

Визначення структури, змісту та функцій механізму формування лікарської резистентності пухлинних клітин молочної залози

Д.О. Микитенко

ДУ «Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України», м. Київ

У статті здійснено наукове узагальнення матеріалу, що стосується пізнання процесу формування фенотипу лікарської резистентності пухлинних клітин молочної залози. Запропоновано дефініційне визначення поняття «механізм формування фенотипу лікарської резистентності», встановлено його сутність і зміст, окреслено структурно-функціональні складові та особливості функціонування за умов підвищеного рівня гомоцистеїну. Результати дослідження сприяють розробці заходів щодо попередження та подолання стійкості пухлин до протипухлинних препаратів, а також встановленню нових прогностичних маркерів лікарської резистентності та перебігу захворювання на рак молочної залози.

Ключові слова: механізм формування лікарської резистентності, рак молочної залози, гомоцистеїн, прогностичні маркери.

Радикальне лікування раку молочної залози (РМЗ), що дотепер посідає перше місце за частотою захворюваності та смертності серед новоутворень у жіночого населення, має комплексний підхід, суттєвою запорукою якого є чутливість пухлин до призначеної цитостатичної терапії. Виникнення резистентності злоякісних клітин до дії протипухлинних препаратів є основним чинником, що звужує можливості хіміотерапії [3, 5]. Термін «лікарська резистентність» широко використовується в медичній літературі, має вагоме змістовне навантаження як при аналізі сучасних аспектів взаємодії лікарських препаратів з клітинами-мішенями, так і при висвітленні основних характеристик пухлинних процесів.

Сучасними методологічними парадигмами визначено сутність фенотипу лікарської резистентності, відображено загальну спрямованість уявлень про вплив пошкоджувальних факторів на експресію генів. Дедалі помітнішу кількість прихильників набуває точка зору стосовно наявності двох форм чутливості пухлинних клітин до хіміотерапії [1], за якою описано, що в разі призначення максимально допустимої дози в схемі першої лінії препарат не здатен зупинити ріст пухлини. Цим пояснюється природна чи передуюча резистентність пухлини. Проте за умов, коли ефективний відносно певної пухлини препарат у процесі лікування втрачає свою результативність, говорять про набуту лікарську резистентність пухлини, що реалізується на наступних рівнях організму [9]: органному (визначається особливостями нейрогуморальної регуляції та метаболізму людини, які опосередковують фармакокінетику лікарського засобу), тканинному (позаклітинний матрикс, система васкуляризації та мікрооточення пухлини), багатоклітинних утворень (ключову роль відіграють контактні/адгезивні механізми [10, 14]) та клітинному (мембранно-транспортні, генетичні, фармакогенетичні та епігенетичні процеси). Слід зазначити, що лікарська резистентність (ЛР) злоякісних клітин базується

на універсальній рисі неоплазм – пухлинний прогресії і має мультифакторну природу, а головними її чинниками є наступні [4]: 1) зниження накопичення протипухлинних препаратів (ППП) у клітині; 2) інактивація препарату або відсутність його активації; 3) конформаційні зміни мішеней та підвищена репарація пошкоджень; 4) порушення апоптозу чи регуляції клітинного циклу, які виникають у відповідь на дію цитостатиків.

