

Результаты научно-исследовательской работы Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии (ИЭПОР) им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (г. Киев) известны и признаны далеко за пределами нашей страны. Сегодня ИЭПОР является единственным учреждением, представляющим Украину в составе Европейского союза противораковых институтов (OECI). С целью уменьшения разрыва между фундаментальной наукой и клиникой в 2013 г. институтом был издан Каталог инновационных предложений, в котором вниманию общественности представлены наиболее значимые научные разработки, созданные в этом учреждении. Каталог рассматривается в качестве инструмента, способного облегчить внедрение инноваций в современную онкологическую практику.

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

Каталог инновационных предложений



Комментирует директор Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (г. Киев), академик НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Федорович Чехун:

– Очевидно, что значительных успехов в лечении онкологических больных можно будет достичь лишь благодаря удачному сочетанию современных наукоемких технологий. Современная онкология – одна из наиболее стремительно развивающихся отраслей медицины: регулярно появляются новые научные данные, расширяющие наше понимание природы онкологических заболеваний; появляются новые оригинальные разработки. Очень важно, чтобы новые методы, эффективность которых научно доказана, своевременно внедрялись в клиническую практику, не оставаясь лишь достоянием ученых. Результат практического применения этих методов может иметь существенную социальную значимость, увеличивая продолжительность и качество жизни онкологических больных. Каталог инновационных предложений является первой подобной попыткой донести наши запатентованные инновационные продукты, перспективные для применения в клинической практике, до потенциальных партнеров и потребителей. Каталог написан на трех языках (украинском, русском, английском), в нем в краткой описательной форме читателю представлена суть инноваций. В то же время мы развиваемся дальше и понимаем, что в будущем будут созданы другие инструменты, направленные на уменьшение разрыва между наукой и клинической практикой. Кроме того, новые каталоги, создание которых предполагается в перспективе, будут содержать не только описание инноваций и обоснование для их практического применения, но и элементы экономического анализа. Отмечу, что ряд инноваций, представленных в каталоге, в частности противоопухолевые вакцины, уже используются в клинической практике, но масштабы их применения сегодня меньше, чем представляется целесообразным. Сегодня мы прилагаем большие усилия для того, чтобы уменьшить разрыв между фундаментальной наукой и клинической практикой, и одним из звеньев внедрения данной стратегии ИЭПОР является выпуск Каталога инновационных предложений.

Инновационные предложения для применения в клинической практике

В рамках публикации мы рассмотрим некоторые разработки, представленные в каталоге и рекомендуемые для применения в онкологической практике.

Противоопухолевая вакцина, модифицированная бактериальными лектинами, для использования в комплексном лечении онкологических больных

Для усиления лечебного воздействия классических методов лечения онкологических больных, предупреждения возникновения рецидивов или формирования метастазов сегодня рекомендуют различные способы биотерапии. Одним из перспективных направлений является использование противоопухолевых аутовакцин (ПАВ).

В ИЭПОР разработаны оригинальные подходы к конструированию ПАВ на основе антигенов опухолевой ткани больного, модифицированных цитотоксическими лектинами (продуктами синтеза сапрофитной культуры бактерий *Bacillus subtilis* B-7025). Предложенный метод изготовления аутовакцин обеспечивает их высокую специфичность и иммуногенность благодаря присутствию модифицированных опухолюассоциированных антигенов и микробных адъювантов. Проведенные исследования показали, что использование ПАВ в комплексной терапии онкологических больных значительно увеличивает сроки выживания при отдельных локализациях и гистологических формах злокачественных опухолей, восстанавливает иммунологические показатели и улучшает качество жизни.

ПАВ используется в послеоперационном периоде с целью предупреждения рецидивов и возникновения метастазов за счет повышения противоопухолевой резистентности организма. Курс иммунотерапии с применением данной аутовакцины состоит из 3 инъекций (подкожно) с интервалом в 7 сут с последующей ревакцинацией спустя 1 и 6 мес после последней вакцинации. В зависимости от состояния больного и потребности в проведении других видов лечения вакцинацию начинают через 10–14 сут после операции или на 18–21 сут после завершения химио- либо лучевой терапии. Аутовакцина, модифицированная бактериальными лектинами, показана пациентам с онкологическими заболеваниями I–III стадии после хирургического удаления опухоли. Для применения ПАВ нет возрастных ограничений. Ее рекомендуют в качестве самостоятельного средства для восстановления иммунитета после оперативного вмешательства, а также для иммунологической коррекции после операции, а также химио- или лучевой терапии.

Аутовакцина обладает противоопухолевым воздействием, увеличивает переносимость химио- и лучевой терапии, предупреждает развитие цитопенических состояний, проявляет антирецидивное и антиметастатическое действие при различных нозологических формах злокачественных новообразований. Также показана при функциональных иммунодефицитах, в случае угнетения фагоцитарной и цитолитической функций иммунитета.

