

---

# ПРОБЛЕМИ РОЗВИТКУ НАУКОВО-ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ

---

З 2013 р. Центр ім. Г.М. Доброва НАН України разом з редакціями Міжнародного наукового журналу "Наука та наукознавство" та тижневика «Дзеркало тижня» виконують історико-науковий проект «Дослідження українських учених світового рівня». Ми звернулися до низки провідних учених України з проханням висвітлити найбільш важливі наукові результати, одержані в Україні за роки Незалежності, та перспективи їх подальшого розвитку й використання, а також дати рекомендації щодо наближення вітчизняних досліджень до найвищого світового рівня. Цей проект триває, отримані відповіді обробляються і будуть опубліковані як самостійні статті чи частини узагальненої праці.

У цьому номері публікується відповідь директора Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України академіка НАН України В.Ф. Чехуна, яка фактично є ґрунтовною оглядовою науковою статтею.

УДК 616

*В.Ф. Чехун*

## **Пріоритетні результати Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України**

*Висвітлено вагомні результати українських учених у галузі експериментальної та клінічної онкології.*

Онкологія глибоко переплетена з фізіологією, і щоб пізнати природу злякисного процесу, необхідно досконало знати фізіологію й патологію окремої клітини та організму в цілому. Крім того, онкологія повинна базуватися на досягненнях сучасних біотехнологій, адже розв'язання проблеми раку не можливо без розробки нових методів профілактики, діагностики, оптимізації терапії і визначення прогнозу перебігу пухлинного процесу. Саме новітні технології, спрямовані на високоточний пошук і знищення ракових клітин, індивідуалізацію лікування та максимальне збереження й реабілітацію системи протипухлинної резистентності організму, дали змогу вивести українську онкологічну науку на світовий рівень. Винятково важливе значення для розв'язання проблем онкології належить розробці стратегії

створення нового покоління лікарських препаратів на базі знання молекулярних мішеней, використання векторних систем та нанотехнологій. При поглибленому дослідженні структурно-функціональних особливостей рецепторів, ферментів, гормонів, іонних каналів та інших складових сигнальних каскадів нині встановлено близько 500 мішеней для дії лікарських сполук. Ще одним підходом до подолання раку є сучасні молекулярно-біологічні та біоінформативні дослідження, спрямовані на створення атласу ракового геному.

Цими проблемами й займається створений 1960 року Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, що об'єднав навколо проблеми канцерогенезу біологів, медиків, спеціалістів у галузі молекулярної біології, патофізіології, біохімії, біофізики, гене-

© В.Ф. Чехун, 2014

тики, імунології, вірусології та радіобіології.

Широкий спектр досліджень, проведених у Інституті, став підґрунтям для формування вітчизняної наукової школи онкологів-експериментаторів (акад. Р.Є. Кавецький), базовою ідеологією якої є концепція взаємодії пухлини та організму. Її розвиток дав поштовх для формування в Інституті низки наукових шкіл та напрямів: цитологія пухлинного росту (акад. НАН України В.Г. Пінчук), вивчення механізмів лейкогенезу (акад. НАН України З.А. Бутенко), генетика раку людини (проф. К.П. Ганіна), біотерапія та природні протипухлинні речовини (чл.-кор. НАН України Д.Г. Затула), імунологія злоякісного росту (проф. Ю.О. Уманський).

Останнім часом активно формуються й розвиваються наукові школи молекулярних основ та медико-біологічних проблем фармакорезистентності (акад. НАН України В.Ф. Чехун) та фундаментальних механізмів, засобів і методів сорбційної детоксикаційної терапії (чл.-кор. НАН України В.Г. Ніколаєв).

Нині Інститут є потужним центром наукових досліджень з актуальних проблем експериментальної патології, біотехнології та молекулярної онкології, яким за період незалежності України зроблено значний внесок в скарбницю світової онкології.

**У галузі молекулярної та клітинної онкології** вперше встановлено сайти зв'язування компонентів у плазматичній частині CD150 рецептору. Показано, що адапторний білок (SH2D1A) регулює таке зв'язування. З'ясування механізмів передачі сигналів через CD150 є підґрунтям для розробки підходів до корекції сигнальних каскадів у клітинах при патологічних процесах, зокрема при індукції апоптозу в пухлинних клітинах.

Уперше показано, що нормальні та злоякісно трансформовані В-лімфоцити відрізняються за експресією FoxO, зокрема факторів FoxO1 та FoxO3a, які регулюють транскрипцію проапоптотичних генів. Виявлено, що рівень активації/фосфорилування FoxO1 у нормальних та злоякісно трансформованих В-клітинах регулюється через CD150. Показано, що в В-лімфобластодібних лініях клітин, хворих на Х-зчеплений імунодефіцит, є порушеною функція

CD150 у процесі активації JNK1/2p54, яка задіяна в регуляції апоптозу.

Доведено провідну роль рецептора CD150 у регулюванні рівня експресії IRF4 і IRF8 в В-лімфоцитах. Отримані дані є підґрунтям для розробки нових підходів для регуляції процесів диференціювання, проліферації та апоптозу в нормальних та злоякісно трансформованих клітинах (д-р біол. наук С.П. Сидоренко).

З'ясовано механізми регуляції активації протеїнкінази D (PKD) через В-клітинний антиген-розпізнаючий рецептор (ВКР) у модельній системі субліній клітин лімфоми DT40, що є дефіцитними на ключові компоненти сигнальних шляхів, а саме, Syk, Lyn, Btk, SHIP, SHP-2 та PLC $\gamma$ 2. Показано, що ВКР-опосередкована активація PKD повністю залежить від Syk та PLC $\gamma$ 2, не залежить від експресії Lyn, SHIP та SHP-2 і є частково залежною від Btk. Це відкриває перспективи розглядати їх як потенційні мішені для фармакокорекції (д-р біол. наук С.П. Сидоренко).

Уперше ідентифіковано білок S18-2 – представник родини мітохондріальних білків, який є задіяним у механізмах регуляції неконтрольованої проліферації злоякісно трансформованих клітин. Отримані дані дозволяють розглядати його як один з потенційних онкогенів, що відкриває перспективи для з'ясування його ролі в механізмах взаємодії пухлини і організму (д-р біол. наук О.В. Кашуба).