Упередження зазначених проблем вимагає чіткого оформлення вихідних категоріальних понять теорії формування лікарської резистентності, проте розпливчастість її окремих положень зробило проблематичним ідентифікацію категорії «механізм формування лікарської резистентності» (МФ_{ЛР}) пухлинних клітин, що становить певні перешкоди для розвитку онкологічної науки. Розробці даної проблематики присвячено багато наукових праць [1, 4, 9, 13]. Проте окремі аспекти, що пов'язані з розкриттям структури, змісту та функцій МФ_{ЛР} з урахуванням сукупності процесів об'єктивного та суб'єктивного характеру потребують поглибленого дослідження. Під механізмами стійкості до протипухлинної терапії окремі автори [8, 11, 12, 17] розуміють функціонування розрізнених білків або їх родин, відповідальних за виведення, детоксикацію ППП. А інші [7, 15] – сукупність структурно-функціональних елементів на конкретному рівні організації організму. Позитивно оцінюючи результати досліджень [16, 18], які вкладають в його зміст усі чинники, що знижують чутливість злоякісних клітин до дії цитостатиків, варто відзначити, що наведені судження про наявність окремих властивостей механізму подані безвідносно до умов його формування. Не враховують вони також систему прямих і опосередкованих взаємозв'язків між розвитком пухлинних процесів, які виникають на різних стадіях. Відтак, наукове осмислення складної, об'ємної і багатоаспектної проблеми з'ясування структури, складу, змісту і функцій МФ_{ЛР} перебуває на початковому етапі, а сучасна онкологічна наука вимагає нагальної уніфікації та систематизації дефініційного оформлення та конкретизації окремих термінів.

Мета дослідження. На підставі поєднання системно-комплексного, структурно-функціонального підходів до проектування механізму формування лікарської резистентності розробити концептуальну модель реалізації його дії, склад, структуру та ієрархію, а також визначити загальні та специфічні функції щодо забезпечення стійкості злоякісних клітин до протипухлинних препаратів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Методологічною та теоретичною основою дослідження є наукове і творче осмислення досягнень зарубіжних та вітчизняних учених у галузі експериментальної онкології, використання загальнонаукових і спеціальних методів

пізнання явищ і перебігу пухлинних процесів. У роботі використані такі методи дослідження, як аналіз та узагальнення теоретичних джерел наукової літератури, загальнонаукові прийоми аналізу та синтезу. Інформаційною базою стали періодичні видання вітчизняних та міжнародних організацій, ресурси Інтернету, монографії, збірники, дані річних звітів та інформаційно-аналітичних видань. Емпіричною базою стали результати експериментальних та експериментально-клінічних наукових досліджень Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології НАН України, виконаних у межах державних тематик та здійснених автором статті особисто або за його участю.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На основі аналізу наукових здобутків та за результатами даного дослідження автор дійшов наступного висновку, що сучасна теорія експериментальної онкології допускає різні термінологічні підходи до дефініційного визначення поняття «механізм формування лікарської резистентності». Проте вони не враховують сукупність факторних ознак перебігу пухлинного процесу об'єктивного і суб'єктивного характеру. Під об'єктивними процесами автор розуміє певну динаміку явищ, що відбуваються за фізіологічно зумовленими законами без зовнішнього втручання суб'єкта лікувального процесу. Відповідно, під суб'єктивним – цілеспрямований вплив суб'єкта лікувального процесу на об'єктивний процес. А відтак, реальною ознакою МФ_{лр} є не тільки діалектична єдність об'єктивних та суб'єктивних факторних ознак перебігу пухлинних процесів, а й результат їх взаємостимулювання та функціонування, що досягається під впливом регулюючих чинників і методів реалізації дії МФ_{лр}. Проте адекватно відображати біологічні закони можна тільки з урахуванням системних та інтегрованих властивостей усіх складових, притаманих кожному елементу, який входить до МФ_{лр}. Чітке розуміння об'єктивного і суб'єктивного, загального і особливого в МФ_{лр} є базовою конститутивною основою його побудови з урахування специфічних умов життєдіяльності конкретного організму, що відображає багатогранність усіх фізіологічних процесів на всіх рівнях його функціонування та лікування пухлинних процесів.

