

БИОФИЗИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК**Мартинovich Г.Г.¹, Мартинovich И.В.¹, Вчерашняя А.В.¹, Зенков Н.К.²,
Меньщикова Е.Б.², Черенкевич С.Н.¹**¹Белорусский государственный университет*пр. Независимости, 4, г. Минск, 220030, РБ; e-mail: martinovichgg@bsu.by*²Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины,*ул. Тимакова, 2, г. Новосибирск, 630117, РФ; e-mail: lemen@centercem.ru*

Поступила в редакцию: 29.06.2018

Аннотация. В работе представлены собственные и литературные данные о биофизических и молекулярных механизмах регуляции химиорезистентности опухолевых клеток, протекающих с участием активных форм кислорода и антиоксидантов. Рассматриваются также механизмы редокс-сигнализации и регуляции редокс-гомеостаза в нормальных и опухолевых клетках. Особое внимание уделено новым стратегиям снижения лекарственной устойчивости опухолевых клеток, базирующимся на редокс-регуляции клеточных процессов.

Ключевые слова: химиорезистентность, антиоксиданты, активные формы кислорода, опухолевые клетки, редокс-регуляция, редокс-сигнализация.

Формирование устойчивости опухолевых клеток к действию химиотерапевтических агентов является одной из причин недостаточной эффективности современной противоопухолевой терапии. Изучение механизмов адаптации опухолевых клеток к стрессу и разработка способов снижения их резистентности к действию физических, химических и биологических повреждающих факторов является актуальной задачей современной медицинской биофизики.

В настоящее время широко обсуждаются и исследуются факторы (фармакокинетические, метаболические, генетические, клеточные и др.), определяющие первичную резистентность, колебания индивидуальной чувствительности опухолей или снижения их чувствительности к цитостатикам в процессе лечения при повторных курсах или циклах химиотерапии. Новые представления о роли окислительно-восстановительных процессов в регуляции клеточных процессов, появившиеся в последние годы, позволили выделить в качестве ключевой характеристики трансформированных тканей измененный клеточный и тканевый редокс-гомеостаз [1, 2]. Однако роль редокс-механизмов в формировании химиорезистентности до сих пор не обоснована и требует дальнейших исследований.

Редокс-регуляция, или регуляция процессов жизнедеятельности на основе механизмов межмолекулярного переноса электронов, является одним из активно изучаемых в последние годы типов управления функционированием живых систем [3]. Многочисленные исследования, посвященные изучению направленных потоков электронов в живых системах и их распределения в норме и при патологии, привели к формированию новой области биологии – редокс-биологии [4, 5]. Редокс-технологии, или технологии управления функциональными свойствами живых систем на основе регуляции клеточных электрон-транспортных процессов, представляют собой новую группу биотехнологий, ориентированных на решение проблем старения, лечения онкологических и нейродегенеративных заболеваний [1, 6]. Научную основу для биомедицинского применения редокс-технологий формируют достижения в области редокс-медицины [6-8]. Установление закономерностей фармакологической и физико-химической регуляции клеточных редокс-процессов является необходимым этапом развития таких технологий.

Развитие представлений о редокс-регуляции в биологических системах началось с обнаружения регуляторных свойств таких высокореакционных соединений как активные формы кислорода (АФК). В начале XXI в. появились серии работ, свидетельствующих, что образование АФК происходит не только при патологии, но и при действии ряда гормонов и факторов роста стимулируется внутриклеточная продукция АФК [9, 10]. Вышеупомянутые данные позволили предположить участие АФК в процессах трансдукции сигналов в клетках и привели к формированию концепции «редокс-сигнализации».