Уперше встановлено ще одну молекулярну функцію поліамінів при пухлинному рості, яка реалізується через їх вплив на активацію фактора транскрипції NF- $\kappa$ B. Встановлено, що від стану метаболізму поліамінів залежить не тільки транслокація NF- $\kappa$ B з цитоплазми в ядро, але і його транскрипційна активність. Інгібування синтезу поліамінів призводить до зниження експресії білків NF- $\kappa$ B-залежних генів (c-myc і bcl-XL) і до підвищення експресії білків генів p53, sox-2 і INOS. Отримані дані свідчать про важливу роль цього фактору в розвитку пухлин (д-р біол. наук С.П. Залеток).

Уперше на клітинних моделях раку молочної залози (T-47D), печінки (HepG2), кишечника (COLO 205), легені (A-549), лейкозу (K-562) встановлено новий механізм протипухлинної дії інтерферону, який реалізується за рахунок інгібіції експресії транскрипційних фак-

торів (Twist та Slug), що контролюють процес епітеліально-мезенхімального переходу та злоякісність клітин. Така дія інтерферону нормалізує характер експресії молекул адгезії і клітинного цитоскелету, відновлює функції пухлинних супресорів (p14arf, p21waf), що супроводжується модифікацією фенотипу пухлинних клітин і зниженням їх злоякісності. Отримані дані є вагомим теоретичним підґрунтям для визначення шляхів регуляції процесів розвитку пухлинної хвороби (д-р біол. наук Ю.І. Кудрявцев).

Багаторічні дослідження зі з'ясування біологічних особливостей пухлин, які характеризуються різною чутливістю до хімотерапевтичних засобів, дали можливість з'ясувати особливості функціонування сигнальних каскадів та встановити, що реалізація клітинами резистентності до протипухлинних препаратів є обов'язковою балансом між Akt и MAPK-сигнальними каскадами. Отримані дані дозволили пояснити окремі молекулярні механізми формування лікарської резистентності та визначити певні мішені її подолання (акад. НАН України В.Ф. Чехун).

Уперше встановлено стадійність процесу лікарської резистентності. Показано, що на ранніх етапах цього процесу знижується інтенсивність окисного фосфорилування і не змінюється активність ферментів, відновлюючих НАДФ. На пізніх етапах, навпаки, активується окисне фосфорилування та глутатіонова система детоксикації. Отримані дані є підґрунтям для адекватного пошуку засобів з метою подолання лікарської резистентності пухлин (акад. НАН України В.Ф. Чехун).

Уперше доведено, що ключову роль у розвитку лікарської резистентності пухлин до різних за механізмом дії протипухлинних препаратів відіграють епігенетичні порушення гена-регулятора клітинного циклу *cdkn2a*(p16<sup>INK4a</sup>). Встановлено, що пригнічення експресії білка p16 за рахунок гіперметилування промоторної ділянки гена-супресора *cdkn2a* спостерігається в пухлинах карциноми Герена, резистентних як до цисплатину, так і до доксорубіцину. Отримані дані свідчать, що ген-регулятор клітинного циклу *cdkn2a* є перспективною мішенню для пошуку засобів подолання лікарської резистентності (акад. НАН України В.Ф. Чехун).

Поряд з цим уперше встановлено, що при формуванні лікарської резистентності до протипухлинних препаратів відбуваються значні зміни профілю мікро-РНК. Зокрема, в системі *in vitro* на моделі раку молочної залози людини (лінія MCF-7) із набутою резистентністю до протипухлинних препаратів зафіксовано зниження експресії низки мікро-РНК (*let 7a*, *let 7f*, *let 7d*, *mir-34a*, *mir-15b*, *mir-149*), які контролюють експресію генів-транспортів (*mdr1*, *mrr1*), генів репарації ДНК (BRCA1, BRCA2), та підвищення експресії мікро-РНК (*mir-214*, *mir-28*, *let 7i*), що контролюють гени – регулятори апоптозу. Отримані дані свідчать, що дерегуляція мікро-РНК є однією з характерних ознак злоякісних клітин та відіграє важливу роль у формуванні стійкості до протипухлинних препаратів різних за механізмом дії (акад. НАН України В.Ф. Чехун).

Доведено, що дія оксидів азоту призводить до нітрузування гемоглобіну, що викликає зниження активності ключового еритроцитарного ферменту – 2.3-дифосфогліцерин синтетази/фосфатази. Це впливає на функціональну активність системи детоксикації ксенобіотиків, енергетичний статус клітин та утворення вільних радикалів, які на молекулярному рівні визначають стан протипухлинної резистентності організму (канд. біол. наук В.М. Михайленко).

Грунтуючись на уявленнях про основну роль апоптозу в механізмі злоякісної трансформації клітин, зусилля науковців Інституту протягом останніх 15 років були спрямовані на вивчення механізмів апоптозу і пошук засобів спрямованої індукції програмованої загибелі лейкозних і лімфоїдних клітин. Сучасною реалізацією таких досліджень є виявлення нових модуляторів апоптозу, зокрема препаратів, що містять ретиноеву кислоту, під впливом якої зафіксовано перебудову генів *C-myc* та *Bcl-2*. Такі специфічні зміни у структурі цих генів, а також генів рРНК можуть слугувати маркерною ознакою чутливості злоякісних лімфоїдних клітин до дії протипухлинних препаратів, що дозволяє проводити цілеспрямований пошук речовин, які модифікують апоптоз. Отримані дані лягли в основу монографії

“Апоптоз і рак. Від теорії до практики”, яку в 2007 р. відзначено премією ім. Р.Є. Кавецького НАН України (канд. біол. наук О.О. Фільченков).

