

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 дупликации; 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 айра болотного. В связи с чем целесообразно изучение химиопрофилактической активности полисахаридов айра болотного и их возможных механизмов.

Цель исследования — изучить влияние полисахаридов айра 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

aira болотного в дозе 75 мг/кг массы тела в течение 6 мес. Павшие животные вскрывались. Дожившие до окончания эксперимента усыплялись. Печень и пищевод исследовали макро- и микроскопически. Антикацерогенную активность оценивали по изменению числа животных с новообразованиями печени и пищевода, индекса множественности и степени малигнизации у животных 2-й группы по сравнению с 1-й.

Результаты. Неопластические изменения печени и пищевода в 1-й группе развились у 87,5 и 81,8 % животных соответственно. Во 2-й группе отмечено достоверное снижение частоты возникновения новообразований печени до 56,25 % ($p < 0,05$) и пищевода до 31,25 % ($p < 0,05$). При микроскопии материала выявили снижение степени малигнизации опухолей в тканях печени, которые дифференцированы как аденомы, холангиомы, гемангиомы, а также гиперплазии протоков во 2-й группе и высоко-, умеренно- или низкодифференцированный гепатоцеллюлярный рак в 1-й. Опухоли пищевода у животных 1-й группы классифицированы как папилломы с дисплазией и малигнизацией, высокодифференцированный и низкодифференцированный плоскоклеточный рак, при этом индекс множественности составил $5,3 \pm 0,55$ опухоли на крысу. Новообразования пищевода у животных 2-й группы гистологически классифицированы как папилломы, папилломы с дисплазией и в редких случаях высокодифференцированный плоскоклеточный рак при индексе множественности $3,0 \pm 0,81$ опухоли на крысу.

Заключение. Результаты эксперимента свидетельствуют о наличии у полисахаридов аира болотного химиопротективной активности, проявляющейся повышением выживаемости животных, снижением индекса множественности опухолевых образований и степени малигнизации.

*О.И. Коняева¹, Н.Ю. Кульбачевская¹, В.А. Чалей¹,
Н.П. Ермакова¹, Т.И. Малова², В.М. Бухман¹*

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА БОРХЛОРИНА В ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ООО «ВЕТА-Гранд», Москва, Россия

Введение. Борированный хлорин e_6 разработан и синтезирован в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН. В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на основе борированного хлорина e_6 разработана лиофилизированная липосомальная лекарственная форма (ЛЛЛФ) — препарат «Борхлорин».

Цель исследования — изучить влияние ЛЛЛФ борхлорина на репродуктивную активность крыс.

Задачи исследования:

1. Изучение повреждающего действия ЛЛЛФ борхлорина на генеративную функцию крыс — выявление возможного отрицательного действия препарата на стадии прогенеза (формирование мужских и женских гамет). Исследование потомства в конце антенатального периода развития и в постнатальный период развития.

2. Исследования эмбриотоксического и тератогенного действия ЛЛЛФ борхлорина в антенатальном периоде развития.

Материалы и методы. Исследования проводились на 210 неинбредных крысах-самках и 105 неинбредных крысах-самцах массой 250–300 г в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств (1-я часть под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. с. 80–93). ЛЛЛФ борхлорина вводили крысам-самцам в течение 48 дней, крысам-самкам на протяжении 15 дней до спаривания с интактными животными. Препарат вводили в 2 суммарных дозах: 2,5 мг/кг — доза, соответствующая терапевтической дозе (ТД) для мышей при пересчете на крыс (ТД для мышей — 5 мг/кг), и 25 мг/кг — доза, соответствующая 10 ТД. В качестве контроля использованы интактные крысы и крысы — самцы и самки, получавшие внутривенно физиологический раствор хлористого натрия в режимах, соответствующих режиму введения ЛЛЛФ борхлорина, и в объемах согласно максимальному объему вводимого препарата.

Результаты исследования. Установлено, что ЛЛЛФ борхлорина обладает дозозависимым повреждающим действием на репродуктивную функцию самцов и самок и внутриутробное развитие плодов (эмбриотоксичность) неинбредных крыс по критериям оценки мужской и женской фертильности (индекс способности к оплодотворению и зачатию и индекс постимплантационной гибели плодов). Постимплантационная гибель плодов в наибольшей степени (40 %) выражена у самок, получавших препарат в суммарной дозе, соответствующей 10 ТД. ЛЛЛФ борхлорина не вызывает предимплантационную гибель плодов, не оказывает тератогенного действия, влияния на физическое развитие потомства и скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов в период вскармливания потомства.

Заключение ЛЛЛФ борхлорина обладает дозозависимым повреждающим действием на репродуктивную функцию самцов и самок и внутриутробное развитие плодов (эмбриотоксичность).

*Л.И. Корытова, Е.В. Власова, А.В. Мешечкин,
А.Р. Ахтемзянов*

ВОЗМОЖНОСТИ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург, Россия

Введение. В России в 2015 г. зарегистрировано 15796 новых случаев заболевания раком поджелудочной железы (РПЖ), из них более 70 % — III–IV стадии (22,2 % — III стадия, 59,4 % — IV стадия). На момент установления диагноза у 30 % пациентов диагностируется местно-распространенная стадия РПЖ, которая не резектабельна даже при отсутствии дистальных метастазов. Применение локальных методов воздействия, в частности конформной лучевой терапии, позволяет снизить локальную прогрессию заболевания и уменьшить выраженность осложнений: боль, обструкцию желчных путей и кишечника, кровотечение.