

в таблетках для перорального применения. Для улучшения биодоступности препарата и его адресной доставки к клеткам-мишеням разработана лиофилизированная липосомальная лекарственная форма (ЛЛЛФ) цифетрилина для парентерального применения.

Цель исследования — определить оптимальный путь введения, при котором достигается наибольшая эффективность ЛЛЛФ цифетрилина в сравнении с исходным соединением.

Материалы и методы. В опытах использованы иммунокомпетентные самки мышей — гибридов F1 (C57Bl/6 DBA/2) массой 20–22 г с перевиваемой подкожно аденокарциномой молочной железы Ca-755. Сравнительное изучение противоопухолевой активности цифетрилина проводилось в дозах 5, 10 и 20 мг/кг при ежедневном 5-кратном внутривенном (в/в), подкожном (п/к) и пероральном способах введения исследуемых лекарственных форм в концентрации 1 мг/мл. Противоопухолевый эффект оценивали по показателю торможения роста опухоли (ТРО, %) и увеличению продолжительности жизни (УПЖ, %) подопытных мышей по сравнению с контрольными животными.

Результаты. При сравнительной оценке эффективности ЛЛЛФ при в/в введении и исходного соединения при пероральном введении мышам в дозе 20 мг/кг выявлен схожий противоопухолевый эффект в течение 7 дней после окончания лечения: ТРО = 70–57 % и ТРО = 59–53 % соответственно. При п/к введении ЛЛЛФ цифетрилина в дозах 10 и 20 мг/кг длительность противоопухолевого эффекта наблюдалась в течение 1418 дней и составляла ТРО = 87–65 % и ТРО = 87–62 % соответственно. В то время как пероральное введение аналогичных доз исходного соединения тормозило рост Ca-755 с показателями ТРО = 79–50 % и ТРО = 59–53 % соответственно и сохранением противоопухолевого эффекта в течение 7 дней после окончания лечения. Кроме того, только при п/к введении ЛЛЛФ цифетрилина в дозе 10 и 20 мг/кг наблюдалось УПЖ мышей с Ca-755 на 28 и 45 % соответственно.

Заключение. Сравнительное изучение противоопухолевой активности ЛЛЛФ цифетрилина в зависимости от способа введения показало преимущество его подкожного применения на Ca-755 мышей.

М. В. Князев, В. А. Дуванский

АУТОФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВЕРХНОСТНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА
ФГБУ «ГНЦ ЛМ ФМБА России», РУДН, Москва, Россия

Цель исследования. Определить зависимость аутофлуоресцентного (АФ) окрашивания поверхностных эпителиальных новообразований желудка от гистоморфологического строения.

Материалы и методы. Обследованы 3688 пациентов, выявлены эпителиальные образования у 123 (3,3 %) пациентов. Использовали эндоскопическую видеосистему Olympus Lucera CV-260 с режимом аутофлуоресценции AFI. Фиксировали АФ окрашивание образования в пурпурный или зеленый цвет. Все образования разделили на 4 группы: 1-я группа включала все виды гистоморфологически подтвержденных инвазивных и неинвазивных карци-

ном; 2-я — аденоматозные образования с диспластическими изменениями I–III степенью; 3-я — образования с неопределенной дисплазией, смешанным аденоматозно-гиперпластическим гистологическим строением; 4-я контрольная — образования негативные по диспластическим изменениям, воспалительного характера.

Результаты. Диагностические возможности АФ эндоскопии: чувствительность — 0,69; специфичность — 0,71; прогностическая ценность положительного результата — 0,92; прогностическая ценность отрицательного результата — 0,31; отношение правдоподобия — +LR- 2,4 и -LR- 0,43. Выявлено, что пурпурное АФ окрашивание эпителиальных образований в 2,4 раза вероятнее, чем в контрольной группе.

