

ABC-транспортеры в формировании лекарственной устойчивости к платиносодержащим препаратам при серозной карциноме яичников

Е.П. Ульянова, Е.М. Непомнящая, Г.В. Жукова, А.Б. Сагакянц, Д.Ю. Якубова, О.Г. Шульгина

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. *Введение.* Серозная карцинома яичников – это группа крайне агрессивных злокачественных опухолей с высокой частотой летальных исходов, поэтому на сегодняшний день она остается наиболее прогностически неблагоприятным раком женских половых органов во всем мире. Одной из причин этой ситуации является развитие множественной лекарственной устойчивости при применении разных схем химиотерапии. В связи с этим перспективен поиск эффективных маркеров резистентности к химиопрепаратам при данной патологии. Цель исследования – изучить экспрессию ABC-транспортеров Pgp (ABCB1) и BCRP (ABCG2) в клетках серозных карцином (high-grade) яичников пациенток с различной чувствительностью к платиносодержащим режимам полихимиотерапии. *Материалы и методы.* Клиническим материалом послужили ткани опухолей 100 пациенток в возрасте от 29 до 79 лет с серозной карциномой яичников высокой степени злокачественности (high-grade), III–IV стадией заболевания. Для иммуногистохимического метода использовались поликлональные кроличьи антитела к P Glycoprotein1 (Pgp или MDR1) и моноклональные мышинные антитела к BCRP (клон JF0994), с применением системы детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 13.0 (StatSoftInc., США). Определяли критерий Манна–Уитни, критерий χ^2 Пирсона, отношения шансов с доверительным интервалом.

Результаты. Показано, что в группах с платинорезистентностью и платиночувствительностью преобладали пациентки с Pgp+ (98% и 68%) и BCRP+ (90% и 81,4%) опухолями. Значения экспрессии Pgp и BCRP в опухолевых клетках у платинорезистентных пациенток (70;40–100 и 65;45–90) были статистически выше – в 1,8 раза ($p=0,003$) и в 1,9 раза ($p=0,013$), соответственно, по сравнению с платиночувствительными пациентками (40;4–65 и 35;10–60), по U-критерию Манна–Уитни.

Заключение. Полученные результаты в отношении маркера Pgp показывают возможность использовать его в качестве предиктивного фактора при серозных карциномах (high-grade) яичников.

Ключевые слова: серозная карцинома яичников, множественная лекарственная устойчивость, ABC-транспортеры, Pgp, BCRP

Для корреспонденции: Елена Петровна Ульянова. E-mail: uljanova_elenal@lenta.ru

Для цитирования: Ульянова Е.П., Непомнящая Е.М., Жукова Г.В., Сагакянц А.Б., Якубова Д.Ю., Шульгина О.Г. ABC-транспортеры в формировании лекарственной устойчивости к платиносодержащим препаратам при серозной карциноме яичников. Клини. эксп. морфология. 2022;11(2):13–21. DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.13-21.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Национального медицинского исследовательского центра онкологии Минздрава России (№ 121031100251-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 06.10.2021. Получена после рецензирования 23.11.2021. Принята в печать 16.12.2021.

ABC transporters in the development of platinum drug resistance in serous ovarian carcinoma

E.P. Ulianova, E.M. Nepomnyashchaya, G.V. Zhukova, A.B. Sagakyants, D.Yu. Yakubova, O.G. Shulgina

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. *Introduction.* Serous ovarian carcinoma is a group of extremely aggressive malignant tumors with high mortality rates; today, it remains the most prognostically unfavorable gynecologic cancer in the world. One of the causes is the development of multidrug resistance after administration of various chemo-

therapy regimens. Therefore, the search for effective markers of resistance to chemotherapy in this disease is promising. The purpose of this study was to analyze expressions of ABC transporters Pgp (ABCB1) and BCRP (ABCG2) in cells of high-grade serous ovarian carcinomas in patients with varying sensitivity to platinum-based polychemotherapy.

Materials and methods. Tumor tissues of 100 patients aged 29–79 years with high-grade serous ovarian carcinomas and stages III–IV were studied with immunohistochemical method with rabbit P-glycoprotein 1 (Pgp or MDR1) polyclonal antibodies and by the Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System with mouse monoclonal BCRP antibodies (JF0994 clone). We used the Statistica 13.0 program (StatSoft Inc., USA) to analyze the results. We determined the Mann–Whitney U and Pearson's χ^2 values, as well as odds ratios with CI.

Results. In groups with platinum resistance and platinum sensitivity, there prevailed patients with Pgp+ (98% and 68%) and BCRP+ (90% and 81.4%). Mann–Whitney U-test showed that in cancer cells in platinum-resistant patients, the expression of Pgp and BCRP (70;40–100 and 65;45–90) was 1.8 ($p=0.003$) and 1.9 times ($p=0.013$) higher, respectively, than in platinum-sensitive patients (40;4–65 and 35;10–60).

Conclusion. The results on the Pgp marker show that it can be used as a predictive factor in high-grade serous ovarian carcinomas.

