



## ОНКОЛОГИЯ: НОВЕЙШИЕ РЕШЕНИЯ

Новые медицинские технологии диагностики  
и лечения опухолей

Приборы и материалы для онкологии

Инновационные лекарственные средства  
и радиофармпрепараты для диагностики  
и лечения злокачественных новообразований



наука — 

И ТЕХНОЛОГИИ

Сибири

**НАУКА И ТЕХНОЛОГИИ СИБИРИ**

Выпуск 11 — Онкология: новейшие решения.

Декабрь 2023 г.

**Учредитель:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Сибирское отделение Российской академии наук».  
630090, Россия, Новосибирск,  
проспект Академика Лаврентьева, дом 17.

**Издатель:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Сибирское отделение Российской академии наук».  
630090, Россия, Новосибирск,  
проспект Академика Лаврентьева, дом 17.

**Главный редактор:**

академик РАН Валентин Николаевич Пармон.

**Редакционный совет:**

Академики РАН С.В. Алексеенко, И.В. Бычков, М.И. Воевода,  
А.П. Деревянко, Н.А. Колчанов, Д.М. Маркович, В.И. Молодин,  
В.М. Фомин, д.ф.- м.н. С.Р. Сверчков, генеральный директор  
ООО «Газпром трансгаз Томск» В.И. Бородин, генеральный директор  
АО «Академпарк» Д.Б. Верховод, заместитель полномочного  
представителя Президента РФ в СФО В.М. Головкин, д.т.н., президент  
НГТУ НЭТИ, председатель Совета ректоров СФО Н.В. Пустовой,  
основатель АФК «Система» В.П. Евтушенков .

**Редакционная группа:**

Заместитель главного редактора Сергей Сверчков, Лариса Деева,  
Владимир Ларин, Андрей Соболевский, Татьяна Урбах, Любовь  
Батраева, Юлия Андреева.

**Фото**

авторов представленных материалов и из открытых источников.  
**Фото на обложке** - фотограф Кан Герман Анатольевич.

**Дизайн:**

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет  
архитектуры, дизайна и искусств имени А.Д. Кряčkова», ректор  
Багрова Наталья, арт-директор Чешева Татьяна, дизайнеры: Теряева  
Анна, Алиса Переверзева.

**Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС 77-82311**

от 03.12. 2021 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере  
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор).

Адрес редакции: 630090, Россия, Новосибирск,  
проспект Лаврентьева, 17, тел.: (383) 217-45-78,  
e-mail: l.batraeva@sb-ras.ru

Отпечатано в ООО «Процвет»

тел.: +7-951-854-86-18, +7-980-554-98-10,  
e-mail: Vladimir-printvrn@mail.ru

Подписано в печать 29.12.2023

Бумага мелованная. Печать офсетная.

Тираж 800 экз. Свободная цена.

Перепечатка материалов только с письменного разрешения редакции.  
Изданию присвоен номер ISSN: 2782-4969

© Сибирское отделение РАН, 2023

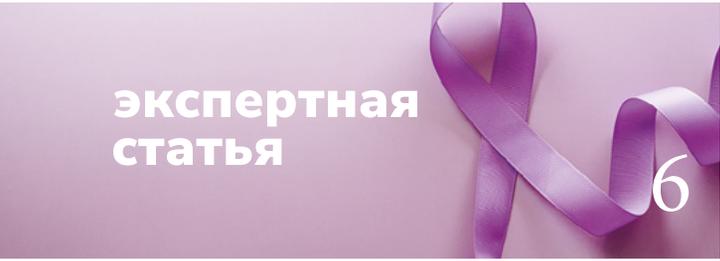






обращение  
главного  
редактора

4



экспертная  
статья

6



НОВЫЕ  
МЕДИЦИНСКИЕ  
ТЕХНОЛОГИИ  
ДИАГНОСТИКИ  
И ЛЕЧЕНИЯ  
ОПУХОЛЕЙ

10

## В номере

**стр. 4** Обращение главного редактора академика В. Н. Пармона

**стр. 6** Жизнь после рака

**стр. 12** Молекулярно-генетический подход в прогнозировании, выборе программы терапии и профилактике поражения центральной нервной системы у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

**стр. 15** Комбинированные модели для ранней диагностики колоректального рака на основе электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов, уровней жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови

**стр. 20** Технология гамма-эмиссионной томографической диагностики и контроля лечения опухолевых поражений с помощью онкотропного отечественного радиофармпрепарата —  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрила

**стр. 26** Технология определения циркулирующих опухолевых клеток у больных раком молочной железы

**стр. 29** Экспериментальная модель лучевого пневмонита при облучении здоровой ткани легких крыс

**стр. 32** Способы раннего выявления онкозаболеваний у стажированных работников основных профессий угольной и алюминиевой промышленности

**стр. 35** Полиморфизм генов цитохрома P450 и переносимость противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина

**стр. 38** Изучение отдаленных последствий на заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Алтайского края

**стр. 45** Современные технологии исследования биопсийного и операционного материала онкологических пациентов для постановки диагноза и выбора оптимального способа лечения

**стр. 48** Оценка вклада онкогенных факторов в риск развития злокачественных новообразований у городского населения трудоспособного возраста



## приборы и материалы для онкологии

58

**стр. 60** Технология создания «умного наноскальпеля» для микрохирургии злокачественных новообразований

**стр. 64** Биохемилюминесцентный анализатор БЛМ 3607

**стр. 68** Комплекс локальной гипертермии «Феникс-2» в лечении онкологических заболеваний

**стр. 72** Образец газоаналитического комплекса диагностики онкологических и инфекционных заболеваний органов дыхательной системы (МСГАК)

**стр. 75** Полимер-модифицированные кальций-фосфатные покрытия на костных имплантатах с противоопухолевой активностью

**стр. 78** Индивидуальные имплантаты из фторполимера: новые возможности в реконструктивно-восстановительной хирургии



## инновационные лекарственные средства и радиофармпрепараты для диагностики и лечения злокачественных новообразований

82

**стр. 84** Изучение нанокompозитов селена с противоопухолевой активностью в Иркутском научном центре хирургии и травматологии

**стр. 89** Технологии получения цифровых управляемых лекарств для онкологии

**стр. 93** Противоопухолевый препарат на основе генно-модифицированного вируса осповакцины VV-GMCSF-Lact

**стр. 97** Радиоактивный лантаноид лютеций-177 для терапии в онкологии

**стр. 101** Стереотаксическая лучевая терапия в лечении рецидивов рака шейки матки

**стр. 104** Отечественный радиофармацевтический лекарственный препарат на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия («Сентискан, 99mTc») для радионуклидной диагностики сторожевых лимфатических узлов

**стр. 108** Производные бетулина, проявляющие противоопухолевую активность

**стр. 112** Радионуклидная диагностика опухолей головного мозга с использованием отечественного радиофармацевтического лекарственного препарата 99mTc-1-Тио-D-глюкоза

**стр. 117** Получение нового противоопухолевого препарата на основе комплексного соединения цис-дихлородиамминплатины (ii) с арабиногалактаном

## Дорогие друзья!

Четвертый номер нашего журнала «Наука и технологии Сибири» в 2022 году был посвящен тематике медицины и здоровья в широкой трактовке обеих понятий. Но медицина — настоящая Вселенная, состоящая из близко и далеко отстоящих друг от друга, но всё равно взаимосвязанных галактик. Одна из них — онкология, которая также характеризуется высочайшей сложностью. Виды и подвиды злокачественных образований исчисляются сотнями, различаясь по происхождению, местоположению в организме, опасности и другими показателями. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак является одной из ведущих причин смерти в мире, которая в 2020 г. унесла жизни почти 10 млн человек, или почти каждого шестого умершего землянина. И в целом по планете, и в России онкозаболевания входят в ТОП-10 основных причин смертности, но если в масштабе планеты они отступили (по сведениям той же ВОЗ) на шестое место, то в нашей стране продолжают занимать второе — после сердечно-сосудистых патологий. В этом плане не могут не вызывать тревогу опубликованные ниже статистические материалы о причинах заболеваемости раком в различных регионах Сибири, где факторами риска служат и экологическая обстановка, и условия труда.

