

ISSN 1609-1175

Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2010, № 2

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году
Выходит один раз в три месяца

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ



Издательство
МЕДИЦИНА ДВ

Главный редактор В.Б. Шуматов

Редакционная коллегия:

Н.Н. Беседнова, Б.И. Гельцер, А.И. Дубиков, Е.В. Елисеева Ю.В. Каминский, Е.В. Крукович, Ю.В. Кулаков, В.Н. Лучанинова, Е.В. Маркелова (отв. секретарь), В.И. Невожай, В.А. Невзорова (зам. главного редактора), В.А. Петров, В.Б. Туркутюков, Ю.С. Хотимченко, В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин, А.Д. Юцковский

Редакционный совет:

А.С. Белевский (Москва), А.Ф. Беляев, А.В. Гордеев, Ю.И. Гринштейн (Красноярск), С.Е. Гуляева, Н.А. Догадина, В.А. Иванис, Ю.И. Ишпахтин, В.П. Колосов (Благовещенск), Д.Б. Ларионова, В.Ю. Мареев (Москва), В.Я. Мельников, П.А. Мотавкин, А.Я. Осин, А.А. Полежаев, Б.Я. Рыжавский (Хабаровск), Л.М. Сомова, Г.И. Суханова, Н.Д. Татаркина, Л.Н. Трусова, Г.И. Цыпкина, Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Yamamoto Masaharu (Япония), Zhao Baochang (КНР)

Научный редактор О.Г. Полушин

Ответственный редактор номера Ю.С. Хотимченко

«Тихоокеанский медицинский журнал», 2010, № 2 (40)

<p>Тихоокеанский медицинский журнал Учредители: Владивостокский государственный медицинский университет, Департамент здравоохранения администрации Приморского края, НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Краевой клинический центр охраны материнства и детства Свидетельство о регистрации Министерства РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций ПИ № 77–13548 от 20.09.2002 г.</p>	<p>Адрес редакции: 690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4, Владивостокский государственный медицинский университет Тел./факс (4232) 45-77-80</p> <p>Редактор О.Н. Мишина</p> <p>Зав. редакцией Л.В. Бирилло Технический редактор А.В. Яунвалкс Тел. (4232) 45-56-49</p> <p>Корректор О.М. Тучина</p>	<p>Издательство «МЕДИЦИНА ДВ» 690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4; тел.: 8 (4232) 45-56-49</p> <p>Подписано в печать 00.00.2010 г. Печать офсетная. Формат 60×90/8 Усл. печ. л. 12,5. Заказ № 597. Тираж 1000 экз.</p> <p>Отпечатано ИД «Принт-Восток» в типографии № 1 г. Харбин (Китай)</p> <p>Цена свободная</p>
---	---	---

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://elibrary.ru> и <http://www.vgmu.ru>
Правила оформления статей и сведения об авторах публикаций находятся на сайте <http://www.vgmu.ru>

Передовые статьи

Биологически активные вещества из морских гидробионтов — источник новых фармацевтических субстанций и лекарств 5

Лекции

Дыгай А.М., Зуева Е.П., Разина Т.Г., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Лопатина К.А., Ефимова Л.А., Сафонова Е.А., Рыбалкина О.Ю.
Система отбора природных соединений для использования в онкологической практике.
Опыт работы института фармакологии СО РАМН 10

Обзоры

Васьковский В.Е., Горбач Т.А., Есипов А.В., Светашев В.И., Яцкова М.А.
Препараты омега-3 жирных кислот и их применение в медицине 15

Оригинальные исследования

Кумейко В.В., Анисимов А.П., Щеблыкина А.В., Астахова А.А., Зюмченко Н.Е., Токмакова Н.П., Кирсанова И.А., Анисимова А.А., Демиденко Е.В., Дюйзен И.В., Хотимченко Ю.С.
Ингибирование дифференцировки нейтральных стволовых клеток с помощью биополимерных матричных материалов 20

Кумейко В.В., Хотимченко Ю.С., Астахова А.А., Щеблыкина А.В., Зюмченко Н.Е., Токмакова Н.П., Анисимова А.А., Титов С.И., Демиденко Е.В., Борейко А.А., Дюйзен И.В., Кирсанова И.А., Анисимов А.П.
Управление ростом и дифференцировкой нейтральных стволовых клеток с помощью микроструктурированных наногетерогенных матричных материалов 26

Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Хотимченко М.Ю., Лопатина К.А., Ефимова Л.А., Сафонова Е.А., Рыбалкина О.Ю.
Влияние пектинов с различной молекулярной массой на развитие аденокарциномы Эрлиха и карциномы легких Льюиса и эффективность циклофосфана у мышей 32

Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Хотимченко М.Ю., Лопатина К.А., Ефимова Л.А., Сафонова Е.А., Рыбалкина О.Ю.
Влияние фукоидана из морской бурой водоросли *Laminaria japonica* на развитие аденокарциномы Эрлиха и карциномы легких Льюиса и эффективность циклофосфана у мышей 36

Касьянов С.П., Латышев Н.А., Светашев В.И., Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Виткина Т.И.
Фармакологические эффекты биологически активной добавки к пище на основе моноалкилглицеринов 39

Дюйзен И.В., Ламаш Н.Е., Денеж А.А., Фадеева А.С.
Изучение нитроксида модулирующего действия промедола при однократном применении для предоперационного обезболивания у онкологических больных 43

Сергеева Н.В., Богданович Р.Н., Шляхова А.В.
Влияние биологически активной добавки на основе альгината кальция на фагоцитарную активность нейтрофилов у пациентов с аллергическим дерматитом 45

Хожяенко Е.В.
Сравнительная активность альгината натрия и препаратов-энтеросорбентов по связыванию ионов стронция и иттрия *in vitro* 48

Зориков П.С., Бездетко Г.Н., Колдаев В.М.
Сравнительный анализ физико-химических свойств настоек и сухих экстрактов из растений 51

Колдаев В.М., Зориков П.С., Бездетко Г.Н.
Формализованное представление абсорбционных спектров извлечений из растений 53

