

Краткий итоговый аналитический отчет
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
за 2021 год

В 2021 году научные исследования в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России рамках государственного задания выполнялись по направлениям:

- проведение прикладных научных исследований – 61 тема;
- экспериментальные научные разработки – 8 тем.

Получено патентов, патентообладателем которых является ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России - 12 ед. Получено патентов, авторами которых являются сотрудники учреждения – 6 ед. Получено свидетельств о государственной регистрации программ для ЭВМ и баз данных – 5. Оформлено заявок на изобретения – 22 ед., оформлено заявок на получение свидетельств на товарные знаки в 2021 г. – 3.

Опубликовано статей в 2021 году – 484. Из них:

- в рейтинговых отечественных журналах с импакт-фактором не менее 0,3 опубликовано 229 статей (совокупный импакт-фактор статей 132,143);
- в зарубежных журналах с импакт-фактором не менее 0,3 опубликовано 121 статья (совокупный импакт-фактор статей 1211,3616).

Выпущено в 2021 году:

- Монографии – 6
- Учебники, учебные пособия – 5
- Главы в книгах – 6
- Практические руководства – 7
- Клинические рекомендации – 6
- Практические рекомендации – 44
- Методические рекомендации – 3
- Атлас – 1
- Сборник – 1
- Справочник – 1
- Итого: 80

Организовано и проведено 223 научно-практических мероприятия.

Сотрудниками Центра в 2021 году защищено 23 диссертационных работы, из них 1 на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 20 – на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук, 2 - на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Проводились научные исследования при поддержке: гранты РФФИ – 17 тем, гранты РНФ – 7 тем, Федеральные целевые программы – 3 темы. Выполнялись исследования по 13 договорам о научно-техническом сотрудничестве.

Наиболее значимые результаты, полученные в 2021 году.

В области клинической онкологии

Доказана прогностическая значимость для развития гнойно-септических осложнений) ГСО и сепсиса (ССВР) АТА-теста с исследованием показателя детоксикационной эффективности (DTE), проведенного в первые часы после операции у больных со злокачественными опухолями. Показана связь между уровнем DTE и показателями общего анализа крови, характеризующими инфекционно-воспалительные процесс: уровень DTE снижается при повышении уровня лейкоцитов и появлении сдвига лейкоцитарной формулы влево.

Продолжалась разработка новой стратегии выполнения ревизионного эндопротезирования при опухолях длинных трубчатых костей.

Установлено, что определение показателя детоксикационной активности альбумина сыворотки крови (DTE) в 1 сутки развития гнойно-септических осложнений имеет прогностическое значение в оценке исхода заболевания у онкологических больных. Результаты исследования позволяют рекомендовать параметр детоксикационной активности альбумина для ранней диагностики и прогнозирования гнойно-септических осложнений у онкологических больных.

Подтверждена целесообразность и безопасность использования резекции почки у всех пациентов с опухолями почечной паренхимы, которым технически возможно выполнение органосохраняющих вмешательств, в том числе – при новообразованиях с высоким нефрометрическим индексом, даже при наличии нормально функционирующей второй почки.

Разработана модифицированная хирургическая техника хирургического лечения протяженного опухолевого венозного тромбоза у больных почечно-клеточным раком (ПКР). Выделены факторы риска общей выживаемости данной категории больных (гепатомегалия, асцит, тромбоз IV уровня, тромбоз инфраренального сегмента нижней полой вены, регионарные метастазы и нерадикальное хирургическое лечение). Стратификация больных по выделенным группам риска позволяет отобрать кандидатов для хирургического лечения, а также определить дальнейшую тактику ведения пациентов.

Подтверждена эффективность и безопасность комбинации ленватиниба с эверолимусом во второй и последующих линиях терапии распространенного ПКР, рефрактерного к антиангиогенному лечению, у неотобранных российских больных.

Выявлен ряд ранее не описанных молекулярно-биологических особенностей ПКР. в клетках опухоли, опухолевого тромба, метастазов, а также на опухолеинфильтрирующих и периферических лимфоцитах больных почечноклеточным раком (ПКР) экспрессируются HIF-зависимые ростовые факторы (GF) и рецепторные тирозинкиназы (RTK). Доказано, что экспрессия всех изученных GF и RTK прямо взаимосвязана друг с другом. Впервые выявлена корреляция уровней экспрессии HIF-зависимых GF/RTK в клетках опухоли любой локализации и опухолеинфильтрирующих лимфоцитах (TIL) с высокой степенью анаплазии опухоли, значительной распространенностью опухолевого процесса и неблагоприятным прогнозом выживаемости. Впервые выявлено снижение экспрессии RTK на лимфоцитах периферической крови при ПКР.

Выделены клинически значимые молекулярно-генетические особенности ранее нелеченого и резистентного рака предстательной железы (РПЖ). Герминальные мутации P157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2, герминальные мутации в гене BRCA2 и экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках являются фактором неблагоприятного прогноза клинического течения РПЖ.

При проведении оценки эффективности периоперационной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX в сравнении с режимом FLOT, при обследовании и лечении 143 больных операбельной аденокарциномой желудка или кардиоэзофагеального перехода cT1-4N+M0 или cT2-4NлюбоеM0 с тотальным или субтотальным поражением желудка, выявлено, что противоопухолевая эффективность режима периоперационной ХТ FOLFIRINOX не уступает режиму FLOT при аналогичной частоте послеоперационных осложнений и токсичности:

Проведено исследование мутаций при гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСО) выявлены мутации KIT 69,7% (n=170), а PDGFRA в 10,2% (n=25) ГИСО. В 49 ГИСО мутации не выявлены. В отличие от KIT, мутации PDGFRA отсутствовали в опухолях пищевода, 12-перстной и прямой кишки. Большинство пациентов имели мутации в 11 экз. KIT 57,8% (n=141), худшая ОВ – у пациентов с делециями, медиана ОВ (меОВ) – 113 мес., чем с точечными заменами (p=0,018). Среди всех ГИСО наихудший прогноз у больных с дупликациями в 9-м экз. KIT 9,0% (n=22) преимущественно в ГИСО тонкой кишки (медиана ОВ – 71 мес.). Мутации выявлены в 18-

м (8,6%, D842V – 5,3%) и 12-м (1,6%) экзонах PDGFRA. Выживаемость таких больных выше (медиана ОВ не достигнута), чем пациентов с мутациями KIT.

