



### Обзор

#### Роль глутатиона в регуляции апоптоза.

A.G. Hall

European Journal of Clinical Investigations 1999, 29, 238-245

**Введение.** В настоящее время широко известно, что гибель клетки является составляющей частью нормального физиологического процесса, такого как ремоделирование органов в процессе развития, развитие клеток при истощении гормональной стимуляции, устранение аутоактивных клонов лимфоцитов. Апоптоз реализуется посредством тесно согласованной последовательности событий, что приводит к появлению характерного набора морфологических признаков, которые обозначаются Kerr как апоптоз. В настоящее время выяснены многие биохимические цепочки, которые сопровождают гистологические изменения, наблюдаемые в ядре и цитоплазме клеток, подвергающихся апоптозу. Так усадку ядра (пикноз) и фрагментацию (кариорексис) ядерной ДНК, что является характерным для этого варианта гибели клеток, обычно связывают с фрагментацией ядра шаг за шагом на 200 пар олигомеров. Подобным образом в цитоплазме образование плотных, не растворимых в dodecyl-sulfate Na цитоплазматических апоптотических тел связывается с активацией транслугтаминазы, которая действует перекрестно-связывая цитоплазматические белки.

Одна важная черта апоптоза это то, что апоптоз развивается без утечки внутриклеточных токсинов в экстрацеллюлярное пространство. Следовательно, ткани, содержащие клетки, подвергающиеся апоптозу, не обнаруживают вторичного воспаления. Хотя в общем морфологические изменения не видны в цитоплазматической мембране, тонкие биохимические изменения могут быть обнаружены. Одно из ранних изменений - это перемещение фосфатидилсериновых остатков от внутреннего листка цитоплазматической мембраны к наружному, что обнаруживается по связыванию аннексина V (annexin). Это связывается с ускорением фагоцитоза располагающимися вокруг макрофагами, хотя это вероятно не единственный определяющий ускорение фагоцитоза исключительный фактор. В целом в клетках, подвергающихся апоптозу, морфологические изменения отсутствуют в связанных с мембраной внутриклеточных органеллах, включая митохондрии.

Морфологические и биохимические признаки, описанные выше, контрастируют с признаками, описанными в клетках, если их гибель возникает в результате внезапного и сильного повреждения, например перегревания, внезапной аноксии, осмотического шока или воздействия моющих средств или оснований. При этом процессе некроза не определяется регулируемой фрагментации ДНК или цитоплазматического протеолиза. В отличие от апоптоза, некроз вовлекает участки располагающихся рядом клеток и связывается с набуханием цитоплазмы и митохондрий и ранней потерей целостности наружного слоя мембраны. Это в свою очередь ведет к вторичному повреждению окружающих тканей. Хотя многое было написано в отношении различий морфологических признаков и биохимических процессов при некрозе и апоптозе, классические описания этих процессов относятся к клеткам в терминальной фазе гибели и недавно полученные доказательства позволяют предположить, что, может быть, имеется некоторая степень частичного совпадения этих процессов на их ранних стадиях. Например, агенты, которые вызывают апоптоз при воздействии в низких дозах, могут вызывать некроз в клетках того же самого типа при воздействии в более высокой дозе. Во-вторых, значительное число фармакологических воздействий могут превратить апоптотический ответ в ответ с морфологическими признаками, характерными для некроза. Так обработка клеток ингибиторами каспаз или факторами, которые уменьшают содержание АТФ, как было показано, превращает апоптотический ответ в клетке в ответ с признаками некроза. В дополнение, генетические повреждения, которые предотвращают апоптоз, например усиленная в результате трансфекции экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2, будет также защищать клетки от некроза, который индуцируется некоторыми стимулами. Эти результаты позволяют предположить, что апоптоз и некроз могут иметь общие молекулярные события на ранних стадиях. Многие из морфологических изменений, связанных с апоптозом, как в настоящее время известно, определяются активацией каскада специфических цистеиновых протеаз, называемых каспазы, потому что они отсекают аспарат-группы. Серьезный научный интерес в настоящее время заключается в определении факторов, которые действуют на участках каскада после активации каспаз. Как описывается далее, недавние доказательства позволяют полагать, что митохондрии важны в этом процессе, и что изменения функции митохондриальной мембраны являются решающими в индукции гибели клеток.