Запропоновані методологічні засади оцінки ефективності функціонування МФ_{лр} та вирішення завдань теоретико-методологічного моделювання розвитку злоякісних пухлин сприяють розв'язанню проблем, пов'язаних з розробкою інформаційно-методичного забезпечення (ІМЗ) перебігу захворювання на РМЗ та пухлинні процеси інших локалізацій. До такого ІМЗ належать дані, що характеризують за критеріальними молекулярно-біологічними характеристиками пухлинних клітин клінічний стан хворого, масштаби і терміни застосування хіміотерапії, обсяги витрат різних видів ресурсів, потреби на проведення хіміотерапії, вираженість побічних ефектів хіміотерапії, особливості перебігу та прогноз розвитку захворювання на РМЗ. Поряд із зазначеним є потреба проведення аналізу джерел складності побудови МФ_{лр}, а це зумовлює висновки щодо урахування пропонованих розробок стосовно наведеної структури, змісту і функцій досліджуваного механізму для адекватної оцінки і моделювання розвитку злоякісних пухлин, поведінки та динаміки самого МФ_{лр}.

Автором проаналізовано кількість, якість та обсяг вихідної інформації про стан хворого на РМЗ, його можливі зміни в часі і виділено три основні інформаційні властивості, а саме: 1) часовий період спостереження; 2) постулати відносно загального стану хворих на РМЗ; 3) гіпо-

тези про реалізацію дії МФ_{лр}, що стосуються визначення пріоритетів лікувального процесу, взаємозв'язків складових МФ_{лр} між собою. Слід зазначити, що основним недоліком існуючих в експериментальній онкології визначень терміну «МФ_{лр}» є те, що представлене їх розмаїття відображає лише функціональний чи інформаційний підхід до його дефініції. А відсутність загальноприйнятого та конструктивного світосприйняття МФ_{лр} створює проблемні ситуації щодо розвитку такої галузі медичної науки, як онкологія, і перешкоджає широкому практичному застосуванню вже досягнутих науковою спільнотою результатів.

Нами визначено, що зв'язки і відносини між елементами МФ_{лр} у цілому розкривають певну сукупність елементів та важелів впливу, спрямованих на формування фенотипу лікарської резистентності, то використовуючи поряд із системно-комплексним й об'єктно-цільовий підхід до їх дослідження, можна сформувати цілісну систему, досягти результату (ефекту) від індивідуалізації лікування злоякісних пухлин молочної залози та інших локалізацій, одержання якого в інший спосіб було б неможливим. При цьому доцільним є одночасне використання як системного підходу (зорієнтованого на аналіз взаємозв'язків у МФ_{лр}), так і комплексного (базується на розгляді підсистем як сукупності незалежних чинників реалізації дії та чинників забезпечення ефективності МФ_{лр}). А для вирішення методичних проблем та виконання специфічних функцій МФ_{лр} (і для його проектування) слід застосувати структурно-функціональний підхід як основу для забезпечення єдності цільової орієнтації, комплексності намічених лікувальних заходів, чіткості виконання завдань із забезпеченням їх певним переліком ресурсів, необхідних для реалізації дії механізму відповідно до стадії захворювання на РМЗ.

Формування феномена ЛР певним колом дослідників переважно визначається як спрямованість внутрішньоклітинних процесів на зниження накопичення протипухлинного препарату всередині клітини, детоксикацію останнього та порушення його взаємодії з мішенню. Тоді вирішальним критерієм функціональної ефективності механізму є рівень чутливості до дії цитостатичного препарату, а відтак, особливої уваги вимагає вирішення питання оцінки ефективності механізму в разі формування стійкості до дії хіміопрепаратів. Існує ще один критерій оцінювання дії МФ_{лр} – це можливість подолання/упередження неефективності дії цитостатиків, що забезпечить якість лікування хворого на злоякісні новоутворення. Отже, можливість подолання та упередження зниження чутливості до дії протипухлинних препаратів – одна з ключових критеріальних характеристик МФ_{лр}. Причому реалізація дії останнього не може поєднуватися з ефективною дією цитостатиків, що є проявом діалектичної дії закону взаємовідношення та розподілу чинників впливу та інструментів реалізації дії МФ_{лр}. Наявність протилежної функції оптимізує закономірність розвитку новоутворення, скеровуючи перебіг пухлинного процесу й відповідь пухлини на лікування під дією екзогенних та ендогенних чинників.

