

40-ЛЕТИЕ ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И РАДИОБИОЛОГИИ им. Р.Е. КАВЕЦКОГО НАН УКРАИНЫ

Научная общественность Украины отмечает юбилей одного из крупнейших исследовательских центров, занимающегося разработкой фундаментальных проблем экспериментальной и клинической онкологии. Созданный в 1960 г. по инициативе академика Р.Е. Кавецкого Украинский научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической онкологии МЗ УССР в 1971 г. был реорганизован в Институт проблем онкологии и вошел в состав Академии наук УССР, а с 1991 г. называется Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого Национальной Академии наук Украины.

Первые лаборатории, которые возглавили ученики Р.Е. Кавецкого (Г.Ф. Дядюша, Н.М. Туркевич, Б.С. Ручковский, К.П. Балицкий, Ю.А. Уманский), размещались во временном помещении по ул. Ленина, 37, где ранее находилась кафедра патологической физиологии Киевского медицинского института им. акад. А.А. Богомольца. Позднее было начато и окончено в 1966 г. строительство основных корпусов института по ул. Васильковской, 45.

За прошедшие годы под руководством академика Р.Е. Кавецкого сформировалась украинская школа онкологов-экспериментаторов, многие из предшественников которой были удостоены звания лауреатов Государственных премий и возглавили важнейшие научные направления — цитологии опухолевого роста (акад. НАНУ В.Г. Пинчук), молекулярных механизмов канцеро- и лейкогенеза (акад. НАНУ З.А. Бутенко), биофизики канцерогенеза (проф. Е.П. Сидорик), гормонального канцерогенеза (проф. Е.М. Самунджан), моделирования опухолевого процесса и биологии опухолевой клетки (проф. А.И. Быкорез), предопухолевых заболеваний внутренних органов (проф. И.В. Касьяненко), физико-химических механизмов сорбционной детоксикации (проф. В.Г. Николаев), биологического действия лазеров (проф. Н.Ф. Гамалея), структурных изменений при канцерогенезе (проф. А.В. Мельниченко), цитогенетики опухолей (проф. К.П. Ганина), вирусного канцерогенеза (проф. В.И. Струк), экспериментальной терапии опухолей (проф. З.П. Булкина), радиобиологии (проф. Е.Е. Чеботарев).

За 40-летний период деятельности коллективу института удалось добиться успехов в изучении физико-химических основ канцерогенеза, механизмов взаимодействия опухоли и организма, факторов антиканцерогенеза. Создана клонально-селекционная концепция возникновения опухоли. Проведен большой цикл исследований по проблеме реактивности организма при злокачественном росте (нарушениях нейроэндокринной регуляции, иммунологическим аспектам, роли защитных реакций соединительной ткани). На этой основе разрабатывались методы ранней диагностики различных форм злокачественных опухолей и метастазов, способов воздействия на злокачественно измененные клетки, что способствовало созданию высокоэффективных средств профилактики и лечения.

Труды сотрудников института, опубликованные в монографиях, многочисленных сборниках научных работ, в основанном Р.Е. Кавецким и издающемся с 1979 г. в международном научно-теоретическом журнале «Экспериментальная онкология», заслужили широкое признание.

Институт активно сотрудничает с Международным агентством по изучению рака, является региональным центром Международного института экологии и рака, проводит совместные научные исследования с учеными США, Японии, Франции и Германии.

В трудный перестроечный период Институт сохранил кадровый потенциал и продолжает деятельность по основным направлениям. В настоящее время в институте работают 109 научных сотрудников, в том числе 1 академик НАНУ и 1 член-корреспондент НАНУ, 28 докторов и 73 кандидата наук, а также 14 аспирантов. В институте имеются 14 научных отделов, 3 неструктурные лаборатории, библиотека, виварий.

Сотрудники института в соответствии с рядом национальных и международных программ проводят исследования по госзаказу Кабинета Министров Украины, выполняют 15 тем по заданиям Президиума НАНУ, 7 — Министерства просвещения и науки Украины, 1 — Министерства по чрезвычайным ситуациям Украины, 3 — по грантам INTAS, 3 — CRDF, 1 — Howard Hughes Medical Institute.

В последние годы сотрудниками института получены приоритетные результаты по ряду перспек-

тивных направлений экспериментальной и клинической онкологии.

