

## Механизмы сенситизации клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа

Павел Дмитриевич Дунаев, Айгуль Рафиковна Галембикова,  
Сергей Васильевич Бойчук\*

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

### Реферат

**Цель.** Оценить способность ингибиторов рецепторных тирозинкиназ модулировать чувствительность клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа.

**Методы.** В исследовании были использованы следующие ингибиторы рецепторных тирозинкиназ — иматиниб, кризотиниб, кабозантиниб и сунитиниб. Способность вышеуказанных препаратов вызывать сенситизацию клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к действию ингибитора ДНК-топоизомеразы II типа (доксорубицина) оценивали с помощью колориметрического MTS-теста. Уровень экспрессии белков, служащих маркерами апоптоза, повреждений ДНК и их репарации оценивали методом иммуноблоттинга с использованием соответствующих моноклональных антител. Оценку пролиферативного потенциала клеток проводили в режиме реального времени с использованием прибора iCELLigence (ACEA Biosciences Inc., США).

**Результаты.** Показано, что вышеуказанные ингибиторы рецепторных тирозинкиназ обладают способностью вызывать сенситизацию клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к действию ингибиторов ДНК-топоизомеразы II типа. Это приводит к замедлению скорости пролиферации опухолевых клеток и усилению их гибели по механизму апоптоза. Важно, что данный эффект был обнаружен в отношении иматиниб-резистентных клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей. Один из возможных молекулярных механизмов сенситизации этих клеток к действию ингибиторов ДНК-топоизомеразы II типа — способность таргетных препаратов нарушать процессы репарации повреждений ДНК, в частности по механизму гомологичной рекомбинации. Об этом свидетельствует значимое снижение уровня экспрессии рекомбиназы Rad51 под действием ингибиторов рецепторных тирозинкиназ на фоне повреждения ДНК, вызываемого ингибиторами ДНК-топоизомеразы II типа.

**Вывод.** Ингибиторы рецепторных тирозинкиназ обладают способностью вызывать сенситизацию иматиниб-резистентных клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа за счёт угнетения процесса гомологичной рекомбинации ДНК.

**Ключевые слова:** гастроинтестинальные стромальные опухоли, ГИСО, резистентность, химиопрепараты, ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, апоптоз, пролиферация, репарация повреждений ДНК.

**Для цитирования:** Дунаев П.Д., Галембикова А.Р., Бойчук С.В. Механизмы сенситизации клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (2): 245–251. DOI: 10.17816/KMJ2019-245.

### The mechanisms of sensitization of gastrointestinal stromal tumor cells to DNA topoisomerase II inhibitors

P.D. Dunaev, A.R. Galembikova, S.V. Boichuk  
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

#### Abstract

**Aim.** To examine the ability of receptor tyrosine kinase inhibitors to modulate gastrointestinal stromal tumor cells sensitivity to DNA topoisomerase II inhibitors.

**Methods.** The following receptor tyrosine kinase inhibitors were used in the present study — imatinib, crizotinib,

cabozantinib and sunitinib. An ability of the named medications to sensitize gastrointestinal stromal tumor cells to DNA topoisomerase II inhibitor (doxorubicin) was examined by using an MTS-based colorimetric assay. The expression of apoptotic, DNA damage and repair markers was assessed with western blotting by using the corresponding monoclonal antibodies. Proliferative activity was examined in a real-time by utilizing an iCELLigence system (ACEA Biosciences Inc., USA).

**Results.** We found that all above-mentioned receptor tyrosine kinase inhibitors were able to sensitize gastrointestinal stromal tumor cells to topoisomerase II inhibitors. This leads to the decrease of proliferative activity of tumors cells and enhancement of apoptotic cell death. Importantly, this effect was observed in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor cells. One of the possible molecular mechanisms responsible for sensitization of these cells to topoisomerase II inhibitors was the ability of the target medications to inhibit the homologous recombination. This is evidenced by substantial decrease of Rad51 recombinase expression as a result of receptor tyrosine kinase inhibitor effect on the cells with DNA damage caused by topoisomerase II inhibitors.

**Conclusion.** Receptor tyrosine kinase inhibitors are able to sensitize imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor cells to topoisomerase II inhibitors by inhibiting DNA homologous recombination.