Дефініційне оформлення терміну «механізм» повинне включати розуміння універсальних його складових, а саме: методів та способів сполучення та синтезу елементів досліджуваного об'єкта. При цьому їх результативність може бути різною і визначатися властивостями основних компонентів МФ_{лр}. Недоліком такого визначення є відсутність урахування і розкриття змісту організаційно-медичних елементів, системоутворювальних регуляторів і важелів реалізації дії МФ_{лр} під впливом підвищених концентрацій гомоцистеїну. Доцільно зазначити, що дефініція

«МФ_{др}» вимагає нового світосприйняття – як сукупності елементів, важелів, інструментів і методів організаційно-медичного та фізіологічного характеру, що спрямовані на формування, забезпечення та підтримання нечутливості злоякісних клітин до дії протипухлинних препаратів у певних концентраціях. У контексті реалізації пропонованої до впровадження концепції ідентифікації конститутивно-ключових характеристик злоякісних пухлин¹ автор висуває наступні елементи МФ_{др}, що включають цільові підсистеми і є його структурно-функціональними складовими, що подано на мал. 1, а саме:

- 1) урахування чинників ризику:
 - організаційно-медичних (запізнiла та неякісна діагностика злоякісних новоутворень, недостатня кваліфікація лікарського персоналу, доступність спеціалізованої медичної допомоги, нерозробленість принципів індивідуалізації хіміотерапії, необґрунтованість призначення протипухлинних препаратів, нерациональна доза протипухлинного препарату);
 - генетично зумовлених (особливості нейрогуморальної регуляції, особливості метаболізму людини, онкологічно обтяжена спадковість, гістологічна приналежність пухлини, супутня патологія);
- 2) забезпечення зниження чутливості до дії протипухлинних препаратів:

