - DNA-methyltransferase) 1, 3a и 3b. Хотя лекарственная резистентность опухолей может быть связана как со снижением, так и с повышением активности ДНК-метилтрансфераз, в большинстве случаев активность этих ферментов усиливается. В злокачественных клетках посредством гиперметилирования промотерных последовательностей часто ингибируется транскрипция генов - супрессоров опухолей, что может сопровождаться общим гипометилированием генома. Повышенная экспрессия или активность ДНК-метилтрансфераз наблюдается при острой и хронической миелоидной лейкемии, глиоме, раке молочной железы, желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, простаты, легких, печени [59]. В устойчивых к пралатрексату клетках линий СЕМ и MOLT4 Т-лимфобластного лейкоза механизмы резистентности были связаны со снижением клеточного поглощения химиопрепарата и/или сверхэкспрессией DNMT3B. Ингибитор DNMT3B децитабин усиливал чувствительность клеток обеих линий к пралатрексату [71]. В клеточных линиях рака яичника обработка ингибиторами DNMT усиливала экспрессию антиген-процессинговых и презентационных молекул B2M, CALR, CD58, PSMB8 и PSMB9, демонстрируя возможный механизм сенсбилизации опухолей яичников к иммунотерапии [84]. Ингибитор DNMT гуадецитабин увеличивал чувствительность клеток рака яичника и молочной железы к ингибитору PARP талазопарибу независимо от BRCA-статуса [75]. Ингибиторы DNMT одобрены для лечения острого миелоидного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза и миелодиспластических синдромов, а также широко используются в иммунотерапевтических клинических испытаниях многих типов рака [24].

Помимо метилтрансфераз, в эпигенетических изменениях ДНК участвуют гистондеацетилазы (HDAC - histone deacetylases). Эти ферменты изменяют структуру ядерных белков – гистонов, участвующих в упаковке нитей ДНК и в эпигенетической регуляции репликации, транскрипции и репарации. Ацетилирование гистонов – важная эпигенетическая модификация, модулирующая структуру хроматина и регулирующая экспрессию генов. Гистоновые ацетилтрансферазы добавляют ацетильные группы к остаткам лизина на гистонах, что приводит к «открытию» хроматина и активации транскрипции. Гистондеацетилтрансферазы, напротив, удаляют ацетильные группы лизина, способствуя более компактной структуре хроматина и подавлению транскрипции [83]. Учитывая то, что субстратами HDAC, помимо гистонов, являются и другие белки (включая сигнальные молекулы, медиаторы воспаления, структурные белки, ферменты репарации), гистондеацетилазы можно более широко рассматривать как лизиндеацетилазы [100]. У человека идентифицировано 18 ферментов HDAC. Активность HDAC ассоциирована с возникновением и развитием опухолей, в связи с чем разработан ряд ингибиторов этих ферментов [100]. Ингибиторы HDAC вызывают гибель опухолевых клеток из-за остановки клеточного цикла, дифференцировки и апоптоза, повышая эффективность других методов лечения. Три специфических ингибитора HDAC - воринонстат, ромидепсин и вальпроевая кислота были протестированы в клинических испытаниях глиобластомы, многие изучаются в доклинических исследованиях [9, 103].

В клетках немелкоклеточного рака легкого, в которых отсутствует p53 дикого типа, убиквитин-специфическая пептидаза 10 (USP10) деубиквитинирует и стабилизирует онкогенную гистондеацетилазу 6 (HDAC6), что способствует устойчивости к цисплатину. В когорте пациентов с немелкоклеточным раком легкого обнаружена положительная корреляция экспрессии USP10 с экспрессией HDAC6 и плохой общей выживаемостью больных, получавших химиотерапию на основе платины [34]. Ингибитор HDAC энтинонстат усиливал чувствительность клеток рака яичников к цисплатину [6], а панобинонстат - к ингибитору PARP олапарибу [95].

К механизмам эпигенетической регуляции относят также модификацию белков поли(АДФ-рибозой). Поли-АДФ-рибозилирование - это посттрансляционная модификация белка, которая контролирует ключевые клеточные механизмы, такие как ответ на повреждение ДНК, поскольку цепи поли(АДФ-рибозы) разрыхляют хроматин и облегчают рекрутирование белков репарации. Ковалентное присоединение поли(АДФ-рибозы) к целевым белкам катализируется упоминавшейся

выше Поли(АДФ-рибоза)-полимеразой (PARP), удаление - гидролазами, такими как поли(АДФ-рибоза) гликогидролаза (PARG - poly(ADP-ribose) glycohydrolase). Это обуславливает применение для терапии рака ингибиторов PARP. В то же время успешная терапия пациентов с раком яичника и молочной железы ингибиторами PARP, по крайней мере частично, зависит от активности PARG. Истощение PARG служит одним из механизмов устойчивости к ингибиторам PARP [10].