Медицинские сообщества Сибирского макро-региона, и академическое и практическое, поддержали идею посвятить этот номер журнала СО РАН «Наука и технологии Сибири» передовым решениям в области онкологии. Селекция материала, скажем честно, была достаточно принципиальной: перед вами на самом деле новейшие разработки и методики. Это приборы — не просто «импортозамещающие», а уникальные в мировом масштабе. То же можно сказать

про некоторые лекарственные препараты, про компьютерные программы на уровне уже когнитивных технологий.

Статья эксперта этого номера, лауреата Государственной премии России академика Евгения Лхамациреновича Чойнзонова, провозглашает комплексный, междисциплинарный подход в борьбе с онкозаболеваниями. Победа над теми или иными ипостасями рака — задача не только для онкологов, но и для представителей практически всех остальных медицинских направлений. В свою очередь, современная медицина не может не опираться в этом благородном деле на достижения других научных отраслей — химии, физики, генетики, клеточной и молекулярной биологии, механики, когнитивных и социальных наук.

В заголовке Евгения Лхамациреновича присутствует оптимистичная формулировка «после рака». Благодаря работе ученых (включая авторов этого номера) онкозаболевания перестают быть приговором. Скрининг и ранняя диагностика, множественность методов лечения и его персонализация, реабилитация выздоравливающих делают возможным возвращение вчерашних онкобольных в полноценную жизнь. В СМИ про этих людей зачастую пишут «боролся с раком», «победил рак». Это не совсем верно. Раковые заболевания побеждают всем потенциалом государства и нации, в первую очередь — потенциалом научным.

Искренне желаю читателям этого номера здоровья и еще раз здоровья! Успеха во всех начинаниях, профессиональных достижений, мира и благополучия!



**С уважением,  
академик РАН Валентин Пармон**

главный редактор издания  
«Наука и технологии Сибири»,  
председатель Сибирского отделения РАН,  
вице-президент РАН

*С искренним уважением,  
В.Пармон*

# ЖИЗНЬ ПОСЛЕ РАКА



**Чойнзон  
Евгений  
Лхамациренович**

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии Томского НИМЦ, лауреат Государственной премии РФ в области науки и технологий, заслуженный деятель науки РФ

**Реабилитация больных сегодня — самая актуальная тема онкологической службы. И решать вопросы реабилитации должны уже на этапе планирования лечения, определения его стратегии.**

К счастью, прошли те времена, когда, спасая пациента, приходилось выполнять сверхрадикальные, калечащие оперативные вмешательства. Сейчас в тренде органосохраняющие операции, которые позволяют сохранить не только анатомию, но и функцию того или иного органа.

Например, лечение саркомы бедренной кости, которое раньше сопровождалось инвалидизацией пациента, сегодня можно выполнить, проведя гипертермию патологического участка кости и органосохраняющее оперативное вмешательство с протезированием и тем самым сохранить функцию конечности. Больной не только не потеряет способность самостоятельно передвигаться, но и сможет вернуться к трудовой деятельности. Всё чаще сегодня проводятся спасающие и символ женской красоты, и саму жизнь органосохраняющие операции при раке молочной железы. При резекции легкого мы не удаляем весь орган, а сохраняем его здоровые отделы и тем самым избавляем пациента от глубокой дыхательной недостаточности и постоянной кислородной поддержки. Сложно переоценить органосохраняющие операции на гортани, полости рта, верхней челюсти, а также восстановление облика таких больных путем

реконструктивно-пластических операций. Кроме эстетической стороны здесь речь идет о способности человека полноценно дышать, жевать, глотать, говорить. Потеря речи — это трагедия, серьезнейшая психологическая травма для наших пациентов. Еще философы Древнего мира утверждали, что человечество готово лишиться чего угодно, но только не голоса и речи.

Еще один важный раздел нашей деятельности — сохранение репродуктивной функции онкологических больных, особенно молодых. Так, наши коллеги гинекологи, выполняя органосохраняющие операции у больных раком шейки матки с применением высоких медицинских технологий, добились уникальных результатов. В настоящее время 25 мальчиков и девочек рождены женщинами, полностью излечившимися от злокачественной опухоли. Наш институт выполняет госзадание по таким научным направлениям, как органосохраняющее лечение, реконструктивнопластические оперативные вмешательства, а также реабилитация таких пациентов. Конечная цель нашей научно-исследовательской работы — разработка методик, которые позволяют максимально сохранить качество жизни пациента, его социальный статус и возможность трудиться.

Современные технологии реабилитации онкобольных всё сильнее ориентируются на персонализацию. Для этого в нашей практике, прежде всего, мы стараемся на 100% использовать возможности имеющегося у нас современного оборудования. К примеру, в НИИ онкологии Томского НИМЦ используется малогабаритный бетатрон для интраоперационной лучевой терапии. Мы применяем этот прибор непосредственно во время операции для облучения участков с высоким риском рецидива. Это позволяет существенно снизить процент рецидивов в зоне наибольшего риска и регионарных метастазов, максимально сохранив при этом сам орган.

Еще более наглядный пример персонализированного лечения — изготавливаемые для каждого конкретного больного индивидуальные имплантаты и эндопротезы, которые мы используем при органосохраняющих вмешательствах. Каждый такой эндопротез должен быть полностью конгруэнтным тому дефекту, который образуется в результате операции. Только в этом случае можно рассчитывать на восстановление облика человека и функции пострадавшего органа.

Самостоятельно справиться с этой задачей медикам не под силу. В частности, нужны специалисты, владеющие технологиями изготовления индивидуальных эндопротезов с помощью 3D-технологий. И в этом направлении мы активно взаимодействуем с технологическими компаниями, которые занимаются изготовлением эндопротезов, а также с ведущими вузами нашего города. Так, томские университеты — классический и политехнический, а также Институт физики прочности и материаловедения СО РАН изготавливают для нас имплантаты. Томский университет систем управления и радиоэлектроники готовит обучающие программы для наших больных, лишившихся голоса после операции по поводу злокачественной опухоли гортани. Это наглядные примеры коллаборации, которая приносит плоды: и научного плана, и практического — для наших пациентов.

Не столь давно успешно прошли первые операции с использованием отечественных имплантатов для челюстно-лицевой онкохирургии, разработанных в Томском политехническом университете и НИИ онкологии Томского НИМЦ. Причем имплантаты нового поколения оказались лучше импортных аналогов из титана, которые перестали поступать на российский рынок. Наши имплантаты изготавливаются из фторсодержащих полимеров как раз при помощи 3D-печати

по данным компьютерной томографии. Технология изготовления имплантатов нового поколения для челюстно-лицевой хирургии полностью российская: от исходного сырья до производства готового изделия. Это реальный шаг к персонализированной медицине — имплантат печатается на 3D-принтере в предоперационный период в полном соответствии с дефектом, который возникнет у пациента после удаления опухоли. При этом лицо — непростая анатомическая зона в плане изгибов, костных стенок, выпуклостей, что усложняет изготовление имплантатов, но мы с этой задачей справились.

Где персонализация — там и коллаборация, эти тренды взаимосвязаны. И задачи реабилитации должны решаться не только в онкологической клинике. После завершения комплексного или комбинированного лечения больного следует направлять в санаторий или в реабилитационный центр для целенаправленных занятий по восстановлению функции пищеварительного тракта, дыхательной и иной функции. Например, множество проблем испытывают больные после радикальной операции по поводу рака желудка — ведущего органа пищеварительной системы. У пациента могут наблюдаться значительное снижение веса, явления диспепсии, железодефицитная анемия, и для того, чтобы привести организм в норму, нужна помощь профессиональных реабилитологов. Сделать это силами только онкологической клиники невозможно.

И, конечно же, реабилитационные мероприятия должны оплачиваться из средств Фонда обязательного медицинского страхования, самому больному это сложно вытянуть. К сожалению, на сегодняшний день система ОМС в вопросах реабилитации хромает на обе ноги, и имеющегося минимума совершенно недостаточно. Есть вопросы и к нашему профессиональному сообществу: надо как можно быстрее разработать клинические рекомендации по тем или иным локализациям, по тем или иным опухолям и утвердить их через Ассоциацию онкологов России в системе Минздрава РФ. Эти клинические рекомендации должны стать настольной книгой любого врача-онколога.