В останні роки в Інституті та кількох іноземних лабораторіях отримано результати, що вказують на доцільність дослідження дефенсинів як агентів, що мають пряме відношення до низки патологій людини. Порушення експресії чи дезактивацію дефенсинів виявлено при таких захворювань людини, як atopічний дерматит, псоріаз, муковісцидоз, хвороба Крона, виразковий коліт, запальна хвороба кишківника, при інфекційних захворюваннях сечового міхура, серцево-судинних захворюваннях — атеросклерозі та гострих коронарних синдромах, а також при деяких онкологічних захворюваннях. Ці пептиди мають специфічні біохімічні властивості, а саме: молекулярну масу від 4 до 6 кДа, високий вміст аргініну та лізину, що визначає високий катіонний заряд молекули, та 6 консервативно розташованих залишків цистеїну, що утворюють 3 дисульфідні зв'язки. Такі особливості амінокислотного складу та структури дефенсинів визначають їх спектр активності: катіонний заряд забезпечує взаємодію пептидів з фосфоліпідами бактеріальної мембрани, залишки цистеїнів обумовлюють наявність специфічної хемотактичної активності дефенсинів. В інституті отримано рекомбінантний бета-дефенсин-2 людини, експресований в бактеріальних клітинах у вигляді злитого білка, та розроблено схему його очистки. На клітинних моделях A549 (аденокарцинома легені людини) та A431 (епідермоїдна карцинома людини) встановлено здатність екзогенного бета-дефенсину-2 проникати в цитоплазму клітин та накопичуватись у ядрі, що призводить до активації каскаду онкосупресорного білка pRB та блокування клітинного циклу у фазі G1/S. Отримані дані дозволили встановити одну з функцій бета-дефенсину-2 як потенційного транскрипційного фактору. Подальші дослідження спектру активності цього пептиду, особливо в експериментальних моделях на тваринах, можуть бути потенційно перспективними з точки зору застосування дефенсинів у клінічній практиці (проф. П.В. Погрібний).

**Вагомими результатами отримано в галузі розробки нових технологій діагностики, терапії та прогнозу перебігу пухлинної хвороби.** Уперше у світі застосовано визначення експресії гену *BCR/ABL* для діагностики хронічних лімфопроліферативних захворювань. Уперше встановлено наявність Ph'-хромосоми у клітинах лейкоемічного клону у хворих з коекспресією мієлоїдних антигенів бластними клітинами при гострому лімфобластному лейкозі, що виникає з клітин-попередників В-лімфоцитів (В-ГЛЛ). Отримані дані ґрунтуються на виявленні в цих клітинах транслокації *BCR-ABL* гену, яка є характерною лише для хронічного мієлолейкозу. Доведено, що наявність даної транслокації у дорослих і дітей з діагнозом В-ГЛЛ є несприятливим прогностичним фактором і потребує більш «жорстких» протоколів терапії (проф. Д.Ф. Глузман, д-р мед. наук Л.М. Склярєнко).

Розроблено стандарти лабораторної діагностики різних форм і варіантів гострих лейкоемій згідно сучасної класифікації ВООЗ. Уперше доведено, що клітиною-аналогом гострих лейкозів, які виникають при прогресії мієлодиспластичних синдромів, незалежно від їх первинної форми, є лейкоемічно змінена стовбутова клітина 3-го рівня (*CD117<sup>+</sup>, CD33<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>*), яка в нормі є клітиною-попередником мієло-моноцитарного паростку кровотворення. Отримані дані мають вирішальне значення для складання прогнозу захворювання, формування серед хворих груп підвищеного ризику та призначення зкорегованих схем терапії (проф. Д.Ф. Глузман).

Уперше встановлено, що у хворих на рак ендометрія та яєчника з агрегацією онкологічної патології в родинях спостерігається асоціація новоутворень, що відповідає сімейному раковому синдрому та визначається дестабілізація геному соматичних немалігнізованих клітин. Розроблено алгоритм визначення індивідуального генетичного ризику розвитку злоякісних новоутворень у нащадків хворих на рак ендометрія та яєчника в залежності від типу шлюбу батьків (здорові або хворі). Досліджується значення генетичних передумов розвитку пухлинної патології в реалізації молекулярного фенотипу пухлин жіночої репродуктивної системи,

що стане підґрунтям для ранньої діагностики та індивідуалізації протипухлинної терапії (д-р біол. наук Л.Г. Бучинська).

Уперше доведено, що одним з головних факторів, який сприяє метастазуванню та формуванню резистентності до цитостатичних засобів, є гіпоксія пухлини. Встановлено, що експресія гіпоксія-регульованих білків у пухлинах людини є маркерною ознакою прогнозу перебігу захворювання та передбачення відповіді пухлини на лікування. Отримані дані є основою для створення "гіпоксичної" класифікації пухлин людини, використання якої буде сприяти підбору ефективних схем лікування онкологічних хворих (проф. С.П. Осинський).

У хворих на рак шлунка зафіксовано пряму кореляційну залежність між високим рівнем активності металопротеїнази ММП-2 (желатинази А) у первинній пухлині та появою циркулюючих пухлинних клітин у кістковому мозку. Отримані дані є основою використання даного показника для формування груп ризику метастазування чи наявності замаскованих метастазів з метою більш глибокого обстеження та корекції лікувальних заходів (проф. С.П. Осинський).

Розроблено технологію одержання у препаративних кількостях збагачених на СрG мотиви неметильованих ДНК. У системі *in vitro* та *in vivo* встановлено їх високу імуностимулюючу дію та показано доцільність використання таких неметильованих ДНК у якості ад'юванта при проведенні специфічної протипухлинної вакцинотерапії (проф. В.О. Шляховенко).

Розроблено два оригінальних підходи до створення технологій біотерапії раку. В основу першого покладено комплексне застосування протипухлинної вакцини з пробіотичними препаратами бактеріального походження, в основу другого – іmobilізація антигенів пухлиноасоційованих антигенів на наноконструкціях (поверхнево-модифікований аеросил, до структури якого включений атом металу). У системі *in vivo* доведено високу ефективність обох методів, що дозволяє обґрунтувати одержані схеми вакцинотерапії для комплексного лікування хворих онкологічного профілю (проф. Г.П. Потєбня).