Показано, что использование ПАВ, модифицированной бактериальными лектинами, в составе комплексной терапии больных раком желудка увеличивает их выживание даже при наличии метастазов. У пациентов с раком легких – как при плоскоклеточном, так и при других формах – повышает продолжительность и улучшает качество жизни, а также нормализует иммунологические показатели. При комплексном лечении колоректального рака использование ПАВ улучшает показатели 5-летней выживаемости больных. В схеме комплексной терапии пациентов с раком молочной железы данная аутовакцина увеличивала показатели 5-летней выживаемости, нормализовала иммунологические показатели и улучшала качество жизни.

Таким образом, иммунотерапия с использованием ПАВ обеспечивает формирование специфического иммунного ответа против данной опухоли, нормализует иммунологические показатели, увеличивает продолжительность и качество жизни больных.

Способ фотодинамической терапии злокачественных опухолей

В арсенале противоопухолевых средств метод фотодинамической терапии (ФДТ) занимает особое место в связи с его малой инвазивностью и возможностью получения наиболее селективного повреждения опухолевой ткани. Данный метод активно применяется в клинической практике и основан на использовании опухолетропных фотосенсибилизаторов, которые селективно накапливаются в опухолевых клетках, приводя к избирательному их разрушению при последующем световом облучении.

В ИЭПОР разработан метод повышения эффективности ФДТ при разрушении злокачественных опухолей путем введения в организм больного опухолетропных фотосенсибилизаторов соединений (в частности, гематопрорфина) в форме их комплексов с антителами к ангиогенным факторам. Эти комплексы накапливаются в опухоли в большой концентрации, так как связываются не только с собственно большими клетками, что характерно для порфириновых соединений, но и с факторами опухолевого ангиогенеза. Кроме того, световое (лазерное) облучение опухолей осуществляют во временные периоды, выбранные с учетом суточных колебаний в течение процессов ангиогенеза. Указанные инновации позволили повысить эффективность ФДТ практически в 1,5 раза.

Следовательно, предложенный оригинальный метод ФДТ дает возможность улучшить результаты лечения злокачественных опухолей в сравнении с традиционным способом благодаря повышенной аккумуляции фотосенсибилизирующего агента в опухолевой ткани и проведению сеансов ФДТ в наиболее благоприятное для этого время суток.

Коррекция нарушений обмена гомоцистеина у больных раком грудной железы (РГЖ)

Одним из важных аспектов исследования является выявление в организме человека диагностических показателей, позволяющих осуществить доклинический прогноз развития патологического процесса. Особое значение приобретает поиск маркерных продуктов метаболизма, дефицит или избыток которых в крови и других тканях человека может быть устранен. Важность такого целенаправленного поиска в онкологии обусловлена наличием убедительных данных, подтверждающих факт возникновения опухолей не только вследствие необратимых изменений в геноме клеток, но и в результате эпигенетических нарушений, прежде всего изменения статуса метилирования ДНК. Потенциальная обратимость последних открывает возможности для их коррекции.

Всем упомянутым условиям соответствует гомоцистеин (ГЦ) – фактор, вовлеченный в регуляцию важнейших биохимических процессов в клетках. Многочисленные исследования показали, что уровень ГЦ в плазме крови является лабильным показателем и подвергается многофакторным влияниям. Показано, что нарушение метаболизма ГЦ, которое ассоциируется с повышением уровня ГЦ в плазме крови, является фактором риска развития ряда заболеваний, в том числе онкологической патологии. Особенно актуальным представляется определение данного фактора у больных РГЖ в связи с высокой распространенностью заболевания.

Учеными представлен метод коррекции и профилактики гипергомоцистеинемии у пациенток с РГЖ. Выявлена прямая связь между состоянием важнейших составляющих обмена ГЦ (дефицитом фолиевой кислоты – ФК, витамина В₁₂ и коферментов витамина В₆ в организме человека) и увеличением в крови содержания ГЦ. Недостаточное количество ФК в организме считается одной из причин возникновения рака, в частности РГЖ. При сочетанном дефиците витаминов В₁₂ и ФК и нарушении метаболизма фолатов существенно повышается содержание ГЦ в плазме крови и возрастает вероятность развития злокачественных новообразований. Для коррекции этих нарушений иногда необходимы дозы ФК, витаминов В₆ и В₁₂, превышающие физиологические.

В каталоге по профилактике и коррекции гипергомоцистеинемии представлены следующие рекомендации:

— соблюдение сбалансированного питания по содержанию витаминов группы В и микронутриентов; отказ от вредных привычек;

— прием комплекса поливитаминов с достаточным спектром и нормативной дозой витаминов В₆, В₁₂ и ФК курсами не менее 2 раза в год;

— всем больным РГЖ, имеющим сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, эндокринные, желудочно-кишечные, органов репродуктивной системы) должны в рационе питания избегать метиониновой нагрузки, а для повышения эффективности лечения онкологического заболевания принимать (до проведения терапевтических мероприятий и при лечении) комплекс витаминов В₆, В₁₂ и ФК.