**Keywords:** gastrointestinal stromal tumors, GIST, resistance, chemotherapeutic agents, receptor tyrosine kinase inhibitors, apoptosis, proliferation, DNA damage repair.

**For citation:** Dunaev P.D., Galembikova A.R., Boichuk S.V. The mechanisms of sensitization of gastrointestinal stromal tumor cells to DNA topoisomerase II inhibitors. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (2): 245–251. DOI: 10.17816/KMJ2019-245.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) представляют собой наиболее распространённые мезенхимальные опухоли желудочно-кишечного тракта, развивающиеся из интерстициальных клеток Кахала, обладающих пейсмейкерной активностью и задающих ритм сокращений (перистальтики) полых органов желудочно-кишечного тракта [1]. Типичная локализация ГИСО — желудок (60–70%), тонкая кишка (25–35%), толстая и прямая кишка (5%). В редких случаях опухоль может быть расположена в пищеводе, брыжейке, сальнике, забрюшинном пространстве.

Основные патогенетические механизмы ГИСО — активирующие мутации *c-KIT* или *PDGFR* (мутации взаимоисключающие), приводящие к гиперактивации вышеуказанных тирозинкиназных рецепторов, что в свою очередь обуславливает высокую пролиферативную активность трансформированных клеток и их устойчивость к программированной клеточной гибели (апоптозу) [2–4]. Вышеуказанные мутации выявляются в подавляющем числе (до 85–90%) случаев ГИСО, поэтому данное заболевание в настоящее время является одним из ярких примеров успешного использования таргетных препаратов в практической онкологии.

В качестве первой линии терапии пациентов с ГИСО используют таргетный препарат иматиниб (иматиниба мезилат, гливек), являющийся ингибитором вышеуказанных тирозинкиназных рецепторов. Воздействие препарата на клетки ГИСО существенно замедляет скорость их пролиферации и вызывает последующую гибель по механизму апоптоза. Тем не менее,

несмотря на изначально высокую терапевтическую эффективность иматиниба, через определённый промежуток времени (1,5–2 года) после начала проведения таргетной терапии более чем у 50% пациентов с неоперабельными, метастатическими и рецидивирующими формами ГИСО развивается резистентность к иматинибу, обусловленная возникновением вторичных мутаций вышеописанных тирозинкиназных рецепторов, а также активацией других типов рецепторных и нерцепторных тирозинкиназ [5–7].

После развития резистентности ГИСО к иматинибу данным пациентам назначают таргетные препараты второй и третьей линии — сунитиниб (сутент) и регорафениб (стиварга) соответственно. Тем не менее, их применение сопряжено с развитием ряда тяжёлых побочных эффектов и также сопровождается развитием резистентности [8–10]. Попытки использования ингибиторов тирозинкиназ нового поколения (нилотиниба, масатиниба, сорафениба, пазопаниба, довитиниба и др.) в терапии пациентов с иматиниб-резистентными ГИСО не внесли существенных изменений в характер течения заболевания и его прогноз [11].

Таким образом, несмотря на многообещающие результаты, достигнутые на начальном этапе проведения таргетной терапии больным с ГИСО, неуклонное развитие резистентности опухоли к данным препаратам и относительно высокая частота побочных эффектов от их применения становятся основными факторами неблагоприятного прогноза у пациентов с неоперабельными и метастатическими формами ГИСО.

В настоящее время точку зрения об эффективности химиотерапии в лечении больных с ГИСО подвергают активному пересмотру. Несмотря на тот факт, что в течение долгого времени существовало общепринятое мнение о химиорезистентности ГИСО, результаты исследований последних лет (в том числе и нашей научной группы) показали, что отдельные химиопрепараты могут быть эффективными в отношении ГИСО как *in vitro*, так и *in vivo* [12, 13]. Было также показано, что ингибиторы ДНК-топоизомеразы II типа (доксорубин, этопозид), а также препараты, влияющие на динамическое состояние микротрубочек веретена деления (винбластин, паклитаксел), способны оказывать цитостатический и проапоптотический эффекты в отношении различных клеточных линий ГИСО [14, 15]. Было также обнаружено, что таргетный препарат иматиниб обладает способностью повышать чувствительность клеток ГИСО к действию ингибиторов ДНК-топоизомеразы II типа [16, 17].

