

**В.Ф. Чехун**  
**Ю.В. Шишова**

*Институт  
экспериментальной  
патологии, онкологии и  
радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого  
НАН Украины*

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕЙ

**Резюме.** В обзоре представлены современные взгляды на механизмы формирования лекарственной устойчивости (ЛУ) опухолевых клеток. Показано, что развитие ЛУ связано с изменением транспорта противоопухолевых препаратов через плазматическую мембрану, что приводит к уменьшению накопления цитостатиков в клетках, а также с повышением активности детоксицирующих систем глутатиона, металлотионеина и репарации ДНК; изменением уровня экспрессии некоторых ферментов и компонентов системы сигнальной трансдукции.

### Ключевые слова:

*злокачественные опухоли, лекарственная устойчивость, химиотерапия, детоксикация, онкогены, апоптоз.*

Современный уровень знаний о механизмах действия противоопухолевых препаратов и их молекулярных мишенях свидетельствует о сложности и многогранности проблемы лекарственной устойчивости (ЛУ) опухолей. Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, ЛУ опухолей может формироваться по отношению как к отдельным цитостатикам, так и к нескольким противоопухолевым препаратам. Феномен ЛУ является мультифакторным. Его основные составляющие: 1) изменение транспорта препарата через плазматическую мембрану, приводящее к уменьшению накопления цитостатика в клетке; 2) повышенная активность детоксицирующих систем глутатиона (ГТ) и металлотионеина (МТ); 3) усиленная репарация ДНК; 4) нарушение уровня экспрессии тимидилат-синтетазных ферментов; 5) изменение уровня экспрессии онкогенов; 6) повреждение системы сигнальной трансдукции.

### ТРАНСПОРТНЫЕ СИСТЕМЫ И ИХ РОЛЬ В ЛУ

Первым этапом на пути реализации цитотоксического эффекта противоопухолевых препаратов является их взаимодействие с плазматической мембраной опухолевой клетки. Изменение строения мембраны, а также прямого и обратного транспорта через нее являются одними из составляющих ЛУ опухолей [1]. Показано, что в устойчивых к действию цитостатиков опухолевых клетках происходят изменения в составе липидного и белкового компонентов плазматической мембраны [2]. В поверхностной мембране резистентных клеток отмечается повышение уровня холестерина, гликофинголипидов, сфингомиелина и фосфолипазы D, которыми богаты так называемые мембранные ямки. Отмечено, что в мембранах устойчивых клеток таких ямок значительно больше, чем в мембранах чувствительных клеток [3]. Такие изменения в составе липидного матрикса обуславливают нарушения и в структуре белкового компонента плазматической мембраны. Так, часто на поверхности

устойчивых к химиотерапевтическому воздействию опухолевых клеток наблюдается гиперэкспрессия АТФ-зависимых транспортных белков, которые участвуют в выведении цитостатиков из клетки [4]. ЛУ вследствие гиперэкспрессии данных белков, называется множественной лекарственной устойчивостью (multidrug resistance – MDR), поскольку ее развитие к одному препарату природного происхождения (например, алкалоидам барвинка, антрациклинам, таксанам и др.) обуславливает развитие перекрестной устойчивости опухолевых клеток к ряду других противоопухолевых препаратов. Феномен множественной ЛУ стали особенно интенсивно изучать после выявления гена MDR1, продуктом которого является трансмембранный Р-гликопротеид (Р-gr) с молекулярной массой 170 кД [4]. Р-gr использует энергию АТФ для удаления из клетки чужеродных молекул, в том числе гидрофобных противоопухолевых соединений, которые свободно диффундируют через плазматическую мембрану внутрь клетки.

Повышенный уровень экспрессии Р-gr чаще всего отмечается в клетках опухолей, которые развиваются из тканей органов, контактирующих с ксенобиотиками (желудок, почки, легкие), и в которых в норме отмечается повышенная экспрессия Р-gr. Это, по-видимому, и может быть одной из причин формирования первичной ЛУ и низкой эффективности химиотерапии больных с опухолевым процессом данной локализации. До настоящего времени считалось, что в составе трансмембранного домена Р-gr имеется специальный участок, с помощью которого Р-gr непосредственно связывается с цитостатиками и транспортирует их в клетку. Однако в последние годы модель Р-gr-транспорта пользуется все меньшей популярностью, поскольку с ее помощью невозможно объяснить многие биологические эффекты, крайне важные для клинической онкологии. Поэтому на сегодня перспективной является иная модель действия Р-gr [4, 5], основные принципы которой состоят в том, что изменение экспрессии Р-gr обуславливает

не прямой транспорт цитостатиков, а изменение транспорта ионов и повреждение путей передачи внутриклеточных сигналов, важных для регуляции ключевых биофизических параметров клетки. Изменение таких параметров, как рН внутриклеточных компартментов и мембранный потенциал, в дальнейшем определяет диффузию цитостатиков через цитоплазматическую мембрану, а также состояние сигнальных путей, связанных с реализацией цитотоксического эффекта препарата.