**Повышение активности теломеразы** Теломераза — фермент, добавляющий особые повторяющиеся последовательности нуклеотидов ДНК к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер, располагающихся на концах хромосом. Как известно, при каждом делении клетки теломерные участки укорачиваются. Активность теломеразы способствует увеличению или сохранению на постоянном уровне длины теломерных участков, компенсируя концевую недорепликацию. Теломераза состоит из теломеразной обратной транскриптазы (hTERT - telomerase reverse transcriptase), теломеразной РНК (hTR или TERC) и дискерина. Обычные соматические клетки организма лишены теломеразной активности, в опухолевых клетках теломераза активируется и способствует поддержанию теломер и неограниченной клеточной пролиферации. Однако функции фермента этим не ограничиваются. Показано, что теломераза участвует в развитии лекарственной резистентности опухолевых клеток. Подавление экспрессии hTERT повышало чувствительность стволовых клеток хронической миелоидной лейкемии к ингибитору тирозинкиназы иматинибу [29], клеток рака поджелудочной железы - к антиметаболиту из группы антагонистов пиримидинов гемцитабину [88], рака молочной железы - к доксорубину [22, 78], индуцируя апоптоз [88] и аутофагию [78]. Препарат эрибулин, нацеленный на теломеразу, эффективно ингибировал рост устойчивых к платине клеточных линий рака яичников с фенотипом стволовых клеток и высокой экспрессией hTERT [101]. *Losi* и соавторы выявили гипометилирование промотора TERT примерно в одной трети образцов серозной карциномы яичника, самого летального гистотипа опухолей этой локализации. Был выявлен противоопухолевый эффект полностью транс-ретиноевой кислоты (ATRA - All-trans retinoic acid). ATRA индуцирует репрессоры TERT, которые связываются с промотором, подавляя транскрипцию TERT. Полагают, что лечение ATRA может стать новой мощной персонализированной терапией у пациентов с серозной карциномой яичников, характеризующейся гипометилированным промотором TERT [57].

**Регуляция экспрессии генов некодирующими РНК.** В развитии опухолевой резистентности играют роль некодирующие РНК. На сегодняшний день лучше всего изучена роль микроРНК и длинных некодирующих РНК.

МикроРНК, или миРНК – это малые одноцепочечные некодирующие РНК (длиной 18 – 25 нуклеотидов, чаще всего 22 нуклеотида), которые составляют примерно 3% генома человека и участвуют в регуляции экспрессии генов. МиРНК могут подавлять экспрессию как опухолевых супрессоров, так и онкогенов, хотя, как показывают исследования, в основном ингибируют опухолевые супрессоры и участвуют в опухолеобразовании и прогрессировании рака [66, 25].

МиРНК регулируют большинство генов, кодирующих белки, в том числе гены, участвующие в формировании лекарственной устойчивости опухолей. Подавление экспрессии генов осуществляется посредством расщепления цепи мРНК, дестабилизации мРНК за счет укорочения ее поли (А) хвоста и снижения эффективности трансляции мРНК. В обзоре *Mansoori* с соавторами представлены сведения об участвующих в формировании устойчивости к различным химиопрепаратам миРНК и их целевых генах в различных типах опухолей [61].

*Kryczka* с соавторами подробно проанализировали миРНК, которые ассоциированы с резистентностью или чувствительностью к цисплатину немелкоклеточной карциномы легкого [50].

Интересно, что устойчивость к цисплатину может быть передана резистентными клетками чувствительным через экзосомы, содержащие повышенный уровень микроРНК-4443 (miR-4443). Сверхэкспрессия miR-4443 ингибировала ферроптоз, индуцированный лечением цисплатином *in vitro*, и усиливала рост опухоли *in vivo*. Геном-мишенью для miR-4443 являлся METTL3 [86].

Комбинация хирургической резекции и терапии препаратами на основе платины является распространенным вариантом лечения пациентов с раком яичника. Однако примерно в 70% случаев наблюдается рецидив опухоли и резистентность к цисплатину, связанная с повышенной детоксикацией, нарушением транспортировки препарата, подавлением апоптоза и повышенной способностью к репарации ДНК. Эти процессы, в свою очередь, регулируются различными миРНК, способствующими повышению (miR-216b, miR-770-5p, miR-9, miR-770-5p и другие) или, напротив, снижению (miR-98-5p, miR-106a, miR-1294, miR-7, miR-224-5p, miR-205-5p, miR-31 и другие) чувствительности к препаратам платины [67, 51, 99].

Еще одним субклассом некодирующих РНК являются днРНК, или lncRNA (long non-coding RNA), размером более 200 нуклеотидных пар. Основываясь на положении в геноме днРНК, их можно разделить на пять основных категорий: смысловые, антисмысловые, псевдогенные, межгенные, интронные и двунаправленные промоторы. ДнРНК могут рекрутировать ДНК-метилтрансферазы, приводя к метилированию или деметилированию, и изменяют рыхлость и плотность хроматина для достижения его ремоделирования, тем самым регулируя экспрессию генов. Различные днРНК могут способствовать развитию опухоли или подавлять его [99]. Показано участие днРНК в регуляции пролиферации, инвазии, метастазирования и эпителиально-мезенхимальной транзиции [30, 58, 43].