Проводимые сотрудниками отдела механизмов лейкогенеза (зав. — академик НАНУ З.А. Бутенко) исследования направлены на изучение клеточных и молекулярных основ развития лейкозов и злокачественных лимфом, определение роли нарушений в геноме стволовых кроветворных клеток в процессе злокачественной трансформации. Для исследования ДНК и РНК лейкозных клеток используются новейшие молекулярно-генетические методы, метод гибридизации *in situ*, а также рекомбинантные технологии. Получены данные о структурных перестройках генов при экспериментальных лейкозах и активации гена *X-mia* при вирусном лейкогенезе, генов *bcr/abl*, *c-sis*, *myc* и *ras* и генов рибосомальной РНК в лейкозно трансформированных клетках человека. Удалось охарактеризовать лейкозоассоциированные структурные перестройки ряда онкогенов при вирусном и радиационном лейкогенезе. Подобные нарушения и изменения ультраструктуры клеток крови у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) в отдаленные сроки после облучения могут быть использованы в качестве молекулярно-генетических маркеров для раннего распознавания клонов злокачественно трансформированных клеток.

В отделе биологии опухолевой клетки (зав. — проф. А.И. Быкорез, канд. биол. наук П.В. Погребной) ведутся фундаментальные исследования роли полипептидных факторов роста в передаче митогенного сигнала и формировании опухолевого фенотипа клеток. С помощью генно-инженерных методов получена линия клеток плоскоклеточного рака человека с гиперэкспрессией трансформирующего фактора роста α (ТФР- α), вырабатывающая низкомолекулярный пептид со свойствами ингибитора киназ. Установлена характерная для ряда опухолей человека коэкспрессия рецепторов эпидермального фактора роста (ЭФР) и трансферрина. Выявлены новые закономерности в развитии апоптоза опухолевых клеток, индуцированного фактором некроза опухолей (ФНО), и показано, что α -интерферон может усиливать этот процесс.

Сотрудниками отдела биофизики канцерогенеза (зав. — проф. Е.П. Сидорик) прослежены изменения молекулярных переносчиков электронов детоксицирующей и энергетической систем клеток при развитии опухолей, индуцированных химическими канцерогенами, ионизирующей радиацией, возникающих при нарушениях гормонального баланса. С использованием метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) в режиме низкотемпературной стабилизации при канцерогенезе выявлены функционально-структурные изменения в мембранах митохондрий и эндоплазматическом ретикулуме. Изучено влияние на эти процессы антиканцерогенных факторов (ретиноидов, витамина С, флавонов,

меланинов, координационных соединений, содержащих гуанин и его производные). Зарегистрирована кинетика трансформации спектров ЭПР при развитии опухолей, индуцированных различными канцерогенными факторами, в ткани образовавшихся опухолей выявлены нитрозильные комплексы негемовых железосернистых белков и гемопротеинов. На различных моделях канцерогенеза показана связь изменений характера биохемилюминесценции с функционированием электронно-транспортных цепей мембран эндоплазматического ретикулума, активностью ферментных антиоксидантных систем, составом фосфолипидов и жирных кислот. Разработана система профилактики радиационных повреждений и минимизации последствий аварии на ЧАЭС с использованием естественных регуляторов, в частности улавливателей супероксидных радикалов-анионов и гидроксильных радикалов, взаимодействующих с ДНК, а также биоантиоксидантов.

В отделе биохимии опухолей (зав. — проф. Н.К. Бердинских) получены важные данные об особенностях обмена полиаминов при гепатоканцерогенезе, индуцированном N-нитрозодиэтиламином, и при опухолях кишечника, обусловленных введением 1,2-диметилгидразина. Во фракциях ядер плазматических мембран и цитозоле клеток органов-мишеней повышение содержания полиаминов сопровождалось резким повышением активности орнитиндекарбоксилазы. Выявлено, что роль модуляторов процесса биосинтеза полиаминов играют адениловые нуклеотиды. Тем самым установлена тесная связь между синтезом полиаминов и клеточной энергетикой — процессами, определяющими пролиферативную активность клеток. Проведена широкая клиническая апробация полиаминных тестов (содержание отдельных полиаминов в крови и экскреция их с мочой) у больных с опухолями различной локализации и гистоструктуры, а также с гемобластомами. Установлена возможность использования полиаминов как онкомаркеров в целях диагностики, прогнозирования дальнейшего течения процесса и оценки эффективности терапии при онкологических заболеваниях. Успешно применяется в клинике созданный сотрудниками отдела препарат церулоплазмин, обладающий иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами.