Наряду с Р-гр, множественная ЛУ может быть обусловлена гиперэкспрессией на опухолевых клетках и других мембранных транспортных белков из суперсемейства ABC (от заглавных букв — АТР-binding cassette). К наиболее изученным членам этого семейства относят протеин с молекулярной массой 190 кД, ассоциированный с множественной ЛУ (multidrug resistance associated protein — MRP) [5]. Его гиперэкспрессия обуславливает развитие устойчивости к препаратам групп доксорубина, винкристина, этопозиды и колхицина. Природными субстратами MRP являются лейкотриен С<sub>4</sub> и ГТ. Недавно проведенные исследования показали, что повышенная экспрессия белков MRP увеличивает АТФ-зависимый транспорт ГТ-S-конъюгатов с ксенобиотиками и цитостатиками. MRP экспрессируется в большей мере на внутриклеточных мембранах и осуществляет компартментализацию противоопухолевых препаратов, которые далее выводятся из клетки путем экзоцитоза [6]. По данным литературы, повышенный уровень экспрессии MRP может иметь прогностическое значение для пациентов с острым и хроническим лейкозом, а также с некоторыми солидными опухолями. Доказано, что экспрессия MRP является неблагоприятным прогностическим признаком опухолевого процесса.

Недавно был обнаружен еще один белок, ассоциированный с множественной ЛУ опухолей легких (LRP — lung resistance protein), с молекулярной массой 110 кД [7]. Показано, что этот белок играет важную роль в подвижности органелл в клетке. Клинические исследования с использованием моноклональных антител (МКАТ), специфичных к этому белку, показали, что его повышенная экспрессия у больных при раке яичника и остром миелобластном лейкозе является индикатором слабого ответа на химиотерапию, а также плохой выживаемости. Следует отметить, что экспрессия LRP часто появляется у пациентов, опухолевые клетки которых вначале были Р-гр-положительными, а затем, в силу тех или иных причин, утратили экспрессию Р-гр. Наличие этого феномена можно объяснить, с одной стороны, компенсаторной экспрессией LRP, а с другой — селекцией Р-гр-отрицательных клеток. Таким образом, изменение состава клеточных мембран и степени активности транспортных систем, благодаря которым внутриклеточная концентрация препарата поддерживается на низком уровне, является важной составляющей в механизме формирования ЛУ.

## ТОПОИЗОМЕРАЗЫ И ИХ РОЛЬ В ЛУ

Топоизомеразы — это ферменты, которые уменьшают напряженность спиралей ДНК и играют важную роль в транскрипции, репликации и рекомбинации. Эти ферменты временно соединяются с ДНК и образуют ее одно- или двунитевые разрывы, раскручивают спираль ДНК и затем снова ее сшивают. В клетках млекопитающих существуют два вида топоизомераз. Ферменты I типа с молекулярной массой 110 кД разрезают и раскручивают одноцепочечную нить ДНК. Топоизомеразы II типа в двух формах с молекулярной массой 170 и 180 кД соответственно стабилизируют комплекс ДНК — белок. Предполагают, что устойчивость опухолевых клеток к ингибиторам топоизомераз может быть, с одной стороны, обусловлена уменьшением экспрессии и снижением активности этих энзимов, а с другой — мутациями в специфических доменах топоизомераз. При этом определяется четкая корреляция между усилением экспрессии генов MDR1 и снижением активности топоизомеразы II типа в опухолевой ткани.

## ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ГТ И МТ

В настоящее время доказано, что системы ГТ и МТ крайне важны для защиты клетки от различных токсичных факторов, включая цитостатики. ГТ, наиболее распространенный небелковый тиол, присутствующий в клетках млекопитающих, и связанные с его метаболизмом энзимы являются важнейшими компонентами механизма формирования ЛУ клеток к алкилирующим агентам, в том числе к соединениям платины. Изменения уровня ГТ и ферментов его метаболизма являются основой для снижения активности целого ряда цитостатиков путем их внутриклеточной детоксикации.