Keywords: serous ovarian carcinoma, multidrug resistance, ABC transporters, Pgp, BCRP

Corresponding author: Elena P. Ulianova. E-mail: uljanova_elena@lenta.ru

Forcitation: Ulianova E.P., Nepomnyashchaya E.M., Zhukova G.V., Sagakyants A.B., Yakubova D.Yu., Shulgina O.G. ABC transporters in the development of platinum drug resistance in serous ovarian carcinoma. Clin. exp. morphology. 2022;11(2):13–21 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.13–21.

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to National Medical Research Centre for Oncology (No. 121031100251-9).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 06.10.2021. **Received in revised form** 23.11.2021. **Accepted** 16.12.2021.

Введение

Согласно последним данным, основным препятствием в лечении онкологических заболеваний с помощью химиотерапии является быстрое развитие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) клеток опухоли к действию цитотоксических препаратов. Возникновение МЛУ связывают не только с плохим ответом на химиотерапию, но и с плохим прогнозом, так как этот биологический феномен опухолевой клетки является защитным, а иногда и приобретенным во время прогрессирования опухоли на фоне уже проводимой терапии [1, 2]. Таким образом, МЛУ расценивается как признак выраженной злокачественности и агрессивности опухолевых клонов, который ухудшает прогноз [3]. Феномен МЛУ в настоящее время связывают с наличием на клеточной мембране опухолевых клеток специфических трансмембранных белков-переносчиков – ABC-транспортеров, способных удалять из клетки гидрофобные цитотоксические соединения [4]. Семейство, к которому относятся данные белки, подразделяется на подсемейства А, В, С, D, Е, F и G в зависимости от структуры АТФ-связывающих доменов и насчитывает около 50 белков, три из которых – ABCB1 (Pgp или MDR1), ABCG2 (BCRP) и ABCC1 (MRP) – имеют значение в развитии феномена МЛУ при раке яичников [5, 6]. Среди различных механизмов МЛУ опухолей наиболее изучена повышенная активность белка семейства ABC (АТР binding cassette) Р-гликопротеина (Pgp), кодируемого геном *MDR1* (ABCB1). Белок Pgp, используя энергию

аденозинтрифосфата, транспортирует группы различающихся по структуре веществ из цитозоля во внеклеточное пространство. Данный белок способствует снижению внутриклеточной концентрации препарата, тем самым уменьшая цитотоксичность противоопухолевых препаратов, таких как антрациклины, винкаалкалоиды, подофиллотоксины и таксаны [7–9]. Значительный массив информации накоплен также о BCRP, кодируемом геном *ABCG2*, представителе подсемейства G, гиперэкспрессия которого в злокачественных клетках приводит к устойчивости опухоли к широкому спектру лекарственных соединений [10]. Тем не менее, несмотря на десятилетия исследований данных транспортеров, сегодня ни одно из клинических испытаний, основанных на ингибировании транспорта лекарственных препаратов, не увенчалось успехом, поэтому поиск путей преодоления развития множественной лекарственной устойчивости посредством маркеров-мишеней для применения наиболее эффективных лекарственных препаратов является актуальной проблемой современной онкологии в целом и онкогинекологии в частности. Целью исследования стала оценка экспрессии ABC-транспортеров Pgp (ABCB1) и BCRP (ABCG2) в клетках серозных карцином яичников пациенток с различной чувствительностью к платиносодержащим режимам полихимиотерапии.

Материалы и методы

Клиническим материалом для настоящего исследования послужили ткани опухолей 100 пациенток в воз-

расте от 29 до 79 лет с серозной карциномой яичников высокой степени злокачественности (high-grade), ПС–IV стадией заболевания. В зависимости от результата после проведения лечения их разделили на две группы: 1-я группа – пациентки с платиночувствительностью к проведению химиотерапии (59 человек) и 2-я группа – пациентки с платинорезистентностью на этапах лечения или через 6 месяцев после завершения специального лечения (41 человек). Группы были сопоставимы по распространенности процесса, гистологическому типу, статусу общего состояния. Химиотерапию проводили по следующим схемам:

- паклитаксел 175–225 мг/м² в первый день + карбоплатин АУС 5–7 в первый день; на фоне гипергидратации, форсированного диуреза, под прикрытием антиэметических средств;
- паклитаксел 175–200 мг/м² в первый день + цисплатин 60–80 мг/м² в первый день; цикл 21 день;
- доцетаксел 75 мг/м² в первый день + цисплатин 75 мг/м² в первый день; цикл 21 день.

Интервал между циклами полихимиотерапии составлял 4 недели. Вторым этапом комплексного лечения был хирургический, после которого пациенткам обеих групп проводили от пяти до шести циклов адъювантной полихимиотерапии. После завершения лечения динамическое наблюдение осуществляли ежемесячно в течение первого года, в течение второго года – один раз в три месяца, в последующем – один раз в полгода.