Пора столь же радикально поставить вопрос о критериях оценки эффективности нашей медицинской науки в целом. Раньше мы отчитывались о проведенных исследованиях количеством статей, монографий, диссертаций. Сегодня другие критерии результативности научных изыска-

ний: что внедрено в практику здравоохранения? И прошедшая недавно конференция «Современная молекулярная онкология: от науки в практику», которую наши ученые организовали для практикующих врачей, как раз продемонстрировала востребованность методов молекулярно-генетического тестирования у практиков. Съехались врачи из Барнаула, Кемерово, Красноярска, Новосибирска с надеждой на то, что мы предложим им современные тесты, поскольку сегодня без тестирования невозможно назначить ни один таргетный лекарственный препарат. И, надо отметить, я давно не наблюдал подобной активности у практикующих врачей: они буквально засыпали докладчиков вопросами. Такой разговор вдохновляет, и мы решили сделать конференцию регулярной.

Нам есть, что представить коллегам: когда мы говорим о персонализированной медицине, о подборе химиопрепаратов для лечения рака любой локализации, молекулярно-генетические подходы уже стали нормой жизни. Дело в том, что в ряде случаев химиотерапия заведомо не окажет воздействия, а зачем тогда подвергать организм пациента ненужной лекарственной нагрузке? Этой тематикой занимаются в лаборатории онковирусологии под руководством доктора биологических наук, профессора РАН Николая Литвякова. В рамках проекта «Генетическое и эпигенетическое редактирование клеток опухоли и микроокружения с целью блокировки метастазирования» разработаны два генотерапевтических препарата: препарат для перепрограммирования системного иммунитета в противоопухолевом направлении и препарат для блокировки метастазирования. Первый препарат представляет собой живые аэробные бактерии, в геноме которых встроен ген человеческого альфа2-интерферона. В кишечнике бактерии продуцируют этот интерферон, который запускает синтез эндогенных противоопухолевых цитокинов. Цитокины перепрограммируют иммунную систему в противоопухолевом направлении. Основная идея другого препарата заключается в том, чтобы блокировать процесс превращения опухолевой клетки в клетки, способные инициировать развитие метастазов. Исполнители проекта выявили, что за такое превращение отвечают особые гены — гены стволовости или стволовой пластичности. Испытания на животных показали: внутривенное введение препарата смеси микроРНК-миметиков за сутки до операции по удалению карциномы легких Льюис и двукратное введение после операции, приводит к 98% блокированию развития метастазов в легких.

Формируя и апробируя новые технологии реабилитации, лечения и диагностики в онкологии мы пока что не избавились от дефицита кадров на местах. По некоторым регионам дефицит сегодня составляет более чем 50%. Причем с врачами смежных специальностей дела обстоят не намного лучше. К примеру, уже несколько лет назад надо было позаботиться о подготовке большего числа онкоурологов: мы видим, как растет заболеваемость раком предстательной железы, и при этом такой простой и информативный маркер, как ПСА, зачастую назначается пациентам с большим опозданием. Сегодня кадровый вопрос волнует не только медицинское сообщество, но и власть, и общество в целом. И мы очень надеемся, что решение будет найдено.

Вариантов видится много. Например, кафедра онкологии Сибирского государственного медицинского университета (Томск), руководителем которой я являюсь, принимает молодых докторов в целевую ординатуру. После обучения они должны вернуться на работу в то лечебное учреждение, которое их сюда направило. Я полностью поддерживаю такой подход: за счет целевой ординатуры отечественная онкослужба может получить достаточное количество специалистов и закрыть дефицит по разным направлениям клинической онкологии.

При этом задачи технологического перевооружения и кадровые вопросы должны решаться параллельно. То есть, приглашая специалиста, учреждение должно обеспечить его современной аппаратурой, иначе зачем его вообще готовили? И наоборот, какой смысл приобретать оборудование, на котором некому будет работать? Поэтому так важно, чтобы программа «Борьба с онкологическими заболеваниями», которая заканчивается в 2024 г., имела продолжение и достаточное финансирование. Иначе мы рискуем растерять успехи, достигнутые на сегодняшний день. К сожалению, в нынешнем году мы испытываем определенные трудности с приобретением лекарственных препаратов, расходных материалов. В такой специальности, как онкология, это недопустимо. Очень хотелось бы, чтобы вопросы диагностики, лечения, реабилитации онкологических больных оставались в приоритете, и государство обращало бы на них столь же пристальное внимание, как последние несколько лет.

По материалам изданий «Поиск» и «Национальная онкологическая программа 2030»





1

---

# Новые медицинские технологии диагностики и лечения опухолей

12	Молекулярно-генетический подход в прогнозировании, выборе программы терапии и профилактике поражения центральной нервной системы у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой
15	Комбинированные модели для ранней диагностики колоректального рака на основе электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов, уровней жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови
20	Технология гамма-эмиссионной томографической диагностики и контроля лечения опухолевых поражений с помощью онкотропного отечественного радиофармпрепарата – <sup>99m</sup> Tc-Технетрила
26	Технология определения циркулирующих опухолевых клеток у больных раком молочной железы
29	Экспериментальная модель лучевого пневмонита при облучении здоровой ткани легких крыс
32	Способы раннего выявления онкозаболеваний у стажированных работников основных профессий угольной и алюминиевой промышленности
35	Полиморфизм генов цитохрома P450 и переносимость противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина
38	Изучение отдаленных последствий на заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Алтайского края
45	Современные технологии исследования биопсийного и операционного материала онкологических пациентов для постановки диагноза и выбора оптимального способа лечения
48	Оценка вклада онкогенных факторов в риск развития злокачественных новообразований у городского населения трудоспособного возраста

# МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ПРОГНОЗИРОВАНИИ, ВЫБОРЕ ПРОГРАММЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ



Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»

630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52



## **Воропаева Елена Николаевна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

## **Максимов Владимир Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенной формой неходжкинских лимфом, на долю которой приходится около 49% случаев лимфоидных неоплазий

## **Поспелова Татьяна Ивановна**

доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе

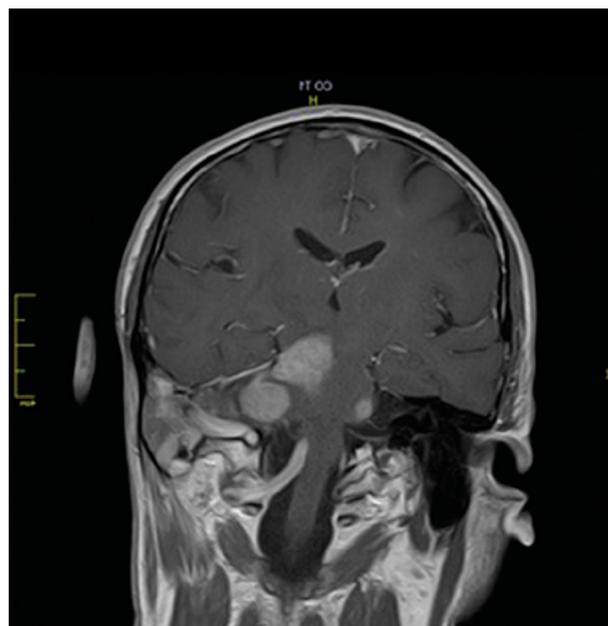
## **Воевода Михаил Иванович**

академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ

## **Карпова Виктория Сергеевна**

врач-гематолог, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ

плазий В-клеточного происхождения. Улучшение подходов к терапии данной опухоли, достигнутые в последние годы, обеспечивает более высокую выживаемость и «дожитие» пациентов



**Рис. 1.** Поражение подкорковых структур левого полушария головного мозга в рецидиве диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

до рецидива в центральную нервную систему (ЦНС). Рецидив в ЦНС развивается у 4–5% больных ДВККЛ, что является крайне неблагоприятным событием в течение заболевания (рис. 1).

В связи с вышеуказанным особое значение имеет как прогнозирование риска вовлечения при ДВККЛ в опухолевый процесс ЦНС, так и поиск эффективных способов его профилактики и лечения.