Фундаментальные исследования сотрудников отдела иммуномодуляции (зав. — д-р мед. наук З.Д. Савцова) направлены на изучение иммунологически опосредованных механизмов канцерогенного и коканцерогенного действия биологических (вирусы), химических, физических (ионизирующая радиация) факторов окружающей среды. Установлено, что механизмами коканцерогенного действия вируса гриппа являются: изменение метаболизма химических канцерогенов вследствие влияния на детоксицирующую систему клеток; снижение противоопухолевой резистентности организма как за счет прямых иммуносупрессивных эффектов, так и

вследствие нарушения нейроэндокринной регуляции функций системы иммунитета; изменение экспрессии клеточных генов, в частности, последовательностей эндогенных ретровирусов. Доказана необходимость формирования хронической инфекции для проявления коканцерогенной активности вируса гриппа. В экспериментах на животных, находящихся в зоне отчуждения ЧАЭС, получены новые, имеющие важное практическое значение, данные о противоопухолевой резистентности в условиях длительного действия малых доз ионизирующего излучения низкой интенсивности. Разработан метод иммунодетекции опухолей, созданы и испытаны новые лекарственные препараты с иммуномодулирующими и радиопротекторными свойствами.

При изучении иммунореактивности в лаборатории иммунологии (зав. — проф. Н.М. Бережная) впервые установлено, что при росте новообразования формируется специфическая опухлеассоциированная супрессия, основу которой составляют макрофаг-лимфоцитарные агрегаты. Способность интерлейкина-2 (ИЛ-2) стимулировать или угнетать рост опухолевых клеток обусловлена наличием на последних рецепторов к ИЛ-2, уровень экспрессии которых коррелирует со степенью злокачественности новообразований. Сформулировано важное для клинической онкологии положение о том, что при исследовании взаимодействия лимфоцит — опухолевая клетка необходимо учитывать не только функциональную активность лимфоцитов, но и биологические особенности злокачественно измененных клеток.

На основе результатов исследований, проводимых в отделе механизмов противоопухолевой резистентности (зав. — проф. В.Б. Винницкий), выдвинута концепция нейрогормонально-обусловленной иммуносупрессии. Разработаны новые принципы повышения резистентности организма с помощью коррекции нейрогормонального статуса в комплексном лечении пациентов с онкологическими болезнями. На основании общности ряда фенотипических признаков злокачественно измененных и эмбриональных клеток (способность к образованию многоклеточных сферических структур, к имплантации, инвазии и рециркуляции) разрабатываются подходы к изучению морфогенеза новообразований. Отмечена важная роль в этом процессе углеводных компонентов поверхностных мембран клеток и эндогенных лектинов.

Отделу цитогенетики опухолей (впоследствии лаборатории генетики, зав. — д-р мед. наук Л.З. Полищук) принадлежит приоритет в создании и в дальнейшем развитии в Украине под руководством заслуженного деятеля науки проф. К.П. Ганиной нового направления в онкологии — онкогенетики. Доказана первоочередность возникновения нарушений генетических структур при малигнизации клеток по сравнению с изменениями, которые выявляют при морфологических и гистохимических исследованиях. В 70-е годы установлены закономерности изменения генома соматических немалигни-

зированных клеток при наличии опухоли в организме и высказано предположение о существовании цитологической реактивности в организме — носителе опухоли, что было подтверждено результатами дальнейших цитогенетических исследований. В 90-е годы исследования были посвящены изучению роли наследственных факторов в формировании предрасположенности и возникновении злокачественных образований. Выявлена нестабильность генома соматических клеток, характеризующаяся рядом цитогенетических показателей. На основании клинико-генеалогических, цитогенетических и цитоморфологических исследований создана новая технология ранней диагностики и профилактики злокачественных образований с учетом наследственного компонента.