Морфологические исследования выполняли на базе патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии Минздрава России (Ростов-на-Дону). Для фиксации материала использовали раствор 10% нейтрального забуференного формалина с последующей стандартной проводкой. Далее приготавливали срезы толщиной 3–5 мкм. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Для ИГХ исследования применяли протокол, опубликованный ранее [11]. Использовали поликлональные кроличьи антитела к PGlycoprotein1 (Pgp или MDR1) фирмы Affinity Biosciences (США) в разведении 1:600 и моноклональные мышьиные антитела к VCRP (клон JF0994) фирмы Hangzhou HuaAn Biotechnology Co. Ltd. (Китай) в разведении 1:300. Исследование проводили на автостейнере ThermoScientific 480S (Thermo Fisher Scientific, США) с применением системы детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Оценивали процентное содержание и интенсивность окрашивания: 0, 1+ (слабое), 2+ (умеренное), 3+ (сильное). Экспрессия белков Pgp и VCRP определялась как положительная,

когда окрашивание было выявлено в более 10% (cut-off) опухолевых клеток с интенсивностью 2+ и 3+. Оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили с применением светового микроскопа AxioLab.A1 (Zeiss, Германия) при увеличении объектива $\times 200$, $\times 400$. Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica 13,0 (StatSoft Inc., США). Изучаемые данные проверяли на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро–Уилка.

В связи с тем, что вариационный ряд не подчинялся закону нормального распределения, сравнение групп проводилось с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (U-критерий) и критерия χ^2 Пирсона. Дополнительно оценивали отношение шансов (ОШ) и статистическую значимость отношения шансов, исходя из значений 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

В результате исследования установлено, что в группах как с платинорезистентностью, так и с платиночувствительностью преобладали пациентки с опухолями Pgp+ (98% и 68%, соответственно) (рис. 1).

На рисунке 2 продемонстрированы различные варианты экспрессии Pgp в опухолевой ткани пациенток изучаемых групп.

Разброс опухолевых клеток, окрашенных положительно антителами к Pgp, у пациенток из исследуемых групп был достаточно неоднородным. В группе с платинорезистентностью встречались опухоли со 100% экспрессией данного маркера, тогда как у пациенток из группы с платиночувствительностью максимальная экспрессия в опухолевых клетках достигала лишь 65%, причем только у 10% женщин (шесть из 59). Значения экспрессии Pgp в ткани опухоли у пациенток из группы «резистентные» к платиносодержащим препаратам были статистически выше в 1,8 раза по сравнению с опухолями пациенток из группы «чув-

Долевое соотношение опухолей с экспрессией Pgp в исследуемых группах | Fractional ratio of tumors with Pgp expression in the studied groups

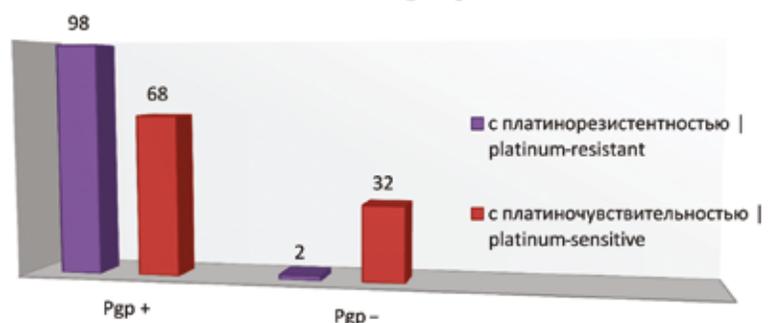


Рис. 1. Долевое соотношение опухолей с положительной и отрицательной экспрессией Pgp в исследуемых группах (%)

Fig. 1. Fractional ratio of tumors with positive and negative Pgp expression in the studied groups (%)

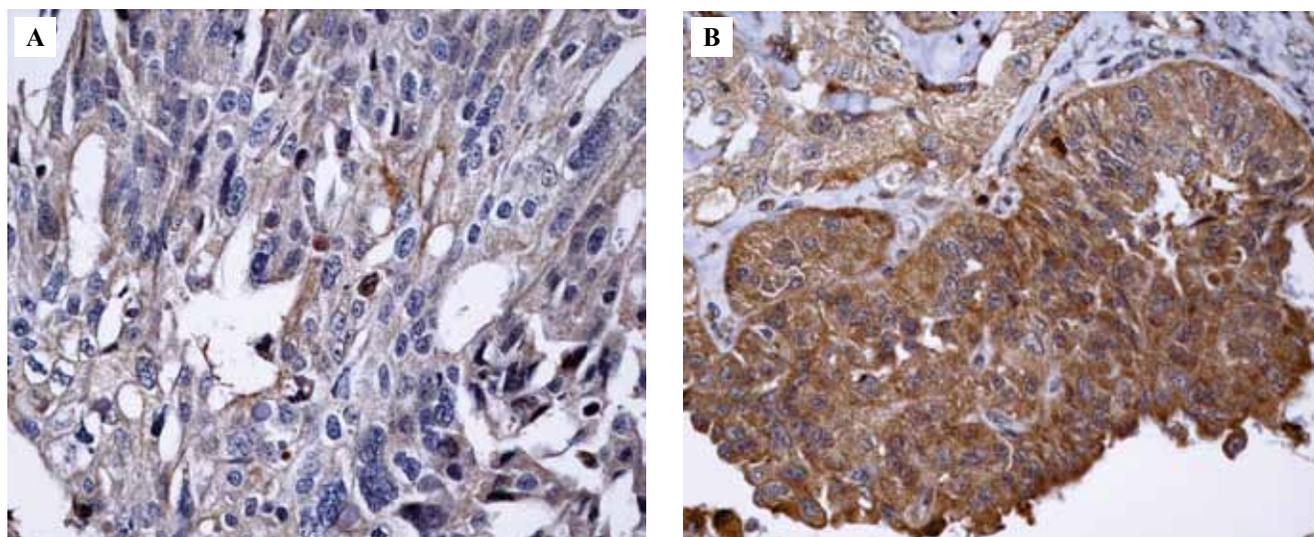


Рис. 2. Экспрессия Pgp в опухолевых клетках.