ДнРНК могут взаимодействовать с миРНК, выступая в качестве своеобразных «губок», которые связывают миРНК и ингибируют их функции. Так, miR-129, как ген-супрессор опухоли ингибирует пролиферацию и инвазию рака легких и рака груди. ДнРНК SNHG12 сверхэкспрессируется в раке яичников, и уровень ее экспрессии показывает положительную связь с размером опухоли. Как молекулярная губка для miR-129, SNHG12 может напрямую связываться с miR-129 и ингибировать функцию miR-129, что приводит к канцерогенезу. ДнРНК XIST также может действовать как губка, связывая miR-214-3p и подавляя ее экспрессию, что ведет к торможению роста рака яичника и повышению чувствительности опухолевых клеток к цисплатину. ДнРНК LINC01133, напротив, подавляется в карциноме яичника и действует как негативный регулятор для miR-205, повышая регуляцию киназы 2 с богатыми лейцином повторами (LRRK2), и ингибируя рост рака. Кроме того, днРНК могут оказывать синергичное действие с миРНК. Так, днРНК HOTAIR способствует пролиферации и миграции клеток рака яичника через регуляторную сеть miR-373, а днРНК NEAT1 - посредством регулирования оси miR-382-3p/ROCK 1 [99].

**Заключение.** Лекарственная резистентность опухолей является следствием комплекса процессов, обусловленных различными механизмами, включающими снижение поглощения препаратов клеткой и интенсификацию их выведения, усиление метаболизации и инактивации химиопрепаратов, изменение молекулярной мишени противоопухолевых препаратов в результате мутаций, усиление репарации ДНК в опухолевых клетках, повышение устойчивости злокачественных клеток к апоптозу, усиление активности теломеразы, амплификация генов, кодирующих белки, влияющие на лекарственную устойчивость. Также играет роль альтерация экспрессии генов в результате изменения степени метилирования ДНК, ацетилирования или поли(АДФ)-рибозилирования белков. Лекарственная резистентность опухолей является основной причиной неэффективности химиотерапии. Это обуславливает актуальность изучения механизмов устойчивости злокачественных клеток к различным препаратам и разработки способов ее преодоления.

### Литература

- [1]. Abe T., Unno M., Onogawa T. et al. LST-2, a human liver-specific organic anion transporter, determines methotrexate sensitivity in gastrointestinal cancers // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 20, N7. P.1689-99.
- [2]. Ahmed Laskar A., Younus H. Aldehyde toxicity and metabolism: the role of aldehyde dehydrogenases in detoxification, drug resistance and carcinogenesis // *Drug Metab Rev*. 2019. Vol. 51, N 1. P. 42-64.
- [3]. Al-Abdulla R., Lozano E., Macias R.I.R. et al. Epigenetic events involved in organic cation transporter 1-dependent impaired response of hepatocellular carcinoma to sorafenib // *Br. J. Pharmacol*. 2019. Vol.176. P.787–800.
- [4]. Arienti C., Tesei A., Verdecchia G.M. et al. Peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: chemosensitivity test and tissue markers as predictors of response to chemotherapy // *J Transl Med*. 2011. Vol. 9. P 94.
- [5]. Awad M.M., Liu S., Rybkin I.I. et al. Acquired Resistance to KRASG12C Inhibition in Cancer // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 384, N 25. P. 2382-2393.
- [6]. Bandolik J.J., Hamacher A., Schrenk C. et al. Class I-Histone Deacetylase (HDAC) Inhibition is Superior to pan-HDAC Inhibition in Modulating Cisplatin Potency in High Grade Serous Ovarian Cancer Cell Lines // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 12. P. 3052.
- [7]. Banerjee D., Ercikan-Abali E., Waltham M. et al. Molecular mechanisms of resistance to antifolates, a review // *Acta Biochim Pol*. 1995. Vol.42, N 4. P. 457-64.
- [8]. Barvaux V.A., Lorigan P., Ranson M. et al. Sensitization of a human ovarian cancer cell line to temozolomide by simultaneous attenuation of the Bcl-2 antiapoptotic protein and DNA repair by O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase // *Mol Cancer Ther*. 2004. Vol.3, N 10. P. 1215-20.
- [9]. Bezacny P. Histone deacetylase inhibitors in glioblastoma: pre-clinical and clinical experience // *Med Oncol*. 2014. Vol. 31. P. 985.
- [10]. Biegala Ł., Gajek A., Marczak A., Rogalska A. PARP inhibitor resistance in ovarian cancer: Underlying mechanisms and therapeutic approaches targeting the ATR/CHK1 pathway // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021. Vol. 1876, N 2. P. 188633.

