

На солидных опухолях высокий противоопухолевый эффект выявлен в терапевтической дозе 150 мг/кг при однократном в/в введении. На LLC: ТРО составляла 95–81 % в течение 9 сут и сохранялась до 17-го дня после окончания лечения (ТРО 55–49 %). На меланоме В16 и РШМ 5 показан умеренный противоопухолевый эффект: ТРО – 59 % в течение 5 дней после окончания лечения и 74–56 % в течение 9 дней. Изучение действия ЛХС-1208 на развившуюся LLC показало, что после однократного в/в введения в терапевтической дозе 150 мг/кг препарат проявляет статистически значимое ТРО на 3-й и 7-й день после окончания лечения (51 и 47 % соответственно). Установлено, что механизм противоопухолевого действия ЛХС-1208 обусловлен интеркаляцией в ДНК и ингибированием активности топоизомеразы I, поэтому в качестве препарата сравнения предложен коммерческий препарат иринотекан (Кампто). Сравнительное изучение выявило преимущество ЛХС-1208 против иринотекана по длительности противоопухолевого действия в отношении LLC. Так ЛХС-1208 в терапевтической дозе 150 мг/кг вызывает ТРО 95–52 % в течение 20 дней после окончания лечения, а иринотекан в терапевтической дозе 66 мг/кг оказывает эффект ТРО 94–73 % в течение только 8 дней после окончания в/в введения.

Заключение. Высокий противоопухолевый эффект ЛХС-1208 на опухолях разного гистогенеза (как лейкозов, так и солидных опухолей) создает возможность для продвижения ЛХС-1208 на клинические испытания.

*О.В. Князев¹, Н.А. Фадеева¹, А.В. Каграманова¹,
А.А. Лищинская¹, А.Г. Коноплянников²,
И.Н. Ручкина¹, А.И. Парфенов¹*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДОЛГОСРОЧНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ И СТАНДАРТНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

¹ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва;

²МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Обнинск

Введение. Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) в настоящее время широко используются в клинических исследованиях при различных заболеваниях, однако их профиль безопасности остается недоказанным.

Цель исследования – сравнить безопасность терапии язвенного колита (ЯК) у больных, получавших комплексную противовоспалительную терапию с применением МСК и стандартную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и глюкокортикостероидами (ГКС).

Материалы и методы. В период с 2008 по 2015 г. системная трансплантация аллогенных МСК осуществлена 94 больным ЯК. В 1-ю группу включены 56 пациентов (29 (51,78 %) мужчин и 27 (48,22 %) женщин), среднее время наблюдения за которыми составило в среднем 62 ± 4 мес. Средний возраст больных $35,40 \pm 1,42$ года. Во 2-ю, контрольную группу включили 84 больных ЯК (46 (54,8 %) мужчин и 38 (45,2 %) женщин), которые получали стандартную противовоспалительную терапию препаратами 5-АСК и ГКС. Средний возраст $34,98 \pm 1,23$ года. В данную группу не включали больных, которые получали анти-

цитокиновую терапию. Безопасность проводимого лечения оценивалось по наличию осложнений, возникших за время наблюдения, таких как инфекционные осложнения, обострение хронических воспалительных заболеваний, серьезные инфекционные осложнения, злокачественная трансформация, летальный исход.