Кушнерова Т.В., Кондратьева Е.В., Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е., Спрыгин В.Г., Лесникова Л.Н.
Коррекция физико-метаболических характеристик эритроцитов при гиперхолестеринемии рациона экстрактом из ламинарии японской 56

Хотимченко М.Ю., Шокур О.А., Ламаш Н.Е.
Оценка возможности применения каррагинана для адресной доставки противоопухолевых лекарственных средств 59

Ковалев В.В., Коленченко Е.А., Макарова К.Е.
Исследование кислотного гидролиза высокоэтерифицированного и низкоэтерифицированного пектинов 62

Маняхин А.Ю., Зорикова С.П., Зорикова О.Г.
Биологическая активность сухого экстракта шлемника байкальского 66

Зорикова С.П., Маняхин А.Ю., Зорикова О.Г.
Биологическая активность сухого экстракта горца сахалинского 69

Хасина Э.И., Фисенко В.М., Зориков П.С.
Влияние элеутерококка на физическую работоспособность в условиях острого и хронического действия шума 72

Хожяенко Е.В.
Церийсвязывающая активность энтеросорбентов 75

Кондратьева Е.В., Кондратьева Г.К.
Особенности анатомического строения листьев и цветков некоторых видов полыни 78

Зуева Е.П., Разина Т.Г., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Лопатина К.А., Ефимова Л.А., Сафонова Е.А., Рыбалкина О.Ю., Хотимченко Ю.С.
Влияние хитозанов с различной молекулярной массой на развитие аденокарциномы Эрлиха и эффективность циклофосфана у мышей 82

Управление и экономика фармации

Устинова Л.В., Логунова Л.Н.
Оценка инновационного потенциала аптечного предприятия 84

Раздорская И.М., Тимошенко Е.Ю., Кучерявенко Л.Н.
Разработка концепции формирования новых персонально-технологий в фармацевтических организациях 87

Устинова Л.В., Логунова Л.Н.
Исследование инновационной активности аптечного предприятия 91

Солодянкина Т.Н., Апанасевич В.И., Елисеева Е.В., Колдаев В.М., Шаназаров Н.А.
Инфляционный анализ экономической эффективности лечения онкологических заболеваний 94

Некрасова Е.В., Битерякова А.М.
Изучение мнений фармацевтических работников в целях повышения рациональности использования иммуномодулирующих лекарственных средств 97

Раздорская И.М., Тимошенко Е.Ю., Кучерявенко Л.Н.
Анализ профессиональных проблем провизоров и фармацевтов, обслуживающих покупателей 100

Методика

Степанов С.В., Саввина А.Л.
Получение и стандартизация сиропа плодов калины Саржента 102

Краткие сообщения

Пятчина О.В., Савченко С.В., Кисенкова Ж.А.
Фармакоэкономическое обоснование выбора шовного материала в урологическом стационаре 104

Сидоренко М.М., Ишпахтин Ю.И.
Нелекарственная терапия артериальной гипотонии у беременных женщин 106

Юбилей

Кира Александровна Мешерская 108

Editorials

- Marine hidrobiont-derived biologically active substances
as a source of new pharmaceutical ingredients and drugs 5

Lectures

- Dyigay A.M., Zueva E.P., Razina T.G., Amosova E.N., Kryilova S.G.,
Lopatina K.A., Efimova L.A., Safonova E.A., Ryibalkina O.Yu.*
Nature-occurring compound collection system in oncological
practice. Scientific achievements of Institute of Pharmacology,
Siberian Branch of RAMS 10

Reviews

- Vaskovsky V.E., Gorbach T.A., Esipov A.V.,
Svetashev V.I., Yatskova M.A.*
Preparations of Omega-3 fatty acids
and their medical application 15

Original researches

- Kumeiko V.V., Anisimov A.P., Scheblyikina A.V.,
Astakhova A.A., Zyumchenko N.E., Tokmakova N.P.,
Kirsanova I.A., Anisimova A.A., Demidenko E.V.,
Dyuizen I.V., Khotimchenko Yu.S.*
Differentiation inhibition of neutral stem cells
via bio-polymer matrix materials 20

- Kumeiko V.V., Khotimchenko Yu.S., Astakhova A.A.,
Scheblyikina A.V., Zyumchenko N.E., Tokmakova N.P.,
Anisimova A.A., Titov S.I., Demidenko E.V., Boreiko A.A.,
Dyuizen I.V., Kirsanova I.A., Anisimov A.P.*
Regulation of neutral stem cell growth and differentiation
using microstructured nano-heterogenous matrix materials 26

- Razina T.G., Zueva E.P., Amosova E.N.,
Kryilova S.G., Khotimchenko M.Yu.,
Lopatina K.A., Efimova L.A.,
Safonova E.A., Ryibalkina O.Yu.*
Effects of pectins of various molecular mass on growth
of Ehrlich adenocarcinoma and Lewis lung carcinoma,
cyclophosphane efficiency in mice 32

- Razina T.G., Zueva E.P., Amosova E.N., Kryilova S.G.,
Khotimchenko M.Yu., Lopatina K.A., Efimova L.A.,
Safonova E.A., Ryibalkina O.Yu.*
Effect of *Laminaria japonica*-derived fucoidan on Ehrlich
adenocarcinoma and Lewis lung carcinoma, and efficiency
of cyclophosphane in mice 36

- Kasianov S.P., Latyishev N.A., Svetashev V.I.,
Novgorodtseva T.P., Karaman Yu.K., Vitkina T.I.*
Pharmacological effects of monoalkylglycerol-based
dietary supplement 39

- Dyuizen I.V., Lamash N.E., Denezh A.A., Fadeeva A.S.*
Studying nitric oxide-modulating effect of promedol
during single application for pre-operative anesthesia
of oncological patients 43

- Sergeeva N.V., Bogdanovich R.N., Shlyakhova A.V.*
Effect of calcium alginate-based dietary supplement
on phagocytic activity of neutrophils in patients
with allergic dermatitis 45

- Khozhaenko E.V.*
Comparative activity of sodium alginate and enterosorbents
for binding of strontium and yttrium ions *in vitro* 48

- Zorikov P.S., Bezdetko G.N., Koldaev V.M.*
Comparative analysis of physico-chemical properties
of plant-derived tinctures and dry extracts 51