- [11].Chen S.H., Huang W.T., Kao W.C. et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase modulates cisplatin-induced DNA double-strand breaks by targeting the homologous recombination pathway in nasopharyngeal carcinoma // *J Biomed Sci*. 2021. Vol. 28, N 1. P. 2.
- [12].Chen S.S., Citron M., Spiegel G., Yarosh D. O6-methylguanine-DNA methyltransferase in ovarian malignancy and its correlation with postoperative response to chemotherapy // *Gynecol Oncol*. 1994. Vol. 52, N 2. P. 172-4.
- [13].Chen T.C., Chan N., Minea R.O. et al. Rare Stochastic Expression of O6-Methylguanine- DNA Methyltransferase (MGMT) in MGMT-Negative Melanoma Cells Determines Immediate Emergence of Drug-Resistant Populations upon Treatment with Temozolomide In Vitro and In Vivo // *Cancers (Basel)*. 2018. Vol. 10, N 10. P. 362.
- [14].Chiang Y.T., Chien Y.C., Lin Y.H. et al. The Function of the Mutant p53-R175H in Cancer // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, N 16. P. 4088.
- [15].Chung C.T., Yeh K.C., Lee C.H. et al. Molecular profiling of afatinib-resistant non-small cell lung cancer cells in vivo derived from mice // *Pharmacol Res*. 2020. Vol. 161. P. 105183.
- [16].Collot T., Niogret J., Carnet M. et al. PARP inhibitor resistance and TP53 mutations in patients treated with olaparib for BRCA-mutated cancer: Four case reports // *Mol Med Rep*. 2021. Vol. 23, N 1. P. 75.
- [17].Cortes-Dericks L., Froment L., Boesch R. et al. Cisplatin-resistant cells in malignant pleural mesothelioma cell lines show ALDH(high)CD44(+) phenotype and sphere-forming capacity // *BMC Cancer*. 2014. Vol. 14. P. 304.
- [18].Cunnea P., Fotopoulou C., Ploski J. et al. Changes in Stem Cell Regulation and Epithelial Organisation during Carcinogenesis and Disease Progression in Gynaecological Malignancies // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, N 13. P. 3349.
- [19].DeLoia J.A., Zamboni W.C., Jones J.M. et al. Expression and activity of taxane-metabolizing enzymes in ovarian tumors // *Gynecol Oncol*. 2008. Vol. 108, N 2. P. 355-60.
- [20].Deng Y., Zhou J., Fang L. et al. ALDH1 is an independent prognostic factor for patients with stages II-III rectal cancer after receiving radiochemotherapy // *Br J Cancer*. 2014. Vol. 110, N 2. P. 430-4.
- [21].Dobritzsch D., Schneider G., Schnackerz K.D., Lindqvist Y. Crystal structure of dihydropyrimidine dehydrogenase, a major determinant of the pharmacokinetics of the anti-cancer drug 5-fluorouracil // *EMBO J*. 2001. Vol. 20, N 4. P. 650-60.
- [22].Dong X., Liu A., Zer C. et al. siRNA inhibition of telomerase enhances the anti-cancer effect of doxorubicin in breast cancer cells // *BMC Cancer*. 2009. Vol. 9. P. 133.
- [23].Downie D., McFadyen M.C., Rooney P.H. et al. Profiling cytochrome P450 expression in ovarian cancer: identification of prognostic markers // *Clin Cancer Res*. 2005. Vol. 11, N 20. P. 7369-75.
- [24].Erdmann A., Halby L., Fahy J., Arimondo P.B. Targeting DNA methylation with small molecules: what's next? // *J Med Chem*. 2015. Vol. 58, N 6. P. 2569-2583.
- [25].Fu Z., Wang L., Li S. et al. MicroRNA as an Important Target for Anticancer Drug Development // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 736323.
- [26].Gameiro M., Silva R., Rocha-Pereira C. et al. Cellular Models and In Vitro Assays for the Screening of modulators of P-gp, MRP1 and BCRP // *Molecules*. 2017. Vol. 22, N 4. P. 600.
- [27].Geier A., Macias R.I., Bettinger D., et al. The lack of the organic cation transporter oct1 at the plasma membrane of tumor cells precludes a positive response to sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. P. 15846-15857.
- [28].Göker E., Waltham M., Kheradpour A. et al. Amplification of the dihydrofolate reductase gene is a mechanism of acquired resistance to methotrexate in patients with acute lymphoblastic leukemia and is correlated with p53 gene mutations // *Blood*. 1995. Vol. 86, N 2. P. 677-84.
- [29].Grandjennette C., Schneckeburger M., Gaigneaux A. et al. Human telomerase reverse transcriptase depletion potentiates the growth-inhibitory activity of imatinib in chronic myeloid leukemia stem cells // *Cancer Lett*. 2020. Vol. 469. P. 468-480.
- [30].Grelet S., Link L.A., Howley B. et al. A regulated PNUTS mRNA to lncRNA splice switch mediates EMT and tumour progression // *Nat Cell Biol*. 2017. Vol. 19, N 9. P. 1105-1115.
- [31].Hashemi Sheikhshabani S., Amini-Farsani Z., Rahmati S., Jazaeri A., Mohammadi-Samani M., Asgharzade S. Oleuropein reduces cisplatin resistance in ovarian cancer by targeting apoptotic pathway regulators // *Life Sci*. 2021. Vol. 278. P. 119525.
- [32].Hattinger C.M., Stoico G., Michelacci F. et al. Mechanisms of gene amplification and evidence of coamplification in drug-resistant human osteosarcoma cell lines // *Genes Chromosomes Cancer*. 2009. Vol. 48, N 4. P. 289-309.
- [33].He C., Li L., Guan X. et al. Mutant p53 Gain of Function and Chemoresistance: The Role of Mutant p53 in Response to Clinical Chemotherapy // *Chemotherapy*. 2017. Vol. 62, N 1. P. 43-53.
- [34].Hu C., Zhang M., Moses N. et al. The USP10-HDAC6 axis confers cisplatin resistance in non-small cell lung cancer lacking wild-type p53 // *Cell Death Dis*. 2020. Vol. 11, N 5. P. 328.
- [35].Huang C.P., Tsai M.F., Chang T.H. et al. ALDH-positive lung cancer stem cells confer resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors // *Cancer Lett*. 2013. Vol. 328, N 1. P. 144-51.
- [36].Huang Y., Anderle P., Bussey K.J. et al. Membrane transporters and channels: role of the transportome in cancer chemosensitivity and chemoresistance // *Cancer Res*. 2004. Vol. 64, N 12. P. 4294-301.
- [37].Isono S., Fujishima M., Azumi T. et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase as a prognostic and predictive marker for basal-like breast cancer treated with cyclophosphamide-based chemotherapy // *Oncol Lett*. 2014. Vol. 7,

