

Митохондриальная дисфункция у онкологических пациентов и ее коррекция в рамках иммунореабилитации: патогенетическое обоснование и клинические перспективы

Борисов А.Г.



150 ЛЕТ Н.Н. ПЕТРОВУ

БОРИСОВ АЛЕКСАНДР ГЕННАДЬЕВИЧ



ФИЦ КНЦ СО РАН

Ведущий научный сотрудник



КрасГМУ

Ассистент кафедры
инфекционных
болезней



Клиника иммунологии

Главный врач,
инфекционист иммунолог



АС-КИТ

Исполнительный
директор



+7 929 355 29-39

<https://clinimm.ru/> -
образовательный портал
для врачей клиницистов

**КЛИНИЧЕСКАЯ
ИММУНОЛОГИЯ**

РАК - ПРОБЛЕМА СВЯЗАННАЯ С ИММУННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ



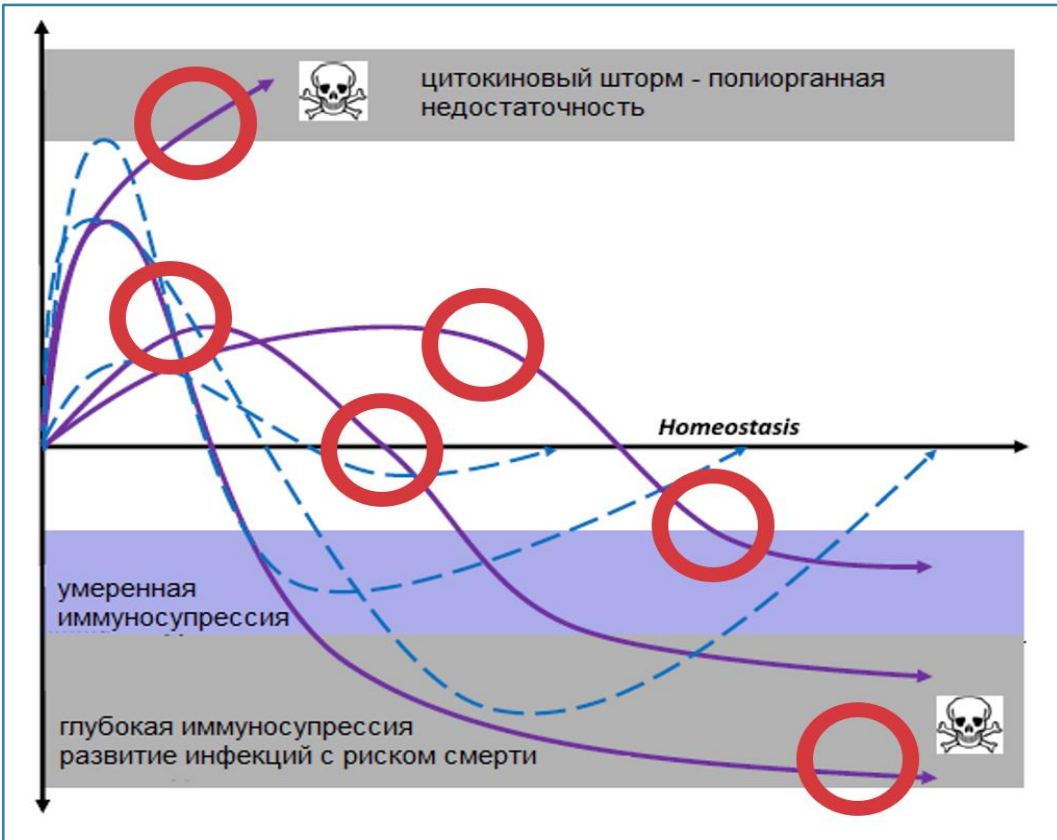
По Cell 144, March 4, 2011

Противоопухолевые	Проопухолевые
NK-клетки	Миелоидные супрессорные клетки
CTL	
Th1	Treg как CD4+ так CD8+
Th2	
NKT-лимфоциты	NKT-лимфоциты
M1 - макрофаги	M2 - макрофаги
N1 - нейтрофилы	N2 - нейтрофилы
B-лимфоциты	B-лимфоциты
DC	
T-гамма/дельта	



Болезнь одна состояние иммунной системы РАЗНОЕ

Собственные исследования



Характеристика иммунотипа	Показатели								
	нейтрофилы	незрелые гранулоциты	моноциты классические	моноциты не классические	NK-лимфоциты	T- лимфоциты	B-лимфоциты	Ig A и/или G	Ig M и/или E
Активация врожденного иммунитета.	++	++	++	++	++/0	0/-	0/-	0	+
Активация адаптивного иммунитета	0/-	0	0	0	0	++	++	++	0
Гиперреакция адаптивного иммунитета.	0	0	0	0	0	++	++	++	++
Дизрегуляция	++	++	++	0	0	--	++/-	0/-	++
Иммунодефицит	0/-	0/-	0/-	0/-	--	--	0/-	0/-	0/-
Ареактивность	0	0	0	0	0	0	0	0	0

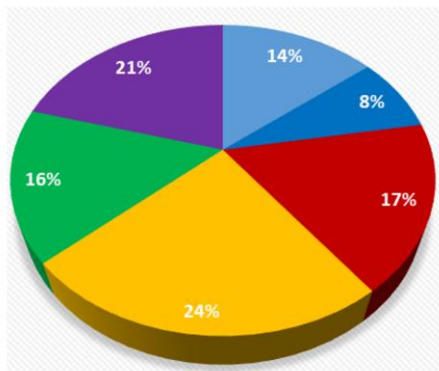
Примечание: показатель ++ – повышен; 0 – пределах нормы; -- – понижен

2014

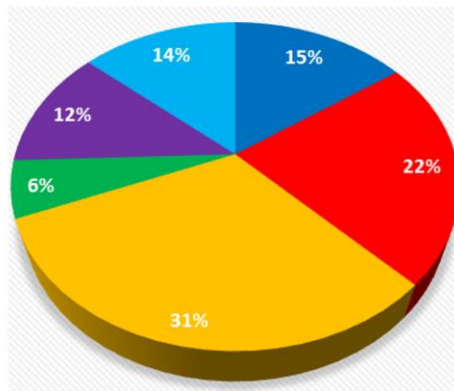


Иммунотипы при разных видах рака

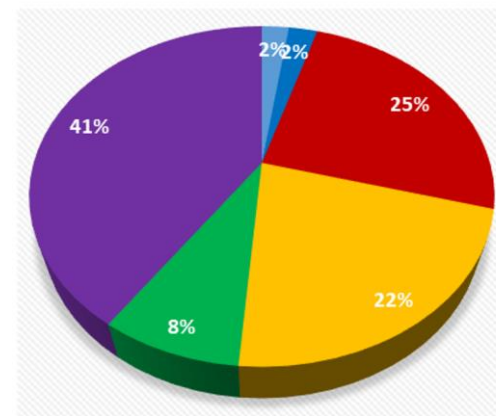
ПКР



Рак легких



РМЖ



1 2 3 4 5 6

1 – Гиперреакция адаптивного иммунитета
2 – Дизрегуляция иммунитета
3 – Арекативность иммунитета