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования было комплексное изучение способности препаратов, ингибирующих активность рецепторных и нерцепторных тирозинкиназ, вызывать сенситизацию клеток ГИСО к действию ингибиторов ДНК-топоизомеразы II типа. Объектом исследования стал иматиниб-резистентный субклон линии ГИСО T1-R, полученный в нашей лаборатории [18]. Способность вызывать сенситизацию клеток ГИСО к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа оценивали в отношении следующих препаратов:

1) иматиниба, ингибитора Vcr-Abl тирозинкиназы, а также с-KIT, используемого в терапии пациентов с хроническим миелолейкозом и ГИСО;

2) кризотиниба, селективного ингибитора рецепторных тирозинкиназ, в том числе киназы анапластической лимфомы (ALK) и её онкогенных вариантов (то есть продуктов слияния ALK и отдельных её мутаций), а также ингибитора рецепторов фактора роста гепатоцитов (HGFR, с-MET, представителей семейства рецепторных тирозинкиназ); в настоящее время препарат разрешён к применению у пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком лёгкого;

3) сунитиниба, основной мишенью которого являются  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), фактора стволовых клеток (KIT), Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT-3), колониестимулирующего фактора (CSF-1R) и нейротрофического

глиального фактора (RET); в настоящее время данный препарат используют для терапии пациентов с ГИСО после развившейся резистентности к иматинибу, при распространённом и/или метастатическом почечно-клеточном раке, а также неоперабельных или метастатических нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы;

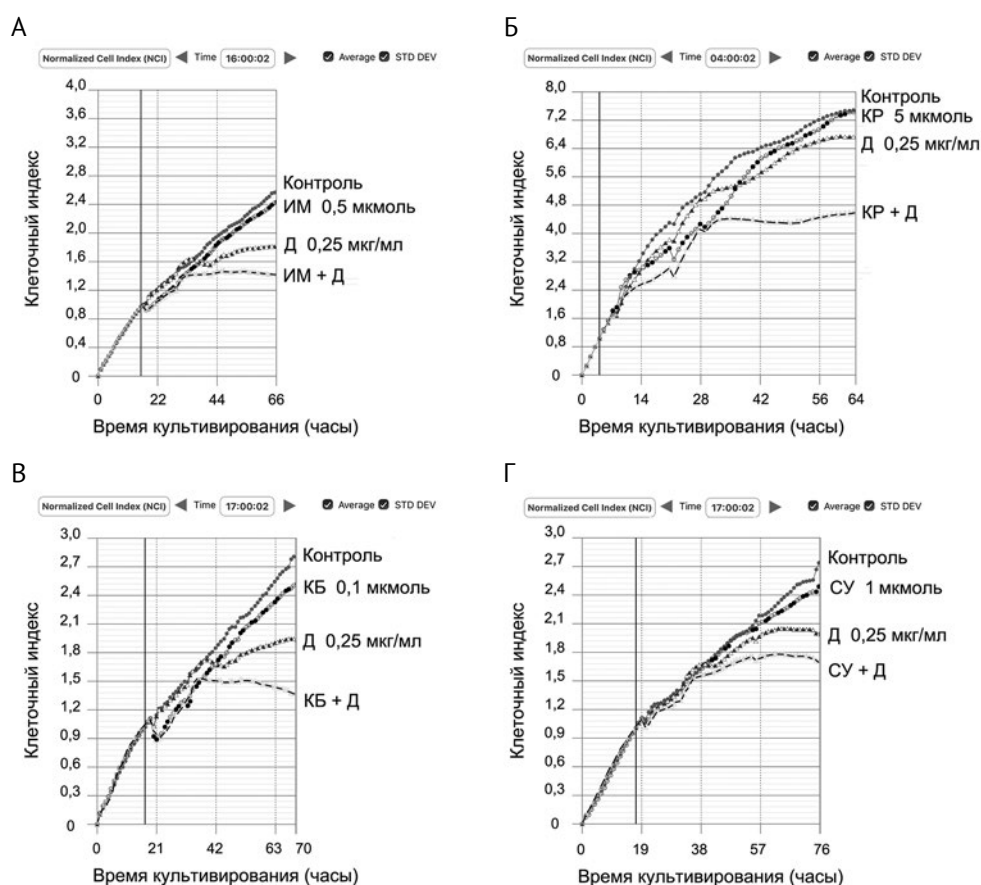
4) кабозантиниба, неселективного ингибитора достаточно большого количества киназ (MET, VEGF, RET, KIT, Flt-1/3/4, Tie2 и AXL), используемого в настоящее время для терапии пациентов с метастатической или неоперабельной карциномой щитовидной железы, а также гепатоцеллюлярной и почечно-клеточной карциномы.