- Koldaev V.M., Zorikov P.S., Bezdetko G.N.*
Formal representation of absorption spectrum
of plant extracts 53

- Kushnerova T.V., Kondratieva E.V., Kushnerova N.F.,
Fomenko S.E., Spryigin V.G., Lesnikova L.N.*
Treatment of physical and metabolical characteristics
of red blood cells during hypercholesterol diet
with *Laminaria japonica* extract 56

- Khotimchenko M.Yu., Shokur O.A., Lamash N.E.*
Estimating probable application of carrageenans
for recipient-oriented delivery of anti-cancer drugs 59

- Kovalev V.V., Kolenchenko E.A., Makarova K.E.*
Studying acid hydrolysis of high-etherified
and low-etherified pectins 62

- Manyakhin A.Yu., Zorikova S.P., Zorikova O.G.*
Biological activity of *Baical skullcap*-derived dry extract 66

- Zorikova S.P., Manyakhin A.Yu., Zorikova O.G.*
Biological activity of *Polygonum sachalinense* dry extract 69

- Khasina E.I., Fisenko V.M., Zorikov P.S.*
Effect of eleuterococcus on physical capability
under acute and chronic noise effects 72

- E.V. Khozhaenko*
Ceriumbinding activity of enterosorbents 75

- Kondratieva E.V., Kondratieva G.K.*
Features of anatomical organization of leaves
and flowers of some wormwood species 78

- Zueva E.P., Razina T.G., Amosova E.N., Kryilova S.G.,
Lopatina K.A., Efimova L.A., Safonova E.A., Ryibalkina O.Yu.,
Khotimchenko Yu.S.*
Effect of chitosans of different molecular mass
on Ehrlich adenocarcinoma growth and efficiency
of cyclophosphane in mice 82

Pharmacy Management and Economics

- Ustinova L.V., Logunova L.N.*
Innovative potential assessment of a pharmacy 84

- Razdorskaya I.M., Timoshenko E.Yu., Kucheryavenko L.N.*
Development of new personnel-technology concept
in pharmaceutical organizations 87

- Ustinova L.V., Logunova L.N.*
Studying innovation activity of a pharmacy 91

- Solodyankina T.N., Apanasevich V.I., Eliseeva E.V.,
Koldaev V.M., Shanazarov N.A.*
Inflation analysis of economic efficiency in case
of oncological disease treatment 94

- Nekrasova E.V., Biteryakova A.M.*
Pharmaceutical personnel opinion research for enhancement
of expedience in using immune-modulating drugs 97

- Razdorskaya I.M., Timoshenko E.Yu., Kucheryavenko L.N.*
Analyzing professional problems of pharmaceutical
personnel attending to customers 100

Methods

- Stepanov S.V., Savvina A.L.*
Derivation and standardization of *Sargenta arrow-wood* fruit syrup 102

Short Abstracts

- Pyatchina O.V., Savchenko S.V., Kisenkova Zh.A.*
Pharma-economic substantiation of choosing suture
material in in-patient urologic hospital 104

- Sidorenko M.M., Ishpakhtin Yu.I.*
Non-drug treatment for arterial hypotonia in pregnant women 106

Jubilees

- Kira Mescherskaya 108

УДК 615.32

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ИЗ МОРСКИХ ГИДРОБИОНТОВ – ИСТОЧНИК НОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВ

Современный фармацевтический рынок России оценивается в 12–15 млрд долларов в год, что составляет 1,7–2,1% объема мирового фармрынка. Благодаря реализации федеральной программы дополнительного лекарственного обеспечения ежегодный рост российского рынка начал измеряться десятками процентов и в 2005 г. составил 37%, что стало самым высоким показателем прироста в мире [3]. Ожидается, что к 2012 г. объем продаж здесь достигнет 20 млрд долларов. Однако на фоне этих позитивных перемен остро встала проблема зависимости отечественного здравоохранения от импорта лекарственных средств. Считается, что для обеспечения национальной безопасности государства доля собственных препаратов должна составлять не менее 70%. По оценкам экспертов, отечественные производители занимают в структуре фармрынка России менее 25%. В ассортименте препаратов, производимых в нашей стране, крайне низка доля современных высокоэффективных лекарственных средств. И если в последние годы ситуация с готовыми лекарственными формами здесь по крайней мере стабилизировалась и даже имеет тенденцию к улучшению, то состояние производства фармацевтических субстанций выглядит катастрофическим.

Неэффективная государственная политика в области медицины и фармации привела к тому, что основа фармацевтической промышленности – производство фармацевтических субстанций лекарственных средств – в России практически перестала существовать. Так, в 1992 г. в стране производилось 272 вида фармацевтических субстанций объемом 17,5 тыс. усл. тонн, и это обеспечивало потребности для выпуска готовых синтетических лекарственных средств на 70%, антибиотиков – на 85%, витаминов – на 90% и иммунобиологических препаратов – на 100%. Большинство отечественных субстанций служили и предметом экспорта. За 15 лет общее их производство по номенклатуре сократилось в 3 раза, а в натуральном выражении – в 18 раз, в том числе: субстанций для синтетических лекарственных средств – в 12 раз, для антибиотиков – в 100 раз и для витаминов – в 500 раз. Из года в год в этой области промышленности наблюдалось сокращение мощностей: среднегодовая производственная мощность по выпуску фармацевтических субстанций в итоге уменьшилась почти в 6 раз. При этом средний уровень использования имеющихся мощностей здесь составляет примерно 17,5%, в том числе для синтетических лекарственных средств – 18,3%, для антибиотиков – 9,6% и для витаминов – 4,6% [4].

В настоящее время фармацевтическая промышленность страны выпускает около 3000 наименований лекарств, большинство из которых представляют собой морально устаревшие дженерики. За последние несколько лет ведущие фармацевтические компа-

нии страны вывели на отечественный рынок только 9 препаратов, которые с определенными оговорками можно отнести к оригинальным: фенотропил, зорекс, афобазол, арбидол, амиксин, циклоферон, реамберин, ацизол, мексидол.