- N 6. P. 1778-1784.
- [38]. *Janpipatkul K., Suksen K., Borwornpinyo S. et al.* Downregulation of LAT1 expression suppresses cholangiocarcinoma cell invasion and migration // *Cell Signal*. 2014. Vol. 26, N 8. P. 1668-79.
- [39]. *Januchowski R., Wojtowicz K., Zabel M.* The role of aldehyde dehydrogenase (ALDH) in cancer drug resistance // *Biomed Pharmacother*. 2013. Vol. 67, N 7. P. 669-80.
- [40]. *Januchowski R., Zawierucha P., Andrzejewska M. et al.* Microarray-based detection and expression analysis of ABC and SLC transporters in drug-resistant ovarian cancer cell lines // *Biomed Pharmacother*. 2013. Vol. 67, N 3. P. 240-5.
- [41]. *Januchowski R., Zawierucha P., Ruciński M. et al.* Drug transporter expression profiling in chemoresistant variants of the A2780 ovarian cancer cell line // *Biomed Pharmacother*. 2014. Vol. 68, N 4. P. 447-53.
- [42]. *Jin Q., Zheng J., Chen M. et al.* HIF-1 Inhibitor YC-1 Reverses the Acquired Resistance of EGFR-Mutant HCC827 Cell Line with MET Amplification to Gefitinib // *Oxid Med Cell Longev*. 2021. Vol. 2021. P. 6633867.
- [43]. *Jin Y., Zhang M., Duan R. et al.* Long noncoding RNA FGF14-AS2 inhibits breast cancer metastasis by regulating the miR-370-3p/FGF14 axis // *Cell Death Discov*. 2020. Vol. 6, N 1. P. 103.
- [44]. *Kaehler M., Cascorbi I.* Pharmacogenomics of Impaired Tyrosine Kinase Inhibitor Response: Lessons Learned From Chronic Myelogenous Leukemia // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 696960.
- [45]. *Kaur G., Gupta S.K., Singh P. et al.* Drug-metabolizing enzymes: role in drug resistance in cancer // *Clin Transl Oncol*. 2020. Vol. 22, N 10. P. 1667-1680.
- [46]. *Kim A., Shin J.Y., Seo J.S.* Genomic and transcriptomic analyses reveal a tandem amplification unit of 11 genes and mutations in mismatch repair genes in methotrexate-resistant HT-29 cells // *Exp Mol Med*. 2021. Vol. 9. P. 1344-1355.
- [47]. *Kim D., Choi B.H., Ryoo I.G., Kwak M.K.* High NRF2 level mediates cancer stem cell-like properties of aldehyde dehydrogenase (ALDH)-high ovarian cancer cells: inhibitory role of all-trans retinoic acid in ALDH/NRF2 signaling // *Cell Death Dis*. 2018. Vol. 9, N 9. P. 896.
- [48]. *Kim J., Chen C.H., Yang J., Mochly-Rosen D.* Aldehyde dehydrogenase 2\*2 knock-in mice show increased reactive oxygen species production in response to cisplatin treatment // *J Biomed Sci*. 2017. Vol. 24, N 1. P. 33.
- [49]. *Kobayashi K., Ohnishi A., Promsuk J., Shimizu S. et al.* Enhanced tumor growth elicited by L-type amino acid transporter 1 in human malignant glioma cells // *Neurosurgery*. 2008. Vol. 62, N 2. P. 493-503.
- [50]. *Kryczka J., Kryczka J., Czarnecka-Chrebelska K.H., Brzezińska-Lasota E.* Molecular Mechanisms of Chemoresistance Induced by Cisplatin in NSCLC Cancer Therapy // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 16. P. 8885.