Концепция «редокс-сигнализации» объединяет внутриклеточные процессы трансдукции сигнала, в которых интегративным элементом выступает серия электрон-транспортных реакций с участием редокс-активных соединений (включая АФК и антиоксиданты) [11, 12]. Молекулярным механизмом регуляции функционирования белков в редокс-сигнальных каскадах является неферментативное окисление тиоловых групп цистеиновых остатков в молекулах белков-мишеней, приводящее к изменению их каталитических или сигнальных функций. Данный механизм не является специфическим для ряда редокс-активных соединений и запускается как эндогенными, так и экзогенными акцепторами электронов. Важно отметить, что редокс-регуляция белков осуществляется не только с участием окислителей и восстановителей, но и при действии различных модуляторов (химических, физических) активности систем, генерирующих и утилизирующих АФК.

В процессах редокс-сигнализации с участием редокс-активных соединений происходит передача информации между внутриклеточными компонентами. В процессах редокс-регуляции осуществляется модулирование функционирования белков путем изменения окислительно-восстановительного состояния

тиоловых групп, то есть в процессах редокс-регуляции происходит взаимодействие редокс-активных соединений и белков. Следует отметить, что редокс-активные соединения взаимодействуют не только с белком-мишенью, но и между собой, формируя определенное редокс-состояние клетки. В результате трансдукция сигнала с участием редокс-активных соединений определяется также теми редокс-условиями, которые формируются в биологических системах.

В настоящее время для количественной характеристики стационарного состояния группы функционально взаимосвязанных редокс-активных соединений, определяющего редокс-состояние клетки, используется ряд подходов [14], одним из которых является применение введенных нами параметров – эффективного редокс-потенциала ($E^{\text{эфф}}$) и редокс-буферной емкости (r). Эффективный редокс-потенциал характеризует «суммарную» способность многокомпонентной внутриклеточной среды отдавать электроны [15]. Редокс-буферная емкость используется для количественной характеристики способности клеток противодействовать изменению величины $E^{\text{эфф}}$ внутриклеточной среды при изменении концентрации окислителей или восстановителей [16]. В отличие от других подходов описания редокс-состояния, введение параметров $E^{\text{эфф}}$ и r обосновывается на основе фундаментальных физических закономерностей. Показано, что новые параметры могут быть применены не только для описания редокс-процессов, но и для характеристики функционального состояния клеток и тканей в целом [17, 18].

Важным элементом нормального функционирования редокс-сигнальных процессов является поддержание определенного редокс-гомеостаза. Поддержание редокс-гомеостаза является основой нормальной жизнедеятельности клеток и осуществляется в результате сопряженного функционирования систем генерации АФК и антиокислительной защиты, а также систем трансмембранного транспорта редокс-активных молекул [19]. Действие определенных химических и физических факторов может запускать ряд патологических процессов и ответных реакций клеток, ведущих к нарушениям редокс-гомеостаза. Изменения редокс-свойств клеток влияют на процессы редокс-сигнализации, результатом могут быть изменения метаболизма и функциональных свойств клеток. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что параметры внутриклеточного редокс-состояния ($E^{\text{эфф}}$, r) являются одними из основных факторов, определяющих специфичность отклика опухолевых клеток на действие редокс-активных соединений [20].

Другим важным фактором, определяющим биологический эффект действия АФК в клетках, является внутриклеточная локализация структур, их продуцирующих [21]. Ранее нами было показано, что механизм аскорбат-зависимой регуляции Ca^{2+} -сигнализации клеток включает усиление локальной продукции АФК за счет участия специфических оксидоредуктаз – НАДН:убихинон оксидоредуктазы (Е.С. 1.6.5.3) и убихинол:цитохром *c* оксидоредуктазы (Е.С. 1.10.2.2) [22]. Согласно предложенному механизму, кроме редокс-активных соединений и их мишеней в редокс-регуляторных процессах участвуют также белки-ферменты – оксидоредуктазы, локализация которых вблизи белков-мишеней определяет специфический отклик клеток. То есть, ключевым аспектом активации специфических редокс-сигнальных путей является колокализация оксидоредуктаз, вовлеченных в образование АФК, и мишеней действия АФК, участвующих в реализации биологического ответа. Нами показано, что тимохинон, инициирующий более низкий выход АФК в сравнении с 1,4-бензохиноном, более токсичен в отношении опухолевых клеток [23]. Высокая в сравнении с 1,4-бензохиноном токсичность тимохинона обусловлена активацией редокс-сигнального механизма запуска апоптоза, ключевым элементом которого является колокализация митохондриальных оксидоредуктаз, участвующих в продукции окислителей, и соответствующего редокс-сенсора – АДФ/АТФ-транслоказы, функциональное состояние которого регулируется путем окисления/восстановления сульфгидрильных групп [24]. Таким образом, методы направленной индукции АФК в клетках с использованием редокс-активных соединений и регуляторов активности АФК-продуцирующих ферментов могут быть использованы для регуляции ряда клеточных функций, включая программы клеточной гибели.