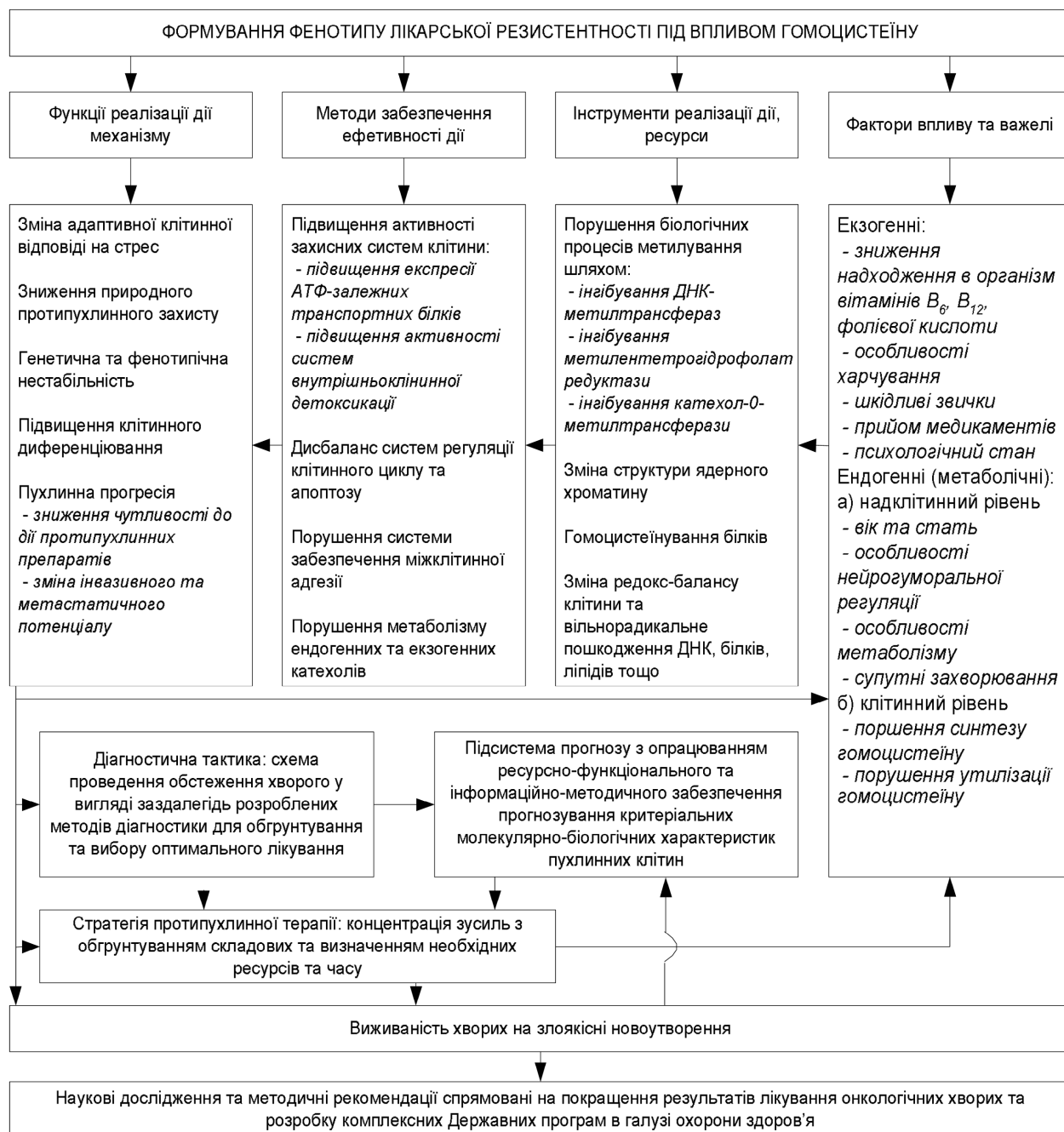
- структурні (мікрооточення, позаклітинний матрикс, система васкуляризації, компоненти міжклітинної адгезії, зміна конформації клітинної мембрани);
 - функціональні (зміна транспорту протипухлинного препарату через клітинну мембрану, порушення метаболізму препарату, підвищена активність детоксуючих систем, підвищення толерантності ДНК до дії пошкоджувальних агентів та посилення швидкості її репарації, зміна активності ДНК-топоізомераз, порушення експресії тимідилат-синтазних ферментів, зміна рівня експресії онкогенів, порушення регуляції клітинного циклу та апоптозу, порушення систем сигнальної трансдукції, активація вільнорадикальних процесів);
- 3) забезпечення репрезентативності:
 - організаційно-технічні (засоби діагностики чутливості до дії протипухлинних препаратів, прикладний інструментарій прогнозування чутливості до дії протипухлинних препаратів, порогові межі за випереджаючими показниками – індикаторами перебігу пухлинного процесу);
 - 4) розробка інформаційно-методичного забезпечення:
 - інформаційні (медична інформація, науково-технічна інформація та результати патентних досліджень, дифузія нововведень та реалізація результатів наукових досліджень).



Мал. 1. Блок-схема і склад структурно-функціональних складових механізму формування лікарської резистентності злоякісних клітин

¹ Методика прогнозування критеріальних молекулярно-біологічних характеристик пухлинних клітин на основі випереджаючих показників-індикаторів А.с. № 24191 Україна / Микитенко Д.О. – Опубліковано «Офіційний бюлетень авторське право і суміжні права». – 2008. – № 2008 – 420 с.