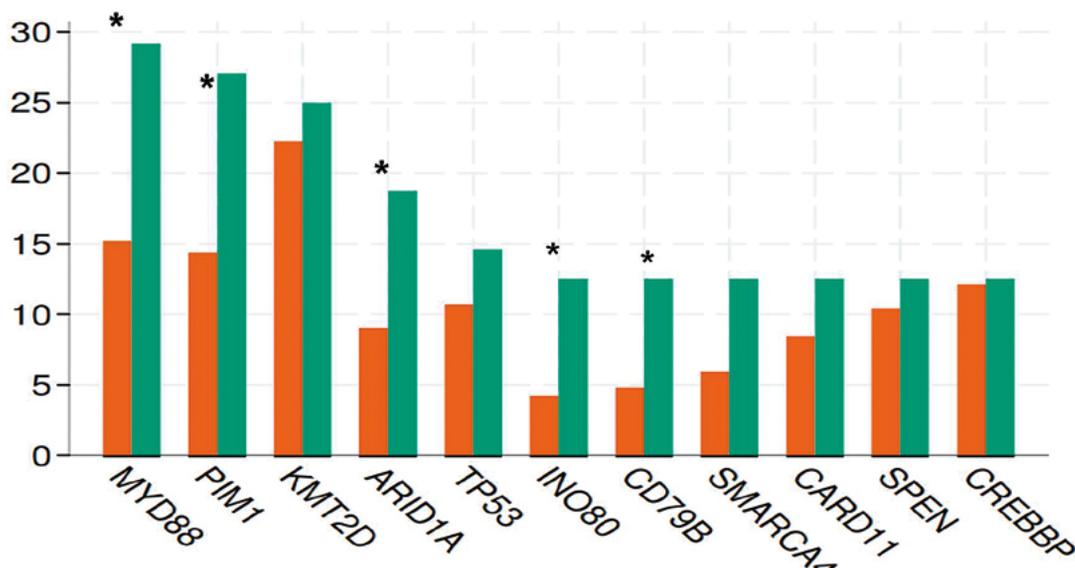
Выполнено изучение мутационных профилей ДВККЛ с вторичным поражением ЦНС, полученных с применением высокопроизводительного секвенирования нового поколения по открытым международным базам данных и в ходе собственного исследования на отечественной группе больных. Разработана панель генов, молекулярно-генетическое тестирование которых поможет в выделении пациентов с ДВККЛ, имеющих высокий риск вторичного вовлечения в опухолевый процесс ЦНС (рис. 2).

Запатентована скрининговая методика выявления рекуррентной мутации p.L265R в гене MYD88, ассоциированной с высоким риском рецидива ДВККЛ в ЦНС, на стандартном оборудовании в широкой клинической практике (Патент РФ № 2756909 от 06.10.2021 и ЕАПО

№ 043879 от 30.06.2023). Предлагаемый способ выявления мутации пригоден при использовании ДНК из любого биоматериала, включая архивные FFPE-образцы, которые характеризуются высокой степенью фрагментации нуклеиновых кислот.

В частности, выполнение молекулярно-генетического тестирования на этапах диагностики системной ДВККЛ может способствовать выявлению у больных лимфомой мутаций с доказанной терапевтической значимостью и проведению у них высокоэффективной таргетной терапии заболевания, в том числе препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер.

**Полученные данные о мутационном профиле ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС могут повлиять на терапевтические решения, служить основой персонализации лечения и обеспечить усовершенствование схем ведения больных.**



**Рис. 2.** Мутации в генах у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с поражением ЦНС (зеленым цветом) и без поражения ЦНС (оранжевым цветом), где \* отмечен уровень значимости различий  $p < 0,05$ .



# КОМБИНИРОВАННЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА НА ОСНОВЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ, ВЯЗКОУПРУГИХ ПАРАМЕТРОВ ЭРИТРОЦИТОВ, УРОВНЕЙ ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ



Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

630089, г. Новосибирск,  
ул. Бориса Богаткова, 175/1



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

630091, г. Новосибирск,  
Красный проспект, 52

## Кручинина Маргарита Витальевна

доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией гастроэнтерологии НИИТПМ-филиала ИЦиГ СО РАН, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней НГМУ

тел.: (383) 267-97-55, kruchmargo@yandex.ru

## Громов Андрей Александрович

кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ-филиала ИЦиГ СО РАН

тел.: (383) 267-97-55, gromov.center@rambler.ru



Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

630559, Новосибирская область,  
рабочий посёлок Кольцово

## Генералов Владимир Михайлович

доктор технических наук, ведущий научный сотрудник отдела биофизики и экологических исследований, ФБУН ГНЦ ВБ «ВЕКТОР» Роспотребнадзора; профессор факультета автоматики и компьютерной инженерии НГТУ

тел.: (383) 363-47-10, vmgeneral53@gmail.com

## Генералов Константин Владимирович

инженер-программист, отдел информационных технологий ФБУН ГНЦ ВБ «ВЕКТОР» Роспотребнадзора

тел.: (383) 363-47-10, remag@ngs.ru



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный технический университет»

630073, г. Новосибирск, проспект Карла Маркса, 20

### Осипенко Иван Викторович

ассистент кафедры вычислительной техники НГТУ

тел.: (383) 346-04-92, osipenko.2012@corp.nstu.ru

### Яковина Ирина Николаевна

кандидат технических наук, доцент кафедры вычислительной техники НГТУ

тел.: (383) 346-04-92, i1i2i3@bk.ru



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г. К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук»

630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 5

### Соколова Анастасия Сергеевна

кандидат химических наук; научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ

тел.: (383) 330 88 70, a.s\_sokolova@mail.ru

### Шашков Михаил Вадимович

кандидат химических наук; научный сотрудник аналитической лаборатории

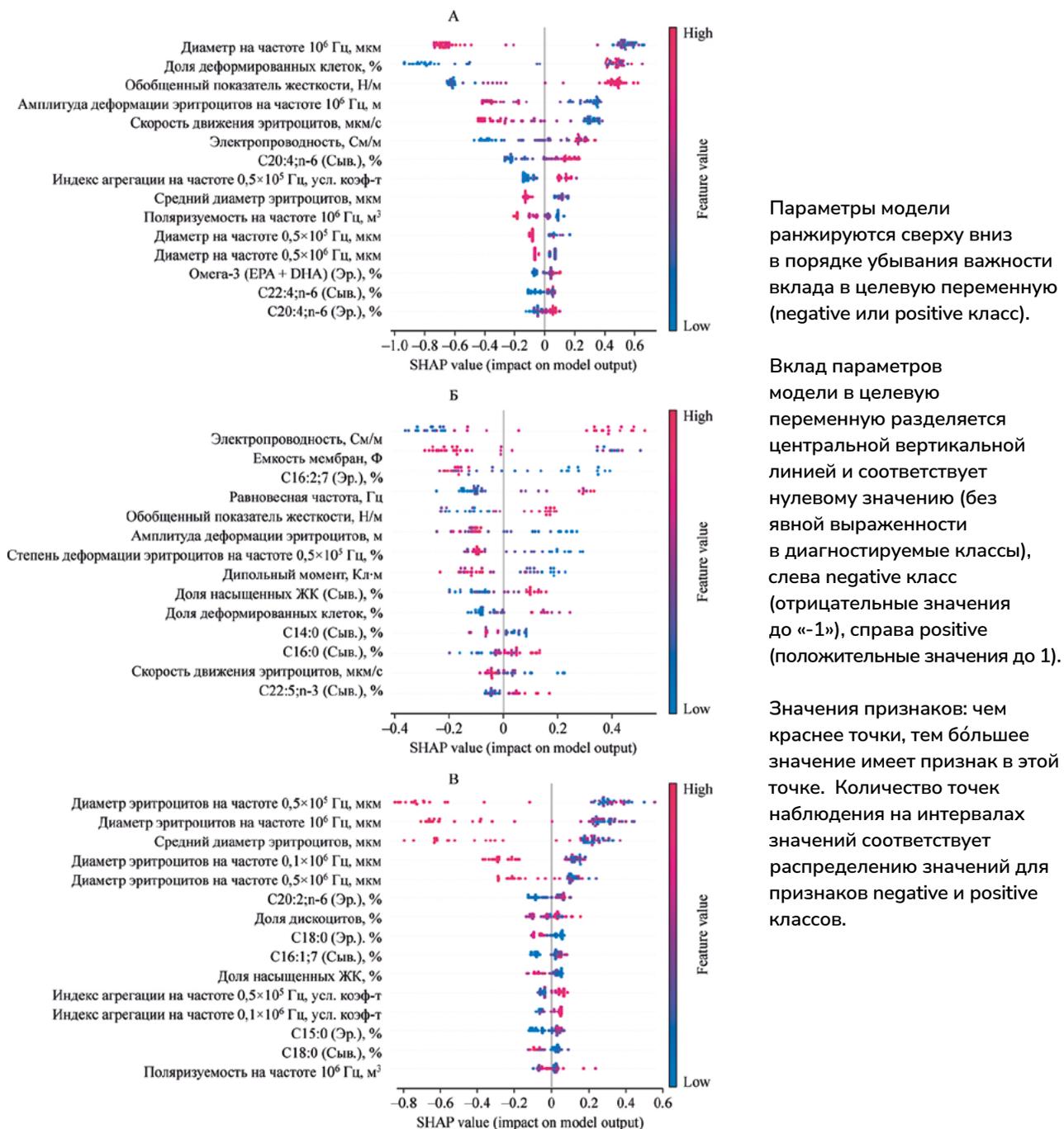
тел.: (383) 330-80-56, shm.gc@yandex.ru

## Что разработка даст миру — снизит бремя поздних стадий колоректального рака с сохранением людских трудоспособных ресурсов, уменьшит расходы на диагностику и лечение на 3–4 стадий КРР.