Уперше за допомогою методу електронно-парамагнітного резонансу і

технології спінових уловлювачів визначено суттєву роль супероксидних радикал-аніонів, радикалів оксиду азоту і холотрансферину в механізмі дії протипухлинних аутовакцин. На основі змін цих показників розроблено новий підхід до моніторингу хворих на рак шлунково-кишкового тракту при відборі пацієнтів для призначення курсу вакцинотерапії (проф. Є.П. Сидорик).

Встановлено, що хіміорезистентні пухлини різного гістогенезу проявляють підвищену чутливість до дії лімфоцитів, активованих інтерлейкіном-2, що обґрунтовує доцільність застосування адаптивної імунотерапії для лікування хворих з хіміорезистентними пухлинами. Одержані дані покладено в основу методичних рекомендацій для індивідуальної оцінки чутливості пухлин до хіміопрепаратів (проф. Н.М. Бережна).

Покриття високоактивних сорбентів марки ГСГД В-конформерами сироваткового альбуміну людини дозволило на фоні суттєвого зниження адсорбції білків зберегти ефективність поглинання L-триптофану, токсичних метаболітів та печінкових і уремичних токсинів з плазми крові онкологічних хворих та пацієнтів з печінковою та нирковою недостатністю. Такий альбумінізований сорбент може бути використано у складі гемосорбційного модуля в системах екстракорпоральної детоксикації організму, що є життєво важливим фактором для цих категорій хворих (чл.-кор. НАН України В.Г. Ніколаєв).

**Після аварії на ЧАЕС Інститут активно включився в розробку нагальних наукових проблем у галузі радіаційної онкології, як вивчення біологічних ефектів факторів аварії на ЧАЕС та розробка засобів для їх корекції, у т.ч. профілактично-лікувальних засобів за умов проживання населення на забруднених радіонуклідами територіях.**

Після аварії на ЧАЕС проведено комплекс робіт із вивчення несприятливого хронічного впливу малих доз радіації на організм людини. У лейкоцитах крові ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС у віддалені терміни після опромінення було виявлено перебудови і структурний поліморфізм лейкоцитарних генів. Результати цих досліджень стали основою ранньої молекулярно-генетичної діагностики передлейкозів (мієлодиспластичних

синдромів) і лейкозів у опромінених осіб, виділення серед них груп з підвищеним ризиком виникнення пухлинних захворювань кровотворної і лімфоїдної тканин (акад. НАН України З.А. Бутенко).

Використання сучасних технологій цитохімічного дослідження та імунофенотипування клітин крові, кісткового мозку та лімфатичних вузлів дозволило встановити динаміку експресії диференційованих лейкоцитарних антигенів у хворих на гемобластози ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Отримані дані є підґрунтям для проведення аналітичних онкоепідеміологічних досліджень при вивченні стохастичних наслідків чорнобильської катастрофи (проф. Д.Ф. Глузман).

Результати динамічних спостережень за станом здоров'я серед різних вікових категорій населення, що мешкає на забруднених радіонуклідами територіях, стали підґрунтям для розробки методу визначення алгоритму вчленення радіаційно індукованої компоненти в сумарну захворюваність за окремими нозологічними одиницями. Проаналізовано її динаміку та виконано прогностичні розрахунки щодо кількості додаткових радіаційно індукованих захворювань і термінів їх реалізації. На прикладі населених пунктів Чернігівської області підтверджено адекватність даного методу, що має широке практичне значення для застосування як у науковій сфері для прогнозу ризиків виникнення загально соматичних захворювань за умов, подібних до чорнобильських, так і в галузі прикладної медицини та радіаційної гігієни при впровадженні науково обґрунтованих заходів профілактики захворювань і реабілітації постраждалого населення (д-р біол. наук М.О. Дружина).

Розроблено концепцію комплексної оцінки індивідуальної радіочутливості організму, на основі якої виявлено, що глибина порушень гомеостазу і швидкість відновлення після дії стресорного фактору характеризує резервні можливості організму та його здатність протидіяти розвитку радіаційних уражень. В основу методу покладено оцінку якісних та кількісних перебудов хромосом, індукованих тестуючим опроміненням лімфоцитів периферичної крові в найбільш радіочутливому (постсинтетичному) періоді першого мітотичного циклу (G2-

assay). Одержана інформація дозволяє об'єктивізувати прогноз можливих ранніх та віддалених наслідків опромінення, у т.ч. у діапазоні малих доз. Визначення індивідуальної радіочутливості людини має практичне значення в розробці й упровадженні заходів первинної профілактики захворювань радіаційного генезу у наступних категорій населення України: працівники атомної енергетики; мешканці зон радіоактивного забруднення, зокрема внаслідок Чорнобильської катастрофи; професіонали-медики, що контактують із джерелами іонізуючих випромінювань; онкологічні хворі, що проходять курс радіаційної терапії (д-р біол. наук Е.А. Дьоміна).

У ліквідаторів аварії на ЧАЕС з травматичною хворобою (ізольовані переломи кінцівок різної локалізації), які зазнали впливу малих доз іонізуючого опромінення (0,12 – 0,21 Гр), виявлено атиповий характер болю, що мала ознаки ангіогенного синдрому, порушення коагуляційного гемостазу з характеристиками набутих коагулопатій за умов дефіциту одного з прокоагулянтів, а також тромбоцитопатію, пов'язану з нестачею фактора 3 тромбоцитів та дефіцитом факторів згортання плазми. На основі отриманих даних розроблено алгоритми контролю за протіканням травматичної хвороби та реабілітаційної тактики у цієї групи хворих, що дозволить підвищити ефективність їх лікування (проф. М.К. Терновий).

**Нині Інститут активно розвиває перспективний напрямок наукових досліджень – застосування нанотехнологій в онкології.**

Розробки в галузі нанотехнологій відкрили новий пласт знань щодо ролі металовмісних білків у виникненні та прогресії пухлинної хвороби. Уперше встановлено, що одним з важливих механізмів формування резистентності до протипухлинних препаратів є порушення регуляції металовмісних білків та обміну ендogenous заліза. Корекція цих порушень за допомогою мікроРНК призводить до підвищення чутливості пухлинних клітин до дії цитостатиків, що свідчить про вагомую роль ендogenous заліза у процесах канцеро- та антиканцерогенезу (акад. НАН України В.Ф. Чехун).