Впервые у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий исследован широкий комплекс сывороточных молекулярно-биологических маркеров: системы инсулиноподобных факторов роста (IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-3), MMP-2, IL-6 и sFas в сравнении с соответствующими показателями у здоровых женщин, а также uPA, MMP-2 и уровни экспрессии PЭ, PП, Her2, Ki67 в опухоли. Обнаружено достоверное снижение содержания IGF-I в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 по сравнению со здоровыми женщинами группы контроля, при этом маркер не отражал стадию процесса, степень злокачественности и гистологическое строение опухоли и не обладал диагностической значимостью. Показано, что сывороточный IGF-II у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий достоверно выше, чем у здоровых женщин. Доказано, что содержание сывороточного IGFBP-1 и IGFBP-3 у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий достоверно выше, чем у здоровых женщин.

Выявлено, что при РМЖ имеется взаимосвязь НК-клеток костного мозга (КМ) с эритроидным ростком. Обнаружена взаимосвязь миелоидных предшественников со стадией и размерами опухоли. Выявлено, что при РМЖ с высоким уровнем пролиферативной активности ($\geq 20\%$) уровни НК-клеток снижены. Показано, при РМЖ, не экспрессирующем Her2/neu, повышены уровни нейтрофильных миелоцитов, индекс созревания клеток гранулоцитарного ростка. Полученные данные позволяют оптимизировать диагностический алгоритм и прогнозировать ранний рецидив заболевания у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий, с целью выбора оптимальной лечебной тактики.

Разработан новый метод устранения дефектов после тотальной максиллэктомии с сохранением глазного яблока с использованием химерного аутоканевого комплекса с включением угла лопатки, фрагмента зубчатой мышцы и кожи окололопаточной области. Разработанный метод позволил получить «отличные» и «удовлетворительные» эстетические и функциональные результаты у 80% больных.

Проведено изучение новой группы высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей - НЭО G3 (High Grade), выделенной в 5 редакции классификации ВОЗ для опухолей пищеварительной системы. Впервые проведена детальная клинико-морфологическая характеристика новообразований данной группы разной локализации, исследован рецепторный статус НЭО G3 в сравнении со смежными группами НЭО G2 и крупноклеточным нейроэндокринным раком и определены важные дополнения в подходах к диагностике и лечению заболевания. Изучен статус рецепторов

соматостатина (SSTR) в опухоли, наличие которых открывает возможность комбинированного лечения пациентов группы НЭО G3 с использованием системной химиотерапии и радионуклидной терапии, направленной на рецепторы соматостатина, а также с использованием аналогов соматостатина.

Изучено применение современных методик разделения легких с видеоподдержкой для обеспечения адекватных условий оперирования при торакальных онкохирургических вмешательствах и предупреждении осложнений у пациентов с опухолевым поражением верхних дыхательных путей. Показано, что применение новых методик раздельной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при торакальных онкологических операциях позволяет сократить время предоперационной подготовки, сократить её продолжительность за счёт создания хороших условий для хирургов, уменьшить количество осложнений, что играет немаловажную роль в улучшении качества жизни пациента и снижении экономической нагрузки на центр.

При проведении дифференциальной диагностики синхронных первично-множественных или метастатических злокачественных новообразований (ПМЗН) яичников и тела матки с применением молекулярно-генетических технологий установлено, что наиболее вероятным первоисточником эндометриоидного рака яичников при ПМЗН может служить именно опухолевая патология эндометрия.

Разработан метод эндоскопического скрининга и лечения предопухолевой патологии и ранних форм рака нижних и верхних отделов ЖКТ. Согласно полученным данным издан иллюстрированный атлас "Эндоскопическая диагностика в онкологии", являющийся единственным в настоящее время отечественным учебным пособием, позволяющим врачам-эндоскопистам первичного звена быть более ориентированными в специальности «онкология».

Разработаны алгоритмы ведения беременных больных с разными степенями неопластического процесса шейки матки для применения в повседневной практике консервативного ведения беременных с подозрением на рак шейки матки без видимой опухоли, облигатным предраком, преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки.

Проведена ДНК-диагностика генов BRCA1 и BRCA2 у больных РМЖ и/или РЯ, раком поджелудочной железы. Анализ 8 герминальных мутаций выполнен у 1679 больных, из них выявлено 105 (6,25%) носителей одной из мутаций. Наиболее часто встречалась мутация 5266dup (5382insC) в гене BRCA1 (84 из 105, 80%). У 550 пациентов с глиобластомой проведено исследование опухоли на наличие мутации BRAF в опухоли. Мутации V600E BRAF выявлены у 6 (1,09%) пациентов глиобластомой. Выявление

определенных мутаций позволит применять эффективную лечебную тактику ведения таких пациентов.

Создана электронная база данных пациентов с псевдомиксомой и мезотелиомой брюшины и плевры. Определены основные прогностические факторы. Сформулированы алгоритмы предоперационного обследования больных псевдомиксомой и мезотелиомой брюшины и плевры с учетом морфологических и наиболее значимых клинических исследований.

Разработана методика внутритканевой лучевой терапии в составе комплексного лечения локальных рецидивов рака молочной железы.

Создана проспективная база данных пациентов с метастазами из первично невыявленного очага. Создан биобанк биоматериала пациентов с метастазами без первично выявленного первичного очага.

Выполнена разработка макета набора реагентов, позволяющего выявлять мутации генах гомологичной рекомбинации BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, а также выполнена ее апробация на коллекции контрольных и клинических образцов. Также изготовлены образцы наборов реагентов для проведения испытаний, проведены предварительные и квалификационные испытания. Созданы образцы маркировки набора реагентов и фотографическое изображение медицинского изделия. Проведены необходимые испытания набора реагентов.

Разработан промышленный регламент на производство тест системы «TestComCr». Чувствительность тест-системы, созданной в соответствии с техническим регламентом, на 100 дополнительно собранных образцах биоматериала для рака легкого составила 90,9%, для рака толстой кишки - 100%. Конкордантность с данными гистологического опухолевого материала, по предварительным данным, составила: для рака легкого - 100%, для рака толстой кишки - 84%.

Разработана неинвазивная методика забора цитологического материала с кожи человека. Методика позволяет сохранять информацию о пространственном расположении регионов кожи, с которых забирался материал. Для качественного забора материала разработана стандартная операционная процедура (СОП) по сбору, маркировке, хранению и обращению биообразцов в создаваемой коллекции цитологического материала. Разработаны/обновлены базы данных по пациентам со злокачественной пигментной патологией из ретроспективной/проспективной когорты – клинические, морфологические и молекулярно-генетические данные.