Во всем мире колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности типом рака и четвертой ведущей причиной смерти от него. Около 85% КРР считаются спорадическими, и развитие рака с прогрессией от аденомы до инвазивного рака обычно занимает около 10 лет. Ранняя диагностика является ключом к долгосрочному выживанию пациентов. Из-за отсутствия ранней и точной диагностики к настоящему времени менее 40% пациентов с КРР были диагностированы на ранней стадии с относительно высокой 5-летней выживаемостью. Колоноскопия является золотым стандартом для точной диагностики КРР, но ее инвазивный характер с возможными осложнениями, высокая стоимость, иногда — труднодоступность

ограничивают ее широкое применение. В клинической практике также используются некоторые биомаркеры опухоли, такие как раковоэмбриональный антиген (РЭА), опухолевая М2-пируваткиназа кала, анализ кала на скрытую кровь (ФОВТ), однако недостаточная чувствительность и специфичность, эпизодичность истечения крови из новообразования или его отсутствие снижают эффективность данных методов диагностики. Поэтому разработка эффективных молекулярных биомаркеров для диагностики ранних стадий КРР и предрака становится все более важной в ведении пациентов с КРР.

В НИИТПМ-филиале ИЦиГ СО РАН разработаны авторские панели показателей для метаболомно-клеточной диагностики раннего колоректального рака (рисунок 1). Предлагаемая технология предполагает возможность с высокой диагностической точностью (рисунок 2) дифференцировать пациентов с аденоматозными полипами (АП) (предраком), ранним колоректальным раком (КРР) между собой и от здоровых обследуемых на основании совокупного использования уровней электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов, исследованных методом диэлектрофореза с использованием электрооптической системы детек-



Параметры модели ранжируются сверху вниз в порядке убывания важности вклада в целевую переменную (negative или positive класс).

Вклад параметров модели в целевую переменную разделяется центральной вертикальной линией и соответствует нулевому значению (без явной выраженности в диагностируемые классы), слева negative класс (отрицательные значения до «-1»), справа positive (положительные значения до 1).

Значения признаков: чем краснее точки, тем большее значение имеет признак в этой точке. Количество точек наблюдения на интервалах значений соответствует распределению значений для признаков negative и positive классов.

**Рис. 1.** SHAP-диаграммы с оценкой степени значимости вклада параметров разработанных комбинированных моделей, в составе которых используются электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, уровни жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов для различения (сверху вниз):

- А. здоровых лиц от пациентов с аденоматозными полипами;
- Б. здоровых лиц от пациентов с 1–2 стадиями КРР;
- В. пациентов с полипами от пациентов с 1–2 стадиями КРР

ции клеток (рисунок 3), содержания жирных кислот в мембранах эритроцитов, сыворотке крови. Данная технология предназначена для оптимизации и ускорения диагностического процесса при подозрении на рак кишечника. Технология внедрена в клиническую практику НИИТПМ- филиала ИЦиГ СО РАН.

На настоящий момент определены наиболее значимые параметры для различения предрака, раннего рака между собой и от здоровых лиц, проводится определение дифференцирующих значений каждого параметра для каждой из групп (пациенты с аденоматозными полипами, ранним колоректальным раком). Продолжается исследование моделей у пациентов с верифицированным диагнозом, а также среди лиц, у которых осуществляется диагностический поиск. Проводится сравнение уровней показателей у пациентов с раками других локализаций пищеварительной системы, раков других органов, больных с воспалительными, функциональными заболеваниями кишечника.

Представлена завершенная разработка: от проведения исследовательских работ до внедрения метода в клиническую практику с оказанием медицинской помощи пациентам. Части метода защищены свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016618155 (2016), патентами на полезную модель № 174320 (РФ) (2017), на изобретение № 2706429 (РФ) (2019), № 2764870 (РФ) (2022).

Область применения технологии – онкология, терапия, гастроэнтерология.

Запрос на индустриальное партнерство: юридические лица, имеющие возможность как непосредственного финансирования совместных дальнейших разработок, так и работающие по договорам на НИОКР, с целью софинансирования совместных дальнейших разработок.

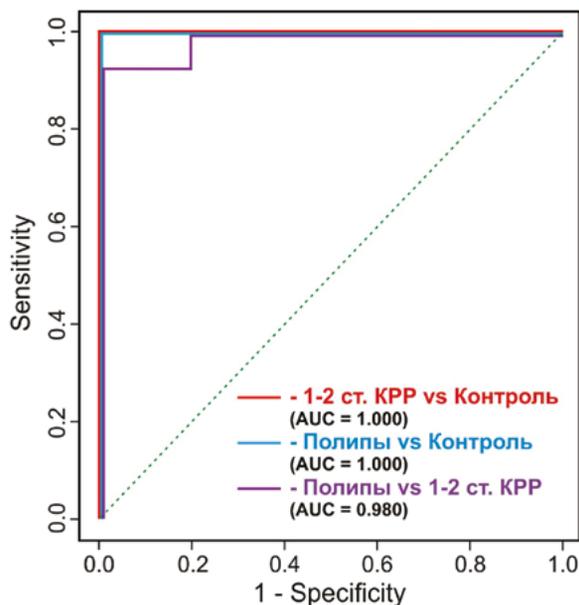


Рис. 2. ROC кривые для комбинированных моделей (вязкоупругие параметры эритроцитов + уровни жирных кислот), значимых для различения здоровых лиц от пациентов с аденоматозными полипами, от больных с 1–2 стадиями КРР, между пациентами с аденоматозными полипами и 1–2 стадиями КРР.

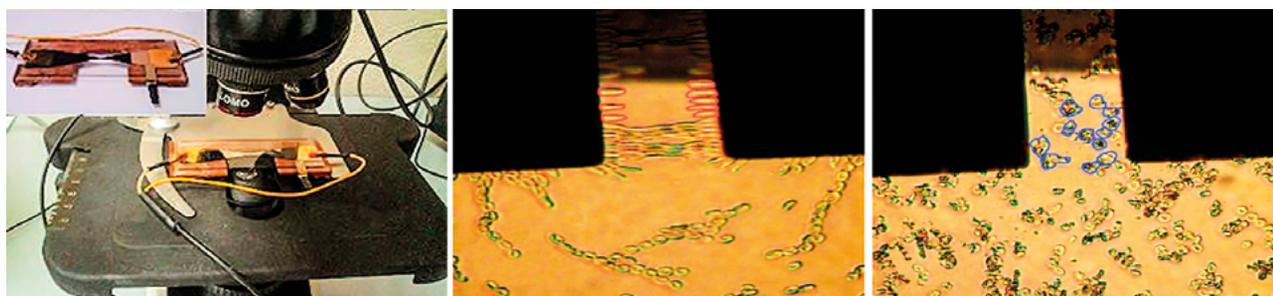


Рис. 3. Внешний вид оптической системы с ячейкой для исследования параметров эритроцитов методом диэлектрофореза (ДЭФ) (слева), ДЭФ мониторинг эритроцитов: клетки здоровых обследуемых (выделены красным цветом) (посередине); ДЭФ мониторинг эритроцитов: клетки пациентов с КРР (выделены голубым цветом) (справа).