ОНКОЛОГИЯ



Мал. 2. Концептуальна модель реалізації дії механізму формування лікарської резистентності під впливом гомоцистеїну

Виходячи з наведеного, зазначимо, що МФ_{др} є динамічною структурою, а кожному комплексу чинників та важелів різноспрямованого впливу відповідає конкретний структурно-функціональний стан субмеханізмів. Так, під дією екзогенних та/чи ендогенних чинників сам МФ_{др} адаптується до нових умов функціонування шляхом енергоекономічного перерозподілу внутрішньоклітинних резервів. Наприклад, одним з таких чинників, який залучений до регуляції найважливіших біохімічних процесів у клітинах, є сірковмісна амінокислота гомоцистеїн. Особливу увагу він заслуговує через те, що є природним метаболітом людини та фізіологічним регулятором сигнальних шляхів і метаболічних процесів у злоякісних клітинах та піддається медикаментозній корекції. Результати експери-

ментальних та експериментально-клінічних досліджень автора дозволяють стверджувати, що функціонування МФ_{др} злоякісних клітин під впливом гомоцистеїну має специфічні відмінності, що зумовлені певною ієрархією елементів (мал. 2).

Відтак, реалізація дії МФ_{др} залежить від спрямованості його складових та сили їх взаємодії. Це є основою для повноти виконання функцій компонентами МФ_{др}, що окреслено як зміни: 1) адаптивної клітинної реакції на стрес; 2) ступеня клітинного диференціювання та пухлинна прогресія у вигляді зниження чутливості до дії цитостатичних препаратів; 3) інвазивного та метастатичного потенціалу пухлинних клітин молочної залози; 4) зниження природного протипухлинного захисту або генетична та фе-

нотипічна нестабільність. Функціонування МФ_{др} не можна розглядати ізольовано від діагностичної тактики та впровадження системи прогнозування перебігу пухлинного процесу. Реалізація дії МФ_{др} можлива за урахування вагомості та ймовірності зниження чутливості до дії протипухлинних препаратів, елементи цієї підсистеми власне і визначають формування фенотипу лікарської резистентності. Контроль за функціонуванням МФ_{др} здійснюється за кінцевими параметрами, які визначають його ефективність². Дія складових МФ_{др} реалізується за сприяння сукупності методів, які забезпечують модуляцію біологічних характеристик злоякісних клітин. До них віднесені наступні:

- підвищення активності захисних систем клітини (підвищення експресії АТФ-залежних транспортних білків, таких як Р-gp, підвищення активності глутатіонової системи внутрішньоклітинної детоксикації);
- дисбаланс систем регуляції клітинного циклу та апоптозу (білки p53 та bcl-2);
- порушення систем забезпечення міжклітинної адгезії (експресія Е-кадгерину, α - та β -катенінів) та метаболізму екзогенних й ендогенних катехолів.

До чинників, що впливають на результативність дії МФ_{др}, належать екзогенні та ендогенні. Перші поєднують комплекс чинників, пов'язаних з особливостями стилю життя та харчування людини, прийому фармацевтичних препаратів, екологією та шкідливими звичками, які ззовні впливають на рівень гомоцистеїну в плазмі крові. Ендогенні визначають особливості перебігу метаболічних реакцій і поділяються на чинники клітинного та надклітинного рівнів. Останній включає такі характеристики, як вік і стать, генетично детерміновані особливості метаболізму та нейрогуморальної регуляції, наявність супутніх захворювань. Клітинний рівень характеризується активністю ферментів, що визначають перебіг найважливіших біохімічних процесів, включаючи ферменти, залучені до синтезу та утилізації гомоцистеїну. Відтак, досягнення результативності дії МФ_{др} гарантоване за використання низки певних інструментів реалізації дії, що забезпечують формування і підтримання резистентності та через які реалізується дія усіх зазначених вище чинників. До них належать: 1) порушення біологічних процесів метилювання (що відбувається через інгібування ключових ферментів метаболізму метильних груп в організмі); 2) зміна структури ядерного хроматину, гомоцистеїнування білків; 3) зміна редокс-балансу клітини, що призводить до вільнорадикального пошкодження ДНК, білків, ліпідів тощо.

