

33. Sheridan R.L. Inhaled nitric oxide in burn patients with respiratory failure / R.L. Sheridan, W.E. Hurford, R.M. Kacmarek // J Trauma.-1997.-Vol.42.-P.641–646.
34. Sheridan R.L. Death in the burn unit: sterile multiple organ failure / R.L. Sheridan, C.M. Ryan, L.M. Yin // Burns.-1998.-Vol.24.-P.307–311.
35. Tarasenko M. Surfactant therapy – the real chance to survive for patients with severe inhalation injury / M.Tarasenko, I. Shpakov, D. Kallistov // Eur Respir J.- 2004.- Vol.24.-P.4127.
36. Xiaoling Li. Acute alcohol intoxication increases interleukin-18-mediated neutrophil infiltration and lung inflammation following burn injury in rats / Xiaoling Li, E.J. Kovacs, M.G. Schwacha // Am J Physiol.- 2007.- Vol.292,№5.-P.1193-1201.
37. Youn Y.K. The role of mediators in the response to thermal injury / Y.K. Youn, C. LaLonde, R. Demling // World J Surg.-1992.-Vol.16.-P.30–36.

Реферати

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Сухомлин Т.А., Нетюхайло Л.Г.

Статья посвящена актуальной проблеме комбустологии – изучению влияния ожоговой болезни на дыхательную систему. Проведен анализ современной литературы отечественных и зарубежных авторов и представлены основные механизмы повреждения легких при ожоговой болезни.

Ключевые слова: легкие, ожоговая болезнь, сурфактант, гипоксия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, протеолиз.

Статья надійшла 21.02.2011 р.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF LUNG'S DAMAGE BY THE BURN DISEASE

Sukhomlyn T.A., Net'ukhaylo L.G.

The article is devoted to a actual problem combustyology – study of influence of the burn disease on the respiratory system. The analysis of modern literature of the native and foreign authors is made and the main pathogenetic mechanisms of lung's damage by the burn disease are represented.

Key words: lungs, burn disease, surfactant, hypoxia, lipid peroxideoxydation, antioxidant system, proteolysis.

УДК 616-006:576.385.5: 615.277.3

У.В. Морзя, Г.Ю. Висоцький,
Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ МНОЖИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ РАКОВИХ КЛІТИН ДО ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ

Проведений огляд сучасних літературних даних із питань виникнення множинної стійкості ракових клітин до лікарських препаратів (multidrug resistance (MDR)). Тому на даний час активно проводиться пошук молекулярних маркерів чутливості ракових клітин до протипухлинної терапії, що дасть можливість вибрати оптимальне лікування для конкретного хворого відповідно до генетичних характеристик пухлини.

Ключові слова: множинна резистентність, ракові клітини, хіміотерапія, апоптоз.

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми кафедри біохімії та фармакології «Фармакологічна регуляція процесів природної детоксикації при дії на організм екологічно несприятливих факторів зовнішнього середовища», номер державної реєстрації - 0110U004615.

Хіміотерапія пухлин постійно стикається з проблемою швидкого виникнення резистентності ракових клітин до дії протипухлинних препаратів. Окрім того, деякі клітини володіють так званою «природною» стійкістю до дії ліків, яка може бути пов'язана з типом диференціювання ракових клітин або з їхньою локалізацією в організмі (напр., пухлини мозку) [23]. Пухлинним клітинам притаманна нестабільність геному. Такі геномні зміни, як часткова або повна делеція хромосом, їхня транслокація та перебудова, ампліфікація генів, мутації, забезпечують ефективний відбір резистентних пухлинних клітин під час і після застосування хіміотерапії [17, 25, 34]. Якщо ці резистентні клітини матимуть селективну перевагу, вони будуть розмножуватися. Така перевага може виникати як унаслідок стійкості до препарату, так і інших клітинних ознак, наприклад прискорення проліферації або порушення чутливості клітини до факторів росту [2]. Суттєвий інтерес являють також так звані «адаптаційні зміни», коли більшість клітин популяції виявляє стійкість до дії протипухлинних препаратів за рахунок тимчасової активації захисних механізмів, які підвищують життєздатність пухлинного клону [9].