А – группа с платиночувствительностью (низкая степень интенсивности – 1+), ×400.

В – группа с платинорезистентностью (высокая степень интенсивности – 3+), ×400

Fig. 2. Pgp expression in cancer cells.

А – platinum-sensitive group (low intensity – 1+), ×400. В – platinum-resistant group (high intensity – 3+), ×400

ствительные» к платиносодержащим препаратам по U-критерию Манна–Уитни (табл. 1).

При оценке межгрупповых различий в распределении случаев с положительной и отрицательной экспрессией по критерию χ^2 Пирсона было показано, что преобладание пациенток с положительным статусом Pgp в группе с платинорезистентностью имело статистиче-

скую значимость по сравнению с таковыми из группы с платиночувствительностью (16,300, $p < 0,001$). Таким образом, наличие положительного Pgp в опухолевых клетках как фактора риска в группе с платинорезистентностью увеличивало шансы невосприимчивости к терапии платиносодержащими препаратами в 19 раз (95% ДИ 2,4–148,8). Данные приведены в таблице 2.

Таблица 1 | Table 1

Выраженность экспрессии Pgp в опухолях яичников пациенток исследуемых групп | Levels of Pgp expression in ovarian tumors in patients of the studied groups

	Группы исследования Patient groups				p
	пациентки с платинорезистентностью (n=41) platinum-resistant patients (n=41)		пациентки с платиночувствительностью (n=59) platinum-sensitive patients (n=59)		
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Pgp, %	70	40–100	40	4–65	0,003*

* – отличия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) (критерий Манна–Уитни)

* – statistically significant differences ($p < 0,05$) (Mann–Whitney U-test)

Таблица 2 | Table 2

Количество пациенток исследуемых групп с положительной и отрицательной экспрессией Pgp в опухолях яичников | The number of patients in the study groups with positive and negative Pgp expression in ovarian tumors

Группы Groups	Фактор риска Risk factor		p	ОШ, 95% ДИ OR, 95% CI
	Pgp+	Pgp–		
	Абсол. Absol.	Абсол. Absol.		
Пациентки с платинорезистентностью Platinum-resistant patients	40	1	<0,001*	19,0 2,4–148,8
Пациентки с платиночувствительностью Platinum-sensitive patients	40	19		

* – отличия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) (критерий χ^2 Пирсона)

* – statistically significant differences ($p < 0,05$) (Pearson's χ^2 test)

В результате исследования экспрессии BCRP были получены неоднозначные результаты. Хотя наибольшее число пациенток с положительной экспрессией

данного маркера в опухолях и наблюдалось в группе с платинорезистентностью, однако в группе с платиночувствительностью пациенток с опухолями, имеющими положительную экспрессию BCRP, было незначительно меньше, всего на 8,6% (рис. 3).

На рисунке 4 показаны различные варианты экспрессии BCRP в опухолевой ткани пациенток изучаемых групп.

Разброс опухолевых клеток в ткани, окрашенных положительно маркером BCRP, у пациенток из исследуемых групп был также неоднородным. У пациенток с платинорезистентностью преобладали опухоли, имеющие более высокие значения экспрессии BCRP (до 90%). У пациенток с платиночувствительностью встречались опухоли с минимальным значением экспрессии (10%), а максимальные значения не превышали 60%. Значения экспрессии BCRP в опухолях у пациенток из группы с платинорезистентностью были статистически выше – в 1,9 раза по сравнению с опухолями

Долевое соотношение опухолей с экспрессией BCRP в исследуемых группах | Fractional ratio of tumors with BCRP expression in the studied groups

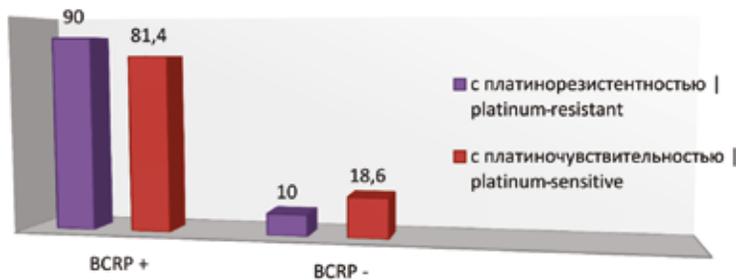


Рис. 3. Долевое соотношение опухолей с положительной и отрицательной экспрессией BCRP в исследуемых группах (%)

Fig. 3. Fractional ratio of tumors with positive and negative BCRP expression in the studied groups (%)

Таблица 3 | Table 3

Выраженность экспрессии BCRP в опухолях яичников пациенток исследуемых групп | Levels of BCRP expression in ovarian tumors in patients of the studied groups

