**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. | |