



Об итогах года в научно-исследовательской работе Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (ИЭПОР) нашему корреспонденту рассказал его директор, академик НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Федорович Чехун.

— В целом прошедший год был непростым для Украины. Но и в сложившихся условиях ИЭПОР продолжил активную научно-исследовательскую деятельность. В 2014 г. научная работа института выполнялась согласно направлениям, утвержденным Национальной академией наук Украины. Этими перспективными направлениями сегодня являются:

- выявление маркеров злокачественной трансформации и признаков стволовых опухолевых клеток для ранней диагностики и прогноза течения заболевания;
- изучение биологических свойств опухолевых клеток и факторов их микроокружения;
- изучение молекулярно-генетических основ регуляции метаболических процессов при опухолевой болезни и разработка биотехнологических и сорбционных средств их фармакокоррекции;
- изучение влияния наночастиц и нанокмозитов на метаболизм нормальных и опухолевых клеток и разработка подходов к таргетной терапии;
- изучение влияния канцерогенных факторов окружающей среды на процесс онкогенеза и разработка эффективных средств профилактики.

За прошедший год учеными ИЭПОР продолжены углубленные исследования, направленные на изучение биологии опухолевой клетки и ее микроокружения. Основная их цель — поиск путей коррекции взаимоотношений «опухоль-организм» с учетом особенностей молекулярных и клеточных механизмов онкогенеза, определение и систематизация ключевых молекулярно-генетических изменений, ассоциированных с прогрессией злокачественного процесса. В частности, под руководством профессора С.П. Сидоренко впервые установлено, что уровень экспрессии PKD2 киназы в злокачественных опухолях желудка коррелирует с распространенностью и стадией опухолевого процесса, в частности с наличием метастазов. Это позволяет рассматривать киназу PKD2 в качестве перспективного прогностического маркера при раке желудка и потенциальной мишени для терапии. Кроме того, впервые показано, что маркер CD150 экспрессируется не только в злокачественно трансформированных клетках гемопоэтической системы, но и в опухолях центральной нервной системы. В линиях глиальных клеток преобладает экспрессия изоформы pCD150 матричной РНК, а в линиях клеток, происходящих из злокачественно трансформированных В-лимфоцитов, — mCD150.

Под руководством профессора П.В. Погребного на экспериментальной модели карциномы легкого Льюис показано, что бета-дефензин-2 обладает определенными онкосупрессорными свойствами, в частности подавление его экспрессии в клетках карциномы приводит к усилению роста первичных опухолей и метастазирования.

При решении актуальных вопросов диагностики онкогематологических заболеваний под руководством профессора Д.Ф. Глузана определены фенотипические признаки (цитоморфологические, цитохимические, иммуноцитохимические) лейкоэмических стволовых клеток (ЛСК). Выделение этих признаков позволило внести дополнения в общие критерии для уточненной диагностики миелодиспластических синдромов и лейкоэмий различного гистогенеза у почти 3500 больных, а также дополнить и уточнить схему гемопоэза, выполнить детализацию отдельных категорий гемопоэтических клеток-предшественников. Получены новые данные о маркерных антигенах ЛСК при наименее дифференцированном В-клеточном остром лимфобластном лейкозе и остром монобластном лейкозе. Благодаря этим маркерам установлено, что в основе развития таких разных по клиническому течению и прогнозу форм острых лейкоэмий лежит трансформация общей ЛСК. Эта концепция, а также данные о возможности трансформации хронического миелоидного лейкоза в острый В-клеточный лейкоз ставят под сомнение существование общей стволовой клетки лимфопоэза, которая дает начало В- и Т-лимфоцитам.

При исследовании трансформированных стволовых кроветворных клеток, которые индуцируют развитие миелодиспластических синдромов (МДС), были определены четкие цитоморфологические изменения в трансформированных кроветворных клетках костного мозга при рефрактерной анемии, рефрактерной нейтропении и рефрактерной тромбоцитопении. Была предоставлена иммунофенотипическая характеристика трансформированных кроветворных клеток-предшественников при определенных формах МДС. Результаты данной разработки внедрены в практику лечебных учреждений МЗ Украины, среди которых: Киевская городская клиническая больница № 9, Киевский областной онкологический диспансер, Житомирская областная клиническая больница им. А.Ф. Гербачевского, Черкасский областной онкологический диспансер и др.