	Группы исследования Patient groups				p
	пациентки с платинорезистентностью (n=41) platinum-resistant patients (n=41)		пациентки с платиночувствительностью (n=59) platinum-sensitive patients (n=59)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
BCRP, %	65	45-90	35	10-60	0,013*

* – отличия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) (критерий Манна-Уитни)

* – statistically significant differences ($p < 0.05$) (Mann-Whitney test)

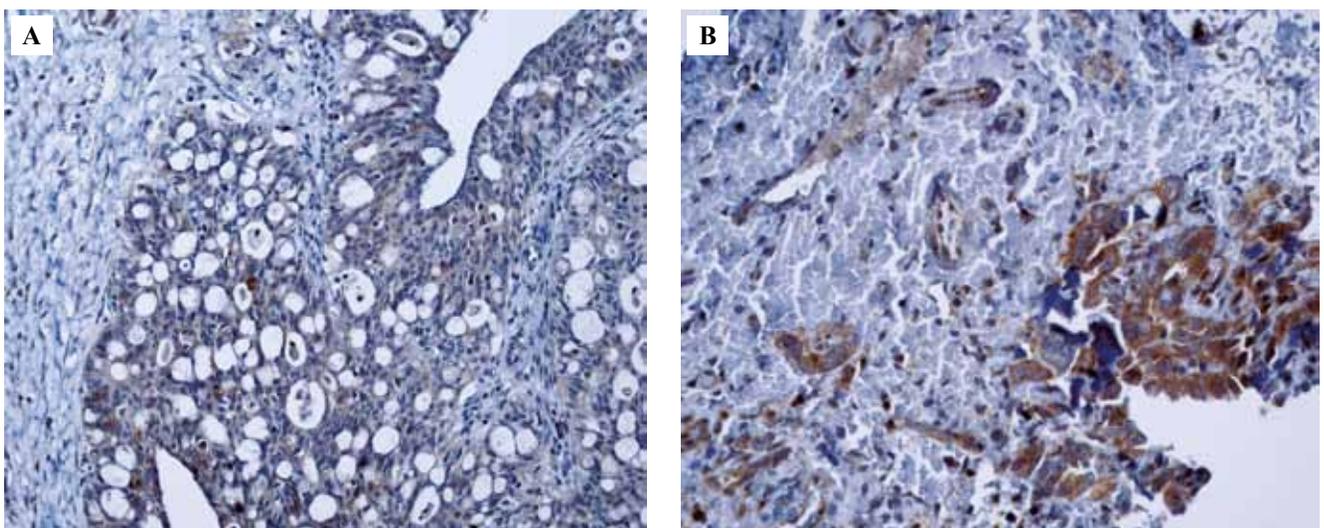


Рис. 4. Экспрессия BCRP в опухолевых клетках.

А – группа с платиночувствительностью (низкая степень интенсивности – 1+), $\times 400$.

В – группа с платинорезистентностью (умеренная степень интенсивности – 2+), $\times 200$

Fig. 4. BCRP expression in cancer cells.

А – platinum-sensitive group (low intensity – 1+), $\times 400$. В – platinum-resistant group (moderate intensity – 2+), $\times 200$

Количество пациенток исследуемых групп с положительной и отрицательной экспрессией BCRP в опухолях яичников | The number of patients in the study groups with positive and negative expression of BCRP in ovarian tumors

Группы Groups	Фактор риска Risk factor		p	ОШ, 95% ДИ OR, 95% CI
	BCRP+	BCRP–		
	Абсол. Absol.	Абсол. Absol.		
Пациентки с платинорезистентностью Platinum-resistant patients	37	4	0,119	2,8 0,7–10,9
Пациентки с платиночувствительностью Platinum-sensitive patients	48	11		

пациенток из группы с платиночувствительностью по U-критерию Манна–Уитни (табл. 3).

Однако при оценке различий в распределении случаев с положительной и отрицательной экспрессией по критерию χ^2 Пирсона между исследуемыми группами было показано, что преобладание пациенток с положительным статусом BCRP в опухолях наблюдалось в группе с платиночувствительностью, а не наоборот, как следовало бы ожидать. Правда, статистическая значимость не была отмечена (2,438, $p=0,119$). Данные отражены в таблице 4.

Обсуждение

Серозная карцинома яичников – это группа крайне агрессивных злокачественных опухолей с высокой частотой летальных исходов, поэтому сегодня она остается наиболее прогностически неблагоприятным раком женских половых органов во всем мире. Несмотря на последние достижения в циторедуктивной хирургии и химиотерапии, 5-летняя выживаемость пациенток при этом заболевании составляет менее 30% [12]. Одной из причин такой ситуации является развитие множественной лекарственной устойчивости при применении различных схем химиотерапии [13]. В связи с этим поиск эффективных маркеров резистентности к химиопрепаратам при серозной карциноме яичников считается перспективным. По данным литературы, основную роль в развитии множественной лекарственной устойчивости играют ABC-транспортеры, анализ которых представлен в нашей работе. Так, например, в исследовании S. Nishida et al. [14] обоснованы положения оценки функционирования активности ABC-транспортеров, маркеров МЛЮ, в прогнозировании эффекта лечения. Авторы подчеркивают, что тяжесть злокачественности фенотипа МЛЮ может определяться не только выраженностью экспрессии отдельных транспортеров, но и в значительной степени числом экспрессированных ABC-транспортеров. Главным механизмом МЛЮ является снижение концентрации препарата внутри опухолевой клетки из-за его чрезмерного выведения в межклеточное пространство, что осуществляет гликопротеин Pgp, кодируемый геном множественной лекарственной устойчивости *MDR1* [15]. Гиперэкспрессия данного гена встреча-

