

## ОНКОЛОГИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И ПРИКЛАДНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2024 г. А.Д. Каприн<sup>а,\*</sup>

<sup>а</sup>Национальный медицинский исследовательский центр радиологии  
Минздрава России, Москва, Россия

\*E-mail: kaprin@mail.ru

Поступила в редакцию 16.01.2024 г.

После доработки 10.02.2024 г.

Принята к публикации 11.03.2024 г.

Профилактика и своевременное выявление онкологических заболеваний – одно из важнейших направлений в современной медицине, нацеленное на обеспечение здоровья и увеличение продолжительности жизни населения России. Этому способствуют активное внедрение персонализированного подхода к лечению пациентов, совершенствование радиофармпрепаратов и лучевой терапии. Кроме того, в настоящее время усилия учёных направлены на развитие клеточной, генной, вирусной терапии, а также вакцинотерапии рака.

*Ключевые слова:* диагностика онкологических заболеваний, скрининг, радиофармпрепараты, молекулярно-генетические технологии.

DOI: 10.31857/S0869587324030111, EDN: GFXCEW

В 2023 г. в соответствии с распоряжением Президента РФ в онкологии прочно закрепился междисциплинарный подход для достижения средней продолжительности жизни в 78 лет. Поскольку этот показатель растёт, а также снижается смертность от рака, ключевыми вызовами на ближайшие годы станут старение населения и рост нагрузки на систему здравоохранения, значительная территориальная и гендерная дифференциация, интенсивные научные разработки и необходимость их внедрения в практическое здравоохранение по всей стране. В данном контексте на первый план выходят профилактика и раннее выявление онкологических за-

болеваний, в связи с чем особое внимание уделяется созданию современных систем диагностики рака в сотрудничестве с химиками, биоинформатиками, физиками и математиками. Речь идёт о привлечении технологий искусственного интеллекта в системы скрининга, развитии новейших подходов молекулярно-генетической диагностики, производстве отечественных радиофармацевтических препаратов для диагностики и лечения рака.

При лечении онкологических заболеваний всё чаще используется персонализированный подход. Наблюдается рост количества биотехнологических разработок в онкологии: CAR-T- и НК-клеточная терапия, мРНК-вакциноterapia, онколитическая терапия. Ведутся исследования в области редактирования генов и генной терапии. Отдельного внимания заслуживают биоинформатика и технологии машинного обучения, анализ больших “озёр данных” (Data Lake), создание платформы для поддержки принятия персонализированных врачебных решений и нейросетевого алгоритма на основе искусственного интеллекта.

Среди перспективных направлений в ядерной медицине – разработка и внедрение новейших радиофармацевтических препаратов (РФЛП) для диагностики и лечения рака. Важно отметить, что



КАПРИН Андрей Дмитриевич – академик РАН, генеральный директор НМИЦ радиологии Минздрава России.

применение технологий ядерной медицины в комбинированном лечении (совместно с химиотерапией, хирургией, лучевой терапией) даёт значительные преимущества в лечении даже запущенных форм злокачественных новообразований. В результате последовательной законодательской деятельности и при поддержке Министерства здравоохранения РФ под эгидой Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России (НМИЦ радиологии Минздрава России) создана первая аптека РФЛП, а также принят план развития сети ядерных аптек по всей стране.

Приведём перечень перспективных радиофармацевтических лекарственных препаратов, работа над которыми ведётся на базе ядерных аптек:

- РФЛП  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE для ПЭТ/КТ<sup>1</sup> пациентов с нейроэндокринными злокачественными новообразованиями;
- $^{68}\text{Ga}$ -NOTA ( $^{68}\text{Ga}$ -NGUL) вместо  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, который был утверждён Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2020 г. для радионуклидной диагностики метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ);
- $^{99\text{mTc}}$ -PSMA I&S для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии пациентов с мКРРПЖ;
- РФЛП с радионуклидом  $^{89}\text{Zr}$  при ПЭТ в радиоиммунодиагностике ( $^{89}\text{Zr}$ -DFO-NCS-трастузумаб);
- рецепторно-направленные радиоактивно меченые пептиды для визуализации и лечения меланомы ( $^{177}\text{Lu}$  /  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-PEG4-LLP2A);
- $^{211}\text{At}$ -трастузумаб для лечения вторичных метастазов от рака желудка в печени;
- пептид-рецепторная радионуклидная терапия на основе соматостатиновых рецепторов (ПРРТ) при лечении рефрактерной менингиомы;
- $^{214}\text{Pb}$ -TCMC-трастузумаб в доклинической модели лечения HER2-положительного рака яичников;
- таргетная терапия множественной миеломы альфа- и бета-меченым вектором, имеющим сходство к CD38 ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Dara и  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-Dara);
- TAG-72 – таргетная  $\alpha$ -радионуклидная диагностика и терапия рака яичников с использованием антитела, меченого  $^{64}\text{Cu}$  или  $^{225}\text{Ac}$  ( $^{64}\text{Cu}$ -DOTAylated-huCC49 и  $^{225}\text{Ac}$ -DOTAylated-huCC49);
- $^{67}\text{Cu}$ -CuSar-bisPSMA для терапии КРРПЖ.