Клетки ГИСО культивировали в стандартных условиях (37 °C, 5% CO<sub>2</sub>) в среде RPMI-1640 с добавлением L-глутамина, пенициллина и стрептомицина (все реагенты — ПанЭко, Россия), а также 15% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США). Клетки преинкубировали с одним из ингибиторов тирозинкиназ (иматиниб, кризотиниб, кабозантиниб, сунитиниб) в течение 12 ч. Далее к клеточным культурам добавляли ингибитор ДНК-топоизомеразы II типа доксорубин.

Чувствительность опухолевых клеток к доксорубину оценивали колориметрическим методом (MTS-тест) с помощью реагента CellTiter 96® AQueous MTS Reagent Powder (Promega, США) на планшетном анализаторе Multiscan FC (Thermo Scientific, США) при длине волны 492 нм. Уровень экспрессии белков, служащих маркерами апоптоза, а также репарации повреждений ДНК, оценивали методом иммуноблоттинга с использованием соответствующих моноклональных антител. Оценку пролиферативного потенциала клеток проводили в режиме реального времени с использованием прибора iCELLigence (ACEA Biosciences Inc., США).

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и Biostatistica (S.A. Glantz, McGraw Hill, США). Использовали метод однофакторного дисперсионного анализа. Для оценки достоверности различий изучаемых выборок применяли t-критерий Стьюдента. При  $p < 0,05$  различия считали статистически значимыми.

Результаты проведённых экспериментов свидетельствуют о том, что ингибиторы тирозинкиназ (кризотиниб, кабозантиниб, сунитиниб) обладали способностью снижать пролиферативную активность иматиниб-резистентных клеток ГИСО только при использовании в комбинации с ингибитором ДНК-топоизомеразы II типа доксорубином (рис. 1).



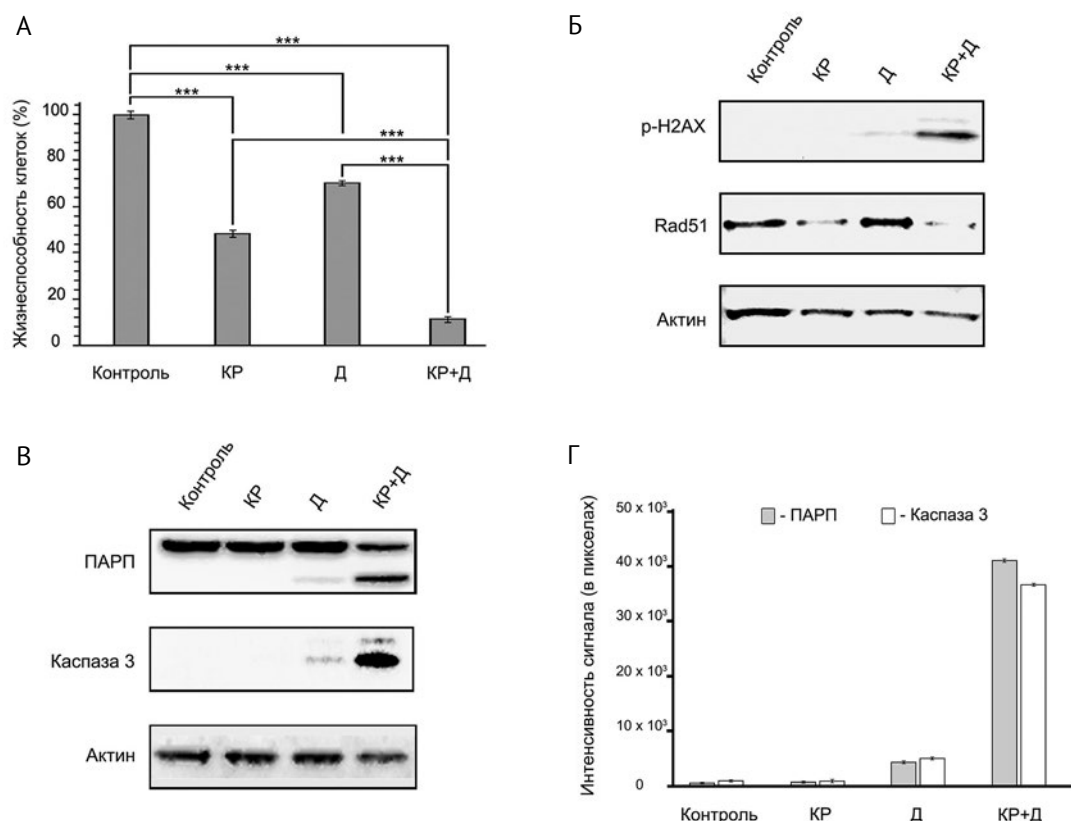
**Рис. 1.** Ингибиторы рецепторных тирозинкиназ (иматиниб — ИМ, кризотиниб — КР, кабозатиниб — КБ, сунитиниб — СУ) снижают скорость пролиферации клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей T1-R при их совместном культивировании с ингибитором ДНК-топоизомеразы II типа доксорубицином (Д)