- [51]. *Lan H., Yuan J., Zeng D. et al.* The Emerging Role of Non-coding RNAs in Drug Resistance of Ovarian Cancer // *Front Genet*. 2021. Vol. 12. P. 693259.
- [52]. *Lancaster C.S., Sprowl J.A., Walker A.L. et al.* Modulation of OATP1B-type transporter function alters cellular uptake and disposition of platinum chemotherapeutics // *Mol Cancer Ther*. 2013. Vol. 12, N 8. P. 1537-44.
- [53]. *Lang F., Liu Y., Chou F.J., Yang C.* Genotoxic therapy and resistance mechanism in gliomas // *Pharmacol Ther*. 2021. Vol. 228. P. 107922.
- [54]. *Lawlor D., Martin P., Busschots S. et al.* PARP Inhibitors as P-glycoprotein Substrates // *J Pharm Sci*. 2014. Vol. 103, N 6. P. 1913-20.
- [55]. *Li J., Xie J., Wu D. et al.* A pan-cancer analysis revealed the role of the SLC16 family in cancer // *Channels (Austin)*. 2021. Vol. 15, N 1. P. 528-540.
- [56]. *Liu L., Cai S., Han C., Banerjee A.* ALDH1A1 Contributes to PARP Inhibitor Resistance via Enhancing DNA Repair in BRCA2-/- Ovarian Cancer Cells // *Mol Cancer Ther*. 2020. Vol. 19, N 1. P. 199-210.
- [57]. *Losi L., Lauriola A., Tazzioli E. et al.* Involvement of epigenetic modification of TERT promoter in response to all-trans retinoic acid in ovarian cancer cell lines // *J Ovarian Res*. 2019. Vol. 12, N 1. P. 62.
- [58]. *Lu W., Zhang H., Niu Y. et al.* Long non-coding RNA linc00673 regulated non-small cell lung cancer proliferation, migration, invasion and epithelial mesenchymal transition by sponging miR-150-5p // *Mol Cancer*. 2017. Vol. 16, N 1. P. 118.
- [59]. *Majchrzak-Celińska A., Warych A., Szoszkiewicz M.* Novel Approaches to Epigenetic Therapies: From Drug Combinations to Epigenetic Editing // *Genes (Basel)*. 2021. Vol. 12, N 2. P. 208.
- [60]. *Makvandi M., Xu K., Lieberman B.P. et al.* A Radiotracer Strategy to Quantify PARP-1 Expression In Vivo Provides a Biomarker That Can Enable Patient Selection for PARP Inhibitor Therapy // *Cancer Res*. 2016. Vol. 76, N 15. P. 4516-24.
- [61]. *Mansoori B., Mohammadi A., Davudian S. et al.* The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review // *Adv Pharm Bull*. 2017. Vol. 7, N 3. P. 339-348.
- [62]. *Marin J.J.G., Macias R.I.R., Cives-Losada C. et al.* Plasma Membrane Transporters as Biomarkers and Molecular Targets in Cholangiocarcinoma // *Cells*. 2020. Vol. 9, N 2. P. 498.
- [63]. *Matheson E.C., Hogarth L.A., Case M.C. et al.* DHFR and MSH3 co-amplification in childhood acute lymphoblastic leukaemia, in vitro and in vivo // *Carcinogenesis*. 2007. Vol. 28, N 6. P. 1341-6.
- [64]. *Matsui A., Ihara T., Suda H. et al.* Gene amplification: mechanisms and involvement in cancer // *Biomol Concepts*. 2013. Vol. 4, N 6. P. 567-82.
- [65]. *Min H.Y., Lee H.Y.* Mechanisms of resistance to chemotherapy in non-small cell lung cancer // *Arch Pharm Res*. 2021. Vol. 44, N 2. P. 146-164.