В связи с этим стратегия государства в области здравоохранения должна быть направлена на создание высокотехнологического фармацевтического промышленного комплекса, соответствующего мировому уровню. Необходимо сконцентрировать усилия на восстановлении производства фармацевтических субстанций, развитии новых технологий, обеспечивающих выпуск конкурентоспособных лекарственных средств, соответствующих международным стандартам и способных заменить импортную продукцию. Указанные проблемы ставят перед медицинской и биологической наукой задачи по разработке новых медицинских технологий, фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Отечественные доступные по цене лекарственные препараты необходимы для лечения в первую очередь социально-значимых заболеваний – сердечно-сосудистых, легочных, онкологических, эндокринных, аллергических, психоневрологических и вирусных. На эти направления, прежде всего, и нужно ориентироваться разработчикам новых фармацевтических субстанций и производителям лекарственных средств.

Мировой и в какой-то мере отечественный опыт морской фармации свидетельствует об огромном потенциале морских гидробионтов как сырьевых источников для создания оригинальных фармацевтических субстанций и лекарственных средств [2]. В отличие от показателей видового обилия, филогенетическое (макротаксономическое) разнообразие в море гораздо выше: из 33 типов многоклеточных животных 31 тип встречается в морских водах, 17 типов – в пресных водах и только 11 типов – на суше [1]. По-видимому, благодаря адаптации к разнообразным факторам окружающей среды ряд морских животных и растений выработал способность к продукции уникальных вторичных метаболитов, многие из которых обладают экстремально высокой фармакологической активностью [5, 19, 20]. Источниками новых фармакологических соединений морского происхождения могут быть представители царства бактерий (Eubacteria), цианобактерий (Cyanobacteria) и протистов (Protista), а также нескольких типов беспозвоночных: губки (Porifera), мшанки (Bryozoa), моллюски (Mollusca), иглокожие (Echinodermata) и подтипа оболочники (Tunicata). По мнению ряда исследователей, морские беспозвоночные (например, губки) являются более плодородными источниками новых противоопухолевых, противовирусных и противовоспалительных средств, чем любая группа наземных организмов [17].

По разным оценкам из морских гидробионтов выделено от 10 000 до 18 000 химических соединений, многие из которых обладают фармакологической активностью. Среди них встречаются как простые линейные пептиды, такие как доластатин, так и сложные макроциклические полиэферы, такие как галихондрин В [26]. Биологически активные вещества (БАВ) морского происхождения могут использоваться в качестве фармацевтических субстанций и служить исходными соединениями (синтонами) для получения лекарств с новыми или улучшенными фармакологическими характеристиками. Ниже приведен краткий перечень БАВ, выделенных из морских объектов, обладающих фармакологической активностью. Эти вещества являются вторичными метаболитами, то есть природными соединениями, не имеющими всеобщего распространения и присутствующими только у представителей отдельных таксонов или даже одного вида [5].

Бактерии. С момента открытия пенициллина в 1929 г. из микроорганизмов было выделено около 50 000 соединений, из которых более 10 000 – с биологической активностью и более 100 применяются в качестве антибиотиков, противоопухолевых средств и агрохимикатов. Морские представители царства бактерий на этом фоне выглядят значительно скромнее из-за трудностей культивирования. Вместе с тем они способны синтезировать необычные БАВ, не встречающиеся у наземных объектов. Это особенно характерно для глубоководных и гипертермофильных микроорганизмов. Показано, что грам-положительные бактерии из донных осадков продуцируют необычные макролактаны, ингибирующие пролиферацию клеток меланомы B16-F10 у грызунов, подавляющие репликацию вирусов простого герпеса млекопитающих и защищающие Т-лимфоциты от вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [11].

Актиномицеты – нитевидные грамположительные бактерии, принадлежащие к типу Actinobacteria, продуцируют огромное число БАВ. Противоопухолевое действие на различных клеточных линиях доказано более чем у 70 соединений, принадлежащих к различным структурным классам: поликетиды, индолокарбозолы, изопреноиды, макролиды, нерибосомальные белки и др. Основными их продуцентами являются представители таксонов *Streptomyces*, *Actinomycetes*, *Actinomadura*, *Actinobacterium*, *Salinispora*, *Micromonospora*, *Saccharopolyspora* и другие. В условиях *in vitro* практически все эти вещества были эффективны в микромолярных и наномолярных концентрациях. Данные соединения обладают противоопухолевой активностью за счет индукции апоптоза, обусловленного ингибированием топоизомеразы I или II и фрагментацией ДНК, а также нарушением проницаемости митохондриальных мембран [21]. Кроме этого, соединения, полученные из морских бактерий, обладают огромным потенциалом в лечении инфекционных болезней [30].

Цианобактерии и Протисты. Сине-зеленые водоросли (Cyanophyta) и динофлагелляты (Pyrophyta)

представляют интерес прежде всего как источники витаминов группы В и витамина Е, а также каротиноидов и фикобилипротеинов. Представители штаммов, принадлежащие к родам *Synechocystis* и *Synechococcus*, продуцируют соединения, пока не идентифицированной структуры, обладающие противогрибковой и антибактериальной активностью [14]. Вещества, экстрагируемые из *Lyngbya lagerhaimanii* и *Phormidium tenue*, проявляли анти-ВИЧ активность. Сцитонимин с противовоспалительными и антипролиферативными свойствами обнаружен у цианобактерий *Stigonema spp.* Гониодомин-А, полиэфирный макролид с противогрибковой активностью, выделен из динофлагелляты *Goniiodoma pseudogoniaulax*. Курацин-А, тиозолинсодержащее соединение, полученное из *Lyngbya majusculata*, оказывает мощное антипролиферативное действие, блокируя полимеризацию тубулина, и проявляет избирательность к раковым линиям клеток молочной железы, кишки и почек. Пептидные соединения, такие как вентурамид А из цианобактерии *Oscillatoria sp.*, драгомабин из *Lyngbya majuscula*, драгонамид В и галлинамид А из *Schizothrix*, обнаружили противомаларийную активность [9]. Экстракты морских диатомовых, принадлежащих к родам *Melosira*, *Amphora*, *Phaeodactylum* и *Nitzschia*, индуцировали апоптоз и некроз миелолейкозных клеток IPS-81 крыс, а некоторые оказывали антитромботический эффект [23].