Интересен, на наш взгляд, тот факт, что иматиниб был также эффективен в отношении иматиниб-резистентных клеточных линий, вызывая их сенситизацию к доксорубицину (см. рис. 1, А). Следовательно, данный эффект иматиниба не был следствием его способности ингибировать активность рецепторной тирозинкиназы c-KIT. Ожидается доксорубицин оказывал умеренный антипролиферативный эффект в отношении клеток ГИСО.

Результаты колориметрического MTS-теста (рис. 2, А) показали, что значимое снижение жизнеспособности опухолевых клеток ГИСО отмечалось только в присутствии комбинации ингибитора тирозинкиназ с доксорубицином. К примеру, количество жизнеспособных клеток ГИСО, культивированных в течение 72 ч в присутствии комбинации кризотиниба и доксорубицина, не превышало 20%. В то же время каждый из препаратов, использованных в отдельности, обладал значительно меньшей

цитотоксичностью в отношении иматиниб-резистентных клеток ГИСО (см. рис. 2, А).

Основной механизм гибели клеток ГИСО, культивированных в присутствии комбинации кризотиниба и доксорубицина, — апоптоз, о чём свидетельствовало повышение уровней экспрессии расщеплённых форм каспазы-3 и поли(АДФ)-рибоза-полимеразы (ПАРП), служащих, как известно, традиционными маркерами запрограммированной клеточной гибели (рис. 2, В, Г). Важно отметить, что комбинированное воздействие вышеуказанных препаратов на клетки ГИСО приводило к значительному увеличению уровня экспрессии гистона 2А, фосфорилированного по остаткам серина в положении 139, являющегося общепризнанным маркером двунитевых разрывов ДНК (рис. 2, Б). В присутствии кризотиниба у клеток ГИСО снижался уровень экспрессии рекомбиназы Rad51 — белка, участвующего в репарации двунитевых разрывов ДНК по механизму



**Рис. 2.** Изучение способности доxorубина (Д) и кризотиниба (КР) вызывать повреждения ДНК и индуцировать гибель по механизму апоптоза клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей T1-R. (А) Жизнеспособность клеток, оцениваемая колориметрическим MTS-тестом; \*\*\* $p < 0,001$ . (Б, В) Экспрессия маркеров апоптоза — расщеплённых форм каспазы-3 и поли(АДФ)-рибоза-полимеразы (ПАРП); маркера двуниевых разрывов ДНК — pH2AX; рекомбиназы Rad51, участвующей в процессах гомологичной рекомбинации. Актин отражает уровень белковой нагрузки в исследуемых образцах. (Г) Количественные показатели уровней экспрессии маркеров апоптоза в образцах, представленных на рис. 2В

гомологичной рекомбинации. Следовательно, апоптоз клеток ГИСО, индуцированный комбинацией кризотиниба и доxorубина, возникал вследствие двуниевых разрывов ДНК (эффект доxorубина), а также из-за нарушений механизмов репарации этих повреждений (эффект кризотиниба).