Уперше в експериментах *in vitro* на модельному безклітинному середовищі та

клітинних лініях трансформованих лімфоцитів людини (Namalwa та МТ-4) доведено можливість суттєвого підвищення ефективності фотодинамічної терапії пухлин шляхом застосування нанодисперсного золота, що реалізується за рахунок його каталітичної дії при утворенні синглетного кисню та вільних радикалів у біологічних субстратах (проф. М.Ф. Гамалея).

Уперше доведено, що срібловмісні композити на основі активованих вуглецевих волокнистих матеріалів марки АУВМ-МН та АУТ-М з імобілізованим комплексом наносрібла з альгинатною підкладкою мають надзвичайно високий сорбційний потенціал і можуть розглядатись як потужні аплікаційні засоби для лікування мікробно-забруднених ран та профілактики гнійно-септичних ускладнень (чл.-кор НАН України В.Г. Ніколаєв).

Розроблено спосіб світлооптичної візуалізації наночастинок феромагнетиту в пухлинних клітинах, перевагою якого є висока методична інформативність. Запропонований спосіб може широко застосовуватись при проведенні наукових медико-біологічних досліджень у галузі нанотехнологій, а також у клінічних дослідженнях щодо визначення наявності, особливостей локалізації та розподілу наночастинок феромагнетиків у пухлинних клітинах (акад. НАН України В.Ф. Чехун).

Розробляється технологія отримання нових лікарських форм магнітокерованих нанокompозитів на основі феромагнетиків і цитостатиків. Спільно з Інститутом електрозварювання ім. Є.О. Патона вперше створено оригінальну методику стабілізації феромагнетиків, отриманих за допомогою квантово-променевої технології. Фундаментальними дослідженнями на моделях ліній злоякісних клітин та на пухлинах експериментальних тварин доведено, що використання магнітокерованих нанокompозитів цитостатиків з феромагнетиками дозволяє значно підвищувати цитотоксичну активність протипухлинних препаратів (академіки НАН України Б.Є. Патон та В.Ф. Чехун).

У результаті плідної співпраці з Інститутом загальної і неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України розроблено і пропонується до впровадження оригінальну магнітну рідину на основі манганів із структурою перовскиту. Завдя-

ки активному розвитку нанотехнологій стало можливим створення унікального методу – феромагнітної гіпертермії, що дозволяє суттєво підвищити ефективність променевої терапії та хіміотерапії. При цьому використовуються слабо агломеровані частинки з модифікованою поверхнею. Відсутність загальної токсичності, біосумісність, здатність проникати у клітини та нагрівати пухлину за умов дії зовнішнього магнітного поля демонструють перспективність такого підходу та реальність впровадження магнітної рідини в методи комбінованого лікування онкологічних хворих (проф. С.П. Осинський, акад. НАН України А.Г. Білоус).

**Значну увагу Інститут приділяє розвитку досліджень у галузі інформаційних технологій.** На основі отриманих результатів уперше визначено й систематизовано ключові ланки молекулярно-генетичних змін, асоційованих з прогресією злоякісного процесу в напрямку формування лікарської резистентності та метастазування, визначено вплив на такі процеси мікрооточення пухлин і на цій основі розроблено нові технології диференційної діагностики та корекції виявлених порушень. Уперше запропоновано концепцію комплексного представлення в базі даних “Особливості функціонального онкогеному” із застосуванням середовища програмування Vorland Delphi таких інформаційних об’єктів, як “Діагностика”, “Терапія”, “Онкогени” та “Онкопротеїни”, що надає можливість закласти основу і зрозуміти універсальність інформаційної моделі не тільки для вивчення функціонування генів і білків у онкологічних хворих, але й для використання її з метою надання знань у практичній онкології. Спираючись на великі масиви даних, накопичені на теперішній час, та підводячи підсумки інтелектуальної діяльності людини в галузі створення інформаційних ресурсів у біології та медицині, було обрано об’єктозорієнтовану методологію (ООМ) проектування програм для створення бази даних. Такий принцип побудови БД обґрунтовує доцільність використання її в діагностиці, визначенні лікувальної стратегії та моніторингу лікування з метою отримання максимальної ефективності терапії. Її використання надає оперативний доступ до ключових теоретичних за-

сад сучасної онкології, функціональних особливостей онкогену і протеому з метою застосування цих знань у клінічній практиці. Організацію простого інтерфейсу БД адаптовано на користувачів, які володіють лише базовими навичками роботи в MS Windows та Internet. Створена база даних може бути застосована не тільки в експериментальній та клінічній онкології, але й у інших галузях медицини з метою підвищення ефективності діагностично-лікувального процесу (акад. НАН України В.Ф. Чехун).

**Проведення фундаментальних досліджень дозволило науковцям Інституту розробити і підготувати до впровадження чи впровадити в клінічну практику як технології, спрямовані на профілактику та ранню діагностику новоутворень, так і технології, реалізація яких сприятиме підвищенню ефективності лікування хворих на рак різного генезу.**

До діагностичних технологій слід віднести “молекулярне розпізнавання” пухлинних клітин у лімфовузлах, крові та кістковому мозку хворих на рак, в основі якого лежить дослідження експресії ряду маркерів (p53, деякі типи панцитокератинів, вуглеводні антигени тощо). Така діагностика є інформативною та високо-ефективною при ідентифікації пухлинних клітин у організмі хворого та для вчасної корекції лікування (проф. Д.Ф. Глузман).

Уперше створено панель вітчизняних моноклональних антитіл (МКАТ) з 123 найменувань. МКАТ, які входять до неї, складають основу тест-систем з оцінки імунологічного статусу, диференційної діагностики лейкозів та лімфом, діагностики різних гістологічних варіантів злоякісних новоутворень і можуть використовуватися для проведення наукових досліджень із застосуванням методів імуноцитохімії та імуногістохімії, люмінесцентної мікроскопії, проточної цитофлуориметрії, біохімії та імунохімії, молекулярної та клітинної біології. Наказом Державної служби України з лікарських засобів від 14.12.2012 р. № 1050 медичний виріб “Антитіла моноклональні ТУ У 24.4-05416946-002:2011” внесено до державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення і дозволено для застосування на території України (д-р біол. наук С.П. Сидоренко).