Множинна резистентність до дії протипухлинних препаратів (multidrug resistance (MDR)) – це несприйнятливості популяції клітин пухлини не лише до одного, але до цілого ряду хіміотерапевтичних препаратів різної хімічної будови і з різним механізмом дії на клітину. Загалом, можна виділити наступні механізми стійкості клітин до протипухлинних препаратів: 1) зниження накопичення препаратів всередині клітини; 2) інактивація

препаратів або відсутність їхньої активації; 3) зміни в ядерних мішенях, підвищена репарація пошкоджень; 4) зміни генів і білків, що контролюють апоптоз і виживання пухлинних клітин; 5) зміни внутрішньоклітинних сигнальних шляхів факторів росту [12, 25, 28, 29, 30]. Першим етапом на шляху реалізації цитотоксичного ефекту протипухлинних препаратів є їхня взаємодія з плазматичною мембраною ракової клітини. Зміна будови мембрани, а також прямого і зворотного транспорту через неї є одними зі складових резистентності пухлин. Показано, що у стійких до дії цитостатиків пухлинних клітинах відбуваються зміни в складі ліпідного й білкового компонентів плазматичної мембрани (підвищення рівня холестеролу, сфінгомеліну, фосфоліпази D та ін.) [6]. Виведення речовин із клітини пов'язане з функціонуванням транспортних білків, до яких належать Р-глікопротеїн (Pgp), транспортери родини MRP, а також деякі інші білки (LRP, VMAT, ARX) [17, 27]. Pgp – трансмембранний білок з молекулярною масою ~170 кДа, що складається з двох гомологічних частин, кожна з яких включає шість гідрофобних трансмембранних доменів [25, 32]. Pgp належить до суперродини ABC-транспортерів (ATP-Binding Cassette transporters, АТФ-залежні транспортери), має два сайти зв'язування з АТФ. Вважають, що молекула цитостатику зв'язується з відповідним сайтом Pgp всередині ліпідного бішару плазматичної мембрани і завдяки енергії, отриманій у результаті гідролізу АТФ, виводиться назовні [5, 9]. Очевидно, що сайти зв'язування різних препаратів на молекулі білка Pgp відрізняються. Активність Pgp визначає резистентність пухлинних клітин до багатьох протипухлинних препаратів (антрациклінових антибіотиків, алкалоїдів рослинного походження, зокрема до вінка-алкалоїдів, таксанів та ін.), а також до багатьох інших речовин – флуоресцентних барвників, бромистого етидію, пуроміцину та ін. Відмічено кореляцію між кількістю білка Pgp та інтенсифікацією процесу MDR незалежно від типу пухлини [9, 34, 44]. Підвищений рівень експресії Pgp найчастіше відмічається в клітинах пухлин, які розвиваються з тканин і органів, що контактують із ксенобіотиками (шлунок, нирки, легені), і в яких у нормі відмічається підвищена експресія Pgp. Очевидно, це і може бути однією з причин формування первинної лікарської резистентності та низької ефективності хіміотерапії хворих із пухлинним процесом даної локалізації [6]. Вважається, що фізіологічною функцією Pgp є захист організму від токсичних сполук, а також регуляція рівня стероїдних гормонів у надниркових залозах [9].

Сполуки, що пригнічують функцію Pgp, активно досліджуються як засоби хіміотерапії раку. Це, зокрема, блокатори кальцієвих каналів (верапаміл), гіпотензивні засоби (резерпін), антибіотики (цефалоспорини, граміцидин, пуроміцин), імуносупресори (в першу чергу циклоспорин і його похідні) й багато інших гідрофобних речовин [8, 44]. Цю правду, застосування антагоністів Pgp для посилення цитотоксичного впливу протиракових препаратів на MDR-клітини є обмеженим і не привело до бажаних результатів у клініці, оскільки цей білок також експресується і в нормальних тканинах, зокрема, кишечнику, нирках, печінці, надниркових залозах і хороїдному сплетінні мозку. Тому проблема підвищення ефективності дії протипухлинних препаратів у відношенні до резистентних до хіміотерапії пухлинних клітин є актуальною і на даний час. Ще одним білком, що належить до родини ABC-транспортерів є MRP (multidrug resistance associated protein). Цей білок з молекулярною масою ~190 кДа забезпечує резистентність пухлинних клітин приблизно до тих самих протиракових препаратів, що й Pgp, і також здійснює виведення з клітини токсичних речовин завдяки енергії гідролізу АТФ. Функція транспортера MRP відрізняється від активності Pgp: виявлено, що для функціонування MRP необхідний глутатіон клітини. Цей білок є одним із транспортерів кон'югатів глутатіону. Вважають, що у нормальних клітинах білки MRP також транспортують кон'югати глутатіону, які відіграють роль як у нормальній життєдіяльності клітини, так і при запальних процесах [19]. Незважаючи на те, що клінічна значимість MRP ще не зовсім з'ясована, проводяться інтенсивні пошуки інгібіторів активності цього білка. Так відомо, що ефективні інгібітори для MRP і Pgp різні, хоча інгібітори активності Pgp у деякій мірі можуть пригнічувати й функціональну активність MRP [9].