С другой стороны, нами показано, что повышение уровня АФК вблизи плазматической мембраны вызывает ответ систем регуляции редокс-гомеостаза, направленный на его снижение путем увеличения концентрации восстановителей («редокс-адаптация») [25]. Изменение редокс-свойств клеток, ведущее к увеличению концентрации восстановителей, вызывает ослабление индукции апоптоза и усиливает резистентность опухолевых клеток к действию ряда лекарственных соединений, включая доксорубин [26, 27].

В последние годы выяснено, что экспрессия генов ферментов и белковых факторов, участвующих в антиокислительной защите клеток млекопитающих, регулируется с участием редокс-зависимой сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE [28]. Ключевым элементом системы является фактор транскрипции Nrf2 (nuclear E2-related factor 2), контролирующей экспрессию генов, в промоторных областях которых содержится регуляторная последовательность ARE (antioxidant respons(ive) element) [29]. Показано, что активация сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE посредством усиления синтеза ABCC1 (Mdr1), ключевого белка АТФ-зависимого экспорта ксенобиотиков из клеток, способствует развитию множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток [30]. Под контролем системы Keap1/Nrf2/ARE находятся также ключевые белки метаболизма глутатиона, увеличение концентрации которого способствует выживанию клеток в стрессовых условиях [31].

Вместе с тем при превышении определенного порога активации Nrf2 запускается экспрессия генов, продукты которых способствуют развитию окислительного стресса. При высокой транскрипционной активности Nrf2 повышается содержание фактора транскрипции Klf9 (Kruppel-подобный фактор 9) [32]. В свою

очередь, взаимодействие Klf9 с сайтами связывания ДНК изменяет экспрессию ряда белков, участвующих в регуляции метаболизма АФК, включая НАДФН-оксидазу (Е.С. 1.6.3.1) [32]. Таким образом, фактор транскрипции Nrf2 является важным регулятором редокс-гомеостаза клеток, способным усиливать как восстановительные, так и окислительные процессы в клетках.

Активация Nrf2 осуществляется при действии ряда редокс-активных соединений, включая природные и синтетические фенольные антиоксиданты [33, 34]. В неактивном состоянии фактор транскрипции Nrf2 нековалентно связан со специфическим редокс-зависимым белком Keap1 (Kelch-like ECH-associating protein 1). Модификация SH-групп «ключевых» остатков цистеина в Keap1 за счет их окисления или электрофильного присоединения приводит к нарушению убиквитинирования и стабилизации Nrf2, его транспорту в клеточное ядро и связыванию с ARE [29]. Мутации Keap1, ведущие к нарушению его функционирования, обнаружены в карциномах различных органов [35]. В результате во многих опухолевых тканях и клеточных линиях опухолей наблюдается конститутивная активация Nrf2 [36], что во многом обуславливает изменения эффектов действия экзогенных регуляторов сигнального пути Keap1/Nrf2/ARE. Основываясь на точке зрения об аутопротекторной сверхэкспрессии Nrf2 в опухолевых клетках, можно предположить, что «слабые» индукторы его активности повышают резистентность опухолевых клеток (и приводят к увеличению пролиферативной активности), а «сильные» – снижают резистентность и индуцируют апоптоз.