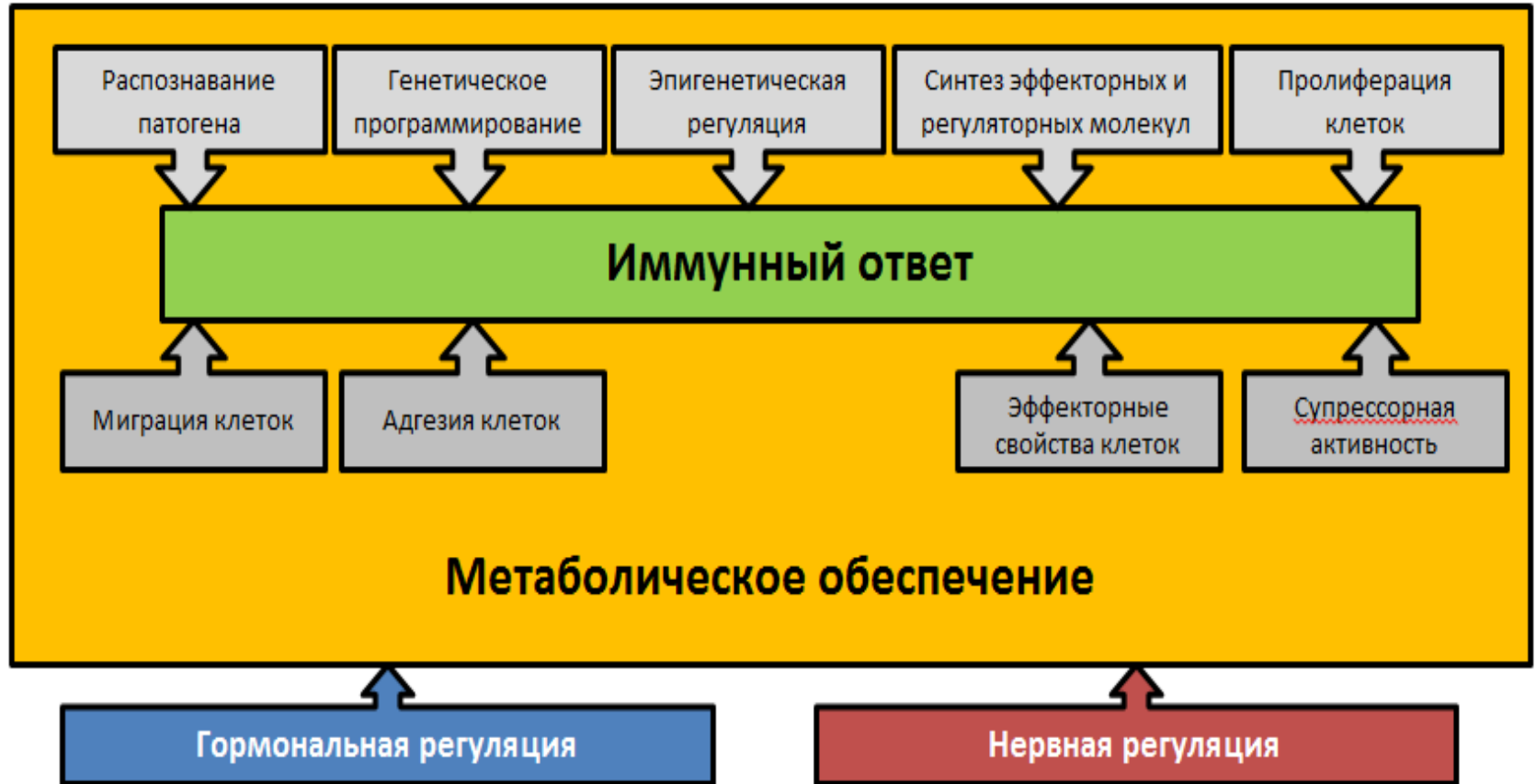
4 – Иммунодефицит
5 – Активация адаптивного иммунитета
6 – Активация врожденного иммунитета