Аналогичные закономерности были выявлены в клетках ГИСО, культивированных с иматинибом, каботатинибом и сунитинибом, подтверждая предположение о том, что ингибиторы рецепторных тирозинкиназ могут вызывать сенситизацию опухолевых клеток к ДНК-повреждающим соединениям (химиопрепаратам) по единому механизму, мало зависящему от типа ингибируемых рецепторных тирозинкиназ. Общность молекулярных механизмов действия данных ингибиторов рецепторных тирозинкиназ заключается в их способности нарушать в опухолевых клетках процессы ре-

парации повреждений ДНК и вызывать тем самым сенситизацию клеток к действию ДНК-повреждающих агентов, в частности ингибиторов ДНК-топоизомеразы II типа.

Полученные нами факты коррелируют с результатами ряда зарубежных научных исследований. К примеру, результаты исследований, проведённых Т. Такака и соавт., показали способность гефитиниба (ирессы), являющегося ингибитором рецепторов эпидермального фактора роста EGFR, ингибировать процессы репарации повреждений ДНК и приводить тем самым к радиосенситизации опухолевых клеток [19].

Ингибирование процессов репарации повреждений ДНК по механизму негомологичного связывания концов было также обнаружено в опухолевых клетках при воздействии на них цетуксимаба (эрбитукса), оно приводило к аналогичным последствиям, повышая

чувствительность опухолевых клеток к ионизирующему излучению [20].

Результаты проведенных нами ранее исследований иллюстрируют способность ингибиторов FGF-сигнального пути (BGJ398) вызывать сенситизацию клеток ГИСО к действию химиопрепаратов [21].

Вышеизложенное свидетельствует о важной роли рецепторных тирозинкиназ в регуляции процессов репарации повреждений ДНК и открывает перспективы для их применения, обусловленные их способностью вызвать радио- и химиосенситизацию злокачественных новообразований, в том числе резистентных к используемым в настоящее время таргетным препаратам.

## ВЫВОД

Ингибиторы рецепторных тирозинкиназ с различным механизмом действия вызывают сенситизацию иматиниб-резистентных клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к химиопрепаратам (ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа) за счёт угнетения процессов репарации повреждений ДНК по механизму гомологичной рекомбинации.

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №17-04-00158).*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jakhetiya A., Garg P.K., Prakash G. et al. Targeted therapy of gastrointestinal stromal tumours. *World J. Gastrointest. Surg.* 2016; 8 (5): 345–352. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i5.345.
2. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998; 279: 577–580. DOI: 10.1126/science.279.5350.577.
3. Demetri G.D., Mehren von M., Blanke C.D. et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 472–480. DOI: 10.1056/NEJMoa020461.
4. Rubin B.P., Singer S., Tsao C. et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2001; 61: 8118–8121. PMID: 11719439.
5. Gramza A.W., Christopher L.C., Michael C.H. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (24): 7510–7518. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0190.
6. De Silva C.M., Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): c-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib. *Pathol. Oncol. Res.* 2003; 9 (1): 13-19. PMID: 12704441.
7. Boichuk S., Galembikova A., Dunaev P. et al. A novel receptor tyrosine kinase switch promotes gastrointesti-

nal stromal tumor drug resistance. *Molecules.* 2017; 22 (12): E2152. DOI: 10.3390/molecules22122152.

8. Rock E.P., Goodman V., Jiang J.X. et al. Food and Drug Administration drug approval summary: sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist.* 2007; 12: 107–113. DOI: 10.1634/theoncologist.12-1-107.

9. Demetri G.D., Reichardt P., Kang Y.-K. et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381: 295–302. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1.

10. Boichuk S., Rausch J.L., Duensing A. New developments in management of gastrointestinal stromal tumors: regorafenib, the new player in the team. *Gastrointestinal. Cancer: Targets and Therapy.* 2014; 4: 1–10. DOI: 10.2147/GICTT.S20679.