Например, большинство клеточных линий, устойчивых к цисплатину, отличаются повышенным содержанием внутриклеточного ГТ и/или гиперактивностью фермента, инициирующего синтез глутатиона  $\gamma$ -глутамилцистеинсинтетазы ( $\gamma$ -ГЦС) [8–14], хотя описаны и устойчивые к действию цисплатина клеточные линии с нормальным [15, 16] или сниженным [17] содержанием ГТ. Заслуживают внимания данные, полученные при использовании ингибитора синтеза ГТ — бутионинсульфоксимины (BSO). Показано, что обработка BSO клеток линий рака желудка человека MKN-28 и MKN-45, рака яичника КК и МН, аденокарциномы ротовой полости KB способствовала повышению их чувствительности к цисплатину [11, 12, 20]. Вместе с тем, имеются данные и об отсутствии чувствительности к действию цисплатина резистентных клеточных линий после обработки их BSO [18, 19].

Для изучения роли ферментов метаболизма ГТ в механизмах ЛУ большое значение имеют эксперименты с использованием культур клеток, трансфицированных генами, кодирующими соответ-

ствующие энзимы. Например, клетки рака легкого человека в результате трансфекции гена фермента  $\gamma$ -ГЦС содержат в 2 раза больше ГТ. Активность ГТ-S-X-транспорта повышена в 1,6 раза, накопление цисплатина в 1,5 раза меньше, а устойчивость к цисплатину в 6,7 раза больше по сравнению с клетками родительской линии [21]. Истощение внутриклеточного ГТ в трансфектантах с помощью BSO не влияло на устойчивость к цисплатину. В таких клетках сохранялась высокая активность ГТ-S-X-транспорта, поэтому внутриклеточная концентрация препарата не изменялась [21].

Особая роль в формировании устойчивости отводится МТ. В свободном состоянии МТ являются нуклеофильными соединениями, которые связывают электрофильные противоопухолевые препараты группы цисплатина, а также мелфалан и некоторые антибиотики: адриамицин, блеомицин. Клетки, гиперэкспрессирующие МТ, часто устойчивы к цисплатину [14, 16, 22–24]. Опыты по трансфекции гена МТ Па показали, что клетки-трансфектанты приобретают устойчивость к цисплатину, хлорамбуцилу и мелфалану [22]. При обработке цисплатином устойчивых к нему клеток с повышенным содержанием МТ до 70% внутриклеточной платины обнаруживается в связанном состоянии [22]. Вместе с тем, МТ не являются обязательными компонентами устойчивости к этому лекарственному препарату, так как встречаются устойчивые к цисплатину клеточные линии, в которых МТ не выявляется [17].

Выраженная экспрессия МТ в опухолях может иметь прогностическое значение. Например, при лечении больных раком пищевода с помощью цисплатина 5-летняя выживаемость пациентов с МТ-отрицательными опухолями составляет 56%, а пациентов с МТ-положительными опухолями — 26% [23].

Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что повышение активности системы ГТ и экспрессии МТ является важной составляющей формирования ЛУ. Необходимо также подчеркнуть, что путь формирования ЛУ через повышение активности указанных детоксицирующих систем может быть не связан с повышенной экспрессией генов семейства MDR.

### РЕПАРАЦИЯ ДНК-АДДУКТОВ КАК МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ЛУ

Хорошо известно, что большинство противоопухолевых препаратов, в первую очередь нитрозомочевина и кармустин, проявляют свой цитостатический эффект путем образования внутрищепочечных сшивок ДНК. Бифункциональные внутрищепочечные сшивки постепенно образуются из предшественников монофункциональных ДНК-аддуктов с Об хлорэтилгуанина. Эти сшивки приводят к гибели клеток, если они своевременно не подвергаются репарации или элиминации. Устойчивость к цитостатикам коррелирует с экспрессией в опухолевых клетках энзима репарации ДНК — Об-алкилгуанин-

ДНК-алкилтрансферазы, известной также как метилгуанин-метилтрансфераза, которая удаляет алкильные аддукты в Об-позиции гуанина до того, как происходит формирование сшивки, тем самым предотвращая цитотоксический эффект препарата. Представитель другого класса противоопухолевых соединений — цисплатин — действует на 7-ю позицию остатка гуанина и индуцирует образование нескольких типов аддуктов с основаниями ДНК.