Собственные исследования

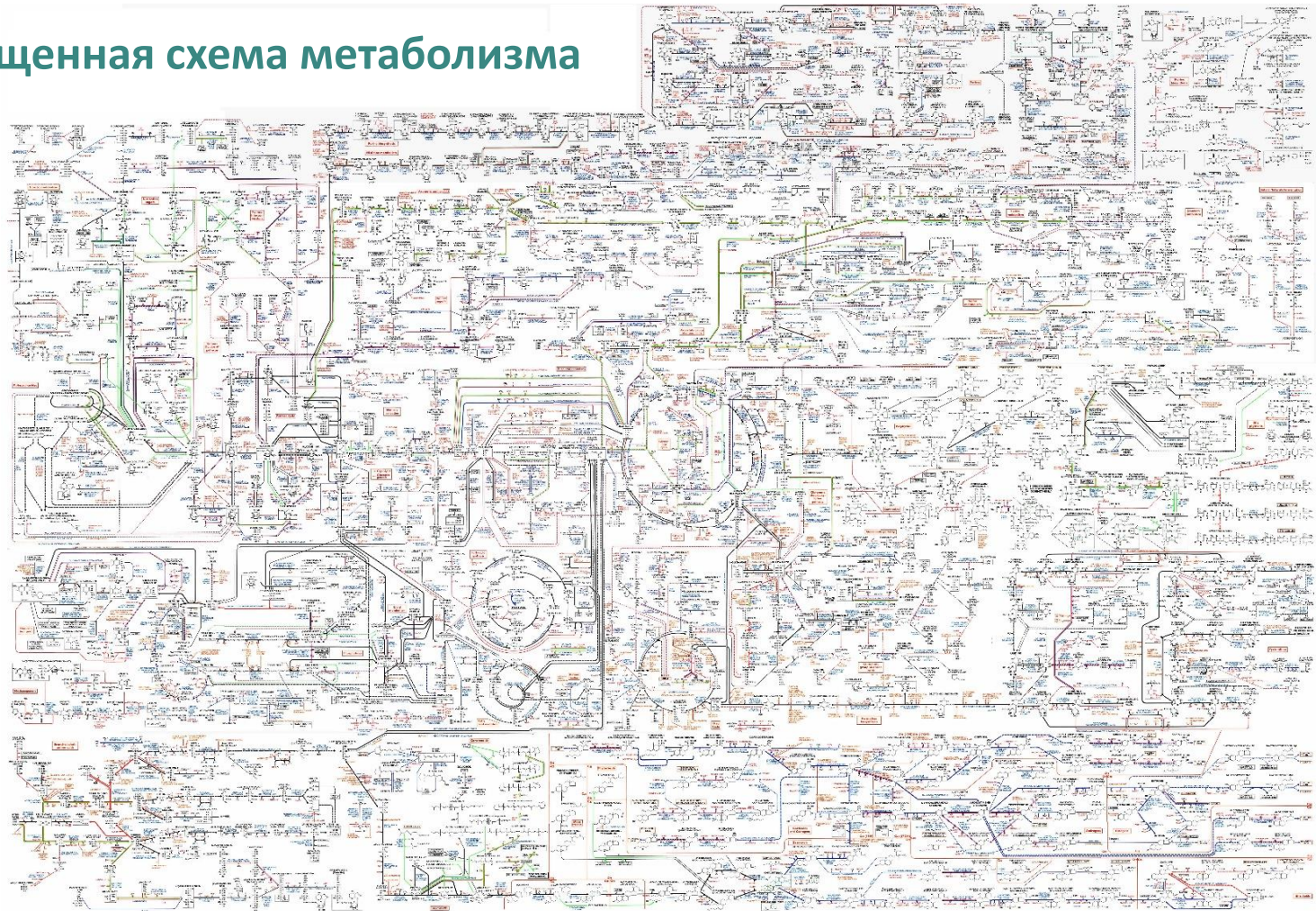
doi: 10.17116/hirurgia2016928-34



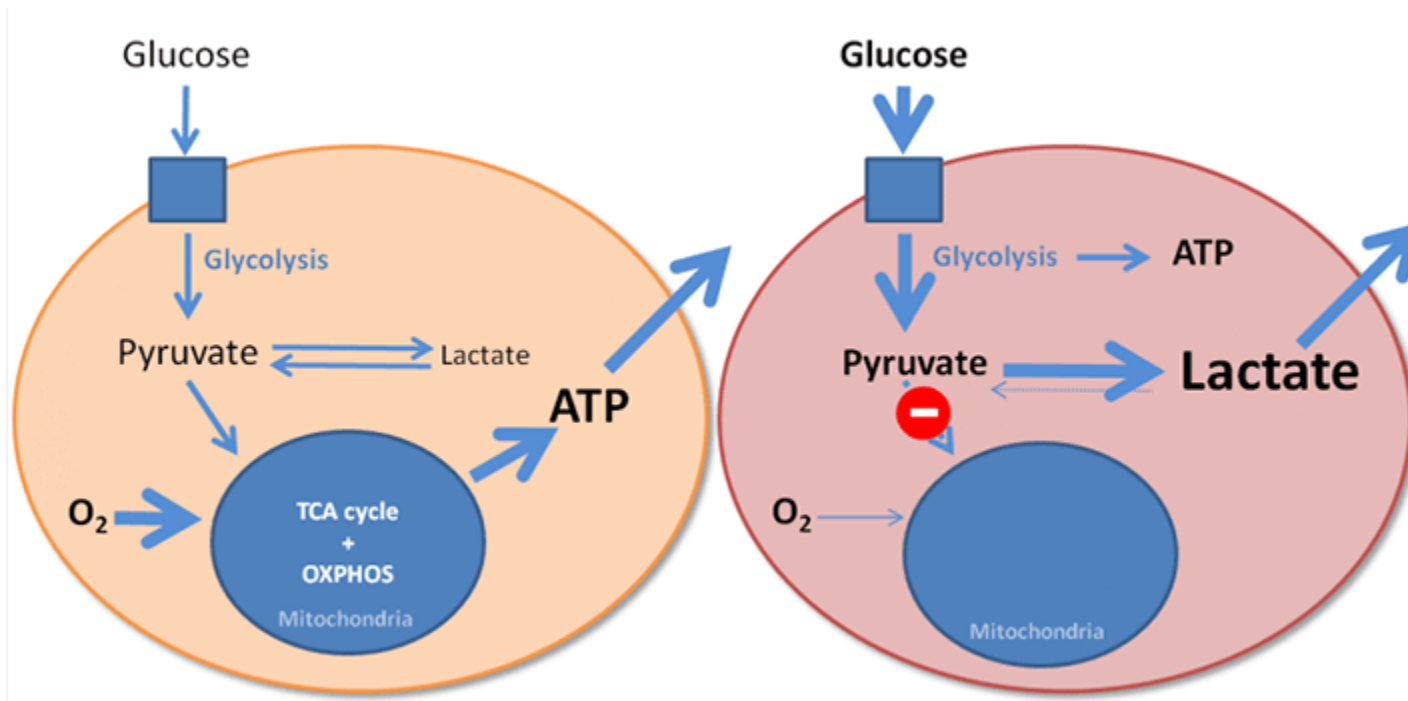
Почему это происходит?



Упрощенная схема метаболизма



Эффект Варбурга



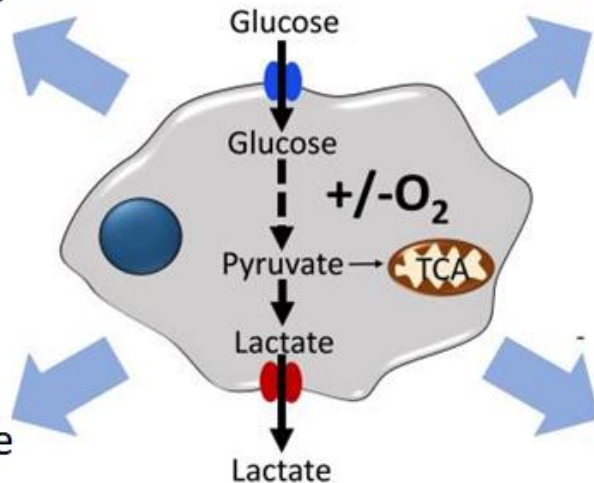
Нормальные клетки в присутствии кислорода используют преимущественно митохондриальное окисление, в то время как раковые клетки — гликолиз



Функции эффекта Варбурга

Высокая скорость генерации энергии. в 100 раз быстрее дыхания митохондрий.

Обеспечение биосинтеза поставляет промежуточные продукты (углеродные скелеты) для анаболических процессов.