**Кручинина  
Маргарита Витальевна**

### **Личный комментарий от разработчика:**

«Предлагаемая технология приемлема и понятна врачу и пациенту (исследуется кровь), оцениваются параметры, которые изменяются в ранние сроки развития опухоли; подход технологичен, нагляден — есть электрооптическая система детекции клеток для проведения исследования эритроцитов методом диэлектрофореза, газовые хроматографы, масс-спектрометры; комплексное использование параметров патогенетически оправдано, обеспечивает высокую диагностическую точность метода».



# ТЕХНОЛОГИЯ ГАММА-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ОНКОТРОПНОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА — <sup>99m</sup>Tc-ТЕХНЕТРИЛА



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени Академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

630055, г. Новосибирск,  
ул. Речкуновская, 15

## **Красильников Сергей Эдуардович**

доктор медицинских наук, профессор, директор Института онкологии и нейрохирургии ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина МЗ России

krasilnikov\_s@meshalkin.ru

## **Минин Станислав Михайлович**

кандидат медицинских наук, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ НМИЦ им. акад. Е.Н.Мешалкина МЗ России

s\_minin@meshalkin.ru

## **Самойлова Елена Анатольевна**

кандидат медицинских наук, заведующий отделением радиотерапии ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина МЗ России

e\_samoylova@meshalkin.ru

## **Воробьева Татьяна Геннадьевна**

врач-радиотерапевт отделения радиотерапии. ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина МЗ России

t\_vorobyeva@meshalkin.ru

## **Анашбаев Жанат Жуманалиевич**

врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина МЗ России

anashbaev\_z@meshalkin.ru

## **Жеравин Александр Александрович**

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института онкологии и нейрохирургии ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина МЗ России

a\_zheravin@meshalkin.ru

## **Половников Евгений Сергеевич**

кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина МЗ России

e\_polovnikov@meshalkin.ru

## **Усов Владимир Юрьевич**

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела лучевой и инструментальной диагностики ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина МЗ России

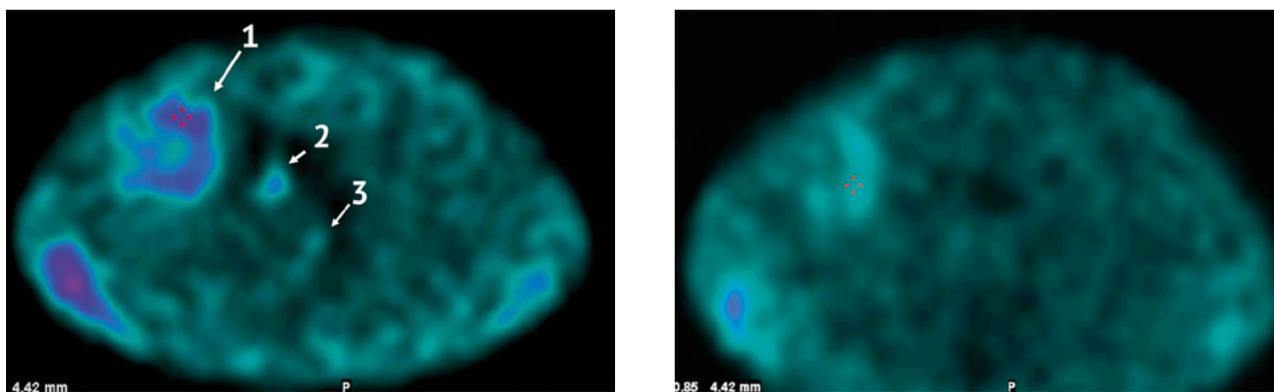
тел.: +7-903-951-26-76, usov\_v@meshalkin.ru

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной рентгеновской томографией (ОФЭКТ-КТ), представляет собой один из важнейших визуализирующих диагностических методов и основана на математических методах реконструкции изображений распределения в организме человека радиофармпрепаратов — радионуклидных соединений, обладающих высокой тропностью к определенным патологическим процессам. Лучевая нагрузка на пациента при этом за счет правильного подбора излучающего гамма-кванты радиоизотопа — чаще Технеция-99м — мала и не превышает таковую при флюорографии. Двух- или трехмерное изображение распределения радиофармпрепарата позволяет точно увидеть, какие анатомические структуры оказываются поражены патологическим процессом, причем важнейшим преимуществом именно радионуклидных технологий является их функциональный характер — визуализируются особенности обмена, патологический кровоток в опухоли, появление на ее поверхности различных рецепторов, типичных именно для опухолевых структур.

Важнейшей особенностью высокозлокачественных новообразований является их повышенный кровоток, вызванный потребностью опухолей в глюкозе, аминокислотах, некоторых других компонентах обмена. Традиционно для визуализации опухолевых структур используется их повышенное потребление глюкозы. При введении пациенту с злокачественным новообразова-

нием  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ, радиофармпрепарата — аналога обычной глюкозы), она накапливается именно в опухолевых структурах и позволяет выявить все локализации процесса, даже и скрытые, бессимптомные. Регистрация излучения  $^{18}\text{F}$  производится с помощью другого типа позитронного эмиссионного томографа (ПЭТ-сканера), а сам этот препарат дорог в производстве и требует наличия циклотрона для его получения.

Однако наряду с повышенным поглощением глюкозы злокачественные процессы, как правило, сопровождаются и усиленным кровотоком, совершенно не типичным для нормальных тканей. Исследования кровотока проводятся с помощью гамма-излучающего радиофармпрепарата —  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрила (химическое название — метоксиизобутилизонитрил, МИБИ) и ОФЭКТ-КТ. Комплекс методик радионуклидной визуализации злокачественных новообразований, предложенный и развиваемый в Институте онкологии ФГБУ НМИЦ им ак. Е. Н. Мешалкина, как раз и основан на визуализации их патологического усиленного кровотока, а не обмена глюкозы. Метод позволяет обеспечить визуализацию как первичных узлов злокачественных новообразований, так и их метастазов. Ниже (рис. 1) пример ОФЭКТ- легких с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом, исследование распространенности рака легкого при его первичном выявлении и достигнутая ремиссия после стереотаксической абляционной радиотерапии.



**Рис. 1.** Справа — ОФЭКТ-КТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом легких у пациента с раком правого легкого (1) с метастатическим поражением лимфатических узлов корня легкого и средостения (2 и 3). Область наружной лучевой терапии включала все локализации опухолевой ткани, выявленные методом ОФЭКТ-КТ. После первой недели лучевой терапии — слева картина ОФЭКТ-КТ верифицирует отсутствие метастатического накопления  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрила и резкое снижение накопления в первичной опухоли. В итоге по окончании лучевой терапии достигнута полная ремиссия. Пациент жив после двух лет наблюдения.

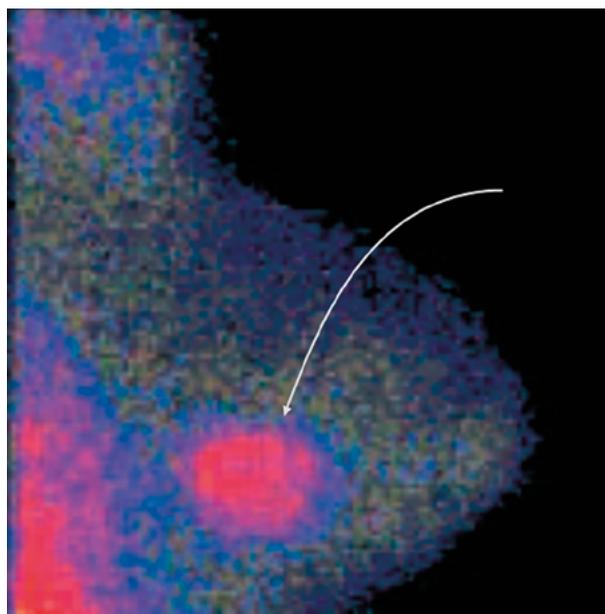
**Преимущества и уникальность** разработки состоят в первую очередь в повышении эффективности диагностики рака легкого, опухолей головного мозга и опорно-двигательного аппарата. Точная оценка распространенности опухолевого процесса по его биохимическим и патофизиологическим особенностям: зачастую более ранняя, чем анатомическая оценка средствами рентгеновской компьютерной томографии. Возможность точной биологически обоснованной оценки состояния опухоли в динамике лечения.

Разработка представляет собой новое научное направление в лучевой диагностике — ОФЭКТ — КТ визуализацию опухолевого кровотока.