Білок стійкості раку легені LRP (lung-resistance-related-protein) є членом родини рибо- і нуклеобілкових, які локалізуються в цитоплазматичних везикулах та ядерних мембранах і його функція пов'язана з перерозподілом ксенобіотиків (зокрема доксорубіцину) з ядра в цитоплазматичні везикули. У подальшому препарат може виводитись із клітини шляхом екзоцитозу. Дослідження ролі експресії LRP за рівнем мРНК методом зворотної полімеразної ланцюгової реакції на 14 клітинних лініях раку легені показало значиму кореляцію зі стійкістю до цисплатину [9, 42]. При дослідженні відповіді пухлин яєчників на хіміотерапію сполуками платини було встановлено, що лише LRP, а не MRP і Pgp, був статистично значимим маркером резистентності [1]. Гіперекспресія білка LRP у нормі спостерігається в тканинах товстої кишки, легені, проксимальних ниркових каналців, корі наднирників, однак його фізіологічні функції залишаються нез'ясованими. Білок LRP було виявлено в клітинах різних злоякісних пухлин за відсутності експресії Pgp і MRP, що асоціюється з резистентністю до доксорубіцину, вінкристину, цисплатину й мелфалану [5]. При дослідженні клітин аденокарциноми молочної залози лінії MCF-7/AdrVp, що володіють стійкістю до адриаміцину та блокатора Pgp – верапамілу, вдалося виявити ще один ABC-транспортер – BCRP (breast cancer resistance protein, білок стійкості раку молочної залози). Спектр протипухлинних препаратів, які виводяться за допомогою BCRP включає даунорубіцин, мітоксантрон, метотрексат, флавопїридол та інші [21].

Альтернативним механізмом виникнення стійкості до протипухлинної терапії є система глутатіону. Глутатіон – небілковий тіол, сульфгідрильна група якого взаємодіє з реактивною групою хіміотерапевтичного препарату з утворенням кон'югату. Такі кон'югати менш активні, більш водорозчинні, виводяться з клітини за допомогою білків-транспортерів, у тому числі MRP. Хімічні взаємодії між глутатіоном та алкілюючими сполуками каталізуються групою ферментів глутатіон-S-трансфераз, різні ізоформи яких, очевидно, взаємодіють з різними препаратами, підвищуючи ступінь детоксикації речовин [14, 26, 46]. Експресію цих ферментів розглядали, як

прогностичний маркер при ранніх формах раку молочної залози [11]. Таким чином, активація глутатіон-S-трансфераз може визначати резистентність клітин до ліків.