В области детской онкологии

Разработан индивидуальный подход к выбору органосохраняющей операции и типа эндопротеза в зависимости от морфологического варианта, возраста, анатомических особенностей пациента, что позволило оптимизировать результаты лечения детей и подростков при костных саркомах.

Проведена разработка методов оптимизации высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, сбора стволовых клеток, а также сопроводительной терапии у детей с опухолями высокого риска. Проведен расчет основных статистических показателей и показателей выживаемости. Методы персонализированных режимов кондиционирования, сбора стволовых клеток, а также сопроводительной терапии применяются в отделении детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ ДОГ и в терапии детей с опухолями высокого риска (медуллобластомой, нейробластомой и саркомой Юинга, злокачественными новообразованиями кроветворной системы).

Получены достаточно высокие показатели выживаемости без признаков прогрессирования или рецидива заболевания у пациентов без метастатического поражения в группах стандартного и высокого риска, которые составили $76,0 \pm 8,8\%$ и $83,3 \pm 10,8\%$ при средней продолжительности наблюдения $62,9 \pm 6,2$ мес. и $52,2 \pm 7,8$ мес. В группе стандартного риска выявлена часть пациентов в возрасте от 3 до 7 лет, которым открывается потенциальная возможность редукции дозы КСО до 18 Гр. Понимание метилтрансферазного статуса опухолевых клеток создало предпосылки к применению эпигенетической деметилирующей терапии.

Отработан диагностический протокол МРТ всего тела для детей с онкологическими заболеваниями различных возрастов. Применение данной методики позволило значительно улучшить качество диагностики злокачественных новообразований, сократить сроки обследования и отказаться от избыточной лучевой нагрузки. Кроме этого, МРТ всего тела позволила выявлять сопутствующую патологию (воспалительные заболевания и др.), что дает возможность назначить адекватное лечение. Получен патент от 26.05.2021 г. № 2748530.

Разработан и внедрен протокол комплексного анестезиологического обеспечения торакальных операций в детской онкологии, включающий рекомендации по проведению однологочной вентиляции у детей разных возрастов, рекомендации по обеспечению адекватного обезболивания на основе регионарных методик анестезии.

Сформирована коллекция клинических образцов шпикоидных опухолей у детей (30 пациентов). Проведен поиск соматических мутаций в образцах опухоли методом секвенирования нового поколения, выявлены клинически значимые мутации в генах

BRAF и CTNNB1. Оптимизирована программа диспансерного наблюдения детей из групп риска по развитию меланомы кожи. Данная программа рекомендована к использованию в условиях первичного звена амбулаторно-поликлинической сети и кожно-венерологических диспансеров.

Разработан оригинальный протокол магнитно-резонансной томографии орбит ультратонкими срезами для детей с подозрением на ретинобластому. Разработана магнитно - резонансная семиотика ретинобластомы, которая позволяет более точно характеризовать опухоль и проводить дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, имеющими схожую картину.

Определена чувствительность МРТ в оценке инвазии зрительного нерва. Полученные результаты обеспечивали оптимальный выбор тактики лечения и способствует улучшению прогноза для жизни пациента и для сохранения органа зрения. Данная методика проведения МРТ орбит рекомендована для применения в детских лечебных учреждениях офтальмологического и онкологического профилей.

Определены наиболее эффективные схемы лечения рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина у детей, оценены их токсичность и переносимость. Использование таргетной терапии ритуксимабом и проведение программного лечения с четким соблюдением временных сроков приводило к улучшению выживаемости детей и снижало риск рецидива. Снижение общей химиотерапевтической токсичности позволило снизить затраты на сопроводительную терапию и уменьшить длительность проводимой терапии.

Проведено ретроспективно - проспективное исследование в 2020 - 2021 годах, с включением 25-ти пациентов с впервые диагностированной глиальной опухолью высокой степени злокачественности (с морфологически и молекулярно – биологически подтвержденным диагнозом) и 28 пациентов с наиболее вероятным диагнозом «глиома высокой степени злокачественности» в возрастной группе от 0 до 18 лет. Пациентам проводилось иммуногистохимическое исследование с оценкой DNMT, MGMT, PD1/PDL1 статуса опухолевых клеток, FISH исследование с определением амплификации гена N-MYC, ПЦР секвенирование с определением мутаций в генах H3F3AK27M, H3F3AG34, TP53, BRAF, метилирования промотерной части гена MGMT.

Сформирована база пациентов с опухолями головы и шеи, подвергшиеся органосохраняющему и функциональному хирургическому лечению.

Сформирована база данных пациентов с опухолями головы и шеи, подвергшиеся мультидисциплинарному подходу с использованием адоптивной иммунотерапии с рецидивными и рефрактерными саркомами головы и шеи. Выявлена взаимосвязь

количественных изменений субпопуляций лимфоцитов костного мозга с некоторыми факторами прогноза рабдомиосаркомы у детей, что представлено в рецензируемом зарубежном журнале.

В области клинической и экспериментальной радиологии

Продолжены клинические исследования целесообразности использования отечественных насыщаемых микросфер «Сфера – Спектр» Санкт-Петербург у больных со злокачественными опухолями печени. Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) печени была выполнена у 10 больных с первичным гепатоцеллюлярным раком, во всех случаях удалось достигнуть дистальной эмболизации опухолевых сосудов с неполной редукцией кровотока в приводящих печеночных артериях. При оценке через 1 месяц: у 5 больных был получен объективный ответ в виде частичного некроза опухоли, у двух больных - частичный ответ с последующим прогрессированием, у одной больной с опухолью больших размеров (более 10 см) - частичный ответ после одного сеанса ТАХЭ. Тяжелых осложнений не было. Заключение: микросферы производства «Сфера – Спектр» Санкт-Петербург обладают необходимой безопасностью при выполнении ТАХЭ у больных с опухолевыми поражениями печени и могут применяться при планировании поэтапной х-миоэмболизации у больных со значительным объемом поражением печени, в т.ч. и билобарном

Определена информативность ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике метастатического поражения лимфатических узлов шеи при раке щитовидной железы и в оценке эффективности лечения больных со специфическим поражением периферических лимфатических узлов при лимфопролиферативном поражении. Получены достоверные результаты в группе измененных лимфатических узлов ($p < 0,05$). При компрессионной ультразвуковой эластографии зафиксировано смягчение структуры ЛУ в виде увеличения частоты встречаемости I и II эластотипов. Наше исследование подтверждает, что ультразвуковая эластография позволяет проводить дифференциальную диагностику метастатических и гиперплазированных лимфатических узлов и в короткий срок без негативного ионизирующего воздействия на пациента оценить эффективность подобранной схемы химиотерапии.