- [66].Mishra S., Yadav T., Rani V. Exploring miRNA based approaches in cancer diagnostics and therapeutics // Crit Rev Oncol Hematol. 2016. Vol. 98. P. 12-23.
- [67].Moghbeli M. MicroRNAs as the critical regulators of Cisplatin resistance in ovarian cancer cells // J Ovarian Res. 2021. Vol. 14, N 1. P. 127.
- [68].Morales C., García M.J., Ribas M. et al. Dihydrofolate reductase amplification and sensitization to methotrexate of methotrexate-resistant colon cancer cells // Mol Cancer Ther. 2009. Vol. 8, N 2. P. 424-32.
- [69].Muralikrishnan V., Hurley T.D., Nephew K.P. Targeting Aldehyde Dehydrogenases to Eliminate Cancer Stem Cells in Gynecologic Malignancies // Cancers (Basel). 2020. Vol. 12, N 4. P. 961.
- [70].Nishida C.R., Lee M., de Montellano P.R. Efficient hypoxic activation of the anticancer agent AQ4N by CYP2S1 and CYP2W1 // Mol Pharmacol. 2010. Vol. 78, N 3. P. 497-502.
- [71].Oiwa K., Hosono N., Nishi R. et al. Characterization of newly established Pralatrexate-resistant cell lines and the mechanisms of resistance // BMC Cancer. 2021. Vol. 21, N 1. P. 879.
- [72].Okabe M., Szakács G., Reimers M.A. et al. Profiling SLCO and SLC22 genes in the NCI-60 cancer cell lines to identify drug uptake transporters // Mol Cancer Ther. 2008. Vol. 7, N 9. P. 3081-91.
- [73].Park P.H., Yamamoto T.M., Li H. et al. Amplification of the Mutation-Carrying BRCA2 Allele Promotes RAD51 Loading and PARP Inhibitor Resistance in the Absence of Reversion Mutations // Mol Cancer Ther. 2020. Vol. 19, N 2. P. 602-613.
- [74].Pljesa-Ercegovac M., Savic-Radojevic A., Matic M. et al. Glutathione Transferases: Potential Targets to Overcome Chemoresistance in Solid Tumors // Int J Mol Sci. 2018. Vol. 19, N 12. P. 3785.
- [75].Pulliam N., Fang F., Ozes A.R., et al. An Effective Epigenetic-PARP Inhibitor Combination Therapy for Breast and Ovarian Cancers Independent of BRCA Mutations // Clin Cancer Res. 2018. Vol. 24, N 13. P. 3163-3175.
- [76].Rabian F., Lengline E., Rea D. Towards a Personalized Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia // Curr Hematol Malig Rep. 2019. Vol. 14, N 6. P. 492-500.
- [77].Robey R.W., Pluchino K.M., Hall M.D. et al. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer // Nat Rev Cancer. 2018. Vol. 18, N 7. P. 452-464.
- [78].Romaniuk-Drapala A., Totoń E., Konieczna N. et al. hTERT Downregulation Attenuates Resistance to DOX, Impairs FAK-Mediated Adhesion, and Leads to Autophagy Induction in Breast Cancer Cells // Cells. 2021. Vol. 10, N 4. P. 867.
- [79].Sato K., Miyamoto M., Takano M. et al. Significant relationship between the LAT1 expression pattern and chemoresistance in ovarian clear cell carcinoma // Virchows Arch. 2019. Vol. 474, N 6. P. 701-710.
- [80].Sawers L., Ferguson M.J., Ihrig B.R. et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) directly influences platinum drug chemosensitivity in ovarian tumour cell lines // Br J Cancer. 2014. Vol. 111, N 6. P. 1150-8.
- [81].Schäfer A., Teufel J., Ringel F. et al. Aldehyde dehydrogenase 1A1- a new mediator of resistance to temozolomide in glioblastoma // Neuro Oncol. 2012. Vol. 14, N 12. P. 1452-64.
- [82].Scotto L., Kinahan C., Casadei B. et al. Generation of pralatrexate resistant T-cell lymphoma lines reveals two patterns of acquired drug resistance that is overcome with epigenetic modifiers // Genes Chromosomes Cancer. 2020. Vol. 59, N 11. P. 639-651.
- [83].Seto E., Yoshida M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014. Vol. 6. P. a018713.
- [84].Siebenkäs C, Chiappinelli K.B., Guzzetta A.A. et al. Inhibiting DNA methylation activates cancer testis antigens and expression of the antigen processing and presentation machinery in colon and ovarian cancer cells // PLoS One. 2017. Vol. 12, N 6. P. e0179501.
- [85].Singh S., Brocker C., Koppaka V. et al. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress // Free Radic Biol Med. 2013. Vol. 56. P. 89-101.
- [86].Song Z., Jia G., Ma P., Cang S. Exosomal miR-4443 promotes cisplatin resistance in non-small cell lung carcinoma by regulating FSP1 m6A modification-mediated ferroptosis // Life Sci. 2021. Vol. 276. P. 119399.
- [87].Takegawa N., Yonesaka K., Sakai K. et al. HER2 genomic amplification in circulating tumor DNA from patients with cetuximab-resistant colorectal cancer // Oncotarget. 2016. Vol. 7, N 3. P. 3453-60.
- [88].Tan J., Zhou X., Zhu H. hTERT-siRNA could potentiate the cytotoxic effect of gemcitabine to pancreatic cancer cells Bxpc-3 // Exp Clin Transplant. 2012. Vol. 10, N 4. P. 386-93.
- [89].Theile D., Wizgall P. Acquired ABC-transporter overexpression in cancer cells: transcriptional induction or Darwinian selection? // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2021. Vol. 394, N 8. P. 1621-1632.
- [90].Therachiyil L., Haroon J., Sahir F. et al. Dysregulated Phosphorylation of p53, Autophagy and Stemness Attributes the Mutant p53 Harboring Colon Cancer Cells Impaired Sensitivity to Oxaliplatin // Front Oncol. 2020. Vol. 10. P. 1744.
- [91].Toffoli G., Corona G., Toluoso B. et al. Resistance to methotrexate in SKOV-3 cell lines after chronic exposure to carbamazepine is associated with a decreased expression of folate receptor // Int J Cancer. 2000. Vol. 85, N 5. P. 683-90.
- [92].Toyoda M., Kaira K., Ohshima Y. et al. Prognostic significance of amino-acid transporter expression (LAT1, ASCT2, and xCT) in surgically resected tongue cancer // Br J Cancer. 2014. Vol. 110, N 10. P. 2506-13.
- [93].Wang G., He Y., Sun Y. et al. Prevalence, prognosis and predictive status of HER2 amplification in anti-EGFR-resistant metastatic colorectal cancer // Clin Transl Oncol. 2020. Vol. 22, N 6. P. 813-822.