Большое значение как источники БАВ имеют морские макроводоросли с их огромной биомассой. Полисахариды красных и бурых водорослей (каррагинаны, фукоиданы, альгинаты) и их производные обладают широкой фармакологической активностью и могут стать основой для новых лекарств с противоопухолевым, противовоспалительным, иммуностимулирующим и сорбционным действием [6]. Галогенированный монотерпен галомон, выделенный из зеленой водоросли *Portieria hornemannii*, был отобран для предклинических испытаний благодаря высокой токсичности в отношении опухолевых клеток мозга, кишечника и почек. Ряд стероидных соединений из зеленой водоросли *Codium iyengarii* проявил антибактериальную, а стеролы из бурых водорослей рода *Sargassum* – противогрибковую активность [11]. Традиционно морские водоросли рассматриваются как источники йода и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот [28].

Морские губки – самый богатый источник фармакологически активных соединений среди морских организмов. Более 5300 различных веществ выделено из самих губок или их ассоциатов с микроорганизмами, и ежегодно этот список пополняется более чем 200 наименованиями. 75% патентов, посвященных противоопухолевой активности природных соединений, – это патенты на соединения из губок. Этих животных еще называют «золотым прииском», имея в виду чрезвычайное разнообразие вторичных метаболитов, открытых у них за последние 50 лет. Губки образуют самостоятельный тип, принадлежащий надразделу Паразои (Parazoa) и состоящий из низкоорганизованных

многоклеточных с высокой дифференциацией клеток, имеющих тенденцию к образованию тканей, но без оформленных органов и дефинитивных тканей. Тип насчитывает примерно 5000 видов, многие из которых образуют симбиозы с бактериями, грибами, цианобактериями и микроводорослями. Морские губки могут обеспечить потенциальными лекарствами большинство известных заболеваний.

Более 100 противоопухолевых веществ, выделенных из губок, их синтетические аналоги и производные исследованы *in vitro* на различных линиях опухолевых клеток. Спонготимидин и спонгоуридин из губки *Tethya crypta* стали прообразом для синтеза противовирусных средств видарабина и цитарабина, а затем и зидовудина. Дискодермолит — полигидроксильрованный лактон, выделенный из глубоководной губки *Discodermia sp.*, проходит клинические исследования как противоопухолевое средство. На различных клеточных линиях противоопухолевую активность проявляли алкалоид дерцетин из *Dercitus sp.*, полиэфирный макролит галихондрин-В из *Theonella sp.*, микаламид-А из *Mycale sp.*, изохинолиновый метаболит крибостатин из *Cribrochalina sp.* Из губок *Spongia sp.*, собранных в восточной части Индийского океана, был выделен один из самых токсичных для опухолевых клеток агент спонгистатин, полуингибирующая доза которого *in vitro* в отношении карцином кишки и молочной железы составила 10^{-10} – 10^{-12} М. Антигрибковая активность была обнаружена у двух сесквитерпеноидов — куркуфенола и куркудиола, — полученных из *Didiscus oxeata*. Антимикробная и антимикобактериальная активность была обнаружена у алкалоидов из губки *Pachichalina sp.* На стадии доклинических исследований находятся манзамин А (с противомаларийной, противотуберкулезной и анти-ВИЧ активностями) и псаммаплин А (с антибактериальной активностью). Еще несколько десятков соединений проходят испытания на антибактериальную, противогрибковую, противовирусную и протистотоксическую активность [13]. Сесквитерпеноид манолит из *Luffariella variabilis*, один из самых мощных природных ингибиторов фосфолипазы A_2 , обладает сильной анальгетической и противовоспалительной активностью, и 1-ю фазу клинических испытаний прошел как средство для лечения псориаза. Какоспонгиолит В и петрозаспонгиолит М из морских губок обнаружили противовоспалительную активность, связанную с подавлением активности фосфолипазы A_2 и ядерного фактора В [7].

Более 60 вторичных метаболитов морского происхождения обладают противомаларийной активностью. Аксизонитрил-1, выделенный из губки *Axinella cannabina*, стал родоначальником изонитрилсодержащих производных и их аналогов. Из других губок, принадлежащих к семействам Axinellidae и Halicondridae, были получены изонитрил-, изотиоцианат- и формамид-содержащие сесквитерпеноиды. Противомаларийные алкалоиды, представленные манзаминами, выделены из губок родов

Haliclona, *Xestospongia*, *Ircinia* и *Amphimedon*. Манзамины — сложные полициклические (7–8 колец и более) алкалоиды — продуцируются также симбиотическими бактериями. Кроме противомаларийной активности они обладают противовоспалительным, противогрибковым, антибактериальным и противотуберкулезным свойствами [9].

Мшанки. Самое известное соединение, обнаруженное у мшанок, бриостатин-1, представитель макроциклических лактонов (поликетидов). Этот лактон, выделенный из *Bugula neretina*, ингибирует протеинкиназу С и рассматривается как перспективное соединение для комплексной (в комбинации с таксолом или цисплатином) химиотерапии лейкемии, рака молочной железы, яичников и легких. Бриостатин-1 избирательно убивает раковые клетки без ущерба для нормальных здоровых тканей. В отличие от большинства цитостатиков, которые оказывают гемотоксическое действие, он стимулирует эритропоэз и сейчас проходит завершающие фазы клинических исследований [27]. Алкалоиды из мшанок *Cribicellina cribreria* и *Flustra foliacea* проявляли антимикробную, антибактериальную и противовирусную активности [11].