Заключение. АФ окрашивание поверхностных эпителиальных новообразований желудка зависит от гистологического строения — карциноматозные и аденоматозные структурные изменения имеют пурпурный цвет, что позволяет получить дополнительную информацию о гистологическом строении образования и применить адекватный метод лечения.

А. П. Козлов, Л. Л. Круковская, Н. А. Самусик, А. А. Макашов, Е. А. Матюнина, Ю. К. Карнаухова, Т. В. Курбатова, А. В. Емельянов

ЭВОЛЮЦИОННО НОВЫЕ ГЕНЫ, СПЕЦИФИЧЕСКИ ЭКСПРЕССИРУЮЩИЕСЯ В ОПУХОЛЯХ: НОВЫЙ КЛАСС МИШЕНЕЙ?

Биомедицинский центр и Санкт-Петербургский университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Ранее мы описали несколько единичных генов с двойной специфичностью — эволюционно новых, экспрессирующихся опухолеспецифически или преимущественно в опухолях (OTP, ESRG, PVT1, ELFN1-AS1, HHLA1, DCD, SPRR1A, CLLU1, PBOV1 и др.).

Мы предложили назвать такие гены эволюционно новыми генами, специфически экспрессирующимися в опухолях [Tumor Specifically Expressed, Evolutionarily Novel (TSEEN) genes]. Мы также показали эволюционную новизну целых классов генов, экспрессирующихся преимущественно в опухолях, а именно СТ-Х генов и генов некодирующих опухолеспецифических РНК, описанных в нашей лаборатории.

Цель исследования — изучить эволюционную новизну и опухолеспецифичность экспрессии как отдельных генов, так и целых классов генов человека и полосатого данио.

Материалы и методы. Анализ эволюционной новизны функциональных классов опухолессоциированных генов человека проводили с помощью программы ProteinHistorian и HMMER. Ортологи изучаемых генов искали в 26 полногеномных последовательностях эу- и прокариот. Для изучения генов полосатого данио, экспрессирующихся опухолеспецифически, использовали модель трансгенной индуцируемой гепатомы. Секвенирование транскриптома осуществляли по методике RNA-Seq. Дальнейший *in silico* анализ проводили с помощью программ TopHat, Cufflinks, BLASTX, PSIBLAST и web-ресурса Ensembl.

Результаты. Мы изучили филогенетическое распределение ортологов генов, экспрессирующихся в опухолях,

и показали, что разные функциональные классы генов имеют разную эволюционную новизну. Некоторые из них обогащены эволюционно новыми генами. Мы показали, что филогенетическое распределение кривых онкогенов, генов — супрессоров опухолевого роста и дифференцировочных генов происходит параллельно, что подтверждает участие опухолей в происхождении новых клеточных типов. Используя модель трансгенных индуцируемых опухолей у полосатого данио, мы обнаружили, что некоторые гены человека, определяющие прогрессивные признаки, возникают у рыб и впервые экспрессируются в опухолях рыб. Наши данные и данные, обнаруженные в литературе, свидетельствуют о том, что гены, произошедшие: путем генной дубликации; из эндогенных ретровирусов; посредством перестановки экзонов или возникшие *de novo* экспрессируются в опухолях, причем некоторые из них — с очень высокой специфичностью.

Заключение. Экспрессия эволюционно новых генов в опухолях может быть новым биологическим феноменом, имеющим важную эволюционную роль. Эволюционно новые гены, специфически экспрессирующиеся в опухолях, могут являться мишенями для терапии и профилактики опухолей.

*О.И. Койфман¹, Г.В. Пономарёв², Т.В. Сергеева³,
А.В. Иванов^{4,5}, Е.Б. Цитрин⁶*

НОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ «ИНТРАХЛОРИН»

¹ИГХТУ, Иваново, Россия;

²ИБМХ РАН, Москва, Россия;

³ООО «НХТ», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
Москва, Россия;

⁵ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», Москва,
Россия;

⁶ИБР РАН, Москва, Россия

Введение. Фотодинамическая терапия является высокоэффективным способом лечения онкологических заболеваний, но не может выйти на лидирующие позиции из-за отсутствия фотосенсибилизатора с характеристиками, удовлетворяющими идеальным критериям. Оптимальные характеристики обнаружены у природных бактериохлоринов, попадающих в окно биологической прозрачности инфракрасного диапазона.