Одним из механизмов устойчивости клеток к противоопухолевым препаратам с подобным механизмом действия является ускоренная репарация ДНК-аддуктов [25]. Исходно гиперчувствительные к действию цисплатина клеточные линии отличаются пониженной способностью ликвидировать основные аддукты ДНК и цисплатина (GG-Pt и GA-Pt), а также ослабленной активностью ДНК-полимераз [26, 27]. Обработка резистентных к цисплатину клеток афидиколином — ингибитором ДНК-полимераз  $\alpha$  и  $\beta$  — восстанавливает их чувствительность к цисплатину [26, 28].

### ЛУ, КЛЮЧЕВЫЕ БЕЛКИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА И АПОПТОЗ

Исследования показали, что цитотоксическое действие большинства противоопухолевых препаратов реализуется путем индукции апоптоза независимо от конкретного механизма действия каждого из них [18]. Ключевую роль в этом процессе играет функциональная активность белковых продуктов генов *p53* и *bcl-2* [29, 30, 31]. Вопрос о связи ЛУ со статусом P53 в опухолевых клетках рассматривают с двух взаимно противоположных точек зрения: 1) экспрессия P53 дикого типа (wt P53) повышает чувствительность к химиотерапии, поскольку ускоряет вхождение клеток в апоптоз; 2) белок wt P53 снижает чувствительность клеток к действию цитостатиков путем остановки клеточного цикла для репарации ДНК [31, 34]. Мутантный белок P53, в отличие от нормального wt P53, проявляет свойства продукта онкогена, поскольку не обладает способностью останавливать деление клетки с поврежденной ДНК в G<sub>1</sub>-фазе клеточного цикла, в результате чего в клетках начинаются репликация ДНК на поврежденной матрице. Это приводит к нестабильности генома и повышает вероятность злокачественной трансформации клеток [32, 33]. Клетки, в которых отсутствует wt P53, резистентны к индукции апоптоза под действием разнообразных стимулов.

Таким образом, белковый продукт гена-супрессора *p53* является важным компонентом сигнального каскада клеточного цикла, снижение функции которого может привести к выживанию опухолевых клеток, которые должны погибнуть в процессе проведения терапии [35].

Известно, что белки семейства Bcl играют важную роль в регуляции апоптоза, индуцированного различными физиологическими и химиотерапевтическими воздействиями. Некоторые из этих бел-

ков (Bcl-xL, Bax и Bcl-2) препятствуют развитию апоптоза, тогда как другие (Bcl-xS, Bax, Bad, Bak и Bid) — наоборот, являются промоторами этого процесса [36]. Известно, что белки данного семейства способны гетеродимеризоваться, образуя условный «реостат», посредством которого осуществляется регуляция их функциональной активности. Гиперэкспрессия белков Bcl-2 и Bcl-xL наблюдается при многих неопластических заболеваниях человека. Причем такая гиперэкспрессия ассоциирована с устойчивостью опухолевых клеток к действию противоопухолевых препаратов. В опытах с использованием клеток, трансфицированных генами *bcl-2* и *bcl-xL*, было показано, что полученные трансфектанты приобретают устойчивость к ряду противоопухолевых препаратов. Если сравнивать вклад белковых продуктов генов *bcl-2* и *bcl-xL* в их антиапоптозный эффект, то белок Bcl-xL имеет в этом процессе наибольшее значение.

Повышенная экспрессия Bcl-2 при некоторых видах лимфом, лейкозов, а также при нейробластоме, раке предстательной железы и яичника является маркером устойчивости опухолевых клеток к химиотерапии [37, 38]. Однако при раке легкого и молочной железы происходит обратное: повышенная экспрессия Bcl-2 является маркером чувствительности этих опухолей к химиотерапии [10, 17, 39]. Это объясняется тем, что экспрессия антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL может происходить в клетке параллельно с экспрессией проапоптотического белка Bax [40]. Поскольку Bax способен образовывать гетеродимеры с Bcl-2, инактивируя его действие, соотношение этих белков в клетке в большей мере определяет ее предрасположенность к апоптозу, чем просто уровень экспрессии Bcl-2 [41]. Недавно были проведены опыты по изучению трансфекции гена *bax* в устойчивые к лекарственной терапии клетки *in vivo* и *in vitro*. Показано, что увеличение экспрессии белка Bax в клетках-мишенях значительно повышает чувствительность последних к действию цитостатиков [42].