Моллюски. Доластатин-10, линейный пептид, выделенный из морского моллюска *Dolabella auricularia*, подавляет рост клеток линии Р 388 в средней эффективной дозе 0,046 нг/мл и проходит испытания как средство для лечения рака молочной железы, печени, солидных опухолей и лейкемии. Кахалаид F — депсипептид, обнаруженный в моллюске *Elysia rufescence*, обладает высокой избирательностью к андрогеннезависимым клеткам карциномы предстательной железы. Механизм его действия отличается от такового большинства противоопухолевых средств тем, что кахалаид F разрушает лизосомальные мембраны и запускает апоптоз раковых клеток [11]. Зиконитид (конотоксин) — пептид, состоящий из 25 аминокислотных остатков, выделен из яда хищного брюхоногого моллюска *Conus magnus*. Это соединение, блокируя пресинаптические кальциевые каналы, подавляет в спинном мозге передачу болевых импульсов с периферических нейронов на восходящие тракты болевой чувствительности. По анальгетической активности зиконитид в 50 раз (по другим источникам в 3000 раз) превосходит морфин, но лишен нежелательных эффектов опиатов. Под торговым названием «Приалт» синтетический аналог зиконитида запатентован фирмой Elan Pharmaceuticals и получил лицензию FDA на применение. Препарат будет использоваться в лечении хронического болевого синдрома, сопровождающего злокачественные опухоли и другие тяжелые заболевания, и не исключено, что заменит наркотические анальгетики [24].

Оболочники. Дидемнин В — один из депсипептидов, выделенных из асидии *Trididemnum solidum* (семейство Didemnidae), и еще более эффективный дегидродидемнин В, выделенный из *Aplidium albicans*, предложены для применения в качестве противоопухолевых

средств. Эктейнасцидин-743, тетрагидроизохинолиновый алкалоид из колониальной асцидии *Ecteinascidia turbinate*, при клинических испытаниях показал эффективность при раке легких, кишечника, яичников, молочной железы, меланоме, мезотелиоме, саркоме мягких тканей и остеосаркоме. Трабектедин (ЕТ-743, йонделис, Yondelis) из асцидии *Ecteinascidia turbinate* в доклинических исследованиях был эффективен в отношении опухолей, устойчивых к традиционным химиопрепаратам, и оказывал потенцирующий эффект при комбинированном применении с цисплатином, паклитакселом и доксорубицином [8]. Себастианины А и В, выделенные из асцидии *Cystodytes dellechiaiei*, подавляли пролиферацию клеток карциномы кишки. На основе алкалоида поликарпина, обладающего противоопухолевой активностью и первоначально выделенного из асцидий *Polycarpa clavata* и *P. aurata*, была создана серия синтетических аналогов [22]. Кроме алкалоидов из асцидий получены дитерпены, сфингозины и керамиды, обладающие противолейкемическими свойствами. Эудистомины из разных видов рода *Eudistoma* оказывали мощное противовирусное действие *in vitro*.

Кораллы. Псевдоптерозины, являющиеся трициклическими дитерпеновыми гликозидами и выделенные из кораллов *Pseudopterogorgia elisabethae* (семейство Gorgoniidae), подавляли синтез эйкозаноидов за счет ингибирования как фосфолипазы A_2 , так и 5-липоксигеназы, и оказывали сильное противовоспалительное и анальгетическое действие. Клинические испытания были направлены на их возможное применение при дерматитах.

Иглокожие. На основе хиноидных пигментов плоских морских ежей был разработан лекарственный препарат «Гистохром» (ТИБОХ ДВО РАН), прошедший все фазы доклинических исследований и клинических испытаний и предназначенный для применения в качестве антиоксидантного средства.

Морские рыбы и змеи. Представители этих групп животных являются источниками незначительного числа вторичных метаболитов. Рыбные жиры, обогащенные ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами (главным образом эйкозапентаеновой и докозагексаеновой), составляют основу биологически активных добавок к пище и лекарственных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, кожных болезней, заболеваний суставов и злокачественных новообразований. Заслуживают внимания и другие компоненты морских жиров, в частности, алкилглицерины и этаноламиды жирных кислот (N-ацилэтаноламиды). Первые представляют собой глицеролипиды с алкильной связью. Они встречаются в продуктах животного происхождения, но наиболее богаты ими морские рыбы и млекопитающие. Алкилглицерины могут найти применение при нарушениях жирового обмена и в качестве иммуномодуляторов. Морская ихтиофауна насчитывает примерно 500 видов токсич-

ных рыб, среди которых наиболее известна рыба фугу и ее тетродотоксин. Токсины рыб рассматриваются как потенциальный источник высокоактивных соединений [29]. Новый класс соединений, скваламинов, полученных из акулы *Squalus acanthias*, обладает широким спектром антибиотической активности [18]. На основе экстрактов морских змей (семейство Hydrophiidae) разработан противоопухолевый препарат Fu-anntai для лечения рака желудка, шейки матки, ринокарциномы и лейкемии [25].

Морские гидробионты могут найти применение в терапии ряда тяжелых заболеваний человека. Так, морские конопептиды, анабазеин и жирные кислоты серии ω -3 являются предметом клинических испытаний в качестве средств для лечения нейропатических болей, шизофрении и болезни Альцгеймера [15]. Алкалоиды морского происхождения исследуются как перспективные соединения для лечения лейшманиоза [16]. Установлено, что ряд морских организмов являются источниками химических веществ с необычной структурой, обладающие анти-ВИЧ активностью [10].

В связи с рассматриваемой темой следует обратить внимание еще на одну, в большей степени биологическую проблему, которая состоит в том, что БАВ во многих морских организмах, например, в губках или мшанках, находятся в чрезвычайно низких концентрациях, поэтому природные популяции этих видов недостаточны или недоступны для коммерческого производства их метаболитов. Стратегия получения БАВ здесь должна основываться на воспроизводстве гидробионтов в условиях марикультуры, методах культивирования клеток или симбионтов, а также методах переноса генных фрагментов, ответственных за синтез БАВ, в подходящий организм [12].

Заключение

Развитие биомедицинских исследований, направленных на создание новых эффективных лекарственных средств, должно стать одним из приоритетных направлений деятельности российской академической науки. Это обусловлено в первую очередь существенным отставанием отечественной фармакологии, фармации и фармацевтической промышленности от передовых западных стран в сфере создания и производства лекарственных препаратов. Это отставание негативно сказывается как на состоянии здоровья населения страны в целом, так и на финансировании фундаментальных исследований в биологии и медицине.