В отделе иммуноцитохимии (зав. — проф. Д.Ф. Глузман) накоплен большой опыт проведения цитохимических исследований и иммунофенотипирования злокачественно измененных клеток крови и костного мозга при лимфоидных и миелоидных формах острых лейкозов, хронических миело- и лимфолифферативных заболеваниях, неходжкинских злокачественных лимфомах и лимфогранулематозе. Разработаны и внедрены в клиническую практику методы иммуноцитохимической диагностики микрометастазов рака в лимфатических узлах, костный мозг и серозные полости с использованием моноклональных антител к онкофетальным, ткане- и органоспецифическим антигенам, белкам цитоскелета. На базе отдела успешно работает Центр диагностики онкогематологических заболеваний, оказывающий практическую помощь врачам-гематологам и онкологам 8 клиник г. Киева и Киевской области, в соответствии с международными стандартами проводится уточненная диагностика лейкозов и злокачественных лимфом у детей из 18 областей Украины. Осуществляется сотрудничество с гематологами Японии по иммуноцитохимической и молекулярно-генетической диагностике гемобластозов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Исследования сотрудников отдела радиобиологии (зав. — проф. Я.И. Серкиз) направлены на изучение механизмов ранних и отдаленных биологических эффектов при действии радиации разного качества в широком диапазоне доз и интенсивности излучения. После аварии на ЧАЭС в 1986 г. в г. Чернобыле была создана научная экспериментальная база, где на протяжении многих лет осуществлялись исследования по влиянию радиации на животных, которые в течение жизни постоянно подвергались действию контролируемых дозовых нагрузок, формирующихся совокупностью радионуклидов, выпавших вследствие аварии. Установлены радиогенные изменения структурно-функциональных свойств мембран клеток с различной степенью радиочувствительности, изменения вторичной структуры ДНК, хромосомные aberrации. Выявлены нарушения перекисного окисления ли-

пидов, а также костномозгового кроветворения, иммунного гомеостаза, репродуктивной функции и постнатального развития облученных животных.

Одним из основных направлений деятельности института является разработка теоретических основ и оптимизация методов химиотерапии опухолей.

В отделе механизмов противоопухолевой терапии (зав. — чл.-кор. НАНУ В.Ф.Чехун) при проведении исследований, направленных на повышение эффективности использования противоопухолевых препаратов, уточнены некоторые механизмы их терапевтического и токсического действия. Изучены факторы развития лекарственной резистентности к действию цитостатических препаратов. Разработаны и внедрены в клиническую практику методы определения чувствительности опухолей к различным цитостатикам с использованием в качестве тест-объекта сыворотки крови больных. Удалось достичь повышения избирательности действия противоопухолевых препаратов путем изменения их фармакокинетики с помощью индукторов ферментов микросомального окисления, влияющих на их биотрансформацию, и высокоспецифических серо-содержащих энтеросорбентов.

Впервые в практике отечественной онкологии в эксперименте и клинике проведены исследования совместного терапевтического действия химиопрепаратов и моноклональных антител (МКАТ) к CD95/Fas-антигену, связывание которого индуцирует гибель клеток путем апоптоза. Это стало возможным благодаря тому, что в институте создан банк гибридом — продуцентов МКАТ, насчитывающий более 90 клонов. Полученные МКАТ, многие из которых кластерированы на Международных Рабочих совещаниях по дифференцировочным антигенам лейкоцитов, широко используют в иммунодиагностике лейкозов и лимфом, оценке иммунологического статуса пациентов с онкологическими заболеваниями.

Фундаментальные исследования, проведенные сотрудниками отдела энзимологии опухолей (зав. — проф. В.А. Шляховенко), направлены на изучение роли ферментов при опухолевом росте, анализе их молекулярной гетерогенности и возможности использования для лечения больных. Установлено, что важным средством воздействия на ферментные системы опухолевых клеток могут быть координационные соединения металлов. Сотрудниками отдела совместно с учеными Киевского национального университета им. Тараса Шевченко созданы координационные комплексы меди, цинка, железа и галлия, тормозящие рост опухолей и подавляющие развитие метастазов. Коллектив сотрудников отдела успешно занимается разработкой противоопухолевых вакцин, созданием и испытанием новых пробиотических иммуномодуляторов.

Задачей отдела модификаторов противоопухолевой терапии (зав. — проф. С.П. Осинский) является разработка методов повышения эффективности традиционных способов противоопухолевой терапии с

учетом особенностей морфофизиологии опухолевой ткани. Новые селективные методы модифицирующей терапии основываются на изучении особенностей микроокружения опухолевых клеток (кислотность, оксигенация, кровоток, энергообеспечение). Идет поиск веществ с противоопухолевой активностью на основе изучения взаимодействия металлоорганических соединений (источник свободнорадикальных частиц) с биологическими системами клеток. Сотрудниками отдела разработаны новые методы комбинированной терапии ряда форм опухолей, в том числе и модифицированная схема индуцированной гипергликемии, использующаяся в комплексе с химио- и лучевой терапией. С учетом антиметастатической и сенсibiliзирующей активности «неорганических» комплексов кобальта исследуется их роль в индукции апоптоза в опухолевых клетках.