Применение гибридного метода ОФЭКТ/КТ позволяет существенно повысить диагностическую ценность радионуклидного сканирования скелета при обследовании больных с подозрением на опухолевый процесс, дифференцируя опухолевую и неопухолевую патологию. Показано преимущество ОФЭКТ/КТ в выявлении субклинических метастазов некоторых опухолей (медуллярный рак щитовидной железы,

метастазы остеосаркомы) в костях, а при остеосаркоме – и при экстраоссальной локализации. ОФЭКТ/КТ помогла более точно установить наличие активной жизнеспособной опухолевой ткани у больных детей со злокачественными опухолями мягких тканей различного происхождения, что имеет большое значение при первичной диагностике и при контроле эффективности лечения. Перспективным направлением применения ОФЭКТ/КТ является контроль при реконструктивных операциях, связанных с резекцией костей и одномоментным перемещением комбинированных лоскутов.

Составлен анализ эффективности двух РФП с определением чувствительности и специфичности в обнаружении рецидивных опухолей и метастазов, а также в визуализации первичного процесса у пациентов с установленным раком предстательной железы. Диагностический комплекс состоял из ПЭТ/КТ (18F-Холин и 18F-ПСМА всего тела) и МРТ малого таза с внутривенным контрастированием.

Осуществлен синтез наноструктур золота с полимерным покрытием, состоящих из золотых наночастиц и полимерного покрытия полиэтиленгликолем с молекулярной массой 2000Да. Получена стабильная композиция наноструктур с гидродинамическим диаметром 17нм. Изготовлен биосовместимый коллоидный раствор золотых наноструктур с концентрацией золота 160 (мг Au)/мл и диаметром $8,2 \pm 1,2$ нм. Проведено исследование биораспределения полученной наноконструкции на мышах с перевивной аденокарциномой молочной железы Ca755: установлено значительное накопление наноконструкции в объеме опухоли, печени и селезенке. Исследование противоопухолевого действия полученной наноконструкции совместно с рентгеновским облучением в дозе 10 Гр показало: время задержки роста увеличивается до 26 суток против 17 суток при рентгеновском облучении; доля полных регрессии составляет 83 % против 50% при рентгеновском облучении.

Установлено, что эндобилиарная фотодинамическая терапия (ФДТ) является безопасным и эффективным методом локорегионарного лечения больных гилусной холангиокарциномой, существенно увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни ранее считавшихся инкурабельных пациентов. Эндобилиарную ФДТ следует проводить как при первично неоперабельных опухолях Клацкина, так и в адьювантном режиме в случаях нерадикальных резекций печени и/или желчных протоков (R1, R2), а также в случаях развития локальных рецидивов в области билиодигестивных анастомозов. Оценку объективного ответа гилусной холангиокарциномы на эндобилиарную ФДТ следует проводить на 1-5 сутки и через 6-8 недель после вмешательства при помощи МРТ с внутривенным контрастным усилением.

Обоснована стратегия высокотехнологичной лучевой терапии с использованием нестандартных режимов фракционирования на основе радиобиологических подходов, определена целесообразность уменьшения сроков лечения за счет увеличения дозы за фракцию. Подтверждена ее клиническая эффективность на большом клиническом материале. Решены некоторые вопросы методологии высокотехнологичного лучевого лечения больных раком легкого, раком молочной железы, раком прямой кишки, раком предстательной железы как наиболее социально значимых онкологических заболеваний. Продемонстрирована значимая роль гипфракционной стереотаксической радиотерапии в улучшении результатов лечения местнораспространенного рака поджелудочной железы. Разработаны оригинальные методики лучевого лечения метастазов рака предстательной железы, позволившие достигнуть стойкого локального контроля.

Отработана методика проведения МР-исследования в рамках реализации программы ранней диагностики ГЦР с использованием МР-гепатотропного контрастного препарата. При обследовании 190 пациентов с подозрением на первичный рак печени в 80,5% выявлены различные формы ГЦР. Осуществление эпиднадзора за пациентами с диспластическими узлами позволило в 33% случаев выявить ГЦР на сверхранней стадии при размерах узлов до 1,5 см. Проведена первичная оценка точности и эффективности данной методики: при использовании МР-гепатотропного контрастного препарата точность диагностики увеличилась на 26%, подтверждая тем самым высокую чувствительность, специфичность и экономическую эффективность метода.

В области экспериментальной онкологии

Получена модель первичного ксенографта рака предстательной железы (РПЖ), оценена кинетика роста опухоли, получены две стабильные модели РПЖ *in vivo* из конвенциональных культур клеток 22rv1 и DU-145, а также культуры клеток РПЖ, резистентные к цисплатину или доксорубину. На полученных моделях оценена эффективность препаратов различного механизма действия, в том числе ингибиторов СYP17A1 (абиратерон, алсевирон) и новых агентов, селективно взаимодействующих с ПСМА. Продемонстрировано, что алсевирон имеет высокую цитотоксическую активность, уменьшает экспрессию генов ARVs после инкубации в клетках DU145 и 22Rv1. Полученные модели охарактеризованы по чувствительности к терапии ПСМА-нацеленными препаратами. Полученные модели РПЖ *in vitro/in vivo* могут быть использованы для доклинического изучения новых агентов, нацеленных на терапию РПЖ.

Разработаны методики исследовательских испытаний экспериментального образца биорезорбируемого материала для металлоконструкции на основе сплавов магния для

онкоортопедии. Определены: пределы прочности биосовместимого композиционного материала на растяжение и сжатие, модуль упругости на растяжение и сжатие, деформация при растяжении, структурные характеристики. Установлены основные особенности структуры и свойств экспериментальных образцов с составом ПЛА /15% ГАП, которые могут быть применены для дальнейших исследований и создания костных имплантатов. Исследованные сплавы на основе Mg-6%Ag и Mg-10%Gd оказывали цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки в условиях *in vitro*. Установлено, что противоопухолевый эффект тестируемых сплавов в условиях *in vivo* убывал в последовательности: Mg-10%Gd ЕСАР > Mg-6%Ag ЕСАР > Mg-10%Gd hom > Mg-6%Ag hom. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения применения биodeградируемых магниевых сплавов для локальной циторедуктивной терапии онкологических больных в качестве средства доставки к солидным опухолям соединений гадолиния

Впервые в РФ инициированы исследования о роли активации ферроптоза в экспериментальной опухоли. Разработан способ получения новых производных хиназолина — потенциальных индукторов ферроптоза, получен патент (RU 2722308 C1, 2020). Оценена противоопухолевая эффективность отобранных в исследованиях *in vitro* активных соединений моделях мышей: аденокарциноме толстой кишки АКАТОЛ, меланоме В-16, аденокарциноме молочной железы Са-755 и эпидермоидной карциноме легкого Льюис LLC. Показан более выраженный противоопухолевый эффект производных на рост опухолей по сравнению с известным индуктором ферроптоза - эрастином.