### **Исторический/научный бэкграунд, ближайшие отечественные/зарубежные аналоги**

$^{99m}\text{Tc}$ -Технетрил (химическое название — метоксиизобутил изонитрил) был впервые предложен как радиофармпрепарат для исследований кровотока миокарда и в этом качестве разработан практически одновременно американской фирмой DuPont и отечественным НИИ Биофизики Минздрава России (под руководством выдающегося российского радиохимика Г. Е. Коудиной) еще в 1990-х гг. Однако затем в работах под руководством акад. Б. Н. Зырянова было выяснено, что  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрил в силу особенностей его биохимии и кинетики в организме очень точно отражает кровоток в злокачественных новообразованиях различных локализаций, собственно так же, как он это делает и в сердечной мышце. Благодаря этому был вначале разработан метод радионуклидной диагностики рака молочной железы — маммосцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом (Рис. 2). Маммосцинтиграфия зарекомендовала себя как весьма эффективный, дополнительный к рентгеновской маммографии и ультразвуковому исследованию, метод выявления и оценки распространенности опухолей молочной железы.

Исследованиями отечественных клинико-исследовательских коллективов, в том числе и в первую очередь НМИЦ им ак. Е. Н. Мешалкина, было доказано вскоре, что ОФЭКТ-КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом позволяет выявить не только опухолевые поражения при раке молочной железы, но и точно оценить распространенность опухолевого поражения при раке легкого, спланировать тактику лучевого лечения, оценить эффект, осуществить клинический прогноз.

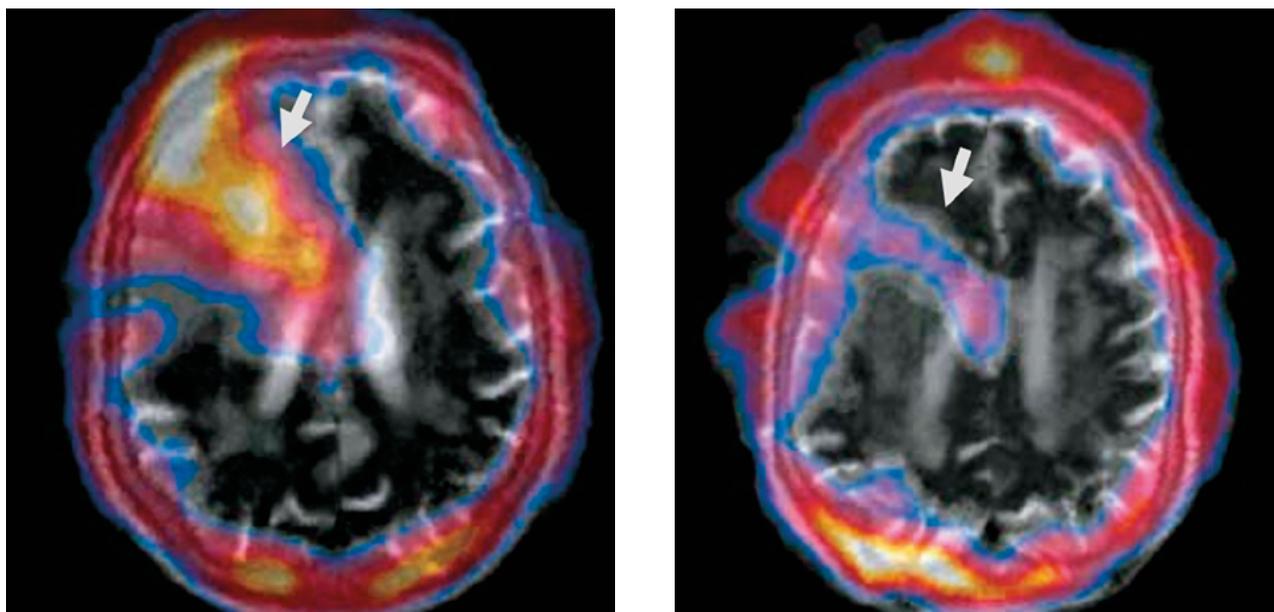


**Рис. 2.** Одно из первых радионуклидных исследований (1995 г) — визуализация рака молочной железы с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом. Накопление радиофармпрепарата в опухоли отмечено стрелкой

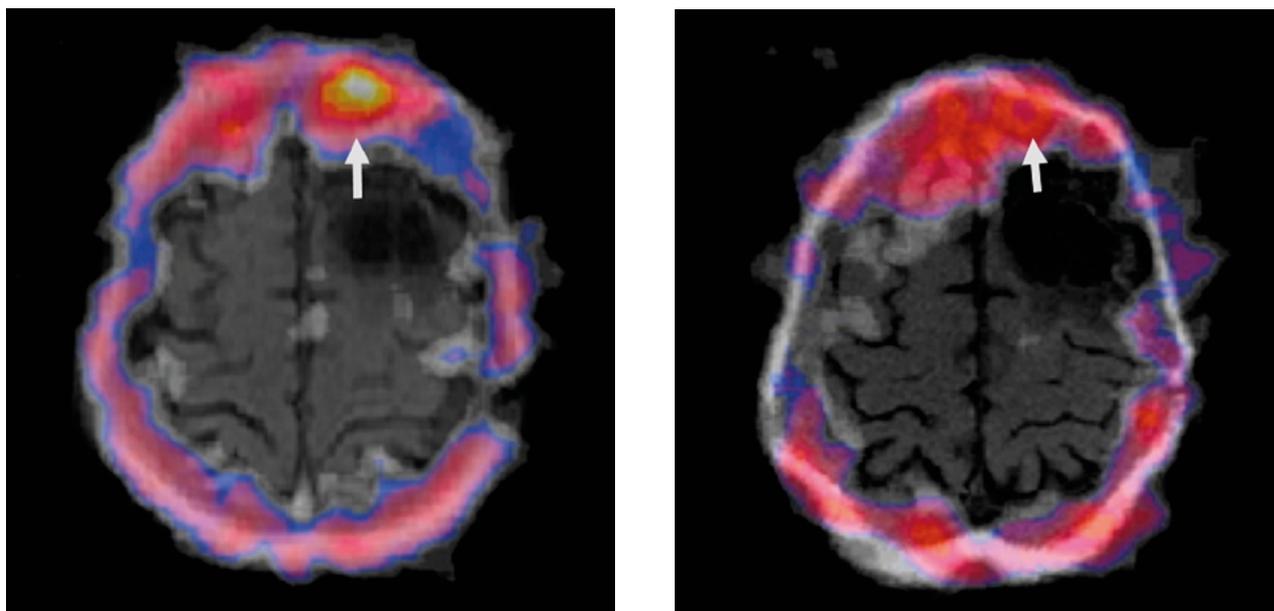
При опухолевых поражениях головного мозга, в первую очередь — при глиомах, ОФЭКТ-КТ и ОФЭКТ-МРТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом точно оценивает состояние и протяженность опухолевого процесса, при первичном выявлении и в динамике лечения. На рис. 3 — пример контроля эффективной противоопухолевой терапии распространенной глиальной опухоли мозга с помощью противоопухолевого препарата, используемого в нейроонкологии — темозоломида.

При лучевой терапии опухолей головного мозга ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом также служит эффективным средством выявления первичных и рецидивных опухолей головного мозга, а затем и контроля их лечения. (Рис. 4)

При опухолевых поражениях опорно-двигательного аппарата ОФЭКТ-КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом позволяет наиболее точно охарактеризовать анатомическую протяженность процесса и выбрать оптимальную хирургическую тактику, в особенности при неопределенной картине таких методов исследования, как МРТ и рентгеновская КТ. На рис. 5. представлен клинический пример оценки распространенности опухолевого поражения правой голени высокозлокачественной остеогенной саркомой,



**Рис. 3.** Картина эффективной химиотерапии глиальной опухоли головного мозга в правой лобной области (глиома IV — глиобластома) темозоломидом. Справа — картина до лечения, слева по окончании двух курсов терапии темозоломидом. Опухолевое включение радиофармпрепарата при ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом отмечено стрелкой. Очевиден выраженный регресс. Пациентка прожила после завершения терапии темозоломидом более 12 мес. без рецидива и скончалась вследствие осложнения артериальной гипертензии — обширный мозговой инсульт на фоне гипертонического криза.