ется в норме в надпочечниках, почках, толстой кишке, а также в опухолях этих органов. Рефрактерность опухолей перечисленных локализаций к химиотерапии связывают с ролью гена *MDR1* [16]. Благодаря гидрофильности таксанов устойчивость к этой группе препаратов связана с геном МЛЮ, а именно увеличение количества иРНК *MDR1* служит фактором устойчивости рака яичников к химиотерапевтическому лечению таксанами [17]. S.P. Cole et al. в 1992 году открыли белок множественной лекарственной устойчивости (*MDR1* или Pgp), который функционирует как аденозин-5-фосфатаза АТФ-зависимая помпа для цитотоксических препаратов [18, 19]. Он транспортирует отрицательно заряженные ионы, конъюгированные с молекулой глутатиона, обеспечивая резистентность к препаратам платины [20]. При отсутствии экспрессии в 100% случаев ответ на химиотерапию наблюдался в 96% случаев. Экспрессия белка *MDR1* была достоверно выше у пациенток, которые не отвечали на первичную терапию паклитакселом и карбоплатином [21]. В нашем исследовании экспрессия белка-транспортера Pgp, кодируемого геном *MDR1*, в серозной карциноме яичников также была статистически выше в 1,8 раза ($p=0,003$) у пациенток с платинорезистентностью. Преобладание пациенток с положительным статусом Pgp в опухоли из группы с платинорезистентностью имело статистическую значимость по сравнению с таковыми из группы с платиночувствительностью ($p<0,001$). Наличие положительного Pgp в опухолевых клетках как фактора риска увеличивало шансы невосприимчивости к терапии платиносодержащими препаратами в 19 раз (95% ДИ 2,4–148,8) в группе с платинорезистентностью. Таким образом, результаты, полученные в ходе нашего исследования, позволили предположить предиктивную значимость показателя экспрессии Pgp.

Вторым по важности переносчиком лекарственных средств является белок лекарственной устойчивости к раку молочной железы (BCRP), кодируемый геном *ABCG2*, впервые клонированный из линии клеток рака молочной железы MCF-7 [22]. Повышенная экспрессия BCRP была отмечена при многих формах рака, включая рак молочной железы [23], рак простаты [24], рак толстой кишки [25, 26]. BCRP широко исследуется на

линиях раковых клеток и известен своим участием в метаболизме, всасывании, распределении, экскреции и токсичности таких препаратов как митоксантрон и топотекан [27, 28]. Тем не менее в работах, посвященных исследованию устойчивости к препаратам, содержащим платину, данные противоречивы. Так, M. Świerczewska et al. отмечали статистически значимо повышенную экспрессию VCRP ($p < 0,01$) у пациентов, которые не отвечали на первичную терапию паклитакселом [29]. Однако в работе R. Januchowski et al., посвященной перекрестной устойчивости к лекарственным средствам [30], сделан вывод, что экспрессия VCRP проявляет устойчивость к терапии доксорубицином, а не паклитакселом или цисплатином. В нашем исследовании участвовали пациентки, которым проводилась терапия платиносодержащими препаратами, поэтому, видимо, с этим и связаны неоднозначные результаты. С одной стороны, значения экспрессии VCRP в опухолях пациенток из группы с платинорезистентностью были статистически значимо ($p = 0,013$) выше – в 1,9 раза по сравнению с опухолями пациенток из группы с платиночувствительностью, а с другой – наличие положительного VCRP как фактора риска в группе с платинорезистентностью не являлось статистически значимым ($p = 0,119$). Кроме того, нами отмечено преобладание пациенток с положительным статусом VCRP в опухоли в группе с платиночувствительностью, а не в группе с платинорезистентностью, как ожидалось. В итоге мы предположили, что полученные результаты изучения экспрессии белка – транспортера VCRP у пациенток с серозной карциномой яичников свидетельствовали о неоднозначной роли данного маркера в прогнозировании результатов применения платиносодержащей химиотерапии при указанной патологии.

Заключение

Нами изучена экспрессия ABC-транспортеров Pgp (ABCB1) и VCRP (ABCG2) при серозных карциномах яичников и рассмотрена их роль в множественной лекарственной устойчивости. Полученные результаты в отношении маркера Pgp показали возможность использовать его в качестве предиктивного фактора при раковых опухолях яичников. Положительное иммуногистохимическое окрашивание антителами к данному маркеру может быть расценено в качестве еще одного из признаков злокачественности и агрессивности поведения серозной карциномы яичников наряду с традиционными маркерами Ki-67 и p53.

Данное положение может найти применение в клинике с разработкой практических рекомендаций при назначении химиопрепаратов.