Оценена эффективность дендритноклеточной пептидной вакцины на животных, показана иммуногенность и противоопухолевая активность. Оптимизирован биоинформационный протокол отбора пептидов на основе данных о биологическом действии исследованных неоантигенов с применением систем машинного обучения. Исследовано изменение иммунофенотипа клеток иммунной системы мышей после иммунизации моделями противомеланомной вакцины и адъювантами - Poly(I:C) и ридостином, показано повышение % ТРО у мышей, получавших модели вакцины с адъювантами. Разработаны и оптимизированы методики изучения иммунофенотипа иммунных клеток, распознающих неоантигенные эпитопы, ассоциированные с проточной цитофлуориметрией.

Исследована экспрессия генов Flt1 и Flt4 у пациентов с В-ХЛЛ и условно здоровых доноров. Исследованы участки гена RhoA в 5 эпителиальных опухолевых линиях (AGS, BT-474, MCF-7, SKBR-3 и SKOV-3) и в образцах рака желудка. Клинически значимых

мутаций в исследуемых участках гена не обнаружено. Изучена экспрессия VEGFA, VEGFR-1, -2 методом иммуногистохимического окрашивания с использованием соответствующих антител к рецепторам и ростовым факторам. В патоморфологическом материале 65 больных раком почки pT1a-T4N0/+M0/+, подвергнутых радикальному хирургическому вмешательству, на поверхности и в цитоплазме клеток первичной опухоли обнаружена экспрессия VEG FA, а также его рецепторов VEG FR-1 и VEG FR-2. Отмечена достоверная корреляция гиперэкспрессии VEG F/VEG FR с высокой степенью анаплазии опухоли G3-4 и значительной распространенностью опухолевого процесса. В однофакторном анализе отмечено значимое неблагоприятное влияние на специфическую выживаемость гиперэкспрессии VEGFR-2. В регрессионном анализе гиперэкспрессия VEG FR-2 имела тенденцию к независимому влиянию на специфическую выживаемость. Полученные результаты показывают значение экспрессии VEGF/VEGFR в качестве биомаркеров при почечно-клеточном раке.

Разработана технология получения лекарственных форм производного индолокарбазола ЛХС-1269 и аналога соматостатина цифетрилина для парентерального введения в виде лиофилизатов для приготовления раствора для инъекций и инфузий 10 мг. Выбраны оптимальные составы полимерных микросфер ЛХС-1269 и цифетрилина для исследований *in vivo*. Показана стабильность лекарственного средства ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций и инфузий 25 мг в течение 1 года 6 месяцев. В исследованиях *in vivo* показана перспективность инъекционных моделей цифетрилина и ЛХС-1269, хорошая переносимость микросфер ЛХС-1269 и умеренный противоопухолевый эффект микросфер цифетрилина.

Начато создание банка образцов солидных опухолей торако-абдоминальной локализации и морфологически нормальной окружающей ткани. Создана база данных пациентов для клинической валидации новой технологии количественной оценки уровня эпителиально-мезенхимальной трансформации солидных эпителиальных новообразований. Сформированы группы опухолей разных локализаций для дальнейших оценок корреляционных связей с клиническими характеристиками заболевания. Разработан алгоритм детекции мутаций в генах LYN и ESR1 в культурах клеток.

Разработан протокол синтеза субстанции BEL400, наработаны образцы, проведен анализ качества. Разработана лекарственная форма препарата для исследований специфической активности и безопасности. Определен спектр противоопухолевого действия прототипа препарата BEL400. По результатам предварительного исследования безопасности прототипа лекарственной формы препарата на грызунах в остром

эксперименте, показано значимое противоопухолевое действие в режиме монотерапии. Наилучший результат показан для опухолевой модели меланомы.

Синтезировано 17 г (3 опытных партии) цифетрилина с чистотой более 98%, получены опытные серии липосомальной ЛФ цифетрилина для доклинических исследований. Установлено, что ЛФ не выдерживает хранения в предложенных условиях (-18 °С). 72 ч инкубация с цифетрилином приводит к увеличению числа клеток, экспрессирующих рецепторы к соматостатину всех 5 типов. Показана высокая противоопухолевая эффективность липосомального цифетрилина на аденокарциноме тонкой кишки АКАТОН мышей. Клинических проявлений острой токсичности при однократном внутривенном и подкожном введении крысам не обнаружено. Установлено, что лекарственное средство вызывает дозозависимую аллергическую реакцию от слабой до умеренной интенсивности.

В области фундаментальной онкологии

Проведены: сбор образцов плазмы крови пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой различной этиологии и с доброкачественными опухолями, их характеристика и выделение препаратов циркулирующей ДНК для квалификационных и сертификационных испытаний серийных образцов тест-системы. Проведены квалификационные испытания серийных образцов тест-системы для определения ее аналитической чувствительности. Выполнена оценка стабильности тест-системы в процессе транспортировки, при хранении и после вскрытия. Проведены технические (сертификационные) и клинические испытания серийных образцов тест-системы в аккредитованных лабораториях. Проведена проверка и корректировка технической документации на тест-систему, необходимой для формирования регистрационного досье. Подготовлен полный комплект регистрационной документации на медицинское изделие для диагностики *in vitro* «Тест-система для выявления диагностических маркеров метилирования в циркулирующей ДНК плазмы крови пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой». Регистрационное досье на медицинское изделие подано Росздравнадзор.

В рамках исследования по разработке инновационных мультиплексных тестов для определения чувствительности рака яичника к химиопрепаратам получены следующие результаты: разработаны серийные образцы набора, а также технические условия, инструкции и производственные регламенты для серийного производства наборов и проведения технических и клинических испытаний. Проведены технические и клинические испытания набора. Подготовлено регистрационное досье для подачи в Росздравнадзор.