Оказывается, эти изменения, по крайней мере отчасти, регулируются редокс-состоянием клетки. Целью настоящей статьи является короткий обзор новых данных о том, что изменения гомеостаза глутатиона или его внутриклеточного распределения могут участвовать в регуляции функции митохондриальной мембраны и инициировании клеточной смерти.

**Актуальность апоптоза в токсичности и противоопухолевой химиотерапии.** Апоптоз имеет большое значение в поддержании клеточной популяции, что реализуется сохранением определенных соотношений между каждым новым митозом в зрелом многоклеточном организме и удалением клеток. Вместе с тем, апоптоз - это ответ клеток на воздействие значительного числа токсинов, включая агенты, используемые в противоопухолевой химиотерапии. Естественное окружение клеток содержит значительное количество пагубных для клеток субстанций (ксенобиотиков), способных вызвать сильное повреждение клеток. Чтобы выжить в неблагоприятной обстановке, организмы приобрели спектр эффективных механизмов, включая например ферменты цитохром Р-450 и ферменты семейства глутатион-трансфераз, также мембранные помпы, такие как Р-гликопротеин и белок множественной лекарственной резистентности (MRP). Целью таких систем является - обезвредить инородные субстанции посредством химической модификации (оксидацией или конъюгацией) или выбросить их в экстраклеточное пространство. Так как будущее организма зависит от сохранения их генетического кода, клетки также приобрели усовершенствованные системы для репарации ДНК. Однако, если обезвреживание ксенобиотика безуспешно и восстановление ДНК не может быть достигнуто, тогда запускается апоптотический каскад и клетка погибает в результате реализации заданного механизма. С точки зрения выживания организма, лучше, если клетки с поврежденным геномом будут эффективно разрушены, чем, если клетки с повреждениями ДНК пройдут через митоз.

Многие препараты, используемые для лечения рака, являются производными естественных продуктов и таким образом являются субстратами для механизмов защиты клеток от ксенобиотиков. Большинство препаратов действуют вызывая повреждение ДНК прямым образом, как например алкилирующие препараты, или опосредованно как ингибиторы топоизомеразы II - этопозид и даунорубинин. Следовательно, не является удивительным факт, что в фармакологически адекватных дозах химиотерапевтические препараты уничтожают клетки, индуцируя апоптоз. Что вероятно более удивительно - это то, что многие злокачественные клетки при первой экспозиции (первой встрече с препаратом) являются более чувствительными к препаратам, чем незлокачественные аналогичные клетки. Именно потеря химическочувствительности является в большинстве случаев причиной того, что многие препараты теряют способность вылечить рак. Поэтому изучение факторов, контролирующих порог индукции апоптоза, является существенным в химиотерапии рака.

**Стадии апоптотического пути.** В отличие от некроза, апоптоз тонко регулируемый процесс и имеются определенные регуляторные мишени, воздействие на которые возможно до того, как будет достигнута точка, после которой развивающиеся изменения необратимы и начинается разрушение клетки. Важные изменения, контролирующие окончательное введение программы апоптоза, совершаются до того, как заметны морфологические изменения. Могут быть выделены 3 различных этапа апоптотического каскада. Первый из них - это инициирование, при этом распознается апоптотический стимул, например, связывание FAS лиганда с FAS рецептором или присутствие повреждения ДНК, вызванного цитостатиками. Инициирование обратимо, и за этим не обязательно реализуется апоптоз, если эффекторы на следующих этапах не активированы в свою очередь. Например, клетки с усиленной экспрессией антиапоптотического белка Bcl-2 не подвергаются апоптозу при воздействии широкого спектра веществ в дозах, которые обычно индуцируют апоптоз в клетках. Важно отметить, однако, что такие препараты как алкалоиды барвинка, которые действуют, связываясь с митотическим веретеном, приведут к долговременной остановке клеточного цикла в таких клетках. Поэтому отсутствие апоптотического ответа не должно рассматриваться как тождественное сохранению клональности.