В отделе клеточной фотобиологии и фотомодуляции роста опухолей (зав. — проф. Н.Ф. Гамалея) впервые были разработаны и внедрены в клиническую практику методы лазерной терапии опухолей и предопухолевых заболеваний кожи, молочной железы, шейки матки. На основе открытия фоточувствительности лимфоидных клеток для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями был применен оригинальный метод внутрисосудистого лазерного облучения крови. Проводится экспериментальная проверка гипотезы о существовании в организме человека особой фоторегуляторной системы, подобной фитохромной системе у растений, имеющей отношение к регуляции биоритмов. Проходят апробацию ритмоориентированные способы лазерной терапии при онкологических заболеваниях.

Сотрудники отдела физико-химических механизмов сорбционной детоксикации (зав. — проф. В.Г. Николаев) разрабатывают новые методы сорбционной терапии, в том числе сорбционного и комбинированного очищения крови и ее компонентов, энтеросорбции, аппликационной терапии ран и ожогов, осложнений лучевой терапии. Сотрудниками отдела сконструирован и внедрен в клиническую практику ряд приборов для экстракорпоральной детоксикации организма, предложен ряд оригинальных гемоиммуносорбентов, энтеросорбентов и аппликационных сорбентов. Многие из разработанных способов сорбционной терапии получили официальное разрешение МЗ Украины и широко применяются в клинической практике. Сотрудниками отдела впервые в мире выявлена высокая эффективность сорбционных методов лечения при лейкозах, острой лучевой болезни, заболеваниях аутоиммунного генеза, ожоговом токсикозе. В настоящее время интенсивно изучаются физико-химические механизмы сорбционного удаления токсичных веществ, тесно связанных с белками плазмы крови и поверхностными мембранами клеток крови, разрабатываются новые способы удаления ДНК-тропных компонентов плазмы крови, методы использования делигандизирующих сорбентов для удаления компонентов желчи, эф-

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

фективные иммуносорбционные системы для гемо- и плазмасорбции, которые могут найти применение и в онкологической клинике.

Исследования по проблемам экологической онкологии, эпидемиологии и профилактики опухолей осуществляются коллективом сотрудников лаборатории экологии (зав. — проф. Б.Л. Рубенчик, канд. биол. наук В.М. Михайленко). Изучаются факторы и молекулярные механизмы, обуславливающие канцерогенный эффект нитрозосоединений. Разработана система биомаркеров, позволяющих изучать эндогенный синтез N-нитрозаминов в организме, уточнена роль оксида азота, в наибольшей мере загрязняющего среду обитания, как предшественника образования канцерогенных нитрозосоединений, изучены пути образования канцерогенных соединений из нитритов и аминов в организме крупного рогатого скота. Проводятся молекулярно-эпидемиологические исследования, цель которых — установление связей между содержанием в окружающей среде канцерогенных веществ и модифицирующих факторов и ростом заболеваемости злокачественными опухолями и лейкозами.

В институте в банке клеточных линий хранятся сотни необходимых для экспериментов линий и клонов опухолей человека и животных. Работу банка обеспечивают сотрудники созданного в этом году отдела экспериментальных клеточных систем (и.о. зав. — д-р биол. наук. Ю.И. Кудрявец). В виварии содержится около 5 тыс. животных.

Фонд библиотеки института насчитывает свыше 20 тыс. наименований книг, журналов, авторефератов диссертаций и других изданий по онкологии и смежным наукам. Библиотека получает десятки отечественных и иностранных журналов. В ней имеется собрание общих и специальных энциклопедий, атласов и справочников.

Перечисленным не исчерпывается масштаб научных исследований по современному перспективному направлению онкологической науки. В значительной мере достижения сотрудников института отражены в монографиях, опубликованных в отечественной периодической печати и за рубежом, а также в материалах II съезда онкологов СНГ, состоявшегося в мае 2000 г. на базе института.