Результаты. В 1-й группе больных ЯК развитие нетяжелых инфекционных осложнений или обострение хронических воспалительных заболеваний было зарегистрировано у 7 больных из 56, что составило 12,5 %, во 2-й – у 14 (16,7 %) пациентов из 84. При сравнении 2 групп не было выявлено различий в риске развития инфекционных осложнений и обострения хронических воспалительных заболеваний на фоне проведения стандартной противовоспалительной терапии ЯК и с введением МСК (отношение рисков (ОР) 0,75; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,5–23,58; $\chi^2 = 0,16$; $p = 0,66$). Тяжелые инфекционные осложнения (пневмония, плеврит, активация латентного туберкулеза) в 1-й группе выявлены у 1 (1,8 %) больного, во 2-й – у 5 (5,9 %). При сравнении 2 групп также не было выявлено различий в риске данного типа осложнений (ОР 0,3; 95 % ДИ 0,04–2,50; $\chi^2 = 0,59$; $p = 0,44$). Развитие колоректального рака было зарегистрировано только у 1 (1,8 %) больной 1-й группы. Время между введением МСК и диагностированным раком толстой кишки составило 10 дней. Во 2-й группе за 5 лет наблюдения злокачественная трансформация отмечена у 4 (4,8 %) пациентов (ОР 0,5; 95 % ДИ 0,05–4,96; $\chi^2 = 0,01$; $p = 0,97$). За 5 лет наблюдения в обеих группах было зарегистрировано по 1 летальному случаю, что составило 1,8 и 1,2 % соответственно (ОР 1,5; 95 % ДИ 0,10–23,49; $\chi^2 = 0,19$; $p = 0,66$).

Заключение. Проведенный анализ не выявил различий в развитии инфекционных осложнений, обострении хронических воспалительных заболеваний, серьезных инфекционных осложнений, злокачественной трансформации и смертельных случаев у больных ЯК, которые получали МСК, по сравнению пациентами, в отношении которых применялась стандартная противовоспалительная терапия.

А.П. Козлов

МЕСТО ОПУХОЛЕЙ В ЭВОЛЮЦИИ И БИОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

Биомедицинский центр, Санкт-Петербург;

ФГАОУ ВО СПбПУ, Санкт-Петербург

Введение. Понимание места и роли опухолей в эволюции организмов важно для определения характера биотерапии. Если опухоли на всем протяжении эволюции были только вредны для эволюционировавших организмов, то биотерапия должна ориентироваться только на уничтожение опухолей. Если же какие-то опухоли участвовали в процессах эволюции организмов, биотерапия могла бы использовать соответствующие механизмы для перевода опухолей в контролируемое состояние.

Цель исследования. В течение ряда лет мы развиваем концепцию участия некоторых опухолей в эволюции путем их неофункционализации, т. е. приобретения новых функций в организме. Согласно этой концепции наследуемые опухоли на ранних стадиях прогрессии могли участвовать

в эволюции, предоставляя дополнительные клеточные массы для экспрессии эволюционно новых генов, возникающих в зародышевой плазме эволюционирующих организмов, в результате чего могли возникать новые типы клеток, ткани и органы.

Материалы и методы. Опухолевые модели на рыбах, в том числе трансгенных. Библиотеки кДНК из опухолей и нормальных тканей человека. Базы данных разных функциональных классов генов человека. Базы данных полнотью секвенированных геномов (26 геномов). Морфологические и гистохимические методы описания опухолей, молекулярно-биологические методы (полимеразная цепная реакция, глубокое секвенирование РНК), биоинформатические методы поиска ортологов (Protein Historian, Homologene, blast HMMER), ресурс «Генная онтология» (Gene Ontology).

Результаты. В ходе экспериментального изучения нетривиальных предсказаний нашей гипотезы мы описали новый класс генов — эволюционно новые гены с опухолевоспецифической экспрессией. Мы показали, что эволюция онкогенов, генов-супрессоров опухолевого роста и дифференцировочных генов происходит параллельно, что подтверждает участие опухолей в происхождении новых клеточных типов. Мы показали, что некоторые гены человека, определяющие прогрессивные признаки, возникают у рыб и впервые экспрессируются в опухолях рыб. Мы также показали, что так называемые шапочки золотых рыбок, являющиеся продуктом длительного искусственного отбора, являются доброкачественными опухолями. Все эти данные свидетельствуют в пользу возможной эволюционной роли опухолей. Рассмотрены примеры, когда приобретение организменных функций эволюционно новыми генами приводило к возникновению новых типов клеток/тканей/органов. Также рассмотрено происхождение обратных связей, регулирующих новые функции, экспрессию эволюционно новых генов и пролиферацию новых типов клеток.