Наведені особливості функціонування МФ_{др} за умов підвищеного рівня гомоцистеїну не лише зумовлюють зниження чутливості злоякісних клітин РМЗ до хіміопрепаратів, а й можуть бути використані як молекулярно-біологічні прогностичні маркери. При цьому автор вважає доцільним установити різницю між провідними маркерами, що асоційовані зі зниженням чутливості до певних протипухлинних агентів, та прогностичними маркерами, що пов'язані з такими незалежними від лікування чинниками, як ступінь злоякісності, проліферативний та метастатичний потенціал тощо. Це стане основою для застосування прогностичних критеріїв під час планування ад'ювантної та неoad'ювантної системної терапії для пригнічення росту пухлини, мікрометастазів і досягнення тривалої ремісії, що є клінічно важливим у виборі тактики протипухлинної терапії.

ВИСНОВКИ

Таким чином, у роботі здійснене теоретичне узагальнення і наведене нове вирішення актуальної науково-прикладної проблеми щодо формування лікарської резистентності раку молочної залози. Запропоновано дефініційне визначення поняття «механізму формування лікарської резистентності», що чітко віддзеркалює мультифакторність та багатогранність феномена стійкості злоякісних клітин до дії хіміопрепаратів. Визначено структурно-функціональні складові МФ_{др} та особливості його функціонування за умов підвищення рівня гомоцистеїну, що дозволить встановити центри консолідації зусиль організаціїно-медичного та лікувального характеру для упередження та подолання резистентності до протипухлинних препаратів. Установлено нові прогностичні молекулярні маркери лікарської резистентності та перебігу захворювання, що зумовить індивідуалізацію схеми протипухлинної терапії хворих на РМЗ та інших локалізацій з метою успішного лікування та профілактики розвитку метастазів та рецидивів. Вірогідність моделі реалізації дії МФ_{др} може бути досягнуто за використання нової системи випереджаючих показників перебігу пухлинного процесу, що стане основою для розроблення в подальшому методичного та кваліметричного інструментарію й експериментальної перевірки прогностико-аналітичних розрахунків із передбаченням наслідків реалізації схем протипухлинної терапії.

Определение структуры, содержания и функций механизма формирования лекарственной резистентности опухолевых клеток молочной железы

Д.А. Микитенко

В статье обобщены современные представления в сфере формирования фенотипа лекарственной резистентности опухолевых клеток молочной железы. Предложено новое определение понятия «механизм формирования фенотипа лекарственной резистентности», определены его структурно-функциональные составляющие и особенности реализации в условиях повышенного уровня гомоцистеина. Результаты исследования способствуют разработке мероприятий по предупреждению и преодолению устойчивости опухолей к противоопухолевым препаратам, а также установлению новых прогностических маркеров лекарственной резистентности и течения опухолевого процесса молочной железы.

Ключевые слова: механизм формирования лекарственной резистентности, рак молочной железы, гомоцистеин, прогностические маркеры.

Determination of structure, maintenance and functions of mechanism of forming of drug resistance of breast cancer cells

D.O. Mykytenko

In the article modern points of view in relation to forming of drug resistance phenotype of breast cancer cells are generalized.

Determination of «mechanism of forming of drug resistance phenotype» is offered, its structural-functional constituents and features of functioning in the conditions of the elevated homocysteine level are outlined. Results of this research are instrumental in development of measures on warning and overcoming of chemotherapeutic insensitivity and also in establishment of new prognostic markers of drug resistance and breast cancer flowline.

Key words: mechanism of forming of drug resistance phenotype, breast cancer, homocysteine, prognostic markers.