11. Wozniak A., Gebreyohannes Y.K., Debiec-Rychter M. et al. New targets and therapies for gastrointestinal stromal tumors. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2017; 17: 1117–1129. DOI: 10.1080/14737140.2017.1400386.

12. Boichuk S., Lee D.J., Mehalek K.R. et al. Unbiased compound screening identifies unexpected drug sensitivities and novel treatment options for gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2014; 74 (4): 1200–1213. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1955.

13. Pessetto Z., Ma Y., Hirst J. et al. Drug repurposing identifies a synergistic combination therapy with imatinib mesylate for gastrointestinal stromal tumor. *Mol. Cancer Ther.* 2014; 13 (10): 2276–2287. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0043.

14. Бойчук С.В., Рамазанов Б.Р., Галембикова А.Р. и др. Механизмы химиочувствительности клеточных линий гастроинтестинальных стромальных опухолей *in vitro*. *Гены и клетки.* 2014; 9 (4): 116–120. [Boichuk S.V., Ramazanov B.R., Galembikova A.R. et al. Mechanisms of chemosensitivity of gastrointestinal stromal tumor cell lines *in vitro*. *Geny i kletki.* 2014; 9 (4): 116–120. (In Russ.)]

15. Галембикова А.Р., Дунаев П.Д., Бойчук С.В. Оценка чувствительности гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСТ) к химиопрепаратам различных групп. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2015; 6. <http://www.science-education.ru/130-23728> (дата обращения: 4.07.2017). [Galembikova A.R., Dunaev P.D., Boichuk S.V. Sensitivity of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) to the various chemotherapeutic agents. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; 6. <http://www.science-education.ru/130-23728> (access date: 4.07.2017). (In Russ.)]

16. Бойчук С.В., Галембикова А.Р., Рамазанов Б.Р. и др. Иматиниб повышает чувствительность клеток гастроинтестинальных опухолей к ингибиторам топоизомераз II типа. *Успехи молекулярн. онкол.* 2015; (1): 76–81. [Boichuk S.V., Galembikova A.R., Ramazanov B.R. et al. Imatinib sensitizes gastrointestinal stromal tumors cells to the topoisomerase II inhibitors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii.* 2015; (1): 76–81. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.076–081.

17. Бойчук С.В., Галембикова А.Р., Мартынова Е.В. и др. Иматиниб ингибирует процессы гомологичной рекомбинации ДНК и вызывает сенситизацию клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа. *Цитология.* 2016; (3): 178–188. [Boichuk S.V., Galembikova A.R., Martynova E.V. et al. Imatinib inhibits homology-mediated

DNA repair and sensitizes gastrointestinal stromal tumor cells to topoisomerase II inhibitors. *Tsitologiya*. 2016; (3): 178–188. (In Russ.)]

18. Дунаев П.Д., Бойчук С.В., Галембикова А.Р. и др. Получение иматиниб-резистентного субклона клеток гастроинтестинальной стромальной опухоли и исследование его чувствительности к химиопрепаратам. *Казанский мед. ж.* 2017; 98 (6): 993–997. [Dunaev P.D., Boichuk S.V., Galembikova A.R. et al. Establishment of imatinib-resistant subclone of gastrointestinal stromal tumor and assessment of its sensitivity to chemotherapeutic agents. *Kazansky meditsinskiy zhurnal*. 2017; 98 (6): 993–997. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2017-993.

19. Tanaka T., Munshi A., Brooks C. et al. Gefitinib radiosensitizes non-small cell lung cancer cells by suppressing cellular DNA repair capacity. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 1266–1273. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1606.

20. Dittmann K., Mayer C., Rodemann H.P. Inhibition of radiation-induced EGFR nuclear import by C225 (Cetuximab) suppresses DNA-PK activity. *Radiother. Oncol.* 2005; 76: 157–161. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.06.022.

21. Boichuk S., Dunaev P., Galembikova A. et al. Inhibition of fibroblast growth factor receptor-signaling sensitizes imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors to low doses of topoisomerase II inhibitors. *Anticancer Drugs*. 2018; 29 (6): 549–559. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000637.