<sup>1</sup> ПЭТ/КТ (PET/CT) – эффективный метод диагностики онкологических заболеваний, сочетающий возможности позитронно-эмиссионной (ПЭТ) и компьютерной (КТ) томографии и позволяющий с большой вероятностью установить наличие злокачественного образования.

Клиническим прорывом в лечении гормонорезистентного рака предстательной железы стал синтез РФЛП  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТА-PSMA. Доклинические исследования доказали его безопасность и эффективность. Препарат образует устойчивое соединение в теле пациента, обладает высокой тропностью к опухолевой ткани и хорошими клинико-дозиметрическими показателями. Его изготавливают в аптеке РФЛП на базе НМИЦ радиологии Минздрава России.

К настоящему времени разработаны РФЛП на основе рениевой платформы (Гепаторен-МРНЦ и Артрорен-МРНЦ) для лечения первичной гепатоцеллюлярной карциномы и метастатического поражения печени, а также экссудативных синовитов. Эти препараты позволили совершить качественный прорыв в терапии, дали шанс перевести неоперабельные процессы в печени в операбельные.

В Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова в Санкт-Петербурге создан инновационный меченый лютецием-177 радиофармпрепарат Нанолют на основе *биспецифического наноантитела* к поверхностным рецепторам Т-регуляторных клеток против широкого спектра генерализованных форм опухолей (меланомы, рак лёгкого, почки, мочевого пузыря). Препарат показал эффективность в клинических испытаниях.

Институты Томского национального исследовательского медицинского центра РАН на протяжении 30 лет плодотворно сотрудничают с Национальным исследовательским Томским политехническим университетом в области получения радиофармацевтических лекарственных препаратов для ядерной медицины. Об успехе совместной работы свидетельствуют регистрация и организация производства генераторов технеция, а также ряда радиофармацевтических лекарственных препаратов для диагностики и лечения злокачественных новообразований. Несколько оригинальных тераностических соединений находятся на стадии доклинических и клинических испытаний.

Имеющиеся источники различной мощности дозы излучения ( $^{125}\text{I}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{224}\text{Ra}$ ) позволяют с помощью *брахитерапии* (введение источника внутрь поражённого органа) успешно лечить злокачественные новообразования разной локализации, в том числе таких сложных, как опухоли поджелудочной или молочной желёз. При аппликационной брахитерапии меланом и ретинобластом применяются офтальмоаппликаторы с произведёнными в России рутением-106 и стронцием-90. Метод показал высокую эффективность: позволяет сохранить глаз пациента, в 70% случаев сохранить зрение, пятилетняя выживаемость достигает 90%.

Что касается отечественных разработок в области *лучевой терапии*, то с 2016 г. в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба –

филиале НМИЦ радиологии Минздрава России функционирует протонный терапевтический комплекс “Прометеус” – первая и пока единственная российская установка, размещённая в медицинском учреждении, что естественным образом способствует повышению доступности для пациентов онкологической помощи методами протонной терапии.

Развитие технологий лучевой терапии с применением ионов – системообразующая задача в современной клинической радиологии. Предполагается, что экспериментально-клинический комплекс на основе синхротрона У-70 в НИЦ “Курчатовский институт” Протвино с периметром орбиты 1.5 км станет ключом к внедрению ионной лучевой терапии в России. В настоящее время реализуется проект первого в мире комплекса нейтронной терапии на базе компактного нейтронного генератора НГ-24 в НМИЦ радиологии Минздрава России. В результате будет создана медицинская установка нейтронной терапии, которая подарит надежду на выздоровление пациентам с резистентными и рецидивными опухолями различных локализаций.

В области препаратов онкологического профиля сложилось несколько ключевых тенденций, которые будут развиваться в ближайшие годы:

- клеточная терапия;
- РНК- и ДНК-вакцины;
- технологии редактирования генов и геновая терапия;
- онколитическая вирусная терапия;
- би- и триспецифические антитела.

В Национальном медицинском исследовательском центре гематологии Минздрава России создан первый отечественный анти-CD19 CAR-T-клеточный лекарственный препарат для терапии острого В-лимфобластного лейкоза. В Российском научном центре рентгенорадиологии Минздрава России налаживается технология получения CAR-T-продуктов, которые отличаются более коротким сроком производства и более низкой стоимостью по сравнению с зарубежными аналогами. В Научно-технологическом университете “Сириус” отработаны методы *in vitro* синтеза, выделения и очистки мРНК, эксперименты продемонстрировали высокую эффективность её доставки. В Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России создана универсальная мРНК-платформа, уже зарекомендовавшая себя в экспериментах с различными вирусами.