Кроме того, с целью нормализации обмена ГЦ в организме, повышения чувствительности опухолей к химиотерапевтическим препаратам и лучевой терапии, нормализации содержания ФК, витаминов В₆ и В₁₂ целесообразно включать в протоколы лечения больных РГЖ индивидуализированный прием этих витаминов (начиная с физиологических доз) или назначать в качестве препаратов сопровождения.

Цитогенетический способ определения индивидуальной радиочувствительности человека

Оценка величины индивидуальной радиационной чувствительности человека актуальна для обеспечения первичной профилактики радиогенного рака у определенных категорий населения Украины. К ним относятся следующие:

- жители зон радиоактивного загрязнения (в частности, вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС);
- работники атомной энергетики;
- медики, контактирующие с источниками ионизирующих излучений;
- онкологические больные, получающие курс лучевой терапии;
- пациенты с хроническими заболеваниями, ослабленным иммунитетом, которые нуждаются в длительных рентгенологических обследованиях и др.

Известно, что радиационно-индуцированная дестабилизация хромосомного аппарата соматических клеток может служить прогностическим показателем повышенного канцерогенного риска. С целью индивидуальной оценки риска радиогенного рака в ИЭПОР разработана тест-система на основе цитогенетических показателей. Суть метода заключается в регистрации и анализе аббераций хромосом в лимфоцитах периферической крови человека, индуцированных тестирующим облучением в 62-й фазе клеточного цикла, а также количественной оценке действия ионизирующей радиации на организм человека с учетом эффективности репарации повреждений ДНК. Полученная таким образом информация позволяет получить объективный прогноз возможных ранних и отдаленных последствий облучения, в том числе в диапазоне малых доз. Данный метод имеет практическое значение при разработке и внедрении мероприятий, направленных на первичную профилактику радиогенного рака.

Сорбенты

На базе ИЭПОР разработан ряд сорбентов, в том числе для лечения тяжелых эндо- и экзогенных интоксикаций у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, панкреатитом, перитонитом, сепсисом, термическими поражениями, лучевой болезнью, осложнениями при хроническом гемодиализе, а также возникшими во время регионарной или системной химиотерапии. В Каталог

инновационных предложений включены диспергированные волокнистые углеродные сорбенты, углеродные энтеросорбенты, углеродные сорбирующие повязки.

Диспергированные волокнистые углеродные сорбенты представляют собой взвесь диспергированных активированных волоконистых углеродных материалов в 70% растворе этилового спирта или 0,2% растворе сульфата цинка. Измельчение до отдельных волокон улучшает сорбиционно-кинетические свойства углеродных волоконистых сорбентов, позволяет осуществлять более полный контакт с раневой поверхностью любой конфигурации на фоне уменьшения расходов сорбента на одну перевязку. Этиловый спирт или сульфат цинка, входящие в состав диспергированных волоконистых сорбентов, дают дополнительный антибактериальный или противовоспалительный эффект. При использовании этих сорбентов уменьшаются травматичность и болезненность перевязок, сокращается время нетрудоспособности. Эти виды сорбентов применяются в хирургии и комбустиологии, в том числе при лечении пролежней, эрозивных поражений слизистых оболочек, поверхностных ожогов.

Для уменьшения токсического действия химиопрепаратов, а также в лечении осложнений применяются сорбционные методы с использованием энтеросорбентов. Так, у пациентов с токсикоаллергическими реакциями проведение гемосорбции позволяет улучшить переносимость терапии. Углеродные энтеросорбенты могут применяться как надежные средства детоксикации, в том числе для уменьшения токсического действия лекарственных средств.

Настоящее и будущее: перспективы развития

В Каталоге инновационных предложений также представлены направления исследований, которые находятся на завершающих этапах разработки и перспективны для инвестиций. Представим некоторые из них.

Создание мультиорганной системы определения in vitro токсичности химических соединений окружающей среды

В основе данного метода лежит создание трансгенных иммобилизованных клеточных линий из различных нормальных тканей человека. В условиях кокультивирования указанных линий в специальных условиях, обеспечивающих межклеточный обмен растворимыми компонентами микроокружения, созданная система отображает реальную ожидаемую мультиорганную токсичность ксенобиотиков для человека in vivo. Показано, что при использовании клеточных органов человека в условиях культивирования in vitro можно получить достаточно реальную картину токсичности вещества, которая с высокой степенью вероятности позволяет спрогнозировать ожидаемые токсические проявления in vivo. В основе такой системы лежит создание условий, в которых клетки разных клеточных культур не контактируют между собой напрямую, а лишь с растворимыми компонентами среды, что позволяет смоделировать межорганное взаимодействие. Мультиорганная система для определения токсичности состоит из двух компонентов: специальной пластиковой посуды для культивирования клеток и панели клеточных линий и штаммов, которые используются как мишени для воздействия ксенобиотиков. Панель включает клетки человека разного тканевого происхождения:

- фибробласты;
- эпителиальные клетки (кератиноциты, эпителий верхних дыхательных путей);

- гепатоциты;
- клетки почки;
- клетки крови (моноклеары селезенки или миндалин);
- нервные клетки (микроглиальные, астроциты, нейрональные);
- эндотелиальные клетки.