Нами обнаружено, что водорастворимые серосодержащие фенольные антиоксиданты 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13) и 3,5-диметил-4-гидроксibenзилтиоэтанат калия (БЭК-11-К) вызывают противоположно направленные изменения редокс-свойств и химиорезистентности опухолевых клеток [26, 27]. Установлено, что БЭК-11-К увеличивает редокс-буферную емкость и резистентность опухолевых клеток к доксорубину. При действии ТС-13 наблюдается уменьшение редокс-буферной емкости, что приводит к снижению химиорезистентности опухолевых клеток. Нами построена биофизическая модель редокс-зависимого механизма активации апоптоза и установлена зависимость величины изменения редокс-состояния белкового сенсора от величин концентрации окислителя и редокс-буферной емкости клеток [27]. Полученные результаты позволяют предположить, что одним из ключевых механизмов, ответственных за формирование устойчивости опухолевых клеток к действию противоопухолевых соединений, является ослабление апоптоза вследствие повышения редокс-буферной емкости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных данных нами предлагаются две стратегии снижения химиорезистентности опухолевых клеток – путем регуляции электрон-транспортных процессов митохондрий и путем направленной коррекции редокс-свойств опухолевых клеток. Показано, что усиление действия доксорубина происходит при снижении редокс-буферной емкости клеток и при увеличении продукции АФК в митохондриях. Впервые обнаружен эффект снижения лекарственной устойчивости опухолевых клеток при применении антиоксидантных препаратов и установлен его биофизический механизм, основанный на запуске программы клеточной гибели в результате регуляции редокс-гомеостаза. Полученные результаты формируют научные основы для разработки новых нетоксических типов химиосенсибилизаторов, важным преимуществом которых являются протекторные свойства этих соединений, проявляемые по отношению к нетрансформированным клеткам в условиях патологии и стресса.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ (грант № М16Р-022) и РФФИ (грант № 16-54-00050 Бел_а).

Список литературы / References:

1. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Голубева Е.Н., Черенкевич С.Н., Демидчик Ю.Е., Гаин Ю.М., Владимирская Т.Э., Лущик М.Л. Редокс-биотехнологии как основа для новой стратегии в противоопухолевой терапии. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*, 2012, № 2, с. 85-104. [Martinovich G.G., Martinovich I.V., Golubeva E.N., Cherenkevich S.N., Demidchik Y.D., Gain Y.M., Vladimirskaia T.E., Lushchyk M.L. Redox biotechnologies as basis for new strategy in anticancer therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, medical series*, 2012, no. 2, pp. 85-104. (In Russ.)]
2. Trachootham D., Alexandre J., Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2009, vol. 8, pp. 579-591.
3. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. *Окислительно-восстановительные процессы в клетках*. Минск: БГУ, 2008, 159 с. [Martinovich G.G., Cherenkevich S.N. *Redox processes in cells*. Minsk, BSU, 2008. 159 p. (In Russ.)]
4. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant physiology*, 2006, vol. 141, № 2, pp. 312-322.
5. Herrmann J.M., Dick T.P. Redox biology on the rise. *Biol. Chem.*, 2012, vol. 393, pp. 999-1004.
6. Sanjuan-Alberte P., Alexander M.R., Hague R.J.M. [et al.] Electrochemically stimulating developments in bioelectronic medicine. *Bioelectronic Medicine*, 2018, vol. 4, p. 1.
7. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine, *Redox biology*, 2015, vol. 4, pp. 180-183.
8. Sies H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative stress, *Annu. Rev. Biochem.*, 2017, vol. 86, pp. 715-748.
9. Sauer H., Wartenberg M., Hescheler J. Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation. *Cellular physiology and biochemistry*, 2001, vol. 11, № 4, pp. 173-186.

10. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 2002, vol. 82, № 1, pp. 47-95.
11. Jones D.P. Redox sensing: orthogonal control in cell cycle and apoptosis signaling, *J. Intern. Med.*, 2010, vol. 268, pp. 432-448.
12. Черенкевич С.Н., Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Горудко И.В., Шамова Е.В. Редокс-регуляция клеточной активности: концепции и механизмы. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук*, 2013, № 1, с. 92-108. [Cherenkevich S.N., Martinovich G.G., Martinovich I.V., Gorudko I.V., Shamova E.V. Redox regulation of cellular activity: concepts and mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, biological series*, 2013, no. 1, pp. 92-108. (In Russ.)]
13. Martinovich G.G., Martinovich I.V., Cherenkevich S.N. Redox regulation of cellular processes: a biophysical model and experiment. *Biophysics*, 2011, vol. 56, pp. 444-451.
14. Pillay C.S., Hofmeyr J.H., Mashamaite L.N., Rohwer J.M. From top-down to bottom-up: computational modeling approaches for cellular redoxin networks, *Antiox. Redox Signal.*, 2013, vol. 18, pp. 2075-2086.
15. Martinovich G.G., Cherenkevich S.N., Sauer H. Intracellular redox state: towards quantitative description. *Eur. Biophys. J.*, 2005, vol. 34, pp. 937-942.
16. Martinovich G.G., Martinovich I.V., Cherenkevich S.N., Sauer H. Redox buffer capacity of the cell: theoretical and experimental approach. *Cell Biochem. Biophys.*, 2010, vol. 58, pp. 75-83.
17. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Черенкевич С.Н. Количественная характеристика редокс-состояния эритроцитов. *Биофизика*, 2008, т. 53, с. 618-623. [Martinovich G.G., Martinovich I.V., Cherenkevich S.N. Quantitative characteristic of the redox state of erythrocytes. *Biofizika*, 2008, vol. 53, pp. 618-623. (In Russ.)]
18. Rosales-Corral S., Reiter R.J., Tan D.X., Ortiz G.G., Lopez-Armas G. Functional Aspects of Redox Control During Neuroinflammation. *Antioxid. Redox Signal.*, 2010, vol. 13, pp. 193-247.
19. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. Редокс-гомеостаз клеток. *Успехи физиологических наук*, 2008, т. 39, № 3, с. 29-44.
20. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Черенкевич С.Н. Редокс-свойства опухолевых клеток и их пролиферативная активность при действии фенольных антиоксидантов. *Доклады Национальной академии наук Беларуси*, 2015, т. 59, № 3, с. 82-87. [Martinovich G.G., Martinovich I.V., Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Cherenkevich S.N. Redox properties of tumor cells and their proliferative activity under the action of phenolic antioxidants. *Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2015, vol. 59, no. 3, pp. 82-87. (In Russ.)]
21. Terada L.S. Specificity in reactive oxidant signaling: think globally, act locally. *J. of cell biology*, 2006, vol. 174, № 5, pp. 615-623.
22. Martinovich G.G., Golubeva E.N., Martinovich I.V., Cherenkevich S.N. Redox regulation of calcium signaling in cancer cells by ascorbic acid involving the mitochondrial electron transport chain. *J. of Biophysics*, 2012, vol. 2012, pp. 921653.
23. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Вчерашняя А.В., Шадыро О.И., Черенкевич С.Н. Дифференциальная регуляция продукции активных форм кислорода и механизмов гибели опухолевых клеток пара-бензохинонами. *Доклады Национальной академии наук Беларуси*, 2016, т. 60, № 5, с. 96-100. [Martinovich G.G., Martinovich I.V., Vcherashniaya A.V., Shadyro O.I., Cherenkevich S.N. Differential regulation of reactive oxygen species production and tumor cell death mechanisms by para-benzoquinones. *Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2016, vol. 60, no. 5, pp. 96-100. (In Russ.)]
24. Martinovich G.G., Martinovich I.V., Vcherashniaya A.V., Shadyro O.I., Cherenkevich S.N. Thymoquinone, a biologically active component of *Nigella sativa*, induces mitochondrial production of reactive oxygen species and programmed death of tumor cells. *Biophysics*, 2016, vol. 61, pp. 963-970.
25. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Вчерашняя А.В., Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Черенкевич С.Н. Регуляция пролиферативной активности и химиорезистентности опухолевых клеток аскорбатом натрия. *Доклады Национальной академии наук Беларуси*, 2018, т. 62, № 1, с. 93-100.
26. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Вчерашняя А.В., Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Черенкевич С.Н. Регуляция химиорезистентности опухолевых клеток фенольными антиоксидантами. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, 2017, т. 2, № 1, с. 411-415.
27. Martinovich G.G., Martinovich I.V., Vcherashniaya A.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Cherenkevich S.N. Mechanisms of redox regulation of chemoresistance in tumor cells by phenolic antioxidants. *Biophysics*. 2017, vol. 62, no. 6, pp. 942-949.
28. Kensler T.W., Wakabayashi N., Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2007, vol. 47, pp. 89-116.
29. Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Tkachev V.O. Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive signaling system as a pharmacological target. *Biochemistry (Mosc)*, 2013, vol. 78, pp.19-36.
30. Wang X.J., Sun Z., Villeneuve N.F., Zhang S. et al. Nrf2 enhances resistance of cancer cells to chemotherapeutic drugs, the dark side of Nrf2. *Carcinogenesis*, 2008, vol. 29, pp. 1235-1243.
31. Sun E., Erb H., Murphy T.H. Coordinate regulation of glutathione metabolism in astrocytes by Nrf2. *Bioch. Biophys. Res. Com.*, 2005, vol. 326, pp. 371-377.
32. Zucker S.N., Fink E.E., Bagati A., Mannava S. et al. Nrf2 amplifies oxidative stress via induction of Klf9. *Mol. Cell.*, 2014, vol. 53, pp. 916-928.