Существуют и другие гены, экспрессия которых активируется после действия цитостатика и определяет дальнейшую судьбу клетки, в том числе и уровень ее чувствительности к препаратам. Работы, выполненные с использованием устойчивых к цисплатину линий клеток, показали участие онкогена *fos* в формировании устойчивости к этому препарату: в клетках устойчивых линий наблюдался повышенный уровень экспрессии этого гена. Гиперэкспрессия гена-супрессора *nm23*, напротив, сопровождается, как правило, повышением чувствительности к цисплатину. Эти данные получены как в исследованиях *in vitro* на линиях клеток карциномы молочной железы человека MDA-MB-435, карциномы яичника OKAR-3 и меланомы K-1735-ТК, так и *in vivo* — при опухолях молочной железы. Во всех исследованных системах гиперэкспрессия гена *nm23* приводила к формированию в

клетках большего числа межпочечных сшивок ДНК и повышению их чувствительности к цисплатину [43]. Амплификация гена сорцина (кальцийсвязывающего белка с молекулярной массой 19–22 кД) в ДНК клеток некоторых модельных систем ассоциировалась с их устойчивым фенотипом [44]. Однако сложно определить связана ли ЛУ именно с сорцином или же вместе с геном сорцина в клетках амплифицированы другие, более важные для развития устойчивости гены.

## ВЫВОДЫ

Гибель опухолевой клетки под действием противоопухолевых препаратов контролируется определенными регуляторными системами клетки. Повышенная экспрессия клеточных эффекторов ЛУ, таких, как P-gp, MRP, LRP, изменение активности детоксицирующих систем ГТ и МТ, активности топоизомераз и многие другие процессы могут смягчать повреждающий эффект цитостатика. Изменение функциональной активности белка P53 и белков семейства Bcl-2 модулирует конечный результат передачи данного сигнала: гибель опухолевой клетки либо ее дальнейшее деление. В этой связи уровень экспрессии того или иного гена может быть определяющим в формировании чувствительности опухолевой клетки к повреждающему агенту.

Приведенный краткий анализ некоторых механизмов формирования ЛУ опухолевых клеток свидетельствует о сложности и многогранности этой проблемы и настоятельной необходимости ее скорейшего разрешения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Yi C, Saidel GM, Gratzl M. Single cell model for simultaneous drug delivery and efflux. *Ann Biomed Eng* 1999; **27**: 208–18.
2. Чехун ВФ, Кулик ГИ, Войцицкий ВМ и др. Влияние координационных соединений платины на изменение физико-химических параметров искусственных и плазматических мембран. *Биол мембраны* 1993; (6): 650–4.
3. Lavie Y, Fiucci G, Czarny M, Liscovitch M. Changes in membrane microdynamics and caveolae constituents in multidrug-resistant cancer cells. *Lipids* 1999; **34**: 57–63.
4. Chen Y, Simon SM. In situ biochemical demonstration that P-glycoprotein is a drug efflux pump with broad specificity. *J Cell Biol* 2000; **148**: 863–70.
5. Seelig A, Blatter XL, Wohnsland F. Substrate recognition by P-glycoprotein and the multidrug resistance-associated protein MRP1, a comparison. *Int J Clin Pharmacol* 2000; **38**: 11–21.
6. Brechot JM, Hurbain I, Fajac A, et al. Different pattern of MRP localization in ciliated and basal cells from human bronchial epithelium. *J Histochem Cytochem* 1998; **46**: 513–7.
7. Pohl G, Filipits M, Suchomel RW, et al. Expression of the lung resistance protein (LRP) in primary breast cancer. *Anticancer Res* 1999; **19**: 5051–3.
8. Okuyama T, Maehara Y, Endo K, et al. Expression of glutathione S-transferase-pi and sensitivity of human gastric cancer cells to cisplatin. *Cancer* 1994; **74**: 1230–6.
9. Awasthi S, Sharma R, Singhal SS, et al. Modulation of cisplatin cytotoxicity by sulphasalazine. *Br J Cancer* 1994; **70**: 190–4.
10. Bongers V, Snow GB, Braakhuis BJM. The role of glutathione S-transferases in head and neck squamous cell carcinogenesis. *Eur J Cancer* 1995; **31B**: 349–54.