- [94]. Wang Y., Yan C., Qi J. et al. miR-874-3p mitigates cisplatin resistance through modulating NF- $\kappa$ B/inhibitor of apoptosis protein signaling pathway in epithelial ovarian cancer cells // *Mol Cell Biochem*. 2021. Vol. 477, N 1. P. 307-317.
- [95]. Wilson A.J., Sarfo-Kantanka K., Barrack T. et al. Panobinostat sensitizes cyclin E high, homologous recombination-proficient ovarian cancer to olaparib // *Gynecol Oncol*. 2016. Vol. 143, N 1. P. 143–151.
- [96]. Worm J., Kirkin A.F., Dzhandzhugazyan K.N., Guldberg P. Methylation-dependent silencing of the reduced folate carrier gene in inherently methotrexate-resistant human breast cancer cells // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276. P. 39990–40000.
- [97]. Wu Z., Li S., Tang X. et al. Copy Number Amplification of DNA Damage Repair Pathways Potentiates Therapeutic Resistance in Cancer // *Theranostics*. 2020. Vol. 10, N 9. P. 3939-3951.
- [98]. Xiao Y., Lin F.T., Lin W.C. ACTL6A promotes repair of cisplatin-induced DNA damage, a new mechanism of platinum resistance in cancer // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021. Vol. 118, N 3. P. e2015808118.
- [99]. Xie W., Sun H., Li X. et al. Ovarian cancer: epigenetics, drug resistance, and progression // *Cancer Cell Int*. 2021. Vol. 21, 1. P. 434.
- [100]. Xu W.S., Parmigiani R.B., Marks P.A. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action // *Oncogene*. 2007. Vol. 26. P. 5541–52.
- [101]. Yamaguchi S., Maida Y., Yasukawa M. et al. Eribulin mesylate targets human telomerase reverse transcriptase in ovarian cancer cells // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 11. P. e112438.
- [102]. Yang R., Li W.W., Hoang B.H. et al. Quantitative correlation between promoter methylation and messenger RNA levels of the reduced folate carrier // *BMC Cancer*. 2008. Vol. 8. P. 124.
- [103]. Yelton C.J., Ray S.K. Histone deacetylase enzymes and selective histone deacetylase inhibitors for antitumor effects and enhancement of antitumor immunity in glioblastoma // *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018. Vol. 5. P. 46.
- [104]. Yin W., Liu W., Guo M. et al. Acquired MET amplification in non-small cell lung cancer is highly associated with the exposure of EGFR inhibitors and may not affect patients' outcome // *Exp Mol Pathol*. 2021. Vol. 118. P. 104572.
- [105]. Yonezawa A., Masuda S., Yokoo S. et al. Cisplatin and oxaliplatin, but not carboplatin and nedaplatin, are substrates for human organic cation transporters (SLC22A1-3 and multidrug and toxin extrusion family) // *J Pharmacol Exp Ther*. 2006. Vol. 319, N 2. P. 879-86.
- [106]. Zhang H., Fu L. The role of ALDH2 in tumorigenesis and tumor progression: Targeting ALDH2 as a potential cancer treatment // *Acta Pharm Sin B*. 2021. Vol. 11, N 6. P. 1400-1411.
- [107]. Zhang Z., Dou X., Yang H. et al. Association of expression of p53, livin, ERCC1, BRCA1 and PARP1 in epithelial ovarian cancer tissue with drug resistance and prognosis // *Pathol Res Pract*. 2020. Vol. 216, N 2. P. 152794.
- [108]. Zhao C., Han S.Y., Li P.P. Pharmacokinetics of Gefitinib: Roles of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters // *Curr Drug Deliv*. 2017. Vol. 14, N 2. P. 282-288.
- [109]. Zhu J., Yang Q., Xu W. Iterative Upgrading of Small Molecular Tyrosine Kinase Inhibitors for EGFR Mutation in NSCLC: Necessity and Perspective // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, N 9. P. 1500.

T.I.TERPINSKAYA

## MECHANISMS OF DRUG RESISTANCE IN CANCER: A BRIEF REVIEW OF THE CURRENT DATA

*Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

### Summary

Drug resistance of tumors is the result of a complex of processes caused by various mechanisms, including a decrease in the uptake of drugs by the cell and intensification of their excretion, increased metabolism and inactivation of chemotherapy drugs, changes in the molecular target of anticancer drugs as a result of mutations, increased DNA repair in tumor cells, and an increase in the resistance of malignant cells to apoptosis, increased telomerase activity, amplification of genes encoding proteins that affect drug resistance. Alteration of gene expression as a result of changes in the degree of DNA methylation and acetylation or poly(ADP)-ribosylation of proteins also plays a role. Drug resistance of tumors is the main reason for the failure of chemotherapy. This determines the relevance of studying the mechanisms of resistance to various drugs and developing ways to overcome it.

*Key words:* tumor, drug resistance, chemotherapy