

## К 25-летию Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей

Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей (НИИ ЭДиТО) как структурная единица Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН был организован 25 лет назад по приказу Министерства здравоохранения СССР от 26 марта 1981 г. на базе как уже существующих лабораторий ВОНЦ АМН СССР, так и нескольких вновь созданных подразделений. Основной целью его научно-производственной деятельности стало создание новых методов и средств диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Первым директором Института, на долю которого выпала непростая задача – фактически сформировать единый коллектив, наладить постоянное взаимодействие самостоятельных научных подразделений для наиболее эффективного решения основных задач стал высококлассный специалист в области химиотерапии опухолей и клинической фармакологии доктор медицинских наук профессор Леонид Власович Мороз. Под его непосредственным руководством выполнялись исследования по комбинированной химиотерапии злокачественных новообразований различных локализаций в клинике, разработаны методические подходы к модификации лечебного действия противоопухолевых препаратов в эксперименте. В состав Института вошли 15 лабораторий, работа которых была направлена на поиск природных соединений и синтез новых химических веществ, обладающих противоопухолевой активностью; углубленное исследование их эффективности и токсичности; разработку лекарственных форм для отобранных в эксперименте противоопухолевых веществ, а также изучение спектра противоопухолевого действия ионизирующего излучения и других физических факторов.

В 1989 г. коллектив возглавил создатель отечественной научной школы экспериментальной фармакологии и токсикологии доктор медицинских наук профессор Анатолий Борисович Сыркин, который внес существенный вклад в создание новых отечественных противоопухолевых препаратов, изучение механизма их действия, а также в совершенствование методологии отбора и углубленного изучения безопасности лекарственных средств, применяемых в онкологии. В это время в Институте был создан комплекс специализированных подразделений, выполняющих программы по созданию, наработке и доклиническому изучению новых противоопухолевых лекарственных препаратов. В результате деятельности данных лабораторий были разработаны методические указания «Порядок орга-

низации работ по созданию и подготовке к клиническому изучению противоопухолевых лекарственных средств».

С 1998 г. Институтом руководит один из наиболее авторитетных специалистов России в области медицинской биотехнологии и онкоиммунологии доктор медицинских наук профессор академик РАЕН и РМТА заслуженный деятель науки и техники РФ лауреат «Премии Правительства РФ в области науки и техники» Анатолий Юрьевич Барышников.

За 25 лет существования Института его структура динамично перестраивалась в соответствии с изменениями приоритетов в развитии медицинской науки. Сейчас НИИ ЭДиТО включает 21 лабораторию, которые занимаются решением фундаментальных и прикладных задач экспериментальной онкологии. Продолжая направления исследований, положенных в основу организации Института, проведя скрининг более 11 000 синтетических и природных веществ и экстрактов, коллектив ученых к настоящему времени создал ряд новых противоопухолевых препаратов, часть которых проходят доклинические исследования или находятся на I–II фазе клинических испытаний. Разработанные в НИИ ЭДиТО и успешно прошедшие клинические испытания препараты араноза, сарколизин, цифелин, лизомустин, циклоплатам разрешены ФК МЗ РФ к широкому применению в медицинской практике. Налажен промышленный выпуск аранозы и сарколизина, которые применяются в клинических отделениях ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина и других онкологических учреждениях РФ. В ближайшее время будет организовано производство лизомустина и циклоплатам.

Последние годы уделяется особое внимание разработке методов направленной доставки противоопухолевых лекарств, в частности, создаются липосомальные формы для таргетных препаратов. Выявлена различная биодоступность липидорастворимых гормоноцитостатиков, разработанных в НИИ ЭДиТО. Наряду с высокоэффективными масляными растворами разработаны липосомальные лекарственные формы для внутривенного введения тестиферона, кортифена и цитэстрол ацетата, что позволило расширить возможности изучения гидрофобных препаратов.