Сокращения

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ОШ – отношение шансов
ДИ – достоверный интервал

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Е.П. Ульянова, А.Б. Сагакянц.
Сбор и обработка материала – Д.Ю. Якубова, О.Г. Шульгина.
Написание текста – Е.П. Ульянова.
Редактирование – Е.М. Непомнящая, Г.В. Жукова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – E.P. Ulianova, A.B. Sagakyants.
Collected the data and performed the analysis – D.Yu. Yakubova, O.G. Shulgina.
Wrote the paper – E.P. Ulianova.
Edited the manuscript – E.M. Nepomnyashchaya, G.V. Zhukova.

Литература/References

1. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3233. DOI: 10.3390/ijms21093233.
2. Liu R, Chen Y, Liu G, Li C, Song Y, Cao Z et al. PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers. *Cell Death Dis.* 2020;11(9):797. DOI: 10.1038/s41419-020-02998-6.
3. Орлова Р.В., Вайзьян Р.И., Иванова А.К., Тихонова Е.К., Зорина Е.Ю. Химиотерапия злокачественных опухолей: проблемы и перспективы. *Вопросы онкологии.* 2015;61(2):244–251. Orlova RV, Vaizyan RI, Ivanova AK, Tikhonova EK, Zorina EYu. Chemotherapy for malignant tumors: problems and prospects. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2015;61(2):244–251 (In Russ.).
4. Borst P. Looking back at multidrug resistance (MDR) research and ten mistakes to be avoided when writing about ABC transporters in MDR. *FEBS Lett.* 2020;594(23):4001–11. DOI: 10.1002/1873-3468.13972.
5. Garcia-Mayea Y, Mir C, Masson F, Paciucci R, LLeonart ME. Insights into new mechanisms and models of cancer stem cell multidrug resistance. *Semin Cancer Biol.* 2020;60:166–80. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.07.022.
6. Кузин К.А., Фетисов Т.И., Князев Р.И., Фомина Л.Я., Мехеда Л.В., Лесовая Е.А. и др. Определение химиорезистентности клеток рака яичников in vitro. *Успехи молекулярной онкологии.* 2019;6(4):8–25. DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-4-8-25. Kuzin KA, Fetisov TI, Knyazev RI, Fomina LYa, Mekheda LV, Lesovaya EA et al. Determination of chemoresistance of ovarian cancer cells in vitro. *Advances in molecular oncology.* 2019;6(4):8–25 (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-4-8-25.
7. Martin-Orozco E, Sanchez-Fernandez A, Ortiz-Parra I, Ayala-San Nicolas M. WNT signaling in tumors: The way to evade drugs and immunity. *Front Immunol.* 2019;10:2854. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02854.
8. Лалетина Л.А., Моисеева Н.И., Климова Д.А., Ставровская А.А. Роль ABC-транспортеров в формировании лекарственной устойчивости к бортезомибу при множественной миеломе. *Успехи молекулярной онкологии.* 2019;6(1):49–56. DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-1-49-56. Laletina LA, Moiseeva NI, Klimova DA, Stavrovskaya AA. The role of ABC transporters in drug resistance to bortezomib in multiple myeloma. *Advances in Molecular Oncology.*