Ещё одно направление – доклинические исследования лекарственных средств на основе непатогенных штаммов энтеровирусов, обладающих выраженным онколитическим потенциалом (Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины). Новые технологии позволяют получать биспецифические антитела,

способные нацеливаться сразу на два антигена. Этой области уделяется повышенное внимание во всём мире. В России на разных этапах разработки находятся несколько биспецифических антител (компания BIOCAD), которые предполагается использовать как в лечении онкогематологических заболеваний, так и солидных опухолей.

Сотрудники Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России активно трудятся над аутологичной дендритно-клеточной вакциной на основе раково-тестикулярных антигенов. Уже готов прототип клеточного продукта, который содержит аутологичные дендритные клетки, активированные раково-тестикулярными антигенами. Собственная научно-исследовательская инфраструктура НМИЦ радиологии Минздрава России, созданная благодаря массиву аннотированных геномных и метаданных, а также технологии машинного обучения способствовали появлению новой отечественной фармакогеномной системы поддержки принятия врачебных решений. Биоинформатическая система проходит успешную апробацию на клинической базе НМИЦ радиологии Минздрава России. Коллектив Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова Минздрава России разработал прототип нейросетевого алгоритма на основе искусственного интеллекта с целью повышения точности диагностики рака шейки матки.

Молекулярно-генетическими технологиями на основе микроРНК<sup>2</sup> занимаются крупные российские центры и консорциумы. В НМИЦ онкологии Минздрава России (Ростов-на-Дону) с помощью биоинформатических и молекулярно-генетических подходов продолжается работа над малоинвазивной диагностической панелью опухолей головного мозга на базе микроРНК, циркулирующих в плазме крови. Научным консорциумом под руководством академика РАН Е.Л. Чойнзонова получен генотерапевтический микроРНК-препарат, таргетированный к генам стволовости, которые инкапсулированы в липосомы. Он показал высокую противометастатическую активность на модели спонтанного метастазирования у мышей и образования опухолевых узлов у ксенографтов<sup>3</sup>. Препарат в настоящее время проходит доклинические токсикологические исследования. На базе НМИЦ онкологии Минздрава России с использованием биоинформатических и молекулярно-генетических подходов в изучении внутриопухолевой гетерогенности ведётся поиск путей гомологичной рекомбинации ДНК, разра-

<sup>2</sup> МикроРНК (miRNA) – класс малых некодирующих молекул РНК длиной 18–25 нуклеотидов, обнаруженных у животных, растений и некоторых вирусов и принимающих участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов.

<sup>3</sup> Ксенографты – экспериментальные онкологические модели, использующие привитые мышам опухоли человека.

батывается молекулярная прогностическая классификация рака желудка. Синтезирован 17-членный мишенный пептид, способный специфически связываться с белком теплового шока на поверхности плазматической мембраны опухолевых клеток. Пептид может преодолевать гематоэнцефалический барьер, накапливаясь в клетках глиобластомы. Это позволяет перейти к исследованиям *in vivo* на релевантных моделях внутричерепных опухолей.

Научные коллективы Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН показали, что донор оксида азота обладает уникальной противоглиомной активностью на культурах клеток глиом: он в 1000 раз более цитотоксичен для клеток глиом, чем для неопухолевых клеток, а соединение более активно, чем Темодал (цитотоксичность выше в 10–2500 раз в зависимости глиомы).

Новые возможности онкохирургии – огромный научный пласт, в котором достижения смежных с онкологией дисциплин постоянно внедряются в практику биотехнологов, химиков и других специалистов. Так, учёные из Томского национального исследовательского медицинского центра РАН разработали методику получения оригинальных отечественных индивидуальных имплантатов из фторполимеров с целью устранения дефектов челюстно-лицевой области.

Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова – ведущий центр по замещению хирургических методов лечения неинвазивными. Здесь сокращаются объёмы операций при ранних формах рака, внедряются малоинвазивные технологии. Успешное применение лекарственных технологий позволяет в последующем осуществлять хирургическое лечение.

## ONCOLOGY AS A PROMISING FIELD IN DOMESTIC RESEARCH AND APPLIED METHODS OF TREATMENT OF NON-COMMUNICABLE DISEASES

A.D. Kaprin<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>*National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health  
of the Russian Federation, Moscow, Russia*

<sup>\*</sup>*E-mail: kaprin@mail.ru*

Prevention and timely detection of oncological diseases is one of the most important directions in modern medicine aimed at ensuring the health and increasing the life expectancy of the Russian population. This is facilitated by the active introduction of a personalized approach to the treatment of patients, the improvement of radiopharmaceuticals and radiation therapy. In addition, the efforts of scientists are currently focused on the development of cellular, gene, viral therapy, as well as cancer vaccine therapy.

*Keywords:* diagnosis of oncological diseases, screening, radiopharmaceuticals, molecular genetic technologies.