За этапом инициирования процесса следует этап введения (или определения к действию, апоптозу), в течение которого преодолевается «апоптотический рубикон». В отличие от инициирования, данный этап, как оказывается, вовлекает ограниченное число путей. За этапом введения следует этап деградации, в течение которого морфологические признаки апоптоза становятся очевидными. В реализации данного этапа участвуют различные механизмы, включая активацию эндонуклеаз и под их воздействием развивающуюся фрагментацию ДНК, также формирование под воздействием активированных трансклутаминаз плотных цитоплазматических



телец, как описано выше. Характер процессов, происходящих во время этапа деградации, оказывается, различается в различных клетках. Например, характерная электрофоретическая лестница ДНК, которая выделена из апоптотических мышечных тимоцитов, не определяется в клетках другого типа.

**Роль митохондрий во время этапа введения.** Много усилий исследователей в последнее время было направлено на идентификацию точки, когда реализация апоптоза окончательно определена. Хотя как и в любой интенсивно развивающейся области, имеется еще много нерешенных вопросов и противоречий относительно определения природы этого процесса, большое число фактов указывает, что митохондрии играют важную роль в реализации этапа введения.

При электронной микроскопии обнаруживается, что при некрозе митохондрии набухают из-за повреждения наружной мембраны, что приводит к неспособности противостоять осмотическому давлению окружающей цитоплазмы. Хотя во время апоптоза митохондриальный объем остается нормальным, что подразумевает сохранение присущих мембране функций, недавно полученные данные позволяют предположить, что небольшие изменения функции митохондриальной мембраны появляются на ранних стадиях, ситуация аналогичная и в отношении изменений в наружной мембране клетки. Эти изменения заключаются в потере трансмембранного потенциала митохондрий, образованного неравным распределением протонов между внутренней и наружной поверхностями наружной митохондриальной мембраны. Потеря потенциала, являясь частью процесса, описанного как изменение проницаемости, появляется вследствие перераспределения ионов, которое приводит к потере суммарного негативного заряда матрикса.

Падение потенциала связывается с этапом введения (определения к апоптозу) в клетках различных типов под воздействием многих апоптотических стимулов, включая воздействие токсинов, субоптимальные условия культивирования или связывание рецепторов на поверхности клеток, таких как FAS лиганд или рецептор фактора некроза опухолей. Фармакологические или генетические воздействия, которые предотвращают апоптоз, также предотвращают изменение проницаемости. Например, предотвращение индуцированного глюкокортикоидами апоптоза путем обработки антагонистом рецептора к глюкокортикоидам RU38486 связано с блокированием изменений проницаемости, которые индуцируются глюкокортикоидами. А усиленная трансфекцией экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 ингибирует как и изменения проницаемости, так и апоптоз.

Потеря трансмембранного митохондриального электрического потенциала предшествует очевидным морфологическим изменениям, связанным с апоптозом. Потеря трансмембранного митохондриального электрического потенциала также возникает до активации каскада каспаз и перемещения фосфатидилсерина, однако это (потеря трансмембранного митохондриального электрического потенциала) представляет точку как раз после окончательного определения к апоптозу, так как удаление апоптотического стимула в этот момент для клеток, которые уже изменили проницаемость, не в состоянии предотвратить развитие дегенеративной фазы.

Использование систем, когда после воздействия различных стимулов из клеток выделяются ядра и митохондрии и затем изолированные ядра инкубируются в присутствии митохондрий, имеет большое значение для определения последовательности событий на этапе введения (определения к апоптозу). В результате этих экспериментов было продемонстрировано, что освобождение факторов с низким молекулярным весом из митохондрий может индуцировать появление таких признаков апоптоза, как конденсацию хроматина и фрагментацию ядра. Эти низкомолекулярные факторы включают цитохром-с и апоптоз-индуцирующий фактор (AIF) - нестабильный белок с молекулярным весом приблизительно 50kD. Освобождение этих митохондриальных проапоптотических факторов неразрывно связано с падением митохондриального трансмембранного электрического потенциала и открытием каналов в митохондриальной мембране (PT каналов, которые обуславливают изменения проницаемости). Интересно, что если активность каспаз заблокировать ингибитором Z-VAD.fmk, но освобождение цитохрома с оставить интактным, клетки погибают в результате некроза, но не апоптоза. Этот факт привел Kroemer и соавторов к предположению, что основная роль каспаз заключается в соединении этапа введения к апоптозу с этапом деградации. Эти наблюдения позволяют полагать, что каспазы действуют за точкой «возврата нет» и не обязательно являются определяющим фактором чувствительности к химиотерапии.