Якщо все ж препарат потрапив у клітину і не був «знешкодженним» за допомогою перерахованих вище білків, запускаються інші механізми виникнення MDR, зокрема, збільшення в клітині білка-мішені дії хіміопрепарату або підвищена репарація пошкоджень. Наприклад, у клітинних лініях, стійких до метотрексату, виявлено ампліфікацію гену дигідрофолатредуктази, що є мішенню для метотрексату. Однак даний тип резистентності не є множинною резистентністю. Аналогічно, зростання рівня ензимів-мішеней для фторурацилу й пентостатину (тимідилатсинтази і аденозиндезамінази) зумовлює стійкість клітин до цих препаратів [9]. Ряд препаратів, які застосовуються при лікуванні злоякісних новоутворень є інгібіторами топоізомераз (топоізомерази I і частіше – топоізомерази II) [31]. Виявлено мутації гену топоізомерази II, з якими пов'язують стійкість до адриаміцину, рубоміцину, мітоксантрону, етопозиду [37]. Підвищена ефективність репарації пошкоджень ДНК, очевидно, відіграє роль у резистентності до таких препаратів, як нітрозилсечовина чи сполуки платини, механізм дії яких полягає у взаємодії з молекулою ДНК. У культурах клітин, стійких до цисплатину, спостерігалася підвищена експресія білків, що впізнають і репарують пошкодження ДНК (ERCC1, ERCC2 і ERCC3/XPB) [15, 20, 24, 39]. Виникнення резистентності до алкілюючих агентів за механізмом прямої репарації O(6)метилгуанін-ДНК-метилтрансферазою розглядається як суттєвий бар'єр на шляху успішного лікування пацієнтів зі злоякісною гліомою [38]. Ще однією причиною виникнення MDR є порушення механізму загибелі клітин та активація сигнальних каскадів, які забезпечують виживання клітин у відповідь на дію хіміопрепаратів. До цього механізму належить блокування апоптозу при мутаціях в гені-супресорі пухлин p53, гіперекспресії антиапоптичного білка Bcl-2, зменшенні експресії CD95 [3, 34]. Дослідження показали, що цитотоксична дія більшості протипухлинних препаратів реалізується шляхом індукції апоптозу незалежно від конкретного механізму їхньої дії [27]. Ключову роль у цьому процесі відіграє функціональна активність білкових продуктів генів p53 і bcl-2 [10, 13, 22, 36]. Питання про зв'язок MDR зі статусом білка P53 у пухлинних клітинах розглядають із двох протилежних точок зору: 1) експресія p53 дикого типу (Wt P53) підвищує чутливість до хіміотерапії, оскільки прискорює запуск апоптозу в клітині; 2) білок Wt P53 знижує чутливість клітин до дії цитостатиків шляхом зупинки клітинного циклу для репарації ДНК у випадку, коли пошкодження ДНК незначне і може бути репарованим [33, 40]. Мутантний білок P53, на відміну від нормального Wt P53, виявляє властивості продукта онкогена, оскільки не володіє здатністю зупинити поділ клітини з пошкодженою ДНК у G1-фазі клітинного циклу, в результаті чого в клітинах починається реплікація ДНК на пошкодженій матриці. Це призводить до нестабільності геному й підвищує вірогідність злоякісної трансформації клітин [6, 36, 41]. Клітини, в яких відсутній Wt P53, є резистентними до індукції апоптозу під дією стресових чинників. Таким чином, білковий продукт гена супресора пухлин p53 є важливим компонентом сигнального каскаду клітинного циклу, зниження функції якого може призвести до виживання пухлинних клітин, які повинні загинути в процесі терапії.

Відомо, що білки родини Bcl відіграють важливу роль у регуляції апоптозу індукованого різними фізіологічними та хіміотерапевтичними впливами. Деякі з цих білків (Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w) володіють вираженою антиапоптичною активністю, тоді як інші (Bax, Bak, Bad, Bid, Bim), навпаки, діють як промотори апоптозу [18]. Гіперекспресія білків Bcl-2 і Bcl-x_L спостерігається при багатьох неопластичних захворюваннях людини. Причому така гіперекспресія асоційована зі стійкістю пухлинних клітин до дії протипухлинних препаратів. Підвищена експресія Bcl-2 при деяких видах лімфом, лейкозів, а також при нейробластомі, раку простати й яєчника є маркером стійкості пухлинних клітин до хіміотерапії [7, 16]. Однак при раку легені й молочної залози відбувається зворотне – підвищена експресія Bcl-2 є маркером чутливості цих пухлин до хіміотерапії. Це пояснюється тим, що експресія антиапоптичних білків Bcl-2 і Bcl-x_L може відбуватись у клітині паралельно з експресією проапоптичного білка Bax. Оскільки Bax здатний утворювати гетеродимери з Bcl-2, інактивуючи його дію, співвідношення цих білків у клітині більшою мірою визначає її схильність до апоптозу, ніж просто рівень експресії Bcl-2 [6].