По разным оценкам, от 40 до 70% новых лекарственных средств создается из природных соединений или их синтетических аналогов. На основе природных соединений могут быть разработаны препараты с принципиально иными фармакологическими свойствами, обладающие большей терапевтической активностью или качественно новыми фармакологическими эффектами. В этом отношении большой интерес вызывают представители наземной и морской флоры

и фауны Дальнего Востока, отличающиеся большим биологическим разнообразием.

Необходимо подчеркнуть, что для создания новых лекарств необходимы объединенные усилия исследователей по различным направлениям, таким как биоорганическая химия, биотехнология, экспериментальная фармакология, фармацевтическая технология, клиническая фармакология. Эти направления, а также базовые дисциплины — ботаника, зоология, структурная химия и другие разделы физико-химической биологии — в том или ином виде представлены в подразделениях Дальневосточного отделения РАН: Тихоокеанском институте биоорганической химии, Институте биологии моря, Биолого-почвенном институте, Тихоокеанском океанологическом институте, Горно-таежной станции. При определенном уровне координации усилий отдельные лаборатории этих институтов могли бы стать участниками исследований по разработке новых лекарственных средств на основе природных биологически активных соединений. Однако имеющиеся силы явно не соответствуют поставленным задачам. Нужны новые специализированные фармакологические и биофармацевтические лаборатории, оснащенные современным оборудованием, современные виварии, а также научные кадры, объединенные задачей создания новых лекарственных средств.

Литература

1. Адрианов А.В. Современные проблемы изучения морского биологического разнообразия // *Биология моря*. 2004. Т. 30, № 1. С. 3–19.
2. Воробьев В.В. Создание биоактивных фармакологических субстанций и лекарственных средств из морских гидробионтов // *Вестник биотехнол.* 2009. Т. 4, № 1. С. 33–38.
3. Гетьман М.А. Большая Фарма. М.: ABC, 2008. 328 с.
4. Романова С.А., Хабенский Б.М. Стратегическая роль отрасли в обеспечении национальной безопасности страны // *Ремедиум*. 2008. № 4. С. 6–14.
5. Стоник В.А., Толстиков Г.А. Природные соединения и создание отечественных лекарственных препаратов // *Вестник РАН*. 2008. Т. 78, № 8. С. 675–687.
6. Хотимченко Ю.С., Ермак И.М., Бедняк А.Е. и др. Фармакология некрахмальных полисахаридов // *Вестник ДВО РАН*. 2005. № 1. С. 72–82.
7. Alcaraz M.J., Payá M. Marine sponge metabolites for the control of inflammatory diseases // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 2006. Vol. 7, No. 11. P. 974–979.
8. D'Incalci M., Jimeno J. Preclinical and clinical results with the natural marine product ET-743 // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2003. Vol. 12, No. 11. P. 1843–1853.
9. Fattorusso E., Tagliatela-Scafati O. Marine antimalarials // *Marine Drugs*. 2009. Vol. 7, No. 2. P. 130–152.
10. Gochfeld D.J., El Sayed K.A., Yousaf M. et al. Marine natural products as lead anti-HIV agents // *Mini Rev. Med. Chem.* 2003. Vol. 3, No. 5. P. 401–424.
11. Jha R.K., Zi-rong X. Biomedical compounds from marine organisms // *Marine Drugs*. 2004. Vol. 2, No. 3. P. 123–146.
12. Koopmans M., Martens D., Wijffels H. Towards commercial production of sponge medicines // *Marine Drugs*. 2009. Vol. 7, No. 4. P. 787–802.
13. Laport M.S., Santos O.C., Muricy G. Marine sponges: potential sources of new antimicrobial drugs // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2009. Vol. 10, No. 1. P. 86–105.
14. Martins R.F., Ramos M.F., Herfindel L. et al. Antimicrobial and cytotoxic assessment of marine cyanobacteria — *Synechocystis* and *Synechococcus* // *Marine Drugs*. 2008. Vol. 6, No. 1. P. 1–11.
15. Martinez A. Marine-derived drugs in neurology // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 2007. Vol. 8, No. 7. P. 525–530.
16. Mishra B.B., Singh R.K., Srivastava A. et al. Fighting against Leishmaniasis: search of alkaloids as future true potential anti-Leishmanial agents // *Mini Rev. Med. Chem.* 2009. Vol. 9, No. 1. P. 107–123.
17. Molinski T.F., Dalisay D.S., Lievens S.L., Saludes J.P. Drug development from marine natural products // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009. Vol. 8, No. 1. P. 69–85.
18. Moore K.S., Wehrli S., Roder H. et al. Squalamine: an aminosterol antibiotic from the shark // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993. Vol. 90, No. 4. P. 1354–1358.
19. Muller W.E.G., Brommer F., Batel R. et al. Molecular biodiversity. Case study: Porifera (sponges) // *Naturwissenschaften*. 2003. Vol. 90, No. 3. P. 103–120.
20. Newman D.J., Cragg G.M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years // *J. Nat. Prod.* 2007. Vol. 70, No. 3. P. 461–477.
21. Olano C., Méndez C., Salas J.A. Antitumor compounds from marine actinomycetes // *Marine Drugs*. 2009. Vol. 7, No. 2. P. 210–248.
22. Popov A.M., Novikov V.L., Radchenko O.S., Elyakov G.B. The cytotoxic and antitumor activities of the imidazole alkaloid polycarpin from the ascidian *Polycarpa aurata* and its synthetic analogues // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2002. Vol. 385. P. 213–218.
23. Prestegard S.K., Oftedal L., Coyne R.T. et al. Marine benthic diatoms contain compounds able to induce leukemia cell death and modulate blood platelet activity // *Marine Drugs*. 2009. Vol. 7, No. 4. P. 606–623.
24. Rauck R.L., Wallace M.S., Burton A.W. et al. Intrathecal ziconotide for neuropathic pain: a review // *Pain Pract.* 2009. Vol. 9, No. 5. P. 327–337.
25. Sci-Edu. New cancer drug extracted from marine organism // *People's Daily*. 2000. P. 1–4.
26. Simmons T.L., Andrianasolo E., McPhail K. et al. Marine natural products as anticancer drugs // *Mol. Cancer Ther.* 2005. Vol. 4, No. 2. P. 333–342.
27. Singh R., Sharma M., Joshi P., Rawat D.S. Clinical status of anti-cancer agents derived from marine sources // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2008. Vol. 8, No. 6. P. 603–617.
28. Spolaore P., Joannis-Cassan C., Duran E., Isambert A. Commercial application of microalgae // *J. Biosci. Bioeng.* 2006. Vol. 101, No. 2. P. 87–96.
29. Watters M.R. Tropical marine neurotoxins: venoms to drugs // *Semin. Neurol.* 2005. Vol. 25, No. 3. P. 278–289.
30. Williams P.G. Panning for chemical gold: marine bacteria as a source of new therapeutics // *Trends Biotechnol.* 2009. Vol. 27, No. 1. P. 45–52.

