**Лук'янова Наталія Юріївна. Молекулярно-біологічні особливості злоякісних пухлин яєчника з фенотипом лікарської резистентності : дис... канд. біол. наук: 14.01.07 / НАН України; Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького. — К., 2007. — 126арк. : іл. — Бібліогр.: арк. 106-126**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Лук’янова Н.Ю. Молекулярно-біологічні особливості злоякісних пухлин яєчника з фенотипом лікарської резистентності.** - Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата 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 молекулярно-біологічних особливостей злоякісних клітин лінії А2780 при формуванні резистентності до цисплатину і доксорубіцину та з’ясуванню їх можливого прогностичного значення в пухлинах хворих на рак яєчника.В експериментах in vitro показано, що формування фенотипу лікарської резистентності до цисплатину та доксорубіцину супроводжується змінами морфологічної будови та ускладненням ультраструктурної організації вихідних клітин лінії А2780. Доведено, що в умовах застосування різних цитостатиків, феномен лікарської резистентності формується із залученням різних механізмів: резистентність до доксорубіцину в клітинах раку яєчника людини відбувається за mdr1-залежним механізмом, а резистентність до цисплатину – шляхом зміни експресії ферментів глутатіонової системи та антиапоптичного білку Bcl-2.Встановлена кореляція експресії молекулярних маркерів, асоційованих з лікарською резистентністю, з клініко-морфологічними характеристиками хворих на рак яєчника. Найбільш інформативними імуногістохімічними маркерами резистентності пухлин хворих на рак яєчника до цитотоксичної дії доксорубіцину є підвищена експресія Р-глікопротеїну, в той час як гіперекспресія Bcl-2 та глутатіон-S-трансферази в цих пухлинах свідчить про наявність резистентності злоякісних клітин до цисплатину та карбоплатину, відповідно. Підвищений рівень експресії Р-gp, GST та Bcl-2 є характерним для хворих на рак яєчника з низькою медіаною тривалості життя. |

 |
|

|  |
| --- |
| В роботі охарактеризовано молекулярно-біологічні особливості злоякісних клітин яєчника з фенотипом ЛР в системі in vitro та у хворих на РЯ.1. В результаті довготривалого культивування клітин епітеліальної карциноми яєчника людини лінії А2780 в умовах зростаючих концентрацій цисплатину та доксорубіцину отримано клітинні сублінії (А2780/DDP та А2780/Dox), резистентні до дії відповідних цитостатиків .

2. Показано, що за умов застосування різних цитостатиків феномен ЛР формується із залученням як спільних, так і різних молекулярних механізмів; формування феномену лікарської резистентності як до цисплатину, так і до доксорубіцину в клітинах РЯ людини, супроводжується підвищенням адгезивних властивостей клітин та зниженням їх проліферативної активності.3. У механізмі розвитку резистентності клітин лінії А2780/DDP до цисплатину провідною є антиапоптична програма, яка реалізується за рахунок підвищенння рівня білку Bcl-2 та зниження CD95/Fas-антигену. Глутатіонова система при підвищенні рівня резистентності клітин А2780/DDP компенсує зниження кількості МТ, які метаболізують препарати даного класу.4. Формування резистентності до доксорубіцину в клітинах лінії А2780/Dox відбувається за mdr-залежним шляхом. Основною складовою резистентності до доксорубіцину є значне підвищення рівня експресії Р-gp в більшості злоякісних клітин; рівень експресії всіх інших досліджуваних маркерів при формуванні фенотипу ЛР у цих клітин істотно не змінюється.5. Доведено кореляцію експресії молекулярних маркерів, асоційованих з ЛР, з традиційними маркерами прогнозу ефективності терапії та перебігу захворювання хворих на РЯ.6. Встановлено, що найбільш інформативними імуногістохімічними маркерами резистентності пухлин хворих на рак яєчника до цитотоксичної дії доксорубіцину є підвищена експресія Р-глікопротеїну, в той час як гіперекспресія Bcl-2 та глутатіон-S-трансферази в цих пухлинах свідчить про наявність резистентності злоякісних клітин до цисплатину та карбоплатину, відповідно.7. Показано, що підвищений рівень експресії в пухлинних клітинах деяких маркерів апоптозу та ЛР (Р53, Bcl-2, P-gp та GST) корелює з тривалістю життя хворих на РЯ, що може свідчити про доцільність їх використання у розробці індивідуальних схем протипухлинної терапії та прогнозі перебігу захворювання. |

 |