¹ Наразі цим показником є виживаність хворих на злоякісні новоутворення як критерій ефективності лікування.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мар-дынський Ю.С. и др. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухолей // Рос. онкол. журн. — 2002. — Т. 6, № 4. — С. 48–52.
2. Пентюк О.О., Луцюк Б.М., Андрушко І.І. та ін. Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології // Укр. біохім. журн. — 2003. — Т. 75, № 1. — С. 5–17.
3. Рак в Україні: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. — 2006. — № 7. — 98 с.
4. Ставровская А.А. Клеточные механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток // Биохимия. — 2000. — Т. 65, № 1. — С. 112–126.
5. Чехун В.Ф., Микитенко Д.О., Лук'янова Н.Ю. та ін. Корекція порушень метилювання ДНК як можливий шлях модуляції лікарської резистентності злоякісних клітин // Укр. біохім. журн. — 2006. — Т. 78, № 6. — С. 5–14.
6. Шевченко О.П. Гомоцистеин — новый фактор риска атеросклероза и тромбоза // Клин. лаб. диагн. — 2004. — № 10. — С. 25–31.
7. Araujo R.P., Liotta L.A., Petricoin E.F. Proteins, drug targets and the mechanisms they control: the simple true about complex networks // Nat. Rev. — 2007. — Vol. 6. — P. 871–880.
8. Buzdar A. U. Preoperative chemotherapy treatment of breast cancer — a review // Cancer. — 2007. — Vol. 10, N. 11. — P. 2394–2407.
9. Cancer drug resistance (Edited by Teicher B. A.). — Framingham: Humana Press, 2006. — 617 p.
10. Cell Adhesion and Cytoskeletal Molecules in Metastasis (Edited by Cress A.E., Nagle R.B.). Series: Cancer Metastasis — Biology and Treatment. — Dordrecht: Springer, 2006. — Vol. 9. — 198 p.
11. Chekhun V.F., Lukyanova N.Yu., Yurchenko O.V. et al. The Role of Expression of the Components of Proteome in the Formation of Molecular Profile of Human Ovarian Carcinoma A2780 Cells Sensitive And Resistant to Cisplatin // Exp.Oncol. — 2005. — Vol. 27, N 3. — P. 191–195.
12. Fojo T. Menefee M. Mechanisms of multidrug resistance: the potential role of microtubule-stabilizing agents // Annals of Oncology. — 2007. — Vol. 18. — P. v.3–v.8.
13. Gottesman M. M. Mechanisms of cancer drug resistance // Annu Rev Med. — 2002. — Vol. 53. — 615–627.
14. Heino J., Kahari V.M. Cell Invasion. Series: Medical Intelligence Unit. — Georgetown: Landes Bioscience, 2002. — Vol. 33. — 179 p.
15. Kwak E.L., Clark J.W., Chabner B. Targeted Agents: The Rules of Combination // Clin Cancer Res. — 2007. — Vol. 13, N. 18. — P. 5232–5237.
16. Leo A.Di, Claudino W., Colangiuli D. New strategies to identify molecular markers predicting chemotherapy activity and toxicity in breast cancer // Annals of Oncology. — 2007. — Vol. 18. — P. x.8–x.14.
17. O'Driscoll L., Clynes M. Biomarkers and multiple drug resistance in breast cancer // Curr Cancer Drug Targ. — 2006. — Vol. 6. — P. 365–384.
18. Tredan O., Galmarini C.M., Patel K. et al. Drug Resistance and the Solid Tumor Microenvironment // JNCI. — 2007. — Vol. 99, N. 19. — P. 1441–1454.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне страницы через 2 интервала (поля слева — 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см).
2. Статья подается на русском языке в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами. Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).
3. Фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.
6. Требования к иллюстративному материалу:
 - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
 - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
 - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
 - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
 - Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
 - Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
 - На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
 - Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
 - В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
 - Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
8. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
9. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
10. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
11. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов. Заархивированные материалы редакцией не принимаются.
14. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу: Украина, 04053,
г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9А, корпус 2, 8-й этаж.
«Издательский дом и РА «Профессионал», e-mail: office@zdr.kiev.ua,
тел./факс: (044) 482-00-82, 482-00-86