Материалы и методы. В Ивановском ГХТУ удалось синтезировать композиционный препарат, в котором основным действующим веществом является бактериохлорин (масс. % 88), возбуждаемый длиной волны 762 нм, с добавлением хлорина для одномоментной флуоресцентной диагностики (масс. % 12). Химическое соединение защищено патентом, и композиция получила название «Интрахлорин». Особенность данной композиции — возможность ее эффективного использования как для лечения, так и для одномоментной флуоресцентной диагностики различных морфологических вариантов злокачественных новообразований. Высокоизбирательное попадание бактериохлорина в злокачественные клетки и «включение» апоптоза через ряд ферментативных реакций относит «Интрахлорин» к группе препаратов молекулярно-таргетной терапии.

Результаты. Прекрасная водорастворимость позволяет быстро и равномерно насыщать композицией любой объем опухоли, что обуславливает возможность ее интратуморального или комбинированного (с внутривенным введением) применения. Это повышает концентрацию композиции в опухолевой ткани и снижает общую нагрузку на организм. Изучена внутриклеточная фармакодинамика. При конфокальной микроскопии проводилась флуоресцентная визуализация митохондрий, лизосом и композиции в живых клетках. Показана колокализация бактериохлорина с лизосомами, но не с митохондриями (для выявления лизосом клетки перед экспериментом загружали LysoTracker Green DND-26 или LysoTracker Red DND-99). Для выявления митохондрий использовался MitoTracker Red CMXRos. Композиция в течение 20 мин активно заполняет органеллы клеток, что определяет время экспозиции при интратуморальном введении. Пропускание биотканями световой энергии в диапазоне 762 нм позволяет на протяжении 10–15 мин эффективно возбуждать бактериохлорин непосредственно в опухолевом объеме.

Заключение. Полученная композиция обладает всеми критериями «идеального» фотосенсибилизатора, что определяется ее высокой туморотропностью, гидрофильностью, низкой темновой и световой токсичностью, химической устойчивостью и высоким квантовым выходом синглетного кислорода ($\sim 0,45 \pm 5$). Предпосылками для промышленного производства «Интрахлорина» являются низкая себестоимость и легкая воспроизводимость синтеза.

Л.А. Кокоев

ИЗУЧЕНИЕ ХИМИОПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИСАХАРИДОВ АИРА БОЛОТНОГО НА МОДЕЛИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПЕЧЕНИ И ПИЩЕВОДА

ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, Владикавказ, Россия

Введение. Злокачественные новообразования — одна из основных причин смертности населения. Возможности лечения онкологических пациентов ограничены. Большие надежды связывают с совершенствованием методов профилактики рака. Перспективным направлением является химиопрофилактика — использование биологически активных соединений на разных этапах канцерогенеза. Актуально использовать соединения природного происхождения в силу их низкой токсичности и высокой эффективности, что важно при длительном применении. Таким соединением признаны полисахариды аира болотного. В связи с чем целесообразно изучение химиопрофилактической активности полисахаридов аира болотного и их возможных механизмов.

Цель исследования — изучить влияние полисахаридов аира болотного на возникновение опухолей печени и пищевода, индуцированных у крыс N-нитрозодиэтиламино (N-НДЭА).

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 30 крысах линии Вистар. Животные разделены на 2 группы: 1-я — животные, получавшие N-НДЭА с питьевой водой (100 мг/л — 4 мес) и 2-я — получавшие N-НДЭА с питьевой водой (100 мг/л — 4 мес) и с кормом полисахариды