Встановлено, що протипухлинні препарати можуть діяти через CD95(Fas/APO-1) рецептор-лігандну систему, індукуючи експресію ліганду. Взаємодія Fas-ліганду з екстрацелюлярним доменом Fas-рецептора може призводити до його тримеризації й активувати процес програмованої клітинної загибелі. Відсутність експресії CD95 рецептора в пухлинних клітинах може призводити до блокування запуску апоптозу, викликаного хіміотерапією. Експресія CD95 рецептора має прогностичне значення при гострому лімфобластному лейкозі в дітей і мієлодиспластичному синдромі (МДС). Так, хворі на МДС, чий клітини кісткового мозку експресували цей антиген, мали кращу виживаемість порівняно з хворими з CD95-негативними клітинами [1]. Встановлено, що метилування ДНК є одним із провідних механізмів, які визначають рівень активності генів-регуляторів апоптозу, здійснюючи регульовальний вплив як на рівні окремих генів, так і геному в цілому. Так, метилування промотору онкосупресора PTEN та його інактивація визначає розвиток стійкості пухлинних клітин до циклогексиміду, анізоміцину, тамоксифену та ряду інших протипухлинних препаратів [4]. Слід зазначити, що стійкість клітини до конкретної речовини найчастіше визначається декількома причинами. Так, наприклад, стійкість до цисплатину може бути пов'язана з активацією системи глутатіону, підвищеним рівнем виведення препарату з клітини, змінами в механізмах регуляції апоптозу, підвищенням ефективності репарації ДНК [35, 43]. Більш того, різні механізми MDR можуть бути пов'язані між собою. Так, пригнічення у клітинах активності нативного білка p53 призводить до активації білка Pgp [45]. Таким чином, виникнення MDR є системним, багатофакторним процесом і чутливість пухлинних клітин до терапії великою мірою залежить від видової та тканинної специфічності, а також від тих генетичних змін, які відбулись у пухлинній клітині в процесі канцерогенезу.

Наведено

Наведений у статті аналіз літературних даних свідчить, що резистентність ракових клітин до дії протипухлинних препаратів може забезпечуватися більше, ніж одним механізмом. Є підстави вважати, що з'ясування цих механізмів у кожному окремому випадку повинно дозволити виробити більш раціональні рекомендації для підвищення ефективності хіміотерапії.