При разработке новой тест-системы для малоинвазивной диагностики, скрининга и мониторинга рака носоглотки, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр:

1) Создана коллекция биологического и клинического материала от больных нРНГ и здоровых лиц. 2) Разработан протокол выделения ДНК из плазмы крови, оптимальный для дальнейшего использования полученных препаратов нуклеиновых кислот для детекции вирусных последовательностей. При сравнении ряда стандартных лабораторных методик и коммерчески доступных наборов реактивов для выделения ДНК из плазмы крови с целью дальнейшего обнаружения небольших фрагментов вирусной ДНК оптимальным методом признан способ с использованием хаотропного агента для обработки плазмы; 3) Отработан протокол определения титров противовирусных антител к ВЭБ к вирус-капсидному антигену (ВКА) и раннему антигену (РА) ВЭБ методом непрямой реакции иммунофлуоресценции (РИФ); 4) Показано, что предлагаемый метод анализа специфических последовательностей циркулирующей ДНК ВЭБ по сравнению с серологическим ответом к вирусу является более чувствительным маркером, оперативно реагирующим на все проявления болезни, однако оптимальный диагностический эффект может быть достигнут только при совместном их использовании и не может использоваться для оценки клинического состояния больного; 5) определены аналитические характеристики валидированного экспериментального образца тест-системы; 6) получены серийные образцы тест-системы для малоинвазивной диагностики, скрининга и мониторинга рака носоглотки, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр; проведены квалификационные и сертификационные испытания серийных образцов тест-системы; разработана техническая документация, необходимая для формирования регистрационного досье.

Для разработки диагностического теста на определение концентраций хитиназоподобных белков в крови получены антигены для иммунизации, проведена иммунизация, и соответственно, получены клеточных линий гибридом, производящие антитела к белкам YKL-39, YKL-40 и SI-CLP. Для разработки нового диагностического теста для определения в крови концентраций хитиназоподобных белков YKL-39, YKL-40 и SI-CLP получены прототипы ИФА наборов и определены их начальные характеристики;

Для анализа экспрессии шаперонных белков С23/В23 в циркулирующих опухолевых клетках модифицированы методы выделения циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) и макрофагов из периферической крови онкологических больных. Предварительный анализ экспрессии генов NCL/NPM и кодируемых ими белков в биопсийном материале, циркулирующих опухолевых клетках, ЦОК и макрофагах выявил более высокие уровни экспрессии в опухолях и фракции ЦОК по сравнению с

макрофагами и минимальные – в гистологически нормальной ткани. Высокий уровень экспрессии белков NCL/NPM, включая гиперэкспрессию рецепторного NCL в опухоли – показатель плохого прогноза при меланоме. Экспрессирующиеся на поверхности ЦОК РМЖ молекулы NCL, конъюгированные с флуоресцентно мечеными антителами или мечеными цианином Cy5 пептидами – лигандами NCL/NPM, можно использовать для визуализации и количественной оценки циркулирующих опухолевых клеток.

Исследованы уровни экспрессии нуклеолина/NCL в биопсийном архивном материале метастатической меланомы кожи и мукозальной меланомы (n=40 и 12), колоректального рака (n=28), светлоклеточного рака почки (n=40) и глиомы (n=18) с помощью ИГХ с целью оценки прогностической значимости. Во всех изученных образцах уровень экспрессии NCL достоверно превышает уровень экспрессии этого белка в нормальной ткани (контроль) - $p < 0,005$. Экспрессия нуклеолина на поверхности опухолевых клеток значительно выше в метастатических опухолях, когда опухолевые клетки обнаруживали в регионарных лимфоузлах и периферической крови пациентов. Экспрессия NCL коррелирует со стадией и распространенностью опухоли.

Для иммунологического профилирования опухолей человека в ксеногенной системе проведено исследование пролиферации Т-клеток памяти, полученных из селезёнок мышей линии B10.D2(R101), в смешанной культуре лимфоцитов и опухолевых клеток по отношению к антигенам меланом человека II и Mtp. Показано, что иммунная система мышей реагирует на клетки меланом человека пролиферацией и продукцией клеток памяти, которые могут быть обнаружены при инкубации лимфоцитов иммунных животных в MLTC - смешанной культуре лимфоцитов и опухолевых клеток. Предварительный вывод: в отличие от аллогенного, ксеногенный иммунный ответ развивается гораздо быстрее. Судя по количеству CD3+ лимфоцитов и CD8+ и CD4+ эффекторов, мыши, предварительно иммунизированные человеческой меланомой, приобрели пул клеток памяти к её антигенам, который можно идентифицировать через сутки после повторного введения ксеноантигена. Показано, что у мышей, предварительно иммунизированных человеческой меланомой, формируются клетки памяти, которые можно идентифицировать методом проточной цитофлуориметрии через 1-3 сутки после повторного введения ксеногенной опухоли. Создана меланома МТР человека, экспрессирующая зелёный флуоресцентный белок GFP.

Для поиска новых белков, регулирующих миграцию опухолевых клеток, и исследования возможности их использования в качестве опухолевых маркеров, было выполнено иммуногистохимическое окрашивание образцов нормальной ткани и первичных аденокарцином толстой кишки онкологических больных, а также

проанализировано содержание регулятора *Arp2/3* - Арпина в этих образцах методом иммуноблоттинга. В 80% случаев аденокарциномы толстой кишки выявлено существенное снижение содержание Арпина по сравнению со здоровой тканью. В экспериментах *in vitro* начат поиск новых регуляторов клеточной подвижности, влияющих на миграционное поведение клеток. Разработан дизайн нуклеотидных последовательностей для супрессии эффектора малой ГТФазы *Rac*, *ANKS1*, в клетках посредством РНК-интерференции, получены соответствующие *esiRNA* (набор малых интерферирующих *siRNA*) к *ANKS1A* и выполнены предварительные эксперименты по анализу зависимости подвижности опухолевых клеток от активности *ANKS1A*.

При изучении влияния эпителиально-мезенхимального перехода на рост и устойчивость к апоптотическим воздействиям опухолевых клеток продемонстрировано участие белка *SASH1* в поддержании межклеточной адгезии. С помощью вестерн-блоттинга проанализирован уровень экспрессии *SASH1* в нормальных эпителиоцитах линий *IAR-20*, *IAR-2* и *IAR-6-7-B* и их неопластически трансформированных производных (*IAR-6-7-C12N*, *IAR-6-1*, *IAR-2-31*, 6 клонов трансформированные мутантным *N-Ras* клеток *IAR-2*). Исследована экспрессия *SASH1* в клетках молочной железы *MCF-10A*, линий рака молочной железы *MCF-7* и *MCF-7*, экспрессирующих *tet-off-SNAIL*, линий рака молочной железы *MDA-MB-231* и *MDA-MB-468*, не образующих АК, линии эпидермоидной карциномы *A-431*, прошедших неполный ЭМП и имеющих радиальные Е-кадхериновые АК, линий рака толстой кишки *HT-29* и *LIM1215*, имеющих мезенхимальный фенотип. Как показал иммуноблоттинг, в клетках тестированных опухолевых линий существенного подавления экспрессии *SASH1* не наблюдалось.