33. Dinkova-Kostova A.T., Fahey J.W., Talalay P. Chemical structures of inducers of nicotinamide quinine oxidoreductase 1 (NQO1). *Meth. Enzymol.*, 2004. vol. 382, pp. 423-448.
34. Martinovich G.G., Martinovich I.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Cherenkevich S.N. Phenolic antioxidant TS-13 regulating ARE-driven genes induces tumor cell death by a mitochondria-dependent pathway. *Biophysics*, 2015, vol. 60, pp. 94-100.
35. Solis L.M., Behrens C., Dong W., Suraokar M. et al. Nrf2 and Keap1 abnormalities in non-small cell lung carcinoma and association with clinicopathologic features. *Clin. Cancer Res.*, 2010, vol. 16, pp. 3743-3753.
36. Sporn M.B., Liby K.T. NRF2 and cancer: the good, the bad and the importance of context. *Nat. Rev. Cancer*. 2012, vol. 12, pp. 564-571.

BIOPHYSICAL AND MOLECULAR MECHANISMS OF REDOX REGULATION OF TUMOR CELLS CHEMORESISTANCE

Martinovich G.G.¹, Martinovich I.V.¹, Vcherashniaya A.V.¹, Zenkov N.K.², Menshchikova E.B.²,
Cherenkevich S.N.¹

¹Belarusian State University

Nezavisimosti ave., 4, Minsk, 220030, Republic of Belarus; e-mail: martinovichgg@bsu.by

²Federal Research Centre fundamental and translational medicine

Timakova str., 2, Novosibirsk, 630117, Russia; e-mail: lemen@centercem.ru

Abstract. The work provides own and literature data about molecular and biophysical mechanisms of regulation of tumor cells chemoresistance that occur with the participation of reactive oxygen species and antioxidants. The mechanisms of redox signaling and redox homeostasis regulation in normal and tumor cells are considered. Special attention is given to the new strategies for reduction of drug resistance in tumor cells based on redox regulation of cellular processes.

Key words: chemoresistance, antioxidants, reactive oxygen species, tumor cells, redox regulation, redox signaling.