Розроблено оригінальну технологію виготовлення протипухлинної вакцини на

основі аутологічних пухлинних клітин хворого та продуктів бактеріального синтезу. Проведені доклінічні та три фази клінічних досліджень довели ефективність її застосування в комплексній терапії хворих на колоректальний рак, рак легенів, рак шлунка, рак молочної залози, рак яєчника, рак нирки. Введення протипухлинної аутовакцини хворим у післяопераційному періоді не викликає суттєвих місцевих та загальних реакцій, позитивно впливає на імунний статус та показники гемопоєзу, дозволяє провести протипухлинну терапію в повному обсязі, підвищує якість життя пацієнтів. У цілому, найбільший ефект від застосування аутовакцини спостерігали при пухлинах, які відповідають показнику Т3 з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів, що є унікальним для даної вакцини і практично не характерно для зарубіжних протиракових вакцин. Сукупність одержаних результатів обґрунтовує доцільність застосування розробленої протипухлинної вакцини в комплексному лікуванні хворих онкологічного профілю для підвищення терапевтичного, зокрема антиметастатичного, ефекту (проф. Г.П.Потебня).

Поряд з цим в Інституті розроблено низку нових засобів протипухлинної терапії, що покращують результати комплексного лікування онкологічних хворих. Виходячи з результатів таких наукових розробок, ефективними засобами підтримувальної терапії та імунореабілітації онкологічних хворих є пробіотичний імуномодулятор на основі лактобацил – бластотуніл (ліастен) (проф. В.С. Мосієнко, академік НАН України В.Ф. Чехун).

Ученими Інституту розроблено препарат “церулоплазмін”, рекомендований для зниження інтоксикації, підтримання кисневого гомеостазу, імунного статусу та гемопоєзу в комбінованому лікуванні онкологічних хворих, при септичних процесах, а також у ролі радіопротектора. Нині церулоплазмін виробляється по запатентованій технології, розробленій спільно з київським підприємством “Біофарма”. Ця розробка пройшла складний шлях від біотехнології до клінічного застосування і була в 2008 р. відзначена Державною премією України (проф. Н.К. Бердінських, акад. В.Ф. Чехун; проф. В.О. Шляховенко, канд. мед. наук В.М. Півнюк).

Розроблено новий метод фотодинамічної терапії з використанням оригі-



нального фотосенсибілізатора з цитостатичною активністю при лікуванні хворих на рак молочної залози. Показано принципову можливість безопераційного лікування цим методом ранніх форм злоякісних пухлин (проф. М.Ф. Гамалея).

Спільно з Інститутом органічної хімії НАН України проведено дослідження, спрямовані на синтез та експериментальну апробацію нової вітчизняної субстанції 5-амінолевулінової кислоти (5-АЛК). З'ясовано механізм дії речовини, який ґрунтується на індукції ендogenous утворення фотосенсибілізуючої речовини – протопорфірину-IX. Показано, що інтенсивність цього процесу залежить від зміни активності ферментів ферохелатази та порфобіліноген-деамінази. За рекомендаціями Фармакологічного комітету МОЗ України проведено доклінічні дослідження ефективності застосування 5-АЛК та сформовано пакет документів для отримання дозволу на його клінічну апробацію (акад. НАН України М.О. Лозинський, проф. М.Ф. Гамалея).

Упроваджено в лікувальну практику засоби апікаційно-сорбційної терапії, делігандизуючі гемо- та плазмасорбенти з підвищеною сорбційною ємністю до білокзв'язаних метаболітів і токсинів, схеми лікування хворих з печінковою недостатністю (штучна печінка-1, -2, -3) (чл.-кор. НАН України В.Г. Ніколаєв).

Уперше рекомендовано і впроваджено у клінічну практику вітчизняний антиемічний засіб — тропісетрон у якості препарату супроводу при застосуванні протипухлинних хіміопрепаратів (акад. НАН України В.Ф. Чехун, канд. мед. наук В.М. Півнюк).

Упроваджено у клінічну практику в якості препарату-супроводу вітчизняний засіб з групи біфосфонатів мебіфон (акад. НАН України В.Ф. Чехун, канд. мед. наук В.М. Півнюк).

Уперше розроблено технологію одержання вітчизняної субстанції рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора людини. Отриманий препарат не поступається іноземним аналогам і може бути використаний як препарат супроводу для ефективної компенсації нейтропеній при захворюваннях системи крові, викликаних чинниками різної природи — гострими вірусними

інфекціями, тотальним опроміненням, протипухлинними засобами, а також при ауто трансплантації кісткового мозку, що проводиться для лікування різних немієлоїдних злоякісних новоутворень (лейкозів і лімфом). Упровадження даної технології зробить вагомий внесок у розвиток біотехнології України та підвищить рейтинг біофармацевтичної галузі нашої держави (акад. НАН України В.Ф. Чехун, І.Є. Костецький).

Інститут приділяє значну увагу патентно-ліцензійній діяльності. За роки Незалежності держави Інститут отримав 289 патентів на винаходи та корисні моделі. Це вагомий показник, за яким установа входить до групи лідерів серед інститутів НАН України. 12 листопада 2012 р. Державною службою інтелектуальної власності України до відповідного державного реєстру внесено 100-тисячний патент України на винахід “Спосіб підвищення ефективності хіміотерапії резистентних до хіміотерапії злоякісних пухлин”, власником якого є Інститут; автори винаходу — С.П. Залеток, О.О. Орловський, В.О. Шляховенко, О.О. Кленов, О.А. Самойленко, С.В. Гоголь, О.В. Карнаушенко, А.В. Вербінченко.

З 1994 р. Інститут є єдиним від України членом Європейського співтовариства протиракових інститутів (OEIC-EEIG). Провідні фахівці установи є асоційованими членами міжнародних організацій: ASCO, BACR, EACR, ESMO, ESHO, INCTR, МАНЕБ, ЮНЕСКО тощо.