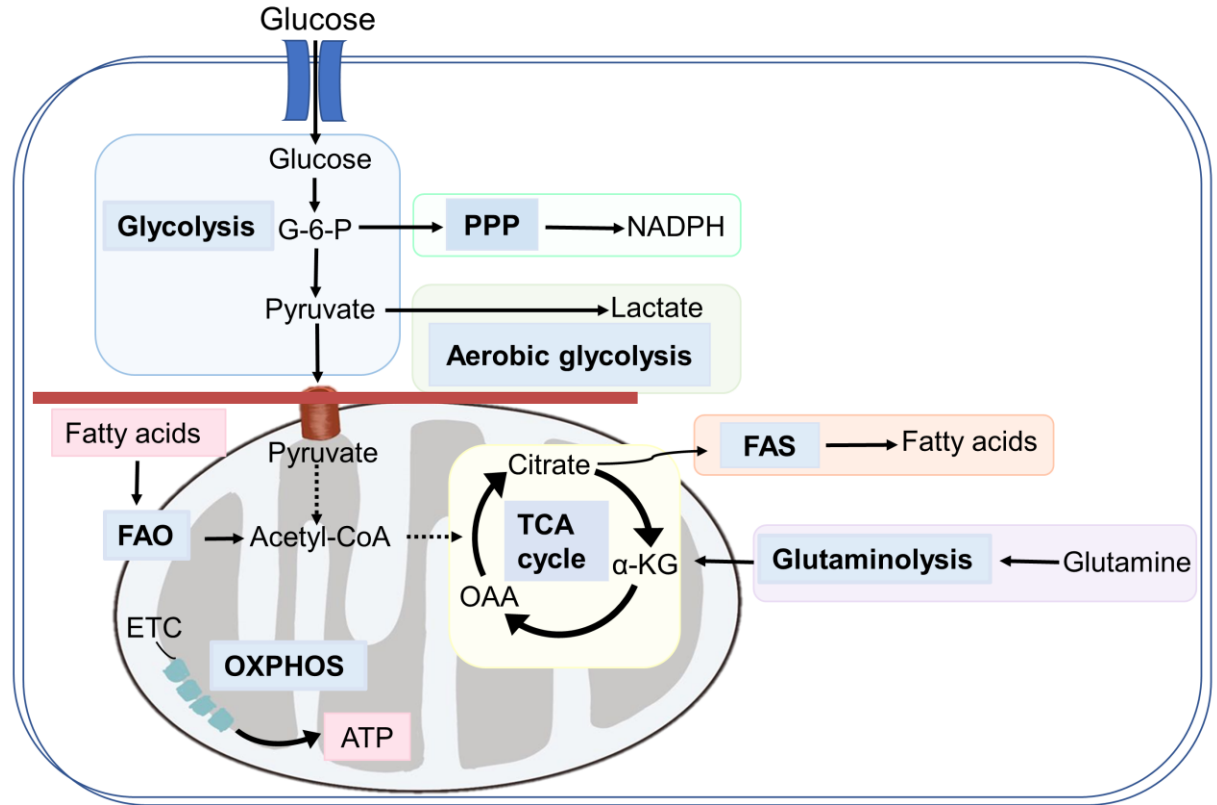


Лактат закисляет микроокружение опухоли за счет этого блокируются клетки иммунной системы, активируются протеазы (распространение опухоли), ангиогенез

Лактат как сигнальная молекула модифицирует белки-гистоны, меняя активность генов в пользу дальнейшего роста опухоли

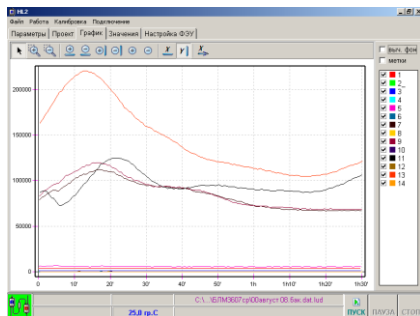


В основе эффекта Варбурга лежит митохондриальная дисфункция когда функция клеточного дыхания (окислительного фосфорилирования) подавлена



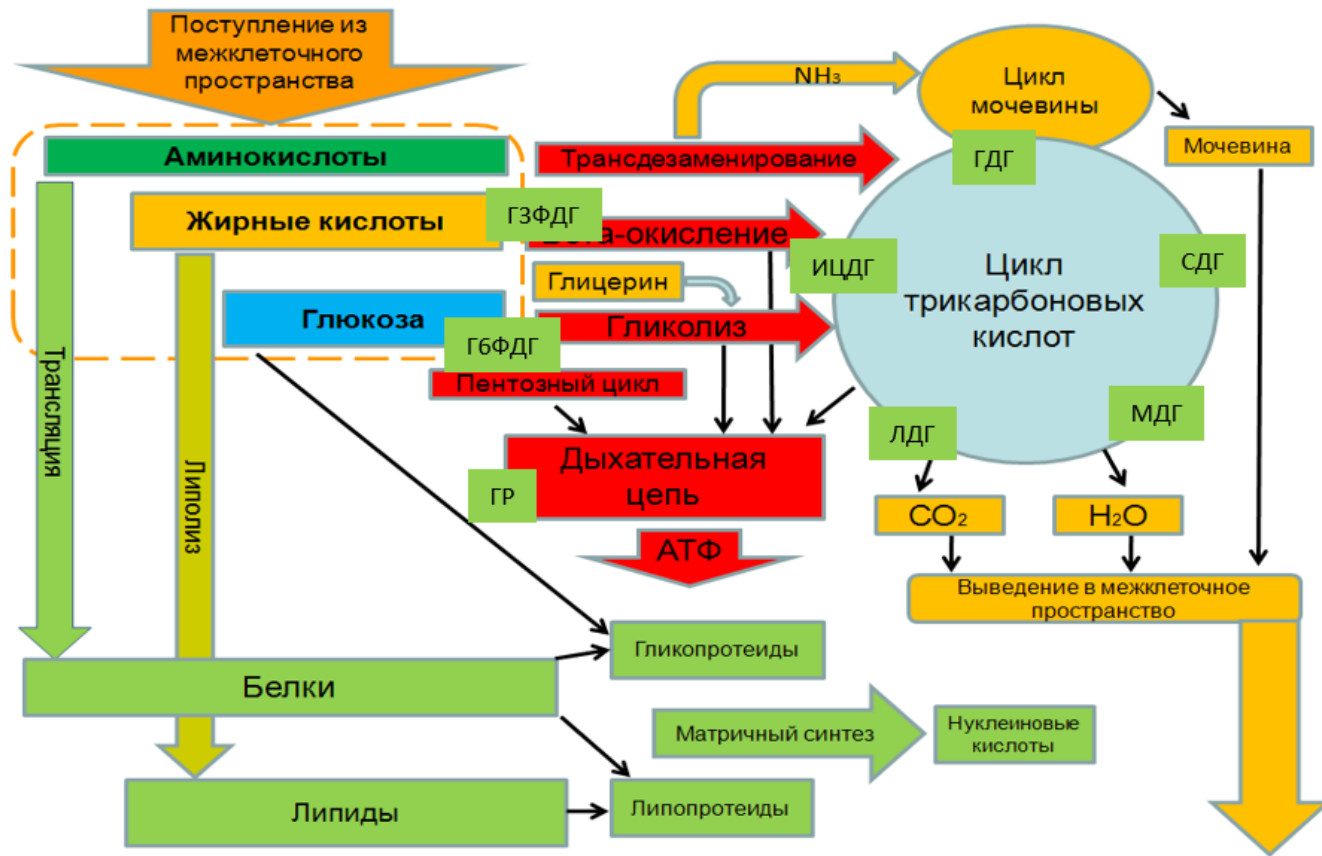
Система диагностики метаболических нарушений

Биохемилюминесцентный анализатор БЛМ-3607



Энергетические процессы	Глицерол-3-фосфатдегидрогеназа	ГЗФДГ
	НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа	НАД-ИЦДГ
	НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа	НАДФ-ИЦДГ
	Малатдегидрогеназа	МДГ
	Лактатдегидрогеназа	ЛДГ
	НАДН-зависимая малатдегидрогеназа	НАДН-МДГ
Пластические процессы	НАДН-зависимая лактатдегидрогеназа	НАДН-ЛДГ
	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	Г6ФДГ
	НАДФ-зависимая декарбоксилирующая малатдегидрогеназа (малик-фермент)	НАДФ-МДГ
	НАД-зависимая глутаматдегидрогеназа	НАД-ГДГ
Процессы утилизации	НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа	НАДФ-ГДГ
	Глутатионредуктаза	ГР
	НАДН-зависимая глутаматдегидрогеназа	НАДН-ГДГ
	НАДФН-зависимая глутаматдегидрогеназа	НАДФН-ГДГ