- 2019;6(1):49–56 (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-1-49-56.
9. *Ghandadi M, Valadan R, Mohammadi H, Akhtari J, Khodasheenas S, Ashari S.* Wnt- β -catenin signaling pathway, the achilles' heels of cancer multidrug resistance. *Curr Pharm Des.* 2019;25(39):4192–207. DOI: 10.2174/1381612825666191112142943.
 10. *Gorczyca L, Aleksunes LM.* Transcription factor-mediated regulation of the BCRP/ABCG2 efflux transporter: A review across tissues and species. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(3):239–53. DOI: 10.1080/17425255.2020.1732348.
 11. *Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., Владимировна Л.Ю., Ульянова Е.П., Комова Е.А. и др.* Экспрессия p53 и Bcl2 при различных подтипах рака молочной железы. *Фундаментальные исследования.* 2014;10(1):85–88.
Kit OI, Shatova JuS, Novikova IA, Vladimirova LJu, Uljanova EP, Komova EA et al. P53 and BCL2 expression in different breast cancer subtypes. *Fundamental Research.* 2014;10(1):85–88 (In Russ.).
 12. *Vogell A, Evans ML.* Cancer screening in women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019;46(3):485–99. DOI: 10.1016/j.orgc.2019.04.007.
 13. *Wang J, Seebacher N, Shi H, Kan Q, Duan Z.* Novel strategies to prevent the development of multidrug resistance (MDR) in cancer. *Oncotarget.* 2017;8(48):84559–71. DOI: 10.18632/oncotarget.19187.
 14. *Nishida S, Tsubaki M.* Exploration of molecular targets in the development of new therapeutics aimed at overcoming multidrug resistance. *Yakugaku Zasshi.* 2017;137(2):145–9. DOI: 10.1248/yakushi.16-00229-5.
 15. *Lage H.* Gene therapeutic approaches to overcome ABCB1-mediated drug resistance. *Recent Results Cancer Res.* 2016;209:87–94. DOI: 10.1007/978-3-319-42934-2_6.
 16. *Dong Y, Gong L, Lu X, Ye M, Lin Y, Xie S et al.* Changes of transporters and drug-metabolizing enzymes in nephrotic syndrome. *Curr Drug Metab.* 2020;21(5):368–78. DOI: 10.2174/1389200221666200512113731.
 17. *Sun S, Cai J, Yang Q, Zhu Y, Zhao S, Wang Z.* Prognostic value and implication for chemotherapy treatment of ABCB1 in epithelial ovarian cancer: A meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166058. DOI: 10.1371/journal.pone.0166058.
 18. *Savas B, Cole SP, Akoglu TF, Pross HF.* P-glycoprotein-mediated multidrug resistance and cytotoxic effector cells. *Nat Immun.* 1992;11(4):177–92. PMID: 1358293.
 19. *Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, Mackie JE, Grant CE, Almquist KC et al.* Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science.* 1992;258(5088):1650–4. DOI: 10.1126/science.1360704.
 20. *Lim JS, Jung GY, Park SY.* Ncx-2.5 Regulates MDR1 expression via its upstream promoter in breast cancer cells. *J Korean Med Sci.* 2019;34(12):e100. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e100.
 21. *Badmann S, Heublein S, Mayr D, Reischer A, Liao Y, Kolben T et al.* M2 macrophages infiltrating epithelial ovarian cancer express MDR1: A feature that may account for the poor prognosis. *Cells.* 2020;9(5):1224. DOI: 10.3390/cells9051224.
 22. *Bates SE, Robey R, Miyake K, Rao K, Ross DD, Litman T.* The role of half-transporters in multidrug resistance. *J Bioenerg Biomembr.* 2001;33(6):503–11. DOI: 10.1023/a:1012879205914.
 23. *Nakanishi T, Ross DD.* Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): Its role in multidrug resistance and regulation of its gene expression. *Chin J Cancer.* 2012;31(2):73–99. DOI: 10.5732/cjc.011.10320.
 24. *Pascal LE, Oudes AJ, Petersen TW, Goo YA, Walashek LS, True LD et al.* Molecular and cellular characterization of ABCG2 in the prostate. *BMC Urol.* 2007;7:6. DOI: 10.1186/1471-2490-7-6.
 25. *Kawahara I, Nishikawa S, Yamamoto A, Kono Y, Fujita T.* The impact of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) on drug transport across Caco-2 cell monolayers. *Drug Metab Dispos.* 2020;48(6):491–8. DOI: 10.1124/dmd.119.088674.
 26. *Yuan S, Tao F, Zhang X, Zhang Y, Sun X, Wu D.* Role of Wnt/ β -Catenin signaling in the chemoresistance modulation of colorectal cancer. *Biomed Res Int.* 2020;2020:9390878. DOI: 10.1155/2020/9390878.
 27. *Toyoda Y, Takada T, Suzuki H.* Inhibitors of human ABCG2: From technical background to recent updates with clinical implications. *Front Pharmacol.* 2019;10:208. DOI: 10.3389/fphar.2019.00208.
 28. *Sawangrat K, Yamashita S, Tanaka A, Morishita M, Kusamori K, Katsumi H et al.* Modulation of intestinal transport and absorption of topotecan, a BCRP substrate, by various pharmaceutical excipients and their inhibitory mechanisms of BCRP transporter. *J Pharm Sci.* 2019;108(3):1315–25. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.10.043.
 29. *Świerczewska M, Klejewski A, Brqzert M, Kaźmierczak D, Łycki D, Nowicki M et al.* Newandold genes associated with primary and established responses to paclitaxel treatment in ovarian cancer cell lines. *Molecules.* 2018;23(4):891. DOI: 10.3390/molecules23040891.
 30. *Januchowski R, Sterzyńska K, Zaorska K, Sosińska P, Klejewski A, Brqzert M et al.* Analysis of MDR genes expression and cross-resistance in eight drug resistant ovarian cancer cell lines. *J Ovarian Res.* 2016;9(1):65. DOI: 10.1186/s13048-016-0278-z.

Информация об авторах

Елена Петровна Ульянова – научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей НМИЦ онкологии Минздрава России.

Евгения Марковна Непомнящая – доктор медицинских наук, профессор, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии Минздрава России.

Галина Витальевна Жукова – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей НМИЦ онкологии Минздрава России.

Александр Борисович Сагакянц – кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей НМИЦ онкологии Минздрава России.

Дарья Юрьевна Якубова – аспирант отделения онкогинекологии НМИЦ онкологии Минздрава России.

Оксана Геннадьевна Шульгина – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей НМИЦ онкологии Минздрава России.

Author Information

Elena P. Ulyanova – Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology.

<https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>

Evgenia M. Nepomnyashchaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathologist, Pathology Department, National Medical Research Centre for Oncology.

<https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>

Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology.

<https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

Alexandr B. Sagakyants – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology.

<https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>

Darya Yu. Yakubova – Postgraduate Student, Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology.

<https://orcid.org/0000-0001-8204-0855>

Oksana G. Shulgina – Junior Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology.

<https://orcid.org/0000-0001-6828-145X>