За вагомий внесок у розвиток молекулярної онкології від Міжнародної академії рейтингових технологій і соціології “Золота фортуна” (IARTAS “Golden Fortune”) були нагороджені: у 2006 р. — директор інституту, академік НАН України В.Ф. Чехун медаллю “Незалежність України”, у 2012 р. — провідний науковий співробітник, д-р біол. наук С.П. Сидоренко — медаллю “Трудова слава”.

Інститут є засновником науково-практичного журналу “Онкологія” та Міжнародного науково-теоретичного журналу “Experimental Oncology”, що індексується в таких міжнародних базах даних, як Medline, PubMed, NLM catalog, Index medicus, SCOPUS, Copernicus і згідно з їх даними має такі показники: Impact factor — 0.752 (2006, Thomson),

Copernicus factor – 9.0 (2010), SCImago Journal&Country Rank – 0.450 (2011); H-factor – 18.0 (2011).

За роки Незалежності України науковцями інституту опубліковано понад 350 фахових статей у провідних наукових журналах світу, зокрема "Adsorption", "Advances in Nanoparticles", "American Journal of Cancer Case Reports", "Analyst", "Anticancer Drugs", "Anticancer Research", "Cancer Research Journal", "Carbon", "Cell Biochemistry and Function", "Cell Death and Disease", "Cell", "Chemical Physics Letters", "Clinical Epigenetics", "Clinical and Translational Oncology", "Current Protocols in Cytometry", "Cytokine", "Cytology and Genetics", "Cytometry", "Electromagnetic Biology and Medicine", "Emirates Journal of Food and Agriculture", "Environmental Health", "Experimental and Toxicologic Pathology", "Health", "Immunology & Cell Biology", "Immunology Letters", "International Journal of Cancer", "International Journal of Hyperthermia", "International Journal of Environment and Health", "International Journal of Oncology", "International Journal of Radiation Biology", "International Review of Biophysical Chemistry", "Journal of Alzheimer's Disease", "Journal of Cellular and Molecular Medicine", "Journal of Experimental & Clinical Cancer Research", "Journal of Hematological Malignancies", "Journal of Immunology", "Journal of Mechanics in Medicine and Biology", "Journal of Oncology Pharmacy Practice", "Journal of Skin Cancer", "Journal of Water Chemistry and Technology", "Lancet Oncology", "Molecular Biology Reports", "Molecular Cell Biology", "Molecular Crystals and Liquid Crystals", "Oncogene", "PLoS One", "Proceedings of National Academy of Sciences of the USA", "Radiation Emergency Medicine".

Спільно з іноземними колегами науковці Інституту виконували низку вагомих міжнародних проєктів у рамках програм INTAS, INSERM, CRDF, CNRS, УНТЦ, UICC, FIRCA, Visby Programme (Швеція), Міжнародного проєкту Королівського товариства Великої Британії, Європейської Програми FP7-People-247547 MEAD-ET тощо.

Підтримуються наукові зв'язки з Ліверпульським і Брайтонським університетами та Інститутом онкології Грея (Велика Британія), Клінікою ниркових захворювань у Барселоні (Іспанія), Уні-

верситетом «La Sapienza» м. Рим, Центром профілактики пухлинних захворювань Університету м. Павія (Італія), Макгільським університетом м. Монреаль (Канада), Інститутом онкології Вільнюського Університету (Литва), Інститутом медичних прикладних досліджень м. Дрезден, Інститутом фізіології та патофізіології Університету м. Майнц, Університетом Гумбольдта м. Берлін (Німеччина), Інститутом біокібернетики та біомедициної інженерії м. Варшава (Польща), Медичним інститутом Ховарда Хьюза м. Сіетл, лабораторією молекулярної токсикології National Institute of Environmental Health Sciences в Північній Кароліні, лабораторією епігенетики Національного центру токсикологічних досліджень (США), Хасачусепським університетом (Туреччина), Західно-Угорським університетом (Угорщина), Національним інститутом медичних досліджень м. Париж та шпиталем «Lyon Sud» Університету м. Ліон, Національним інститутом здоров'я та медичних досліджень, м. Ліон, Університетом Овернь, м. Клермон-Ферран (Франція), Університетом м. Берн (Швейцарія), Каролінським інститутом, м. Стокгольм (Швеція), Едінбургським університетом (Шотландія), Медичним інститутом Університету Тохоку м. Сендай (Японія), і це далеко не повний перелік закордонних установ-партнерів.

У 2010 р. на базі Інституту відбувся міжнародний науковий симпозіум з найактуальнішої проблеми сьогодення «Пухлина і організм: нові аспекти старої проблеми», присвячений 50-річному ювілею інституту. Форум пройшов за сприяння Президента України, підтримки Національної академії наук України та за участю Європейських протираккових інституцій. У його роботі брали участь всесвітньо відомі вчені-онкологи з багатьох країн світу. Проведення цього заходу мало вагомий міжнародний резонанс і суттєво вплинуло на зростання іміджу України.

У 2013 р. на Генеральній асамблеї Організації Європейських онкологічних інститутів (ОЕСІ) з метою сприяння інтеграції української науки в європейське співтовариство вперше було прийнято рішення щодо проведення у вересні 2014 р. на базі Інституту Міжнародного наукового форуму «Діагностичні молекулярні маркери і персоналізована терапія при раку грудної

залози та раку простати” (OECI-ESO Event - 2014 “Diagnostic Molecular Markers and Personalised Therapy in Breast and Prostate Cancer”). Цей форум внесено до списку заходів, що проводять спільно OECI (Організація Європейських інститутів онкології) та ESO (Європейська школа онкологів) і має стати резонансною подією міжнародного значення для фахівців у галузі експериментальної та клінічної онкології.

**Наведемо також деякі загальні міркування.**

У журналі «Times» було опубліковано список кращих винаходів 2012 р., у якому за кількістю поданих заявок Україна посіла 7 місце серед 115 держав світу. Це свідчить, що навіть за складних економічних і соціальних умов винахідники України продовжують створювати інновації, які стають інтелектуальним скарбом держави.