Введение не растворимых в воде новых фотосенсибилизаторов фенилтиопроизводных фталоцианинов в липосомы позволило выявить селективность накопления их в опухоли по отношению к нормальной ткани. При этом установлен высокий противоопухолевый эффект ФДТ полученных липосомальных лекарствен-

ных форм. По ряду критериев (спектральному диапазону, селективности накопления в опухоли и высокой фотодинамической активности) для дальнейшего углубленного изучения отобран тетра-3-фенилтиофталоцианин гидроксиалюминия. Его индекс селективности достигает значений 6–8 в интервале 1–3 сут после введения.

Введение в липосомы водорастворимых препаратов, таких, как фотосенс и лизомустин, позволило изменить их фармакокинетические характеристики. Установлено, что терапевтическая доза липосомального фотосенса в 4 раза ниже терапевтической дозы раствора препарата. Снижение дозы позволяет уменьшить остаточный уровень накопления препарата в коже, что влечет за собой снятие кожной фоточувствительности.

Новый водорастворимый представитель алкилнитрозомовины лизомустин в стерически стабилизированных липосомах на моделях опухолевого роста лимфолейкозе-1210 и карциноме легкого Льюис оказался эффективнее. Новая лекарственная форма расширяет диапазон терапевтических доз (125–225 мкг) со 100%-ным эффектом излечения животных, резко снижая уровень токсичности.

В настоящее время исследования проходят еще целый ряд перспективных соединений.

Возможность создания новых оригинальных противоопухолевых препаратов обеспечивается комплексом доклинических, токсикологических и фармакологических исследований, которые проводятся в Институте на высоком профессиональном уровне.

Исследования по экспериментальной терапии злокачественных новообразований также включают изучение биологического действия ионизирующих и неионизирующих излучений, а также методы избирательного усиления радиационного и термического поражения опухолей и селективной защиты нормальных тканей, методы нейтронозахватной терапии.

В результате 25-летней работы в Институте получило развитие приоритетное направление по созданию средств первичной и вторичной профилактики рака, модификаторов противоопухолевой терапии и реабилитации онкологических больных. Разработана система создания лечебно-профилактических средств от «пробирки» до внедрения в промышленное производство. В рамках Государственной программы ликвидации медицинских последствий аварии на ЧАЭС создан отечественный бета-каротин и комплексы на его основе: Бетаск, Каскатол, Каскаротул. Разработана серия фитопрепаратов: Солодка, Эхинацея, Шиповник, Чаговит, Кламалин, фитоэликсир. Все они обладают антиоксидантными, иммуномодифицирующими, антимутагенными, антитоксическими свойствами и пользуются большим спросом у населения, что подтверждено наблюдениями в группах онкологического риска. Препараты безопасны при длительном применении в оптимальных дозах и перспективны для использования в комплексной терапии рака. В исследованиях по иммунокоррекции на основе 40 лекарственных растений разработан многокомпонентный

фитоадаптогенный препарат Фитомикс-40, обладающий иммуномодулирующим, в том числе интерферогенным и адгезиогенным, а также антиоксидантным, антимутагенным и радиопротекторным действием. Проведенные исследования показали, что фитомикстура может быть использована для профилактики злокачественных и доброкачественных опухолей, а также для повышения эффективности комплексной терапии злокачественных новообразований, способствует улучшению качества и увеличению продолжительности жизни онкологических больных.

Наряду с классическими направлениями исследований и технологических разработок в Институте выполняется ряд современных научно-исследовательских программ, относящихся к биотехнологическим областям медицинской науки. На основе гибридной технологии получения моноклональных антител (МКА) разработаны терапевтические МКА Атэма против CD3-антигена Т-лимфоцитов человека и предназначенные для лечения реакции острого отторжения трансплантата, и Имутеран, направленные против антигена MUC1 клеток секреторного эпителия молочной железы, используемые для лечения опухолей эпителиального генеза. Таргетные препараты Атэма и Имутеран проходят II фазу клинических испытаний.

В НИИ ЭДнТО успешно развивается современное направление – биотерапия злокачественных опухолей. Ведутся перспективные исследования по созданию аутологичных вакцин на основе дендритных клеток, а также генно-инженерных вакцин против меланомы, колоректального и печеночно-клеточного рака. По результатам I фазы клинических испытаний эффективности терапии дендритно-клеточной вакциной диссеминированной меланомы, рака почки и яичников можно говорить о развитии специфического клеточного иммунного ответа на вводимые нагруженные дендритные клетки. Токсических или аутоиммунных явлений у пациентов не наблюдали.