Точное расположение каналов PT в митохондриальной мембране еще точно неизвестно, хотя определенные составные элементы этих каналов были определены на основании фармакологических исследований. Эти составные элементы включают периферический рецептор к бензодиазепаму (benzodiazepam receptor), циклофилин (рецептор к циклоспорину A) и переносчик адениновых



нуклеотидов (ANT- adenin nucleotide Translokator), Вместе они формируют канал, при открытии которого становится возможным прохождение растворенных веществ с молекулярным весом до 1500 D. Данная граница находится ниже молекулярного веса цитохрома с и апоптоз-индуцирующего фактора, таким образом механизм, посредством которого эти активаторы каспаз выбрасываются из митохондрий во время этапа инициации апоптоза, остается невыясненным. После того как было замечено, что пространственная структура bcl-x, антиапоптотического члена Bcl-2 семейства, имеет удивительную схожесть с дифтерийным токсином, белком, который может вставляться в плазматические мембраны и формировать ионные каналы, предположили, что каналы, контролируемые белком bcl-x, действующим во взаимодействии с другими Bcl-2 белками, могут также участвовать в определении к апоптозу. Хотя точное взаимоотношение между изменением проницаемости и bcl-x модулируемыми каналами остается в настоящее время неясным, недавно полученные факты позволяют предположить, что Bcl-2 белки контролируют утечку протонов и таким образом помогают поддерживать митохондриальный трансмембранный электрический потенциал, нежели чем прямо влияют на открытие каналов PГ. Кроме того, эти данные говорят о том, что по крайней мере при некоторых обстоятельствах падение трансмембранного потенциала и открытие митохондриальных каналов могут быть разрозненными процессами.

**Роль активных метаболитов кислорода в процессе апоптоза.** Выяснение того факта, что полипептид с выраженными антиапоптотическими свойствами Bcl-2 локализуется на наружной митохондриальной мембране, привело к первоначальному предположению, что осуществляемый Bcl-2 контроль функции митохондрий может быть основным в определении клеток к апоптотической смерти. Первоначально предполагали, что это может быть опосредовано увеличенной продукцией и освобождением активных соединений кислорода после торможения аэробного окисления, так как в *начале* апоптоза было отмечено увеличение уровня этих молекул. Эта теория была подвергнута сомнению в результате наблюдения. Что апоптоз может возникать и в анаэробных условиях, когда продукция активных соединений кислорода останавливается, так как отсутствует аэробное дыхание. К тому же, было сообщено, что клетки без митохондриальной ДНК и следовательно лишены активных дыхательных реакций (и таким образом не продуцирующие активных метаболитов кислорода) могут тем не менее подвергаться апоптозу в результате реакций, которые блокируются увеличением экспрессии bcl-2. Как следствие этих наблюдений, интерес к митохондриям в свете исследований апоптоза снизился и предположили, что расположение Bcl-2 на митохондриальной мембране является чисто случайным. Но как обсуждено выше, недавние доказательства говорят, что это не так.

**Гомеостаз глутатиона.** В аэробных организмах активные соединения кислорода постоянно продуцируются как побочный продукт реакции, в результате которых образуется АТФ, что способствует функционированию биохимических путей, которые являются энергозависимыми. Как следствие этого, такие клетки находятся под постоянным обстрелом таких реактивных соединений, как синглетный кислород и перекись водорода, оба из которых способны вызвать серьезное повреждение таких макромолекул как липиды и ДНК. Для того, чтобы контролировать такого врага внутри, в клетках появились эффективные реакции для обезвреживания таких соединений, как реакции с участием супероксид дисмутазы, пероксидазы и глутатиона. Глутатион (GSH) является особенно важным в данном аспекте. Как тиол с небольшим молекулярным весом, содержащийся в клетке в наибольшем количестве, он представляет собой легко мобилизуемую систему для удаления перекисей посредством реакции, в результате которой образуется окисленный глутатион (GSSG). Так как GSH присутствует в миллимолярных концентрациях, эта система, также как быстрая, так и имеет высокую способность предупреждения индуцируемого реактивными соединениями кислорода повреждения клетки. Продукт окисления GSH - GSSG, как известно, является токсичным и быстро конвертируется обратно в GSH ферментом глутатион редуктазой. Как результат, соотношение GSH/GSSG сохраняется около 100-1.