Заключение. Эволюционно новые гены, которые экспрессируются в опухолях и приобретают новые функции, могут участвовать в регуляции опухолей и использоваться в биотерапии опухолей. Происхождение новых организменных функций в опухолях может стать перспективной мишенью для профилактики и лечения рака.

А.С. Козлов, А.А. Красновский

ИССЛЕДОВАНИЕ ФОТОРЕЦЕПТОРНОЙ АКТИВНОСТИ КИСЛОРОДА В СВЯЗИ С ЗАДАЧАМИ БЕСПИГМЕНТНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

ФИЦ биотехнологии РАН, Москва

Введение. Переходу кислородных молекул из основного в синглетные состояния соответствуют главные полосы поглощения в ближней инфракрасной (ИК) области (765 и 1273 нм). Установлено, что синглетный кислород (СК), обладающий высокой реакционной способностью, образуется при прямом возбуждении этих полос интенсивным лазерным ИК-излучением с достаточной скоростью, чтобы вызывать окисление некоторых органических соединений. Фоторецепторную активность кислородных молекул предложено использовать для беспиговой лазерной терапии раковых опухолей.

лазерной терапии раковых опухолей. Чтобы оптимизировать ее эффективность, необходима информация о скорости генерации СК, которая зависит от мощности лазерного излучения и оптической плотности растворенного кислорода.

Цель исследования. Так как интенсивность лазерного излучения легко измерить, основная задача данной работы состояла в определении оптической плотности растворенных кислородных молекул, которая в естественных условиях настолько мала, что ее невозможно измерить с помощью стандартных спектрофотометров.

Материалы и методы. Для решения этой задачи был использован разработанный нами фотохимический метод, основанный на сравнении скоростей окисления нескольких химических ловушек СК (1,3-дифенилизобензофуран, тетрацен, рубрен и мочевиная кислота) при прямом и фотосенсибилизированном порфиринами возбуждении кислорода в органических растворителях различной полярности и воде. При этом учитывались спектральные характеристики стационарных ИК диодных и импульсных лазеров для прямого возбуждения кислородных молекул. Для обеспечения большей точности результатов был применен оптимизированный нами альтернативный метод, который основан на анализе кинетики окисления химической ловушки при длительном действии на образцы лазерного излучения.

Результаты. Расчеты по проведенным экспериментам показывают, что оптическая плотность (на 1 см) в максимуме полосы поглощения кислорода при 1273 нм сильно зависит от среды и варьирует от $(0,8-1,4) \cdot 10^{-5}$ в неполярных органических растворителях до $\sim 5,5 \cdot 10^{-7}$ в воде. В то же время оптическая плотность в максимуме другой полосы при 765 нм зависит от среды гораздо слабее, из-за чего в неполярных растворителях соотношение интенсивностей 2 абсорбционных полос составляет 6–8, а в воде — около 1,5. Показано, что скорость окисления ловушек практически одинакова при использовании стационарных и импульсных источников ИК-излучения при пиковой мощности импульсов менее 2,6 МВт/см².

Заключение. Полученные данные показывают, что для лазерной терапии на основе фоторецепторных свойств кислорода излучение в области 765 нм является более перспективным, чем ИК-излучение в области 1273 нм, которое сильно поглощается водой и существенно сильнее нагревает ткани. Кроме того, при применении импульсных лазеров, согласно нашим данным, заметного усиления фотодеструктивных эффектов не происходит, по крайней мере в примененных нами моделях.

С.В. Козлов, О.И. Каганов, М.В. Ткачев, А.М. Козлов

МОНИТОРИНГ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОНКОМАРКЕРОВ

ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара

Введение. Учитывая отсутствие 100 % точности в проведении мониторинга у больных после радиочастотной термической абляции (РЧА), а также его высокую трудоемкость и стоимость, врачи продолжают поиск новых способов оптимизации. Кроме того, данные методы не позво-