Бібліографія

1. Барышников А.Ю. Проблемы лекарственной резистентности / А.Ю. Барышников, Е.В. Степанова // Материалы третьей ежегодной Российской онкологической конференции, 29 ноября - 1 декабря 1999 г. – Санкт-Петербург, 1999. – С. 9-19.
2. Копнин Б.П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы их возникновения / Б.П. Копнин // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, №4. – С. 229-235.
3. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза / Б.П. Копнин // Биохимия. – 2000. – Т.65, №1. – С. 5-33.
4. Корекція порушень метилювання ДНК як можливий шлях модуляції лікарської резистентності злоякісних клітин / В.Ф. Чехун, Д.О. Микитенко, Н.Ю. Лук'янова, І.П. Погрібний // Укр. біохім. журн. – 2006. – Т. 78, №6. – С. 5-14.
5. Маркеры множественной лекарственной устойчивости при острых миелоидных лейкозах / О.Д. Захаров, Е.Ю. Рыбалкина, М.А. Волкова, А.А. Ставровская // Онкогематология. – 2006. – Т. 1, №1-2. – С. 9-15.
6. Множественная лекарственная устойчивость и возможные пути ее преодоления / В.Н. Кузнецов, Д.А. Касымов, С.Г. Титов, В.К. Яхьяев // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2004. – Т.18, №4. – С. 83-87.
7. Полушкина И.Н. Молекулярно-биологические маркеры, характеризующие апоптоз, пролиферацию и ангиогенез при раке яичников / И.Н. Полушкина, Ж.Н. Дбар, Е.В. Степанова // Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН. – 2002. – №4. – С.10-17.
8. Северин Е.С. Проблемы и перспективы современной противоопухолевой терапии / Е.С. Северин, А.В. Родина // Успехи биологической химии. – 2006. – Т. 46. – С.43-64.
9. Ставровская А.А. Клеточные механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток / А.А. Ставровская // Биохимия. – 2000. – Т. 65, №1. – С. 112-126.
10. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П.М. Чумаков // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47, №1. – С. 3-52.
11. A pilot study of pi-class glutathione S-transferase expression in breast cancer: correlation with estrogen receptor expression and prognosis in node-negative breast cancer / L. Gilbert, L.J. Elwood, M. Merino [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1993. – Vol. 11, №1. – P. 49-58.
12. A review of selected anti-tumour therapeutic agents and reasons for multidrug resistance occurrence / M. Sawicka, M. Kalinowska, J. Skierski, W. Lewandowski // J. Pharm. Pharmacol. – 2004. – Vol. 56, №9. – P. 1067-1081.
13. Amaral J.D. The role of p53 in apoptosis / J.D. Amaral // Discovery Medicine. – 2010. – Vol. 9, №45. – P. 145-152.
14. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification / A. Pastore, G. Federici, E. Bertini, F. Piemonte // Clin. Chim. Acta. – 2003. – Vol. 333, №1. – P. 19-39.
15. Association between excision repair cross-complementation group 1 polymorphism and clinical outcome of platinum-based chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer / S. Kang, W. Ju, J.W. Kim [et al.] // Exp. Mol. Med. – 2006. – Vol. 38, №3. – P. 320-324.
16. Association of Bcl-2 protein expression with gallbladder carcinoma differentiation and progression and its relation to apoptosis / T. Mikami, N. Yanagisawa, H. Baba, M. Koike, I. Orayasu // Cancer. – 1999. – Vol. 85, №2. – P. 318-325.
17. Baguley B.C. Multidrug resistance in cancer / B.C. Baguley // Methods Mol. Biol. – 2010. – Vol. 596. – P. 1-14.
18. Burlacu A. Regulation of apoptosis by Bcl-2 family proteins / A. Burlacu // J. Cell Mol. Med. – 2003. – Vol. 7, №3. – P. 249-257.
19. Conseil G. Polymorphisms of MRP1 (ABCC1) and related ATP-dependent drug transporters / G. Conseil, R.G. Deeley, S.P. Cole // Pharmacogenet. Genomics. – 2005. – Vol. 15, №8. – P. 523-533.
20. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy / K.A. Olausson, A. Dunant, P. Fouret [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355, №10 – P. 983-991.
21. Doyle A.L. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) / A.L. Doyle, D.D. Ross // Oncogene. – 2003. – Vol. 22, №47. – P.7340-7358.
22. Elmore S. Apoptosis: A Review of programmed cell death / S. Elmore // Toxicologic Pathology. – 2007. – Vol. 35, №4. – P. 495-516.
23. Fromm M.F. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers / M.F. Fromm // Trends Pharmacol. Sci. – 2004. – Vol. 25, №8. – P. 423-429.
24. Functional and physical interactions between ERCC1 and MSH2 complexes for resistance to cis-diamminedichloroplatinum(II) in mammalian cells / L. Lan, T. Hayashi, R.M. Rabeya [et al.] // DNA Repair. – 2004. – Vol. 3, №2. – P. 135-143.
25. Gatti L. Overview of Tumor Cell Chemoresistance Mechanisms / L. Gatti, F. Zunino // Methods Mol. Med. – 2010. – Vol. 111, №1. – P. 127-148.