GSH-уровень в клетке контролируется соотношением между скоростью продукции или сохранением и скоростью использования или потерей. Синтез GSH de novo является требующим энергии процессом с участием двух ферментов: гамма-глутамил-цистеин-синтетазой (GGCS) и глутатион синтетазой. Активность GGCS регулируется по принципу обратной связи GSH, такая регуляция реализуется через редокс-состояние сульфгидрильных групп, лежащих между каталитической (тяжелой) и регуляторной (легкой) субъединицами фермента.





Когда уровень GSH в клетке высокий эти регуляторные сульфгидрильные группы уменьшаются и, предположительно, из-за аллостерических эффектов на каталитический сайт на тяжелой субъединице, скорость образования гамма-глутамил-цистеина и следовательно GSH будет уменьшена. В окислительных условиях, когда уровень GSH низкий, активность GGCS будет увеличиваться. Определенные клетки также имеют способность получать GSH через наружную мембрану посредством процесса, в который вовлекается связанный с мембраной фермент гамма-глутамил-транспептидаза.

В нормальных условиях, скорость потребления GSH определяется скоростью его потребления нормальными клеточными реакциями обезвреживания реактивных метаболитов кислорода. В случаях, когда потребление увеличивается, как например воздействие поступающих извне окислителей или оказывающих токсическое воздействие на тиолы веществ, скорость потребления может вырасти драматически. Внутриклеточный уровень может временно снизиться, но способность большинства клеток к компенсации такого увеличенного потребления такова, что уровень GSH быстро восстанавливается. Восстановление уровня в этих клетках достигается как в результате увеличения скорости продукции, так и в результате быстрого восстановления GSSG в GSH, как описано выше. Большинство клеток, как оказалось, способны переносить уменьшение уровня GSH до 90% без неблагоприятных последствий.

**Регуляция уровней митохондриального глутатиона.** Хотя митохондрии как органеллы, где происходит аэробное дыхание и образование токсичных реактивных метаболитов кислорода являются существенно зависимыми от GSH для предотвращения окислительного повреждения, они не способны к синтезу GSH *de novo* и полагаются на сохранение окисленного GSH реакцией с глутатион-редуктазой и переносом GSH через наружную мембрану из цитоплазмы. Как описано выше, наличие значительного электрохимического градиента, образованного функционированием насосов, выбрасывающих протоны, обуславливает суммарный отрицательный заряд внутренней поверхности по отношению к наружной поверхности митохондриальной мембраны. Так как глутатион имеет отрицательный заряд при физиологическом значении pH, его транспорт в органеллу должен быть активным процессом. Исследованиями на изолированных митохондриях были обнаружены две транспортные системы с различными динамическими характеристиками, хотя последовательность аминокислот вовлеченных в данные реакции полипептидов не определена. В нормальных условиях концентрация GSH в органелле такая же, как в окружающей цитоплазме, но в условиях окислительного стресса уровень GSH в митохондриях сберегается, хотя уровень в цитоплазме снижается, что подтверждает существование активного транспорта против концентрационного градиента. До сих пор существование функционально отличающегося митохондриального пула GSH, представляющего 10-15% общего внутриклеточного GSH, в основном игнорировали в исследованиях изменений уровня GSH во время апоптоза. Однако, было отмечено, что клетки со сниженным уровнем митохондриального GSH являются более чувствительными к индукции гибели антимицином A (препаратом, который увеличивает продукцию реактивных метаболитов кислорода), чем клетки с уменьшением GSH только в цитоплазме.

Несколько групп исследователей сообщили, что в течение фазы, когда уже апоптоз определен, уровень реактивных метаболитов кислорода в клетке увеличивается и GSH уровень снижается. Такую же ситуацию наблюдали даже в системах, в которых клеточная гибель инициируется стимулами, которые сами по себе не ведут к увеличению продукции реактивных метаболитов кислорода, таких как индуцируемая глюкокортикоидами гибель тимоцитов или гибель лейкозных бластных клеток при обработке арабинозином-цитозиноном-ара-C. Раннее было предположение, что уровень GSH падает как следствие увеличения уровней реактивных метаболитов кислорода. Возможность того, что уровни реактивных метаболитов кислорода могут расти из-за снижения GSH широко не обсуждалась. Одна из причин этого – известный факт, когда обработка клеток ингибитором GGCS – бутионсульфоксимином (BSO) приводит к снижению GSH в клетке на 90%, но это для большинства клеток не является токсичным. Однако BSO не будет уменьшать митохондриальный пул, так как он будет восполняться путем активного транспорта за счет цитоплазматического пула, как описано выше. Интересно, что обработка диэтил-малеамидом (DEM), связывается с клеточной гибелью так же. В противоположность BSO, DEM действительно уменьшает митохондриальный GSH-уровень, так как он действует, реагируя со свободными тиолами и свободно проникает через внутриклеточные мембраны. Возможно, следовательно, это снижение GSH в митохондриях является важным пусковым моментом апоптотического пути.