Продолжено исследование роли белка – эффектора малой ГТФазы *Rac*, *ANKS1a*, на подвижность и пролиферацию нормальных и опухолевых клеток молочной железы. Нормальные и опухолевые клетки молочной железы, отличающиеся по экспрессии рецептора *EGF*, были трансфицированы плазмидами, одна из которых несет полноразмерный ген мышиного *ANKS1*, другая – ген *ANKS1* человека, но с делецией на N-конце. Влияние гиперэкспрессии *ANKS1a* отмечено только для клеток, экспрессирующих рецептор *EGF*. В культурах *MCF10A* и *Skbr3* отмечалось дополнительное распластывание клеток, наблюдалось перераспределение *ANKS1a* и его значительная экспрессия на активном краю клетки.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* описаны противоопухолевые эффекты новых пиррол-содержащих соединений, действие которых связано с нарушением нормального функционирования системы тубулиновых микротрубочек клетки; получены новые производные лигнанов с высокой антипролиферативной и проапоптотической

активностью в отношении клеток гормонозависимого рака молочной железы, мишенью которых является рецептор эстрогенов α .

При изучении механизма гибели опухолевых клеток продемонстрирована обратная корреляция между устойчивостью опухолевых клеток к бортезомибу и активностью IGF-1/IGF-1R сигнального пути; обнаружено подавление экспрессии белка CRABP1 в опухолях, резистентных к ретиноевой кислоте (НМРЛ, глиобластома, рак яичника). Показано, что действие инсулина на клетки множественной миеломы зависит от присутствия в культуральной среде сыворотки: в среде с сывороткой (в присутствии цитокинов) инсулин является фактором роста для клеток ММ, тогда как в бессывороточной среде инсулин вызывает гибель клеток и одним из главных механизмов гибели клеток является апоптоз. Установлено, что бортезомиб способствует формированию перекрестной устойчивости к другим протеасомным ингибиторам, тогда как карфилзомиб этим свойством не обладает, по крайней мере, на ранних этапах формирования устойчивости; в клетках, устойчивых к карфилзомибу, возрастает экспрессия Р-гликопротеина как на уровне мРНК, так и на уровне белка, а бортезомиб же чаще всего приводит к подавлению экспрессии Р-гликопротеина.

Получен ряд первичных культур глиобластом, четыре из которых охарактеризованы по клеточным маркерам. Сравнение первичных культур глиобластом с клеточной линией глиобластомы показало, что культуры более гетерогенны по экспрессии изучаемых маркеров по сравнению с клетками U251. Первичные культуры оказались более устойчивыми к действию противоопухолевых препаратов, чем клетки линии U251; установлено, что соединение ЛХС1269 оказывает токсическое действие на клетки MCF-7, HCT-116 и A549, вызывая в них апоптоз. При этом повышается экспрессия про-апоптотического белка BAX и снижена экспрессия анти-апоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL; получены наноконъюгаты DOX-BNNPs и DOX-FA-BNNPs, исследована их способность накапливаться в клетках ряда опухолевых линий человека, а также их цитотоксический эффект на линии опухолевых клеток. Показано, что α -цепь центрического TCR 1d1 не проявляет специфической цитотоксической активности при ретровирусной трансдукции в активированные Т-лимфоциты человека. Появление цитотоксической активности и поверхностной экспрессии мышинового TCR в клетках человека становятся возможными лишь при одновременной трансдукции α - и β -цепей мышинового TCR. Полученные результаты указывают на запрет межвидового взаимодействия α - и β -цепей TCR мыши и человека.

Разработана и апробирована собственная методика получения экзосом (ЭС) из секретомов линии клеток U251 мультиформной глиобластомы (МГБ) человека,

культивируемых в условиях гипоксии и нормоксии. Методика включала дифференциальное центрифугирование, ультрафильтрацию и эксклюзионную хроматографию. Проведено типирование ЭС методом иммуноферментного анализа по маркерам CD63 и CD81 и определено количество полученных везикул. Панорамный нано-ВЭЖХ-МС/МС анализ протеома ЭСГК и ЭСНК идентифицировал, в целом, 157 белков, 100 - имели статистически значимые изменения экспрессии ($p < 0,05$) в ЭСГК по сравнению с ЭСНК, из них 55 протеинов были дифференциально экспрессированными. Биоинформатический анализ полученных результатов показал, что проанализированные протеомы ЭС обогащены везикулярными белками и белками внеклеточного пространства, являющимися наиболее характерными терминами клеточной локализации экзосом. Наиболее выраженными для белков ЭС являлись молекулярные функции связывания белков, рецепторов, липидов, макромолекулярных комплексов и ионов. Идентифицированы потенциальные прогностические маркеры гипоксического фенотипа клеток МГБ: HP, TMSB4X, TMSB10, ORM1. Присутствие этих протеинов в экзосомах открывает возможность использования метода жидкой биопсии для оценки эффективности терапии мультиформной глиобластомы.

Изучено пренатальное действие дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) на гормональный статус самок и самцов животных и на развитие гормонзависимых опухолей у потомства в течение полутора лет. Показано, что нитриты стимулируют образование свободнорадикальных соединений. В тест-системе гемоглобин-люминол-пероксид водорода-нитрит натрия и на модели колоректального канцерогенеза продемонстрирована антирадикальная активность природного соединения – галловой кислоты. Впервые обнаружена способность ГК не только тормозить опухолевый рост, но и выражено снижать метастазирование у мышей с перевиваемой карциномой Льюиса.