Ферменты регулирующих клеточный метаболизм

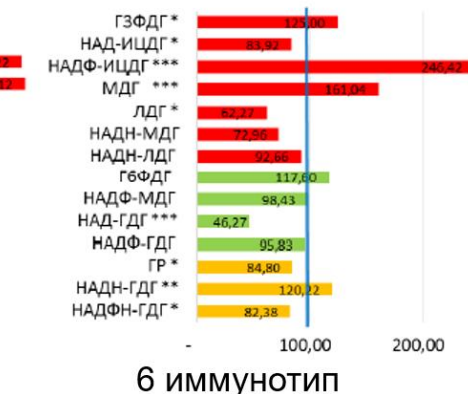
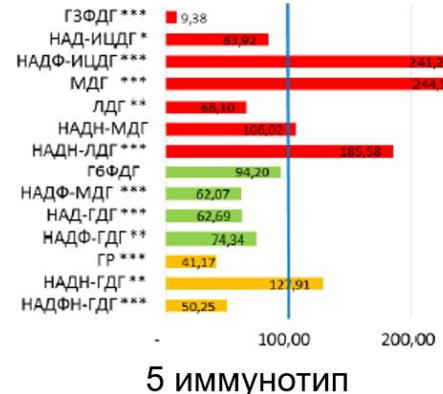
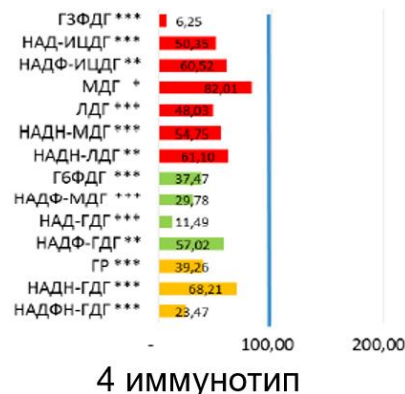
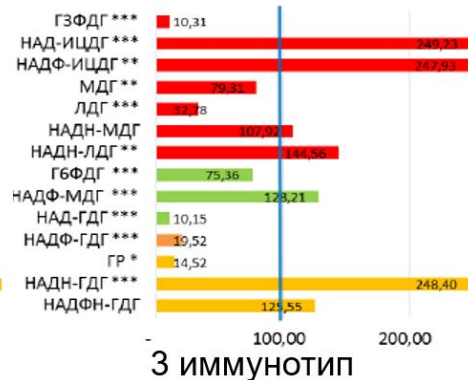
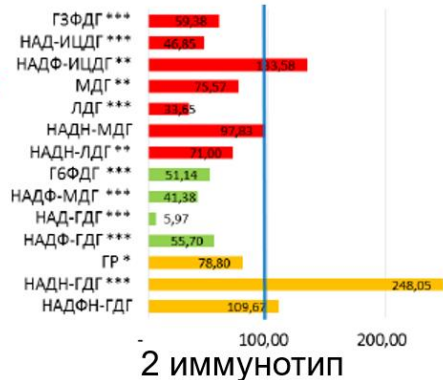
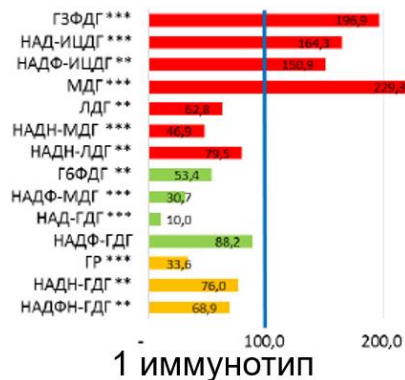


Метаболическое перепрограммирование клеток иммунной системы



Метаболический профиль при различных иммунотипах

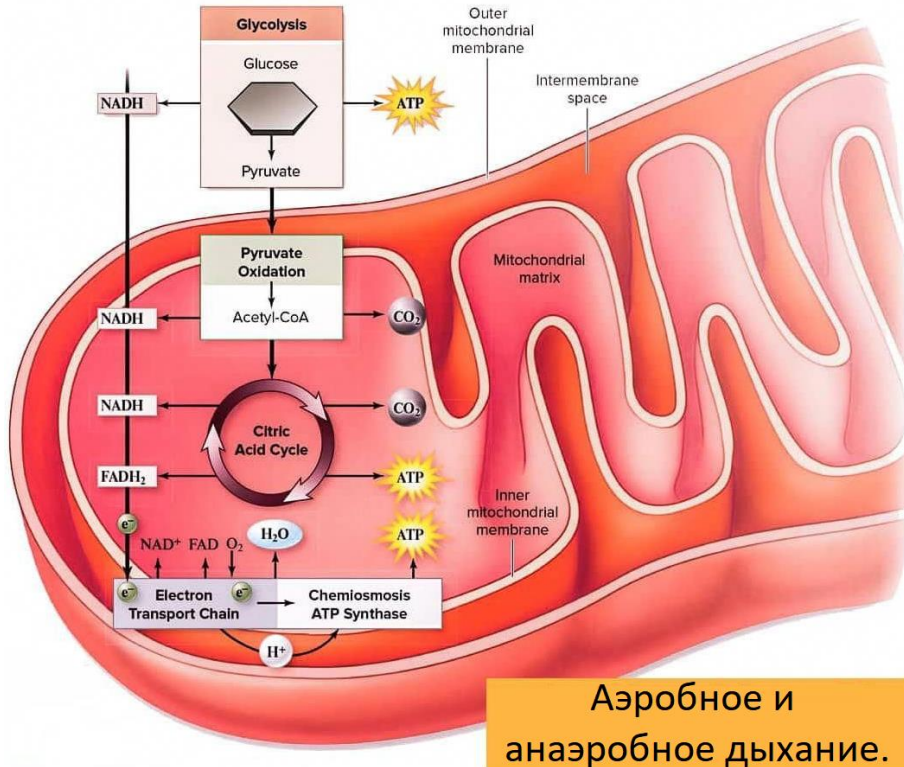
- 1 – Активация врожденного иммунитета
- 2 - Активация адаптивного иммунитета
- 3- Гиперреакция адаптивного иммунитета
- 4 – Иммунодефицит
- 5 – Дизрегуляция иммунитета
- 6 – Арекативность иммунитета



Собственные исследования



Что делать? Как перенастроить метаболизм?