Теорія найважливіший інструмент практики. Наукова думка іноді рухається то повільно, то шорше, але саме такий поступальний прогрес науки і визначає її дійсні успіхи і цінності, про що свідчать її етапи становлення і розвитку Інституту.

За сучасних умов економічного розвитку суспільства в усіх країнах світу відбувається стрімкий перехід “чистої” науки на інноваційний шлях її розвитку. Саме завдяки всебічному запровадженню схеми “ідея – наукова розробка – імплементація” здійснюються якісні зміни в усіх сферах науки, техніки, економіки.

Для підвищення ефективності наукових розробок українських вчених, особливо їх конкурентоздатності у світовому масштабі, на нашу думку, доцільно:

- створити сприятливий клімат (законодавчу базу) для розвитку вітчизняної науки, впровадження вітчизняних технологій виробництва лікарських засобів нового покоління, стосовно яких доведено високу ефективність згідно принципів доказової медицини, і які не поступаються кращим світовим аналогам;

- активізувати інтеграцію вітчизняної науки у світовий науковий простір, що дасть можливість обміну досвідом з провідними установами Європи та Сполучених штатів Америки. Особливе місце в цьому процесі відводиться інформаційній складовій – розвитку єдиного інформаційного простору в кожній галузі науки і в цілому з метою формування єдиного інформаційного простору;

- сконцентрувати зусилля на підвищенні рівня пріоритетності наукових результатів з метою включення до діючих програм державного замовлення на виробництво готової вітчизняної продукції та державних закупівель препаратів вітчизняного виробництва, що сприятиме оновленню виробничого сектору країни, забезпеченню попиту внутрішнього ринку України та збільшенню експорту української продукції до провідних країн світу.

Інноваційні процеси в медицині і, зокрема, в онкології варто розглядати як пріоритетний напрямок розвитку фундаментальної медичної науки та практичної охорони здоров'я, а формування засобів наукової комунікації – як найважливішу складову цього процесу. На етапі імплементації результатів наукових розробок у практичну онкологію, тобто трансферу інноваційних технологій, інформаційний супровід повинен виконувати функцію не тільки промоутера інноваційного продукту (тобто працювати на розробника), але й відповідати інтересам цільового контингенту споживача такого продукту – практичного лікаря-онколога та пацієнта. У країнах Євросоюзу, США тощо в останні роки все більшого поширення набуває трансляційна онкологія, тобто перенесення певних інновацій, отриманих у результаті фундаментальних досліджень в лабораторних умовах, в сферу практичного застосування.

Виконання цих “простих” умов створить підґрунтя для підвищення наукового іміджу України до світового рівня.

**Список провідних фахівців Інституту, які є іноземними або почесними членами академії наук країн Європи та наукових товариств:**

*Чехун Василь Федорович*, д-р мед. наук, професор, академік НАН України, заслужений діяч науки і техніки України, директор Інституту – член Європейської асоціації дослідження раку (EACR); член Правління Європейського Співтовариства медичних онкологів (ESMO), член Асоціації директорів онкологічних та рентгено-радіологічних інститутів країн СНД; головний редактор Міжнародного науково-теоретичного журналу "Experimental oncology", член редколегії низки міжнародних журналів: "Journal of Experimental & Clinical Cancer Research", "Asian Journal of Cancer" та "Ukrainian Radiological Journal" тощо;

*Бучинська Любов Георгіївна*, д-р біол. наук, заступник директора з наукової роботи, член Європейської цитогенетичної асоціації;

*Бережна Нінель Михайлівна*, д-р мед. наук, професор, провідний науковий співробітник відділу імунцитохімії та онкогематології, член Міжнародної академії наук екології, безпеки людини і природи (МАНЕБ, IAELPS – International academy of ecology, man and nature sciences);

*Глузман Данило Фішелевич*, д-р мед. наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач відділу імунцитохімії та онкогематології – асоційований член International Network of Cancer Treatment and Research (INCTR, Brussels, Belgium); член комісії European Committee on Radiation Risk (London, UK), лауреат премії Міжнародного протипракового союзу (International Union Against Cancer – UICC, Paris, France, 2006 – 2008);

*Дружина Микола Олександрович*, д-р біол. наук, провідний науковий співробітник відділу радіобіології та екології, член Європейського товариства радіаційних досліджень (ERRS);

*Залеток Софія Петрівна*, д-р біол. наук, завідувач відділу біохімії пухлинного росту – член Європейського біохімічного товариства;

*Мосієнко Володимир Сергійович*, д-р мед. наук, професор, провідний науковий співробітник відділу біохімії пухлинного росту – член Європейського біохімічного товариства, дійсний член Міжнародної академії біоенерготехнологій, асоційований член ЮНЕСКО;

*Ніколаєв Володимир Григорович*, д-р мед. наук, професор, член-кор. НАН України, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач відділу фізико-хімічних механізмів сорбційної детоксикації, член Міжнародного та Європейського товариств з штучних органів, член редколегії міжнародного журналу "Биоматериалы, искусственные клетки и искусственные органы", член постійного міжнародного комітету симпозиумів з гемоперфузії, адсорбентів та іммобілізованих реагентів, член Міжнародної ради з біоетики (Рим, Італія);

*Осинський Сергій Петрович*, д-р мед. наук, професор, завідувач відділу мікрооточення пухлинних клітин – член Британської асоціації дослідження раку (BACR), Європейської асоціації дослідження раку (EACR), Європейського товариства з гіпертермічної онкології (ESHO), почесний член Німецького товариства гіпертермії (Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie, DGH);

*Погрібний Петро Васильович*, д-р біол. наук, професор, провідний науковий співробітник відділу регуляторних механізмів клітини – член Європейського біохімічного товариства;

*Сидоренко Світлана Павлівна*, д-р біол. наук, провідний науковий співробітник відділу регуляторних механізмів клітини, Member of the Association of UICC Fellows, International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland;

*Шляховенко Володимир Олексійович*, д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу біохімії пухлинного росту – член Європейського біохімічного товариства.

*Одержано 29.07.2013*

*В.Ф.Чехун*

### **Приоритетные результаты Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины**

*Статья освещает важные результаты украинских ученых в области экспериментальной и клинической онкологии.*