Другой подход биотерапии основан на изучении механизмов опухолевого ангиогенеза и поиск новых противоопухолевых антиангиогенных препаратов.

Генотерапия рака – одно из направлений биотерапии опухолей. Завершена I фаза клинических испытаний аутологичной и аллогенной вакцины на основе опухолевых клеток, модифицированных геном *tag7*, результаты которой показали клиническую эффективность, а также подтвердили безопасность вакцины.

К методам биотерапии злокачественных новообразований относится иммунотерапия с использованием интерлейкина-2 (ИЛ-2) и лимфокин-активированных киллеров (ЛАК). Клинические испытания демонстрируют высокую эффективность этого вида иммунотерапии при лечении злокачественных серозитов.

Эффективность любого вида лечения злокачественных новообразований в значительной степени зависит от ранней диагностики этих заболеваний. Разработка средств диагностики составляет неотъемлемую часть научной деятельности Института. Завершение работ по созданию реагентов для радиоиммунологиче-

ского анализа (РИА-наборы – АФП, РИА-наборы – ПСА, РИА-наборы – ТТГ) позволит проводить диагностику первичного рака печени, опухолей герминального происхождения, рака простаты, патологии со стороны щитовидной железы, осуществлять контроль за ходом лечения.

В НИИ ЭДиТО разработаны диагностические моноклональные антитела, предназначенные для анализа иммунного статуса пациентов и дифференциальной диагностики лейкозов. МКА входят в набор под названием “Клоноспектр” и разрешены МЗ РФ для диагностического применения. Набор “Клоноспектр” успешно используется различными клиниками по всей территории РФ.

Передовые технологии положены в основу создания диагностической иммуноферментной тест-системы на основе белковых микрочипов по определению общего простата-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови человека для диагностики рака простаты и оценки эффективности терапии. Развивая инновационные подходы к лечению и диагностике злокачественных новообразований, лаборатории Института внедряют в свои исследования современные методы на основе нанотехнологии.

Для обеспечения полного цикла разработки, создания и производства опытных партий противоопухолевых препаратов в НИИ ЭДиТО организована и в настоящее время проходит реконструкцию в соответствии с международными требованиями по GMP опытно-нарабочая лаборатория для производства противоопухолевых лекарственных средств.

НИИ ЭДиТО включен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в Перечень организаций и учреждений, осуществляющих доклинические исследования лекарственных средств.

Сегодня в Институте – 280 сотрудников, из которых 164 являются научными сотрудниками. Среди них 23 доктора наук (9 имеют звание профессора) и 81 кандидат наук. Достижения ученых Института были отмечены высокими наградами правительства России: профессор С. П. Ярмоненко стал лауреатом Государственной премии СССР; профессору А. Ю. Барышникову присвоено звание «Заслуженный деятель науки и техники РФ»; профессору Т. А. Богущ присвоено звание “Заслуженный деятель науки РФ”; звание «Заслуженный работник здравоохранения РФ» присвоено профессору Н. А. Оборотовой и канд. хим. наук Б. С. Кикотю. Лауреатами премии Правительства РФ в области науки и техники стали профессор А. Ю. Барышников, профессор М. В. Киселевский, д-р мед. наук П. К. Иванов, профессор А. А. Вайнсон.

Свои знания и опыт ученые Института передают молодым сотрудникам и аспирантам, представляют в докладах на отечественных и международных конференциях. Ежегодно НИИ ЭДиТО проводит научно-практическую конференцию «Отечественные противоопухолевые препараты», которая демонстрирует последние достижения в области разработки и создания противоопухолевых лекарственных средств в нашей стране.

По инициативе НИИ ЭДиТО учрежден «Российский биотерапевтический журнал», пользующийся заслуженным интересом ученых и медицинских работников. В юбилейном номере журнала, посвященном 25-летию организации НИИ ЭДиТО, представлены статьи, отражающие научную деятельность Института.

*Ученый секретарь НИИ ЭДиТО  
ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН  
канд. биол. наук И. Ж. Шубина*