Под руководством доктора биологических наук Л.Г. Бучинской выявлены и охарактеризованы особенности компонентов

опухолевого микроокружения у больных раком эндометрия в периоде менопаузы. Определено увеличение популяции интрамуральных лимфоцитов FOXP3<sup>+</sup> и макрофагов II типа, которое коррелирует с высокой пролиферативной активностью, увеличением количества клеток, экспрессирующих p53, и снижением экспрессии рецепторов стероидных гормонов. Эти изменения ассоциируются с низкой степенью дифференцировки и глубокой инвазией опухоли в миометрий, что свидетельствует о более агрессивном течении заболевания у пациенток в менопаузе по сравнению с таковым в репродуктивном периоде.

Особого внимания заслуживают приоритетные разработки, посвященные поиску маркеров опухолевой прогрессии, которые проводятся под руководством профессора С.П. Осинского. На основании результатов фундаментальных исследований о ведущей роли гипоксии в формировании стромального микроокружения опухолевых клеток впервые разработана и апробирована в клинической практике тест-система для оценки агрессивности опухолевого процесса и прогноза его течения у больных раком желудка.

Под руководством профессора Н.Ф. Гамалеи продолжено изучение диагностической значимости фотодинамического теста с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) при В-клеточном хроническом лимфолейкозе (В-ХЛЛ).

В аспекте модуляции схем лечения доктором биологических наук С.П. Залеток и коллегами установлено, что при включении в терапевтические схемы ингибиторов синтеза полиаминов в сочетании с нораргином наблюдается более эффективное торможение роста и метастазирования карциномы легкого Льюис. Впервые доказано, что ингибирование роста опухолей при включении в схемы лечения нораргина связано с изменениями на эпигенетическом уровне.

Под руководством профессора Г.И. Соляник получены интересные результаты при изучении дихлорацетата (ДХА). На экспериментальных моделях опухолевого роста доказано, что этот модификатор энергетического метаболизма в режиме метронормального адьювантного введения проявляет выраженную антиметастатическую активность, которая ассоциируется со значительными изменениями уровня NO-комплексов гемового та негемового железа в опухолевых клетках и существенными изменениями функциональной активности опухолеассоциированных макрофагов.

Чрезвычайно важными являются исследования под руководством профессора Ю.И. Кудрявца, направленные на внедрение в клиническую практику методов управления процессом эпителиально-мезенхимального перехода опухолевых клеток. Подобная «пластичность» опухолевых клеток играет значимую роль в развитии злокачественного новообразования и появлении метастатических очагов. Понимание этого процесса позволило внести коррективы в схемы терапии с целью улучшения эффективности лечения онкологических больных.

Были продолжены исследования, посвященные конструированию противоопухолевых вакцин. Под руководством профессора Г.П. Потебни создана и проходит апробацию вакцина, содержащая белки теплового шока, закрепленные на твердофазных носителях. В эксперименте показано, что антимагнетический эффект этой вакцины базируется на активации не только специфических иммунных реакций лимфоцитов, но и макрофагального звена противоопухолевой резистентности.

Важным направлением исследований ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины является разработка сорбционных технологий медицинского назначения, в том числе предназначенных для обработки ран. Разработан перспективный метод лечения термического ожога II-III степени, базирующийся на использовании перевязочных средств на основе волокнистых углеродных сорбентов в раннем периоде после травмы и обеспечивающий ускорение процесса регенерации раневого дефекта в 1,5-1,7 раза.

Кроме того, в исследованиях члена-корреспондента НАН Украины В.Г. Николаева экспериментально обоснована способность углеродных микрогранулированных энтеросорбентов корректировать проявления паранеопластической анемии, тормозить процесс метастазирования, повышать показатели красного кровяного роста периферической крови и улучшать морфологию органов и биохимических показателей плазмы крови животных.

В нашем отделе проводятся приоритетные фундаментальные исследования, направленные на изучение механизмов формирования резистентности к противоопухолевым препаратам, наиболее важным из которых является нарушение регуляции металлотензинов и обмена эндогенного железа. Коррекция этих нарушений при помощи микроРНК приводит к повышению чувствительности опухолевых клеток к действию цитостатиков, что свидетельствует о существенной роли эндогенного железа в процессах канцеро- и антиканцерогенеза.