В результате поиска опухоль-специфических маркеров метилирования с использованием открытых данных идентифицировано aberrантное метилирование ранее неисследованного геномного локуса длинной некодирующей РНК DLX6-AS1 в опухолевой ткани образцов гепатоцеллюлярной карциномы, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и аденокарциномы яичников, которое было подтверждено при экспериментальной валидации на собственных выборках клинического материала методом бисульфитного пиросеквенирования. Также выявлена прогностическая значимость гиперметилирования DLX6-AS1 в тканях ПАКПЖ. Для анализа возможности использования этого маркера для неинвазивной диагностики и мониторинга течения онкологических заболеваний методом жидкостной биопсии разработан метод выявления гиперметилирования локуса DLX6-AS1 в препаратах бисульфитно конвертированной

ДНК с помощью технологии мультиплексной метил-специфической ПЦР в реальном времени с флуоресцентными TaqMan зондами. Валидация этого подхода на пилотной выборке клинических образцов плазмы крови или аспириатов от пациентов с опухолями исследуемых локализаций показала, что разработанная методика позволяет детектировать aberrантное метилирование маркерного опухоль-специфического участка DLX6-AS1 в общем пуле бисульфитно конвертированной ДНК из биологических жидкостей онкологических больных.

Разработан метод «обогащения» мутантных аллелей в ходе асимметричной ПЦР зондами TaqMan в качестве (а) блокирующих агентов на этапе амплификации и (б) гибридизационных олигонуклеотидов в пост-амплификационном плавлении ДНК. Впервые применена процедура компьютерной обработки пиков плавления ДНК посредством нелинейной итеративной аппроксимации сигнала, позволившая количественно и с более высокой, чем у стандартного метода, чувствительностью оценить содержание мутантных аллелей в исследуемом образце ДНК. Метод апробирован на образцах ДНК, полученных из опухолевой ткани и плазмы крови больных раком толстой кишки. Мутантный KRAS выявлен в ДНК 17 образцов опухоли и 7 образцов плазмы. Присутствие мутаций подтверждено секвенированием по Сэнгеру. Предлагаемый простой, количественный и эффективный метод сканирования мутаций, осуществляемый в «закрытом формате», может быть применен для генетического анализа клинически значимых генов.

Предложен оригинальный метод оценки aberrантного метилирования генов посредством количественного анализа плавления ДНК (quantitative DNA Melting Analysis, qDMA), использованного нами ранее для сканирования генных мутаций. Метод испытан на гене SEPT9 в применении к жидкостной биопсии колоректального рака; с использованием образцов плазмы крови от больных ВЭБ-ассоциированной формой рака носоглотки (РНГ) проведена оптимизация методических подходов для идентификации фрагментов вирусной ДНК в плазме крови, которые позволяют с максимальной чувствительностью обнаруживать фрагменты генома ВЭБ и получать данные о вирусной нагрузке, а также диагностировать ВЭБ-позитивные случаи злокачественных патологий. Проанализирована значимость серологических (титров IgG/IgA-антител к капсидному антигену ВЭБ) и генетических (концентрация ДНК ВЭБ в плазме крови больных) показателей в качестве диагностических и мониторинговых маркеров РНГ в эндемичном регионе России.

Установлено, что инактивация гена IQGAP3 в клетках дифференцированной гепатомы (методом геномного редактирования с использованием системы CRISPR-Cas9)

вызывает снижение злокачественного потенциала клеток. Полученные результаты указывают на то, что гиперэкспрессия IQGAP3 при гепатоцеллюлярной карциноме является функционально значимой детерминантой опухолевого роста. Методом направленного секвенирования гена S16 проведен анализ таксономического состава микробиома светлоклеточного рака почки. Показано, что количество выявляемых типов и родов бактерий значительно отличаются между группами нормальной и опухолевой ткани. Выявлены доминирующие и редкие виды микроорганизмов, которые требуют детального изучения. Дальнейшее исследование позволит оценить взаимодействие микробиологического и клеточного компонентов опухолевой стромы рака почки и их вклад в опухолевую прогрессию, что позволит в перспективе дифференцировать терапию и повысить ее эффективность.

Показано, что опухолевая прогрессия гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) может приводить не только к возникновению резистентности к таргетным препаратам, но и изменять спектр чувствительности, что показано на примере спонтанно выщепившегося Gist-T1 IMR BGJ398-чувствительного клона. Несмотря на приобретение индивидуальной чувствительности к действию ингибитора FGFR, инфигратиниба (BGJ398), не требующей сочетанного применения иматиниба для подавления пролиферации и индукции клеточной гибели, полученный клон по сравнению с исходными клетками обладал более злокачественным фенотипом. Выяснение молекулярных механизмов, приводящих к потере необходимости ингибирования иматиниб-зависимого сигналинга при подавлении опухолевого роста ГИСО клеток может послужить основой для поиска новых таргетных агентов и/или маркеров, влияющих на выбор схем лечения, и указывает на важность оценки клеточных сигнальных путей в неопластических ГИСО клетках при выборе таргетной терапии.

При исследовании механизма регуляции онкогенного потенциала вируса папилломы человека (ВПЧ) показано, что экспрессия клеточной микроРНК-135а значительно снижена в тканях рака шейки матки по сравнению с условно-нормальным прилежащим эпителием; подтверждена экспрессия вирусных микроРНК-N1 и N2, кодируемых геном вируса папилломы человека 16-го типа (ВПЧ16), на выборке клинических образцов рака шейки матки; установлено, что в случае эписомальной формы вирусного генома экспрессируются обе вирусные микроРНК, в то время как при интеграции ВПЧ16 в геном клетки нарушается экспрессия микроРНК-N1. Подавление экспрессии клеточной микроРНК-135а и вирусной микроРНК-N1 может быть связано как с делецией гена, кодирующего образование предшественника микроРНК, так и зависеть от уровня метилирования ДНК этого гена. Полученные данные способствуют пониманию

механизмов взаимодействия ВПЧ высокого риска с клетками и системой противовирусной защиты. Результаты исследования могут быть использованы для разработки новых подходов к противовирусной терапии и предотвращения возникновения вирус-индуцируемых опухолей.

Обнаружено, что на территории России, в неэндемичном регионе для ВЭБ (вирус Эпштейна-Барр)-ассоциированных форм рака носоглотки и рака желудка, достоверно чаще выявляется прототипный штамм ВЭБ - В95.8, имеющий в своем составе низкодивергентные варианты основных вирусных онкогенов. Анализ здоровых лиц не показал статистически достоверного доминирования конкретного штамма изучаемого убиквитарного онкогенного вируса. Однако был описан новый вариант вирусного онкогена LMP1, обозначенный, как LMP1-TatK, который характеризовался присутствием определенных наборов мутаций, не характерных для прототипного варианта LMP1-В95.8 и высоко трансформирующего варианта LMP1-Сао. Дальнейшее изучение выявленных особенностей штаммов ВЭБ, персистирующих у больных и здоровых лиц, поможет в изучении механизмов развития вирусного канцерогенеза в неэндемичных регионах планеты.