11. Saikawa Y, Kubota T, Kuo T-H, *et al.* Enhancement of antitumor activity of cisplatin on human gastric cancer cells *in vitro* and *in vivo* by buthionine sulfoximine. *Jpn J Cancer Res* 1993; **84**: 787–93.
12. Hirata J, Kikuchi Y, Kita T, *et al.* Modulation of sensitivity of human ovarian cancer cells to cis-diaminedichloroplatinum (II) by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate and D,L- Buthionine-S,R- Sulfoximine. *Int J Cancer* 1993; **55**: 521–7.
13. Yang LY, Trugillo JM, Siciliano MJ, *et al.* Distinct P-glycoprotein expression in two subclones simultaneously selected from a human colon carcinoma cell line by cis-diaminedichloroplatinum (II). *Int J Cancer* 1993; **53**: 478–85.
14. Mellish KJ, Kelland LR, Harrap KR. *In vitro* platinum drug chemosensitivity of human cervical squamous cell carcinoma cell lines with intrinsic and acquired resistance to cisplatin. *Br J Cancer* 1993; **68**: 240–50.
15. Minagawa Y, Kigawa J, Ishihara H, *et al.* Synergistic enhancement of cisplatin cytotoxicity by SN38, an active metabolite of CPT-11, for cisplatin-resistant Hela cells. *Cancer Res* 1994; **55**: 966–71.
16. Boscia RE, Korbut T, Holden SA, *et al.* Interaction of topoisomerase I inhibitors with radiation in cis- Diaminedichloroplatinum (II)- sensitivite and- resistant cells *in vitro* and in the FSAIIC fibrosarcoma *in vivo*. *Int J Cancer* 1993; **53**: 118–23.
17. Kikuchi Y, Hirata J, Yamamoto K, *et al.* Altered expression of g- glutamyl-cysteine synthetase, metallothionein and topoisomerase I or II during acquisition of drug resistant to cisplatin in human ovarian cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 1997; **88**: 213–7.
18. Nicolson MS, Orr RM, O'Neill CF, Harrap KR. The role of platinum uptake and glutathione levels in L1210 cells sensitivite and resistant to cisplatin, tetraplatin or carboplatin. *Neoplasma* 1992; **39**: 189–95.
19. Richon VM, Schulte N, Eastman A. Multiple mechanisms of resistance to cis- Diaminedichloroplatinum (II) in murine leukemia L1210 cells. *Cancer Res* 1987; **47**: 2056–61.
20. Sugimoto C, Matsukawa S, Fujieda S, *et al.* Involvement of intracellular glutathione in induction of apoptosis by cisplatin in a human pharyngeal carcinoma cell line. *Anticancer Res* 1996; **16**: 675–80.
21. Kurokawa H, Nishio K, Ishida T, *et al.* Effect of glutathione depletion on cisplatin resistance in cancers cells transfected with the g- glutamyl-cysteine synthetase gene. *Jpn J Cancer Res* 1997; **88**: 108–10.
22. Lazo JS, Basu A. Metallothionein expression and transient resistance to electrophilic antineoplastic drugs. *Semin Cancer Biol* 1991; **2**: 267–71.
23. Hishikawa Y, Abe SI, Kinugasa S, *et al.* Overexpression of metallothionein correlates with chemoresistance to cisplatin and prognosis in esophageal cancer. *Oncology* 1997; **54**: 342–7.
24. Eichholtz-Wirth H, Reidel G, Hietel B. Radiation-induced transient cisplatin resistance in murine fibrosarcoma cells associated with elevated metallothionein content. *Br J Cancer* 1993; **67**: 1001–6.
25. Vaisman A, Vachenko M, Said I, Chaney SG. Cell cycle changes associated with formation of Pt-DNA adducts in human ovarian carcinoma cells with different cisplatin sensitivity. *Cytometry* 1997; **27**: 54–64.
26. Hill BT, Scanlon KJ, Hansson J, *et al.* Deficient repair of cisplatin DNA adducts identified in human testicular teratoma cell lines established from tumours from untreated patients. *Eur J Cancer* 1994; **30A**: 832–7.
27. Johnson SW, Swiggard PA, Handel LM, *et al.* Relationship between platinum DNA adducts formation and removal and cisplatin cytotoxicity in cisplatin sensitivite and resistant human ovarian cancer cells. *Cancer Res* 1994; **54**: 5911–6.