## Новые шаги в развитии украинской онкологической науки

Наряду с этим, при поддержке целевой комплексной программы НАН Украины «Фундаментальные проблемы наноструктурных систем, наноматериалов, нанотехнологий» коллективом ученых института в приоритетном порядке проводятся фундаментальные исследования в области нанотехнологий.

Впервые в Украине создан новый противоопухолевый препарат Фероплат, содержащий наночастицы магнитной жидкости и препарат платины (цисплатин). Доклинические исследования продемонстрировали, что по показателям противоопухолевого и антимагнетического действия он не только не уступает стандартному препарату платины, но и существенно превосходит его по эффективности, особенно при формировании лекарственной резистентности.

Разработана методология оценки биологической безопасности наноматериалов, предложен алгоритм тестирования нановекторных систем, который позволяет осуществлять скрининг металлотензинов наноматериалов с учетом особенностей их взаимодействия с мембранами и органеллами нормальных и опухолевых клеток. Уникальный подход обеспечивает получение оперативной информации о биологической активности и потенциальной безопасности материалов, используемых при создании векторных противоопухолевых наносистем. По результатам данной научной разработки изданы методические рекомендации («Критерії та методи оцінки біологічної безпеки металовмісних наноматеріалів при створенні протипухлинних векторних систем», укладачі: В.Ф. Чехун, Л.А. Налескіна, Н.Ю. Лук'янова, Ю.В. Лозовська, Д.В. Демаш, І.М. Тодор, Ю.В. Швель, Г.А. Долинський. — Прим. ред.).

Показано, что наносферы, синтезированные на основе сывроточного альбумина человека и содержащие наночастицы магнетита, демонстрируют повышенную акцепторную активность в отношении клеточных мембран злокачественных клеток и высокую транспортную емкость по отношению к веществам гидрофобной и гидрофильной природы. Содержащиеся в наносферах частицы магнетита полностью сохраняют свои природные свойства, и их использование является перспективным для терапии.

Установлена способность золотых нанопризм различных размерно-геометрических параметров сорбироваться только на поверхности трансформированных лимфоцитов и клеток глиобластомы человека, не затрагивая нормальные лимфоциты из донорской крови. Это открывает перспективы для обеспечения выборочного транспорта в опухоль лечебных препаратов, сорбированных на этих наночастицах.

Весомые результаты были достигнуты при исследовании молекулярных и клеточных механизмов, определяющих реакцию организма на действие канцерогенных факторов окружающей среды. На экспериментальной модели метастазирующей карциномы легкого Льюис кандидатом биологических наук В.М. Михайленко и коллегами впервые показано, что длительное сочетанное действие оксидов азота и ионизирующего излучения усиливает метастазирование на фоне угнетения роста первичного опухолевого очага. Этот процесс сопровождался длительным повышением уровня повреждения ДНК в соматических клетках организма и увеличением генотоксического эффекта по мере прогрессирования заболевания. Под руководством профессора Е.П. Сидорика на модели раннего эмбриогенеза *Coturnix japonica* показан окислительный механизм мутагенного действия микроволнового излучения низкой интенсивности (900 МГц). Доказана причастность ферментов антиоксидантной защиты (каталазы и супероксиддисмутазы) к биологическим эффектам такого излучения и возможность эффективного использования монохроматического красного света светодиодов ( $\lambda=630-650$  нм) для нивелирования его негативного влияния на клеточные системы.

Положительные результаты достигнуты и при разработке информационных технологий. Под руководством кандидата биологических наук Т.В. Пятчаниной создан научно-образовательный интернет-портал профилактического направления, посвященный проблеме рака грудной железы. Портал призван способствовать повышению уровня медицинской компетентности и мотивации для своевременного обращения жительниц Украины для прохождения профилактических осмотров, а также формированию навыков здорового образа жизни.

Сегодня крайне важно поддерживать существующую в Украине тенденцию к достижению мирового уровня оказания онкологической помощи. Мы не только продолжаем наши исследования, но и ведем активную деятельность, направленную как на внедрение отечественных инноваций в клиническую практику, так и на обучение практических врачей-онкологов этим технологиям.

Подготовила Катерина Котенко