- Воздействие на метаболические пути
- Модуляция сигнальных путей
- Воздействие на метаболические ферменты
- Митохондриальные белки-переносчики
- Модуляция микроокружения опухоли
- Нутриционные вмешательства

Table 4 Key agents targeting MTs and inducing MR in metabolic cancer cells

Agents	Class/Mechanism	Functions	Reference
CB-839	Glutamine inhibitors (Conversion glutamine to glutamate)	Impairing cancer cell proliferation and promoting OXPHOS	[518]
FX-11	LDHA inhibitors (Conversion of pyruvate to lactate)	Blocking aerobic glycolysis and promoting OXPHOS	[543]
Metformin	MC I inhibitor	Reducing mitochondrial ATP production and starving cancer cells of energy	[537]
Fenofibrate	PPAR agonist	Inducing mitochondrial dysfunction and promoting cancer cell death	[538]
Dichloroacetate (DCA)	PKC inhibitor	Inducing apoptosis and promoting a normal metabolic state	[539]
IACS-010759 (patasertib)	AKT inhibitor/MC1 inhibitor	Pushing cancer cells makes less ATP and induces cancer cell death, reducing tumor angiogenesis	[540]
Theromythrafluoracetone (TTFA)	MC II inhibitor	Disrupting the electron transport chain and promoting cancer cell death	[541]
Mito-TEMPO	MTA	Inducing apoptosis and inhibiting cancer cell growth	[542, 54]
Rapamycin and everolimus	PI3K/mTOR inhibitors	Suppressing cancer cell proliferation, inducing cell cycle arrest, disrupting mitochondrial biogenesis, and depriving tumors of oxygen and nutrients	[545]
DCN	Inhibitor of glutaminase and asparagine synthetase	Inducing metabolic stress and impairing cancer cell proliferation	[546]
AP0866 (FK966)	Inhibitor of NAMPT	Decreasing energy production and impairing mitochondrial function	[547]
Etomoxir	Inhibitor of CPT1	Blocking transport of fatty acids	[548]
Phenformin	MC I inhibitor	Inhibiting glycolysis	[549]
AZD3985	MPC inhibitor	Inhibiting ATP production and selectively killing cancer cells	[550]
UK-5099	MPC inhibitor	Inducing metabolic stress and leading to cancer cell death	[551]
Enasidenib	IDH2 enzyme inhibitor	Inhibiting the mutated IDH2 enzyme and restoring normal cellular differentiation, restoring normal cellular apoptosis	[552]
Ivosidenib	IDH1 enzyme inhibitor	Idem to Enasidenib	[553]
Venetoclax and azacitidine	Selective BCL-2 inhibitor	Suppressing OXPHOS in cancer cells and promoting apoptosis	[45]
Gallioflavin	LDH, DHFR inhibitor	Promoting apoptosis in cancer cells and starving tumors of oxygen and nutrients	[45]
SB-204990	CDK2 inhibitor	Arresting the cell cycle, inhibiting cell proliferation, and inducing apoptosis in cancer cells	[45]
Dequelin	PI3K/Akt/mTOR inhibitor	Arresting the cell cycle and inhibiting cancer cell proliferation and depriving the tumor of oxygen and nutrients, inducing apoptosis in cancer cells	[554]
Rotenone	MC I inhibitor	Depriving tumors of oxygen and nutrients and inducing apoptosis in cancer cells	[555]
Oligomycin	MC V inhibitor	Inhibiting of ATP synthase and inducing apoptosis in cancer cells	[45]
Gboxin	MC I, V inhibitor	Inhibiting cancer cell mitochondrial respiration and inhibiting ATP production in cancer cells, inducing ferroptosis in cancer cells	[45]
Tigecycline	MPT inhibitor	Inhibiting mitochondrial protein synthesis in cancer cells and inducing cancer cell	[556]

Ограничения метаболического перепрограммирования

- Гетерогенность метаболических мишеней препятствует разработке универсально эффективных вмешательств.
- Проблемы с точным количественным определением динамических метаболических потоков в реальном времени и внутри конкретных клеточных субпопуляций
- Необходимость рассматривать метаболическое перепрограммирование совместно с эпигенетическими и иммунными реакциями
- Отсутствием валидированных метаболических биомаркеров
- **Вопросы безопасности, токсичности при воздействии на основные метаболические процессы**



Что делать?



КТО ПОСТАВИЛ
СЕБЕ ДИАГНОЗ В



ЗА ЛЕЧЕНИЕМ
МОЖЕТ ИДТИ В

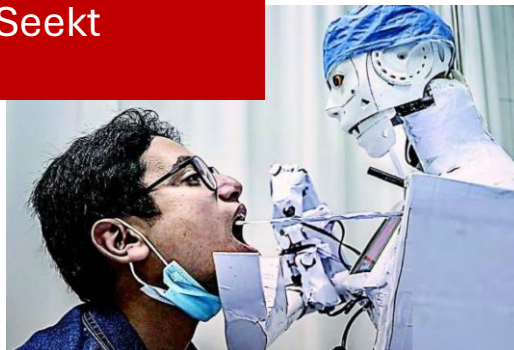
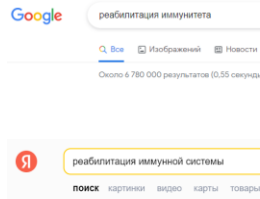
Яндекс

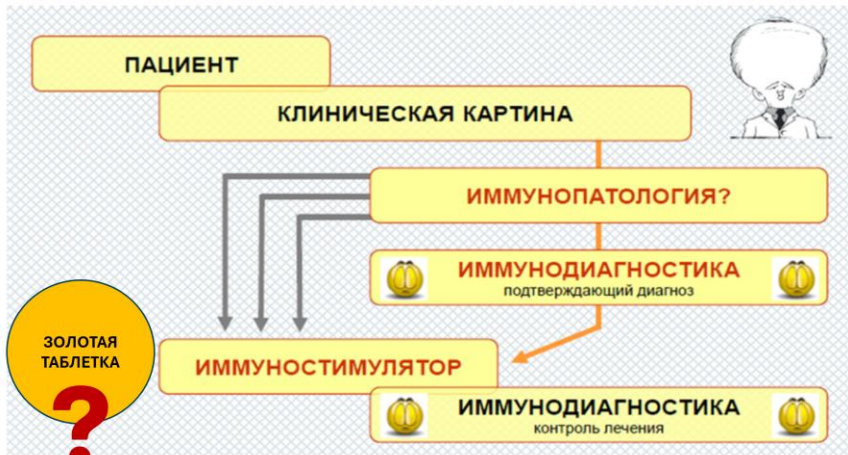
Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в РФ

Статья 37. Организация оказания
медицинской помощи

1. Медицинская помощь оказывается на основе клинических рекомендаций
3. Клинические рекомендации разрабатываются медицинскими профессиональными некоммерческими организациями по отдельным заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний) с указанием медицинских услуг, предусмотренных номенклатурой медицинских услуг

Если Вы поставили
диагноз в GigaChat
то и лечитесь с
DeepSeek





по И.Г. Козлову 2010



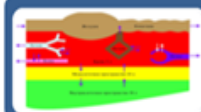
ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ



Устранение причины



Устранение патогенного агента



Детоксикация и коррекция реологии



Метаболическая и регенеративная терапия



Иммуотропная терапия

ПРИНЦИПЫ ПОШАГОВОЙ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ

Диагностика и
коррекция ССВР

Диагностика и
коррекция ССВР

Диагностика и
коррекция ССВР

Определение
иммунотипов Системная
иммунотерапия

Определение
иммунотипов Системная
иммунотерапия

Топическая
диагностика
Таргетная терапия



1 шаг. Диагностика и коррекция системной воспалительной реакции

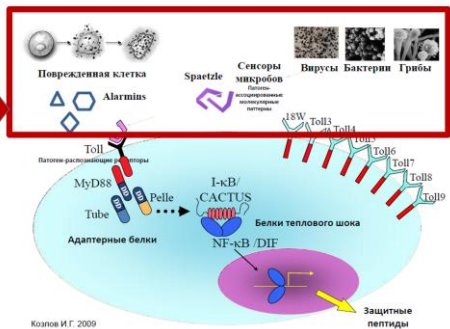
Симптом	Показатель
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	
Нарушения функции иммунной системы	Формирование различных, в том числе комбинированных, иммунопатологических синдромов
Психоземональные и когнитивные нарушения	Быстрая утомляемость, вялость. Депрессия. Ухудшение умственной работоспособности, снижение памяти
Температура тела	Постоянный или перемежающийся субфебрилитет с возможными пиками температуры $>38,0^{\circ}\text{C}$ и ознобами
Лимфаденопатия/Гепатомегалия/Спленомегалия	Системное увеличение периферических лимфатических узлов. Пальпируются печень и селезенка
Нарушения гемостаза	Фибриноген $<1,5$ г/л, D-димер более 243 нг/мл
Нарушение пищеварение	Запор и поносы, вздутие живота
Органные дисфункции	Гипоксемия, олигурия, повышение креатинина, нарушения коагуляции, микроциркуляторные расстройства, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, гиперлактатемия
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	
Нарушения обмена белка	Мышечная атрофия (саркопения, кахексия). Общий белок <50 г/л
Нарушение обмена углеводов	Гликированный Hb >6
Нарушение обмена липидов	Триглицериды натощак $>3,0$ ммоль/л
Нарушения кислотно-щелочного баланса	Метаболический ацидоз — HCO_3^- — в сыворотке крови <24 ммоль/л., pH мочи $< 5,0$
ИЗМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ	
Изменения, связанные с повреждением органов и тканей	Повышение билирубина, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина, ЛДГ
Лейкоцитоз	$>12 \times 10^9/\text{л}$ или содержание молодых форм гранулоцитов более 10%
СРБ	Более 5 мг/л
Ферритин в сыворотке	>500 мкг/л
Цитопения с вовлечением более 2 клеточных ростков	Hb <90 г/л, тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $<1 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $<1,0 \times 10^9/\text{л}$
НК-клетки, ЦТЛ	Снижение или отсутствие активности
Цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО	Повышены



Детоксикация

Удаление метаболитов и аларминов

УДАЛИТЬ



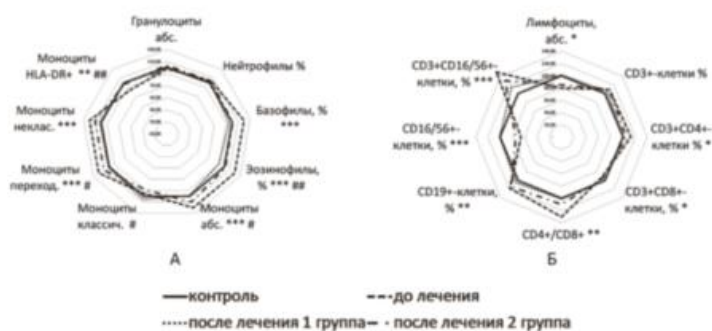
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
 ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
 (19) RU 2 455 012⁽¹⁾ C1
 (31) МПК: А61К 31/04 (2006.01), А61К 31/08 (2006.01), А61К 31/05 (2006.01), А61К 43/00 (2006.01)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ
 (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ
 (21) Заявка: 20110029913, 11.01.2011
 (24) Дата начала отсчета срока действия патента: 11.01.2011
 Превентивный: (22) Дата подачи заявки: 11.09.2011
 (43) Опубликовано: 09.07.2012 Бюл. № 19
 (54) Способ детоксикации при лечении иммуных заболеваний
 (57) Резюме: Способ детоксикации при лечении иммуных заболеваний, включающий применение защитных пептидов, сопряженных с белками теплового шока, в комбинации с адсорбентами. Способ детоксикации при лечении иммуных заболеваний, включающий применение защитных пептидов, сопряженных с белками теплового шока, в комбинации с адсорбентами. Способ детоксикации при лечении иммуных заболеваний, включающий применение защитных пептидов, сопряженных с белками теплового шока, в комбинации с адсорбентами.
 Адрес для переписки: 600022, Екатеринбург, ул. Первомайская, 18, НИИ медицинской химии, Екатеринбург
 (54) СПОСОБ ИТЕРАЛЬНАЯ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИМУНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

2011

Удаление аларминов (DAMP в т.ч.) из межклеточного пространства

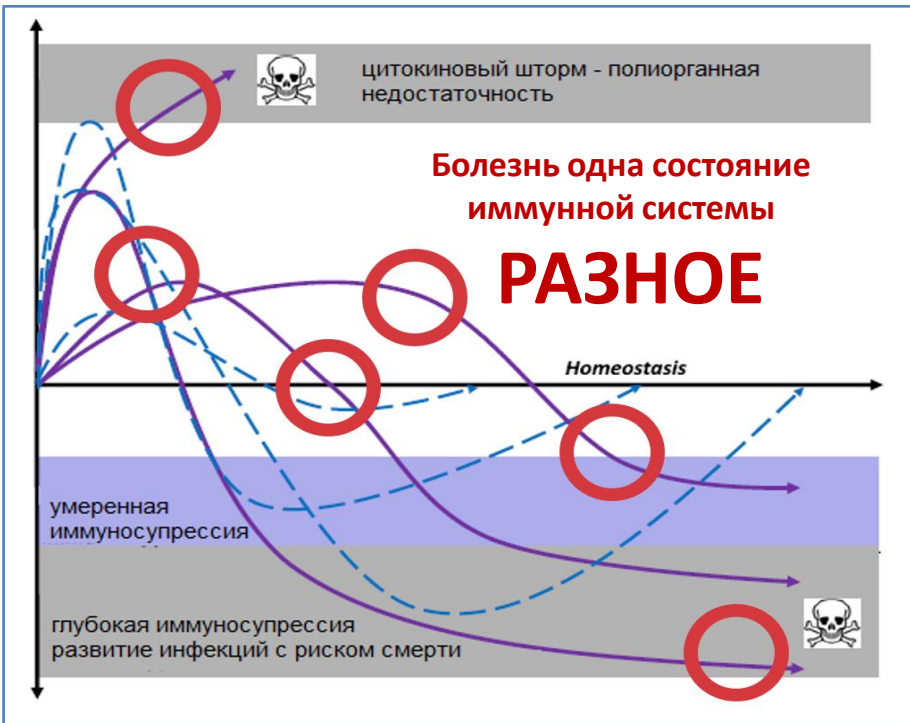
Удаление метаболитов вызывающих эндогенный токсикоз



doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-29-37

Собственные исследования

2 шаг. Определение иммунотипов. Системная иммунотерапия.



ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ МАТРИЦА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУНОТИПА

Показатели		Лимфоциты абс.		
		понижены	норма	повышены
Нейтрофилы абс.	повышены	Активация врожденного иммунитета	Активация врожденного иммунитета	Активация адаптивного иммунитета
	норма	Иммунная недостаточность	Ареактивное состояние	Активация адаптивного иммунитета
	понижены	Иммунная недостаточность	Иммунная недостаточность	Активация адаптивного иммунитета



2015

<https://clinimm.ru/>

Аминодигидрофталазиндион натрия - ТАМЕРОН



АМИНОДИГИДРОФТАЛАЗИНДИОН
НАТРИЯ

LIBRARY.RU

Поиск в библиотеке

РЕЗУЛТАТЫ

ВСЕГО НАЙДЕНО ПУБЛИКАЦИЙ: 1215 из 59600622

№	Публикация	Цит.
		1215

ТАМЕРОН

LIBRARY.RU

Поиск в библиотеке

РЕЗУЛТАТЫ

ВСЕГО НАЙДЕНО ПУБЛИКАЦИЙ: 57 из

PubMed®

Aminodihydrophthalasindionum natrium

Передовой Создать оповещение Создать RSS

Сохранять Электронная почта Отправить

Сортировать по: Лучший матч Параметры отображения

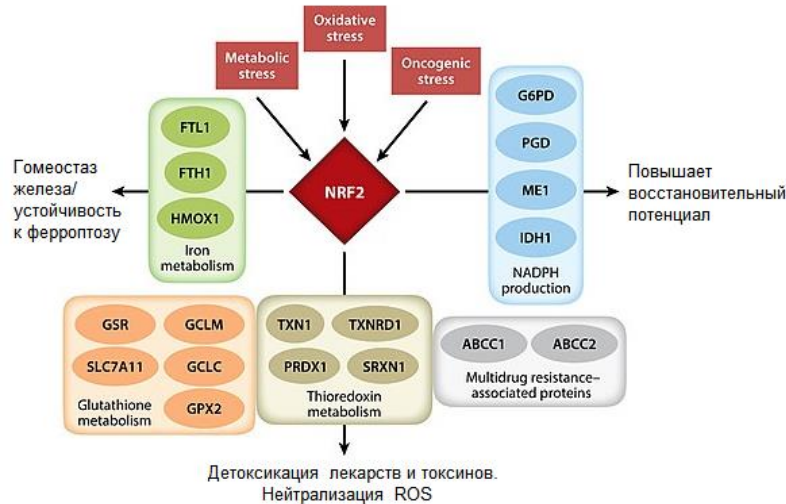
1,012 результатов

Страница 1 из

<https://tameron.ru/>

Патогенетически-обоснованный механизм действия

Собственные исследования



Стабилизация NRF2 фактора редокс-чувствительный транскрипционный фактор, защищающий клетки и ткани от токсинов, окислительного стресса и канцерогенов. Высвобождается в состоянии клеточного стресса и индуцирует экспрессию гена-мишени путём связывания ARE (антиоксидант-отвечающего элемента)

- Повышается интенсивность субстратного потока по гликолизу и активация реакций пентозофосфатного цикла
- Активация глутатион-зависимой антиоксидантной системы и липидного анаболизма
- Снижается хемилюминесцентная активность клеток, смещение с внешнего киллинга (стимуляция провоспалительных процессов) к фагоцитозу (завершение воспаления)

doi: 10.17816/CI685109

Глюкозаминил- мурамилдипептид – ЛИКОПИД



<https://peptek.ru/products>

3201

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКОВОГО ЗАПРОСА

ВСЕГО НАЙДЕНО ПУБЛИКАЦИЙ: 2150 из 70830363



РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКОВОГО ЗАПРОСА

ВСЕГО НАЙДЕНО ПУБЛИКАЦИЙ: 531 из 70830363



РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКОВОГО ЗАПРОСА

ВСЕГО НАЙДЕНО ПУБЛИКАЦИЙ: 520 из 70830363

272

glucosaminylmuramylidipeptide

RESULTS BY YEAR

Advanced Create alert Create RSS

13 results

1989 2025

PubMed®

Licopid

RESULTS BY YEAR

Advanced Create alert Create RSS

Save Email Send to

MY CUSTOM FILTERS

24 results

1997 2025

PubMed®

muramylidipeptide

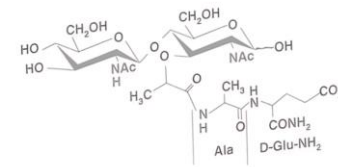
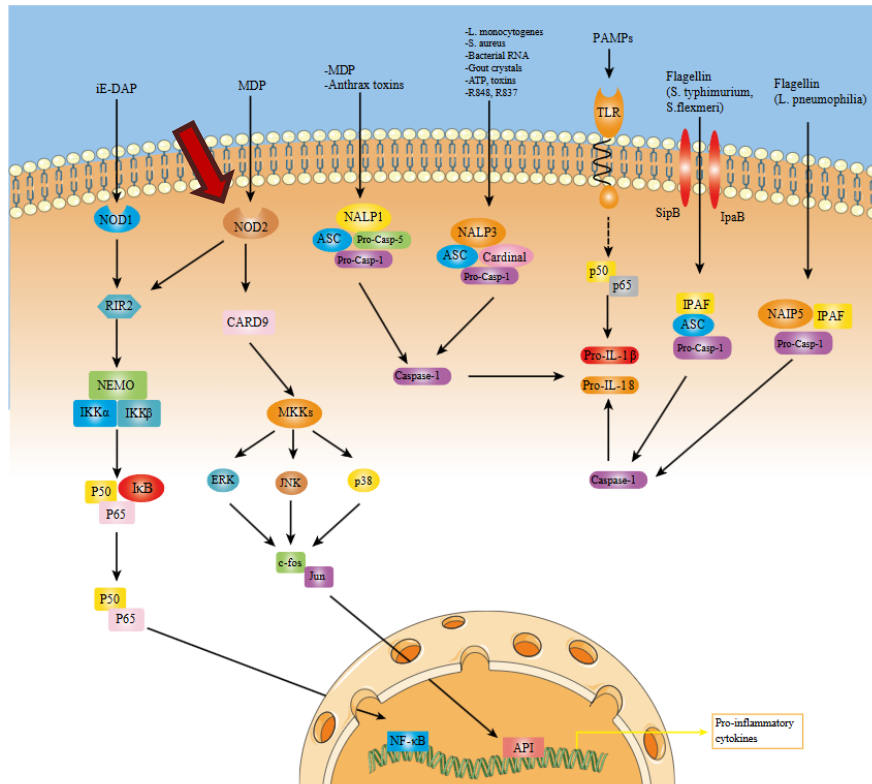
RESULTS BY YEAR

Advanced Create alert Create RSS

Save Email Send to

MY CUSTOM FILTERS

Патогенетически-обоснованный механизм действия



ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИД

Связывается с рецептором врожденного иммунитета NOD2 и NALP1
 стимулирует функциональную (бактерицидную, цитотоксическую) активность фагоцитов
 Усиливает выработку ключевых цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-α, интерферона-гамма, колониестимулирующих факторов

<https://clinimm.ru/>
образовательный портал
для врачей клиницистов

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ



Главная База знаний Книги Онлайн школа Новости Ассоциация



КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Практическое пособие для врачей



Всероссийский научно-практический конгресс с международным участием

ИММУНОЛОГИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

18 - 19 октября 2024 года

Ресурс трансляции: clinimm.micpartner.ru

Онлайн-школа
по клинической иммунологии
академика Владимира Александровича Козлова

Сессия школы на сайте: clinimm-school.micpartner.ru

Дата проведения: 10/04 5:06 13/11 2024



+7-929-355-29-39

**Спасибо
за внимание!**



150 ЛЕТ Н.Н. ПЕТРОВУ