28. Turchi JJ, Henkels KM. Cisplatin-DNA binding specificity of calf high-mobility group I protein. *Biochemistry* 1996; **35**: 2992–3000.
29. Eichholtz-Wirth H, Hieyelm B. The relationship between cisplatin sensitivity and drug uptake into mammalian cells *in vitro*. *Br J Cancer* 1986; **54**: 239–43.
30. Ohmori T, Morikage T. The mechanism of the difference in cellular uptake of platinum derivatives in non-small cell lung cancer cell line (PC-14) and int cisplatin- resistant subline (PC-14/CDDP). *Jpn J Cancer Res* 1993; **84**: 83–92.
31. Fan S, Smith ML, Rivet DG, *et al.* Distribution of p53 function sensitizes breast cancer MCF-7 cells to cisplatin and pentoxifylline. *Cancer Res* 1995; **55**: 1649–54.
32. Rosenberg B. Fundamental studies with cisplatin. *Cancer* 1985; **47**: 2303–16.
33. Kawai K, Kamatani N, Georges E, Ling V. Identification of a membrane glycoprotein overexpression in murine lymphoma sublines resistant to cis- diaminedichloroplatinum (II). *J Biol Chem* 1990; **265**: 13137–42.
34. Garzetti GG, Ciavatti A, Provinciali M, *et al.* Expression of p53 and apoptosis of tumor cells in locally advanced cervical carcinoma after cisplatin based neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Res* 1995; **55**: 4711–6.
35. Scanlon KJ, Kashani-Sabet M, Tone T, Funato T. Cisplatin resistance in human cancers. *Pharmacol Ther* 1991; **52**: 385–406.
36. Lieberman DA, Hoffman B, Steinmann RA. Molecular controls of growth arrest and apoptosis: p53-dependent and independent pathways. *Oncogene* 1995; **11**: 199–210.
37. DiPaola RS, Aisner J. Overcoming bcl-2- and p53-mediated resistance in prostate cancer. *Semin Oncol* 1999; **26**: 112–6.
38. Beale PJ, Rogers P, Boxall F, *et al.* BCL-2 family protein expression and platinum drug resistance in ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 2000; **82**: 436–40.
39. Aebi S, Kurdi-Haidar B, Gordon R, *et al.* Loss of DNA mismatch repair in platinum drug resistance to cisplatin. *Cancer Res* 1996; **56**: 3087–90.
40. Nuessler V, Stotzer O, Gullis E, *et al.* Bcl-2, bax and bcl-xL expression in human sensitive and resistant leukemia cell lines. *Leukemia* 1999; **13**: 1864–72.
41. Durrieu F, Belaud-Rotureau MA, Lacombe F, *et al.* Synthesis of Bcl-2 in response to anthracycline treatment may contribute to an apoptosis-resistant phenotype in leukemic cell lines. *Cytometry* 1999; **36**: 140–9.
42. Sugimoto C, Fujieda S, Seki M, *et al.* Apoptosis-promoting gene (bax) transfer potentiates sensitivity of squamous cell carcinoma to cisplatin *in vivo* and *in vitro*. *Int J Cancer* 1999; **82**: 860–7.
43. Ferguson AW, Flatow U, MacDonald N, *et al.* Increased sensitivity to cisplatin by nm23-transfected tumour cell lines. *Cancer Res* 1996; **56**: 2931–35.
44. Demidova NS, Iiynskaya GV, Shiryaeva OA, *et al.* Decreased sensitivity of multidrug-resistant tumour cells to cisplatin is correlated with sorcin gene co-amplification. *Neoplasma* 1995; **42**: 195–201.

## CURRENT VIEW ON THE MECHANISMS OF DRUG RESISTANCE OF TUMORS

V.F. Chekhun, Yu.V. Shishova

**Summary.** *The modern views on the mechanisms of the formation of drug resistance in tumor cells have been presented. Drug resistance has been shown to be associated with the alteration of anticancer drug transport through cell membrane resulting in decreasing intracellular drug accumulation as well as with enhancement of glutathione and metallothionein activity, activation of DNA damage repair, and changes in the expression of several oncogenes.*

**Key Words:** malignant tumors, drug resistance, chemotherapy, detoxication, oncogenes, apoptosis.