**Залєток Софія Петрівна. Поліаміни-маркери злоякісного росту і мішень для протипухлинної терапії : дис... д-ра біол. наук: 14.01.07 / НАН України; Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького. — К., 2007. — 304арк. — Бібліогр.: арк. 270-304**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Залєток С.П. Поліаміни – маркери злоякісного росту і мішень для протипухлинної терапії. Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, 2007.  Дисертація присвячена дослідженню особливостей метаболізму поліамінів (ПА) при пухлинному рості; вивченню інгібіторів обміну ПА як протипухлинних агентів та дослідженню взаємозв'язку між метаболізмом ПА в пухлинах та процесом транскрипції, опосередкованим фактором NF-кВ.  Встановлено, що характерним для експериментальних пухлин різного гістогенезу та пухлин людини є активація синтезу та закономірне підвищення вмісту окремих фракцій ПА. Виявлено, що ПА–тест може бути адекватним критерієм ефективності лікування та прогнозу перебігу захворювання у хворих на рак яєчника, грудної залози та злоякісні лімфоми.  В експериментах in vivo встановлено, що перспективними мішенями для протипухлинної терапії є інтермедіанти обміну ПА. Встановлено, що інгібітори метаболізму поліамінів істотно гальмують ріст експериментальних пухлин, значно підвищують середню тривалість життя тварин і можуть бути запропоновані для подальшої розробки в якості агентів для «таргетної терапії» онкологічних хворих.  Отримано важливі докази того, що однією з молекулярних функцій ПА при пухлинному рості є їх участь в регуляції активності фактора транскрипції NF-kB. Доведено, що протипухлинна дія інгібіторів метаболізму ПА пов’язана з сигнальними шляхами фактора транскрипції NF-кB. | |
| |  | | --- | | Робота присвячена дослідженню особливостей метаболізму і молекулярних механізмів дії ПА при канцерогенезі і пухлинному рості.   1. Встановлено, що при N-НДЕАгепатоканцерогенезі і при 1,2-ДМГ канцерогенезі кишковика у щурів відбуваються характерні зміни в метаболізмі ПА. Має місце двофазна інтенсифікація синтезу і накопичення ПА в органах-мішенях: в ранню (1-4 тижні) та пізню (5-6 місяці) стадії, що дозволяє зробити припущення про участь ПА в ініціації злоякісного росту. 2. Виявлено, що в злоякісних пухлинах шлунка і товстого кишковика людини величина активності ОДК в середньому в 5 разів, а загальний вміст ПА – в 1,6 -2 рази вищі ніж в макроскопічно незміненій слизовій оболонці. Найбільш суттєво змінювався вміст путресцину, дещо менше спермідину. Вміст сперміну практично не змінювався, що призводило до підвищення величини молярного співвідношення путресцин/спермідин і спермідин/спермін.    1. Виявлено зворотню залежність між величиною активності ОДК в аденокарциномах шлунково-кишкового тракту людини і ступенем їх диференціювання.       1. В злоякісних пухлинах грудної залози величина активності ОДК в 5,5 рази, а вміст путресцину, спермідину і сперміну, відповідно, в 3,6; 4,0 і 4,9 разів вищі порівняно з показниками у макроскопічно незміненій тканині грудної залози.          1. Виявлено, що рівні екскреції ПА з сечею та концентрація їх у сироватці крові у хворих на злоякісні лімфоми та рак яєчника при ефективному лікуванні в перші (1-3) доби підвищуються, а потім знижуються; при неефективному лікуванні таких змін не виявлено.             1. Виявлено, що більш інформативним для оцінки ефективності лікування є величина співвідношення ***спд****2****:пут2*/*спд1:пут1*****,**де *спд1 і пут1* рівні спермідину і путресцину в сечі до лікування; *спд2 і пут2* через 48 годин після початку лікування. При успішній терапії величина цього співвідношення (індексу) вища за 1,25; а при неефективній – нижча.   В результаті довготривалих (на протязі 14 років) досліджень вмісту ПА в сечі та сироватці крові хворих на злоякісні лімфоми, рак яєчника та рак грудної залози встановлено, що дані ПА-тесту відображають перебіг пухлинного процесу: при ремісії спостерігається нормалізація рівнів ПА в біологічних рідинах, а підвищення концентрації ПА передує клінічним проявам рецидиву захворювання.  ПА сприяють утворенню комплексу NF–кB з відповідними послідовностями ДНК (NRE), що є одним із важливих доказів участі ПА в регуляції транскрипції.  Встановлено, що активність фактора транскрипції NF–кB в клітинах експериментального раку молочної залози залежить від метаболізму ПА.  Виявлено, що гальмування росту експериментальних пухлин молочної залози інгібіторами біосинтезу ПА супроводжується зниженням експресії білків, продуктів NF–кB-залежних генів *c–myc, bcl–xl, odc*.   1. Встановлено, що в процесі формування резистентності до цисплатину в пухлинних клітинах відбуваються характерні зміни в метаболізмі ПА, які зберігаються і в резистентних до цисплатину пухлинах. Виявлено підвищення концентрації путресцину і збільшення питомої частки сперміну в загальній кількості ПА, зниження активності ДАО і g-глутаміл-транспептидази.    1. Встановлено, що досліджувані інгібітори метаболізму ПА істотно гальмують ріст експериментальних пухлин, значно підвищують середню тривалість життя тварин і можуть бути запропоновані для подальшої розробки в якості агентів для «таргетної терапії» онкологічних хворих. | |