26. Ghezzi P. Glutathionylation pathways in drug response / P. Ghezzi, P. Di Simplicio // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 7, №4. – P. 398-403.
27. Gillet J.P. Chemotherapy-induced resistance by ATP-binding cassette transporter genes / J.P. Gillet, T. Efferth, J. Remacle // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007. – Vol. 1775, №2. – P. 237-262.
28. Gillet J.P. Mechanisms of multidrug resistance in cancer / J.P. Gillet, M.M. Gottesman // *Methods Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 596. – P. 47-76.
29. Gonzalez-Angulo A.M. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer / A.M. Gonzalez-Angulo, F. Morales-Vasquez, G.N. Hortobagyi // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – Vol. 608, №1. – P. 1-22.
30. Higgins C.F. Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters / C.F. Higgins // *Nature.* – 2007. – Vol. 446, № 7137. – P. 749-757.
31. Inhibition of DNA topoisomerases I and II, and growth inhibition of human cancer cell lines by a marine microalgal polysaccharide / K. Umemura, K. Yanase, M. Suzuki [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 66, №3. – P. 481-487.
32. Jones P.M. The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research / P.M. Jones, A.M. George // *Cell Mol. Life Sci.* – 2004. – Vol. 61, №6. – P.682-699.
33. Kim E. Wild-type p53 in cancer cells: when a guardian turns into a blackguard / E. Kim, A. Giese, W. Deppert // *Biochem. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 77, №1. – P. 11-20.
34. Longley D.B. Molecular mechanisms of drug resistance / D.B. Longley, P.G. Johnston // *J. Pathol.* – 2005. – Vol. 205, №2. – P. 275-292.
35. Martin L.P. Platinum resistance: the role of DNA repair pathways / L.P. Martin, T.C. Hamilton, R.J. Schilder // *Clin. Cancer Res.* – 2008 – Vol. 14, №5. – P. 1291-1295.
36. Maximov G.K. The role of p53 tumor-suppressor protein in apoptosis and cancerogenesis / G.K. Maximov, K.G. Maximov // *Biotechnol. & Biotechnol. EQ.* – 2008. – Vol. 22, №2. – P. 664-668.
37. Mechanism of action of eukaryotic DNA topoisomerase I and drugs targeted to the enzyme / Y. Pommier, P. Pourquier, Y. Fan, D. Strumberg // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol. 1400, №1-3. – P. 83-106.
38. O⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase inactivation and chemotherapy / B. Verbeek, T.D. Southgate, D.E. Gilham, G.P. Margison // *Br. Med. Bull.* – 2008. – Vol. 85, №1. – P. 17-33.
39. Oncogenic H-Ras up-regulates expression of ERCC1 to protect cells from platinum-based anticancer agents / C.K. Youn, M.H. Kim, H.J. Cho [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64, №14. – P.4849-4857.
40. Rastogi R.P. Apoptosis: molecular mechanisms and pathogenicity / R.P. Rastogi, Richa, R.P. Sinha // *EXCLI Journal.* – 2009. – Vol. 8. – P. 155-181.
41. Rodriguez-Nieto S. Role of alterations in the apoptotic machinery in sensitivity of cancer cells to treatment / S. Rodriguez-Nieto, B. Zhivotovsky // *Curr. Pharm. Des.* – 2006. – Vol. 12, №34. – P. 4411-4425.
42. Role of the lung resistance-related protein (LRP) in the drug sensitivity of cultured tumor cells / S. Meschini, M. Marra, A. Calcabrini [et al.] // *Toxicol. In Vitro.* – 2002. – Vol. 16, №4. – P. 389-398.
43. Siddik Z.H. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance / Z.H. Siddik // *Oncogene.* – 2003. – Vol. 22, №47. – P. 7265-7279.
44. Thomas H. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting pglycoprotein / H. Thomas, H.M. Coley // *Cancer Control.* – 2003. – Vol. 10, №2. P. 159-165.
45. Thottassery J.V., Zambetti G.P., Arimori K., Schuetz E.G., Schuetz J.D. p53-dependent regulation of MDR1 gene expression causes selective resistance to chemotherapeutic agents // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94, №20. – P. 11037-11042.
46. Townsend D.M. Glutathione S-transferases as regulators of kinase pathways and anticancer drug targets / D.M. Townsend, V.L. Findlay, K.D. Tew // *Methods Enzymol.* – 2005. – Vol. 401. – P. 287-307.

Резюме

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ РАКОВЫХ КЛЕТОК К ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ПРЕПАРАТАМ

Черная И.В., Высоцкий И.Ю.

Проведён обзор современных литературных данных по вопросу возникновения множественной устойчивости опухолевых клеток к лекарственным препаратам (multidrug resistance (MDR)). Поэтому сейчас активно идёт поиск молекулярных маркеров чувствительности раковых клеток к противоопухолевой терапии, что даст возможность выбрать оптимальное лечение для конкретного больного в соответствии с генетическими характеристиками опухоли.

Ключевые слова: множественная резистентность, раковые клетки, химиотерапия, апоптоз.

Статья надійшла 14.02.2011 р.

MOLECULAR MECHANISMS OF MULTIDRUG RESISTANCE OF CANCER CELLS TO ANTICANCER DRUGS

Chorna I.V., Vysotsky I.Yu.

The review of contemporary literature is given devoted to development of multidrug resistance (MDR) of cancer cells to cytotoxic drugs. Therefore nowadays a search of molecular markers of tumor cells sensitivity to anticancer therapy is carried out. It will allow to select the optimal treatment for individual patient according to a genetic characteristics of particular tumor.

Key words: multidrug resistance, cancer cells, chemotherapy, apoptosis.