

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Салихова Маргарита Сергеевна**, студентка педиатрического факультета

Научный руководитель: Чemezov С.А. профессор РАЕ, доцент кафедры  
фармакологии и клинической фармакологии

Термезский филиал ТашГосМУ, г.Термез, Узбекистан

**Актуальность.** По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется до 20 млн случаев заболеваемости онкологией. Одним из основных методов лечения рака является химиотерапия, в основе которой лежит цель уничтожения раковых клеток и замедления их роста. Однако существуют такие клинические случаи, при которых использование данного метода лечения значительно усложняется. Очень часто это связано с резистентностью к химиотерапии.

**Цель исследования.** Изучение причин и последствий резистентности к химиотерапии при лечении онкологических заболеваний.

**Материалы и методы.** В ходе работы были изучены различные учебные пособия, результаты клинических исследований и официальная медицинская литература.

**Результаты.** Резистентность к химиотерапии — это устойчивость раковых клеток к действию противоопухолевых препаратов, которая приводит к неэффективности лечения и прогрессированию заболевания. Она может быть первичной, когда опухоль изначально не чувствительна к лечению, или приобретённой, когда клетки становятся устойчивыми в процессе лечения. Каждый из этих видов имеет свои причины проявления. В основе первичной резистентности лежат такие причины, как гетерогенность опухоли, её эпигенетические изменения и эпителиально-мезенхимальный переход. Гетерогенность опухоли подразумевает под собой наличие в опухоли различных клеток, которые отличаются друг от друга фенотипическими, физиологическими и функциональными характеристиками, из-за чего химиотерапия не может полностью воздействовать на всю опухоль. Такое явление можно наблюдать при остром миелоидном лейкозе, когда часть клеток изначально устойчива к цитарабину. К эпигенетическим изменениям относят модификации ДНК, при которых изменяется активность генов, но не меняется последовательность генетического кода. Основные модификации включают в себя метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляцию микроРНК. При метилировании ДНК происходит присоединение метиловой группы к цитозинового основанию, в результате чего происходит «выключение» генов-супрессоров опухолей. Модификации гистонов – это изменения структуры хроматина (чаще всего его ацетелирование), приводящие к адаптации клеток к химиотерапии. Регуляция микроРНК – это процесс, при котором короткие некодирующие РНК связываются с мРНК, подавляя её и способствуя её деградации. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) представляет собой процесс, при котором эпителиоциты теряют свои свойства, такие как полярность и наличие межклеточных контактов и приобретают свойства мезенхимальных клеток (повышенная подвижность и способность к инвазии), которые менее

подвержены апоптозу и обладают повышенной способностью репарации ДНК. В результате ЭМП опухоль постепенно становится гетерогенной. Причинами приобретённой химиорезистентности являются: генетические мутации, активация механизмов восстановления ДНК в опухолевых клетках, изменения в метаболизме опухолей и усиление экспрессии молекул белка, транспортирующих препараты из клетки. Генетические мутации могут появляться при интенсивном делении клеток и под действием самой химиотерапии и способствуют формированию устойчивости. Причиной активации механизмов восстановления ДНК является то, что под воздействием химиотерапии раковые клетки учатся «выживать» и усиливают экспрессию генов, кодирующих ферменты репарации ДНК. Изменения метаболизма опухоли связаны с тем, что под действием химиотерапии клетки перестраиваются таким образом, чтобы использовать альтернативные способы получения энергии, такие как анаэробный гликолиз и окисление жирных кислот. Например, при острых миелоидных лейкозах клетки опухоли в качестве источника энергии используют глутамин. Усиление экспрессии транспортных белков объясняется тем, что клетки начинают реагировать на накопление токсинов и выбрасывают лекарственные вещества наружу. Так при раке яичников повышенная экспрессия Р-гликопротеина приводит к активному выведению доксорубина. Как первичная, так и приобретённая химиорезистентность приводят к негативным последствиям: снижается эффективность лечения, опухоль прогрессирует и развиваются метастазы; при этом повторные курсы лечения становятся менее результативными и более токсичными для всего организма. По этой причине для преодоления резистентности применяются комбинации химиопрепаратов с другими препаратами, такими как ингибиторы белков-транспортёров и препараты, блокирующие пути репарации ДНК.

**Выводы.** Резистентность к химиотерапии является одной из ключевых проблем в лечении онкологических заболеваний, она имеет различные причины и механизмы возникновения. Однако понимание данных механизмов играет большую роль для разработки комплексных подходов лечения и повышения его эффективности.