Указанные клеточные модели планируется подвергать генетической модификации с целью образования штаммов нормальных, но иммортализованных клеток разных органов, что обеспечит унификацию результатов и регулярное использование тест-системы. Данная тест-система может использоваться для определения влияния селективной токсичности на ткани человека лекарственных, парфюмерных, косметических, моющих средств, химических соединений промышленного происхождения и др.

Создание мультиорганной системы определения in vitro активности противоопухолевых препаратов с различным механизмом действия

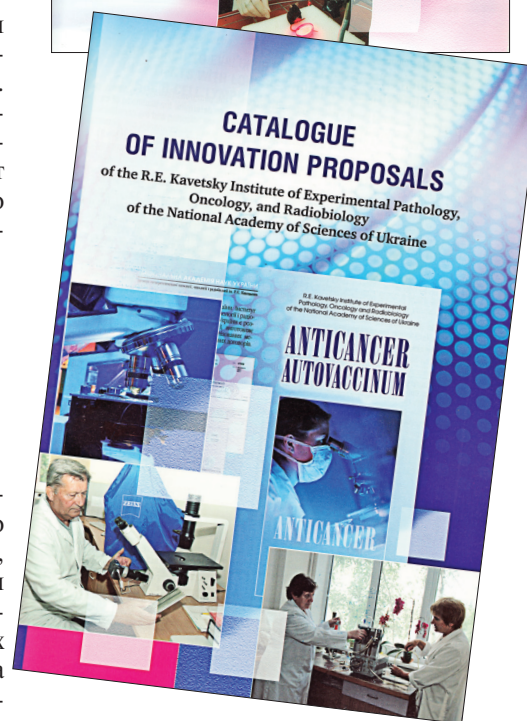
Разработка данной системы предусматривает создание панели сублиний опухолевых линий человека различного гистогенеза, в том числе характеризующихся устойчивостью к химиотерапевтическим агентам с разными механизмами действия. Отбор сублиний проводится на основе селекции либо путем трансгенеза генов лекарственной резистентности в опухолевые клетки. Прототипами нормальных клеток будет служить мультиорганная панель нормальных иммортализованных клеток человека. При кокультивировании in vitro в условиях, которые обеспечивают гуморальный межклеточный контакт, будет возможно одновременно с определением активности противоопухолевого препарата определять селективную токсичность лекарственного препарата для нормальных, опухолевых и химиорезистентных опухолевых клеток человека. Указанная система по технике выполнения подобна представленной выше разработке, однако дополнительно включает опухолевые клетки различного тканевого происхождения и разной степени чувствительности к химиотерапии.

Использование нанотехнологий для повышения избирательности действия противоопухолевых лекарственных средств

В ИЭПОР отработана технология создания нанокомпозита, в состав которого входят наночастицы оксида железа (III), полученные путем химического синтеза и квантово-лучевых технологий. Отработаны методы контроля физико-химических свойств компонентов нанокомпозита на каждом этапе его создания, апробированы различные методы получения липосомальных комплексов противоопухолевых препаратов с оксидами железа. Проведена серия исследований, показавшая, что полученный нанокомпозит обладает высокой цитотоксической активностью по отношению к злокачественно трансформированным клеткам по сравнению со свободной формой химиопрепарата. Кроме того, установлена зависимость массы накопленных частиц магнетита в капиллярах от скорости движения магнитной жидкости и длительности действия на нее постоянного магнитного поля; определено время, необходимое для концентрации магнитных наночастиц в капиллярах

Повышение эффективности противоопухолевого лечения — одна из важнейших задач современной медицины. Ее решение возможно в том числе за счет поиска новых методов терапии, надежных диагностических и прогностических маркеров, а также внедрения в клиническую практику всего арсенала доступных способов лечения.

Подготовила **Катерина Котенко**



модельной системы при постоянной скорости потока жидкости. В процессе выполнения проекта будет создана новая лекарственная форма на основе нанокомпозитов и проведены доклинические исследования ее эффективности, а также создан аппаратный комплекс для концентрации магнитоуправляемых частиц железа.

Источник: Каталог инновационных предложений Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого Национальной академии наук Украины. — 2013 г.