Снижение цитоплазматического GSH в клеточных линиях лейкозных клеток человека при обработке BSO переключает апоптотический путь на путь некроза после воздействия широкого спектра агентов. Эти факты позволяют полагать, что неконтролируемая продукция активных метаболитов кислорода будет преодолевать апоптотические механизмы. Кроме того, в определенных обстоятельствах, включая индуцируемую FAS-гибель Т-клеток человека и гибель моноцитов после воздействия этопоза, уровень GSH может снизиться также из-за утечки через клеточную мембрану. Недавно было продемонстрировано, что ингибирование утечки глутатиона способно спасти U937 HerG2 клетки от руготусип-индуцированного апоптоза. На основании этого предполагается, что по крайней мере в клетках некоторых типов контроль GSH-гомеостаза играет центральную роль в регуляции клеточной смерти.

**Регуляция функции каналов, опосредующих изменения проницаемости (PT) редокс-состоянием клетки.** Важность функции данных каналов в определении клеточной смерти – быть апоптозу в присутствии интактных каспаз или некрозу, если данный путь заблокирован, привела к появлению исследований, задачей которых было определить факторы, регулирующие функцию этих пор. В серии элегантных экспериментов Marchetti и соавт. продемонстрировали, что окисленное состояние тиоловых групп канала может быть важным в этом отношении. Обнаружили, что обработка многофункциональными тиол-реактивными субстанциями, такими как монобромбиман защищает клетки от апоптоза, индуцируемого глюкокортикоидами, облучением или ингибиторами топоизомеразы II, в то время как обработка бифункциональным агентом – диамидом вызывает быстрый апоптоз. Действие диамида аннулируется монобромбиманом, это позволяет предположить, что диамид может действовать, образуя мосты между близко расположенными сульфгидрильными группами. Исследования, выполненные с получищенными PT-каналами демонстрируют, что диамид может преодолеть способность Bcl-2 модулировать открытие каналов PT. Это указывает, что регуляторные тиолы в комплексе PT-канала могут быть важной новой мишенью для терапевтического воздействия в тех резистентных к химиотерапии опухолях, которые экспрессируют высокий уровень антиапоптотических белков из семейства Bcl-2.

Данные наблюдения указывают, что апоптоз может регулироваться редокс состоянием клетки, нежели чем присутствием реактивных соединений кислорода прямо. Так как GSH является основным в определении внутриклеточного редокс-потенциала, роль данной системы в определении клеток к апоптозу несомненна, хотя она может быть не единственным влияющим на процесс определения к апоптозу фактором. Например трансфекция клеток низкомолекулярным белком тиоредоксином способна защитить эти клетки от апоптоза, индуцируемого широким спектром агентов.

**Заключение: Переосмысление роль глутатиона в лекарственной устойчивости.** В клеточных линиях, резистентных к алкилирующим агентам, цисплатину и антрациклинам при их воздействии в системах *in vitro*, часто наблюдали повышенный уровень GSH в клетке. Обычно приводилось такое объяснение этих фактов, что потеря чувствительности данных клеточных линий связана с увеличенной скоростью детоксификации в цитоплазме или, как в случае антрациклинов, увеличенного удаления реактивных соединений кислорода, продуцируемых в результате прямого воздействия препарата. Недавно установленные факты, что внутриклеточное или интрамитохондриальное редокс состояние может влиять на апоптотический порог прямо, позволяют предположить, что существует альтернативное объяснение этих наблюдений.

Тот факт, что на редокс потенциал могут влиять различные низкомолекулярные вещества, предлагает отличную перспективу на будущее, что возможно изменить чувствительность опухолевых клеток к цитостатикам и таким образом уменьшить значение проблемы лекарственной резистентности.