Ю.С. Хотимченко — д-р биол. наук, профессор, заместитель директора по науке, заведующий лабораторией фармакологии Института биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, декан фармацевтического факультета Владивостокского государственного медицинского университета

MARINE HIDROBIONT-DERIVED BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AS A SOURCE OF NEW PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AND DRUGS

Yu. S. Khotimchenko

Summary — Marine animals and plants are source of nature-occurring compounds varied by chemical structure and biological activity. These are secondary metabolites. Many of these substances and their synthetic analogues exhibit pharmaceutical properties and may serve as a basis to develop new pharmaceutical substances and drugs. The paper overviews marine objects and derived compounds, pharmaceutical effects, and field of their application in medicine.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 2, p. 5–9.

УДК 616-036.14:615.322:581.19

А.М. Дыгай, Е.П. Зуева, Т.Г. Разина, Е.Н. Амосова, С.Г. Крылова, К.А. Лопатина, Л.А. Ефимова, Е.А. Сафонова, О.Ю. Рыбалкина

НИИ фармакологии СО РАМН (634028 г. Томск, пр-т Ленина, 3)

СИСТЕМА ОТБОРА ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОПЫТ РАБОТЫ ИНСТИТУТА ФАРМАКОЛОГИИ СО РАМН

Ключевые слова: злокачественные опухоли, метастазирование, эксперимент, препараты природного происхождения

Описана система отбора модификаторов биологических реакций природного происхождения для использования в онкологической практике, основанная на оценке их эффективности в условиях химиотерапевтического лечения и хирургического удаления опухолей.

Недостаточная эффективность лекарственной терапии онкологических заболеваний служит причиной интенсивных поисков противоопухолевых агентов [24]. Особенно перспективно изыскание препаратов из природных источников, так как именно этот путь дает возможность найти структуры и вещества с новым механизмом действия. Не менее важной задачей на этапе доклинического изучения здесь является и выявление возможных стимуляторов роста опухолей [14].

Развитие скрининговых систем для отбора субстанций с противоопухолевой активностью возможно на основе двух подходов:

- 1) эмпирического — случайный отбор перспективных субстанций;
- 2) рационального — поиск агентов, направленных на поражение мишеней, специфических для опухолевых клеток [3].

Первая система отбора в нашей стране на начальной стадии исследования влияния новых лекарственных средств на развитие опухолей включала перевиваемые беспородным мышам и крысам саркому 45, саркому 180 и солидный вариант опухоли Эрлиха [22]. На втором этапе противоопухолевый эффект оценивался на более широком спектре опухолевых штаммов, для дальнейшего изучения отбиралось вещество, вызывающее не менее чем 60% торможение роста опухоли хотя бы на одной модели. Недостатком этой системы является то, что используемые при скрининге модели были чувствительны преимущественно к алкилирующим агентам, но не к препаратам-антиметаболитам [3]. Система отбора далее совершенствовалась в работах Л.Ф. Ларионова, который выделил в ней несколько ступеней: выявление у вещества собственно противоопухолевых свойств, определение спектра чувствительных опухолей и избирательности действия, изучение побочных и токсических эффектов препарата.

Новые модели скрининга средств с потенциальной противоопухолевой активностью *in vitro* и *in vivo* активно разрабатывались в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН, прово-

дилось сравнение их эффективности с препаратами, используемыми в мировой практике [5, 12, 14, 15, 17]. Большая работа по оценке прогностической значимости моделей позволила определить перевиваемые опухоли, на которых полученные в эксперименте результаты наиболее часто повторялись в клинике: лейкозы L-1210 и P388, карцинома легких Льюис, меланома В-16. С целью максимально эффективного выявления ингибирующих развитие опухолей средств с различным механизмом действия в настоящее время используется трехступенчатая система. Она включает прескрининг *in vitro* с использованием культур опухолевых клеток человека различного гистогенеза, скрининг *in vivo* на перевиваемых опухолях мышей и крыс, а также углубленное изучение действия на перевиваемых и индуцированных опухолях животных и гетеротрансплантатах опухолей человека на бестимусных мышах [3]. Созданы модификации основной системы скрининга, направленные на отбор природных соединений, препаратов для лечения гормоночувствительных опухолей и опухолей головного мозга [10, 11].

Критерии оценки противоопухолевого действия новых цитостатических препаратов существуют и используются в экспериментальных исследованиях как в нашей стране, так и за рубежом. Следует отметить, что все предложенные системы скрининга направлены на выявление цитостатиков, но не позволяют отбирать средства, повышающие эффективность существующих методов лечения злокачественных новообразований и в первую очередь ингибирующие развитие процесса диссеминации опухолей. Способность к метастазированию опухоли — один из ключевых признаков злокачественности — является наиболее опасным проявлением опухолевой прогрессии, часто определяет судьбу больных и служит причиной смерти. Именно раннее метастазирование лимитирует эффективность всех применяемых в онкологии методов терапии, поэтому так важна разработка новых способов фармакологического воздействия на механизмы диссеминации злокачественных новообразований. Метастазирование представляет собой сложный многоэтапный процесс, включающий обособление трансформированных клеток, специфическое взаимодействие обладающих высоким метастатическим потенциалом клеток с клетками и компонентами экстрацеллюлярного матрикса микроокружения, инвазию в прилежащие нормальные ткани, проникновение опухолевых клеток в лимфу и кровь, транспортировку их с током биологических жидкостей, адгезию к клеточным