**Рис. 4.** Картина эффективной радиотерапии рецидива низкодифференцированной астроцитомы левосторонней лобной области. Справа — картина до лечения, слева после наружной гамма-терапии. Опухолевое включение радиофармпрепарата при ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом отмечено стрелкой. На томосрезе после лучевого лечения (слева) очевидно снижение интенсивности до фона накопления РФП. Ремиссия в течение двух лет.

с последующим планированием объема хирургического вмешательства по данным ОФЭКТ-КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом.

Использование методов планирования лучевой терапии рака легкого при его неоперабельности на основе изображений ОФЭКТ – КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом обеспечивает достоверное увеличение выживаемости пациентов с раком легкого, вплоть до достижения полной ремиссии у пациентов с неоперабельным раком легкого. При использовании стереотаксической абляционной радиотерапии в области первичной опухоли и всех выявленных при ОФЭКТ-КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом пораженных лимфоузлов, как правило, не обнаружимых при рентгеновской КТ, ОФЭКТ – КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом при опухолевых заболеваниях может быть заменой – частичной или полноценной – позитронной эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, и в то же время является полностью самостоятельной методикой, обеспечивающей важнейшую клиническую и научную информацию об опухолевом процессе. ОФЭКТ – КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом при опухолевых заболеваниях намного более экономически эффективен, чем исследования методами ПЭТ, поскольку использует не циклотронное получение радионуклидов, а  $^{99m}\text{Tc}$  – радионуклид, получаемый из относительно дешевых и общедоступных молибденовых генераторов (кстати, производимых сегодня более чем для половины мирового потребления отечественными производителями системы РосАтома).

Для широкого эффективного использования технологий визуализации кровоснабжения опухолевых новообразований методом ОФЭКТ-КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом необходимо полноценное обеспечение онкологических диспансеров и стационаров современными отечественными ОФЭКТ-КТ сканерами в масштабах всей страны, включение методов онкологической ОФЭКТ-КТ в систему медицинского страхования (ОМС) в полном объеме и дальнейшее ускоренное создание новых групп радиофармпрепаратов для визуализации в онкологии.

Разработка методов визуализации злокачественных новообразований методом ОФЭКТ-КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом за счет ранней и более точной визуализации позволяет людям с опухолевыми заболеваниями, ранее оставившими мало шансов на продолжение жизни, получить эффективную комплексную противоопухолевую терапию, достигая длительного выздоровления и стабилизации, возвращаться к труду и жить полноценно.

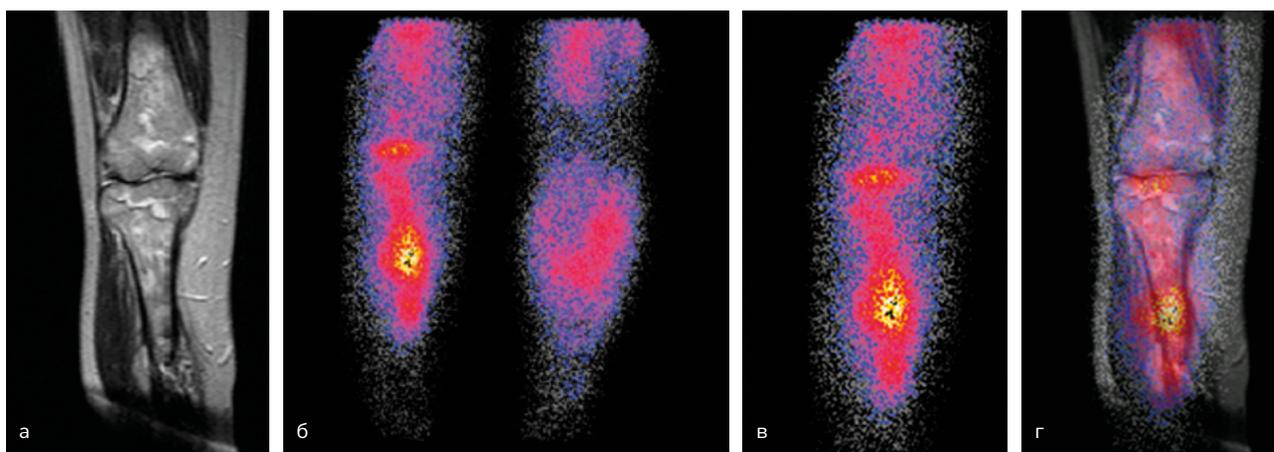
ОФЭКТ-КТ диагностика опухолевых новообразований с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом позволяет рано – благодаря основе визуализации на функциональных, а не анатомических характеристиках патологии – и четко увидеть и охарактеризовать опухолевый процесс, точно спланировать комплексное лечение и потом его количественно контролировать, добиваясь выздоровления.



**Минин  
Станислав Михайлович**

### Личный комментарий от разработчика:

«Разработки диагностических радионуклидных томографических технологий НМИЦ им ак. Е Н Мешалкина, как в области онкологии, так и в кардиологии, в особенности — на стыке онкологии и кардиологии, у больных с сочетанными опухолевыми и кардиологическими поражениями — не только являются серьезными научными достижениями, но и прошли проверку на большом контингенте пациентов, получили признание коллег ведущих клинических и исследовательских центров страны. Они могут быть внедрены самым широким образом в масштабах России, ЕврАзЭС и БРИКС и внести серьезный вклад в улучшение результатов лечения распространенных онкологических заболеваний, дальнейшее снижение онкологической смертности».



**Рис. 5.** Использование ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом при опухолевом поражении правой голени для точной оценки распространенности процесса и оптимального выбора хирургического лечения.

А. МРТ пациента с остеогенной саркомой правосторонней большеберцовой кости. Заключение о распространении процесса на дистальный диафиз правого бедра. Фронтальный скан.

Б. ОФЭКТ голени и дистальных участков бедер с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом (суммационный фронтальный скан). Достоверно визуализируется накопление радиофармпрепарата исключительно в структурах большеберцовой кости справа

В. Увеличенный скан правой нижней конечности — ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом

Г. Совмещенный ОФЭКТ-МРТ скан правой нижней конечности с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом.

При хирургическом радикальном вмешательстве (А. А. Жеравин) удалось полностью сохранить суставную поверхность правого бедра и впоследствии — функциональность конечности при протезировании.



# ТЕХНОЛОГИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



**НИИ ОНКОЛОГИИ**  
ТОМСКОГО НИМЦ

Научно-исследовательский институт онкологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

634009, г. Томск, переулок Кооперативный, 5

## **Григорьева Евгения Сергеевна**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака

## **Савельева Ольга Евгеньевна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии

## **Таширева Любовь Александровна**

доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной терапии рака

## **Денисов Евгений Владимирович**

доктор биологических наук, руководитель лаборатории биологии опухолевой прогрессии

## **Перельмутер Владимир Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии

## **Чердынцева Надежда Викторовна**

доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель лаборатории иммунологии и молекулярной онкологии

## **Вторушин Сергей Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей и молекулярной патологии

## **Алифанов Владимир Валерьевич**

кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии

Причиной смертельного исхода у больных раком молочной железы примерно в 90% случаев является гематогенное метастазирование, которое остается наиболее значимой формой прогрессии рака молочной железы. Гематогенные метастазы при раке молочной железы чаще всего манифестируют метакронно с основным заболеванием в промежутке от нескольких месяцев до десятков лет. Как правило, это происходит после оперативного удаления первичной опухоли, следовательно, источником метастатической опухоли являются опухолевые клетки, ранее заселившие места будущих метастазов. Тем не менее, гематогенные метастазы развиваются не у всех пациентов, что диктует необходимость поиска маркеров, позволяющих формировать группы

высокого и низкого риска отдаленного метастазирования: это позволило бы осуществлять их профилактику более эффективно. С этой точки зрения, циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) являются важным и информативным объектом исследования для понимания и управления процессами метастазирования карцином. На сегодняшний день имеются многочисленные данные от том, что популяция ЦОК, как и клеток первичной опухоли, весьма гетерогенна. Наличие ЦОК не всегда сопровождается формированием метастазов. Из всей массы ЦОК только 1 клетка из 40 может достигать преметастатической ниши, и не более 0,01% циркулирующих опухолевых клеток дают начало метастазам. По всей видимости, не все опухолевые клетки, по-

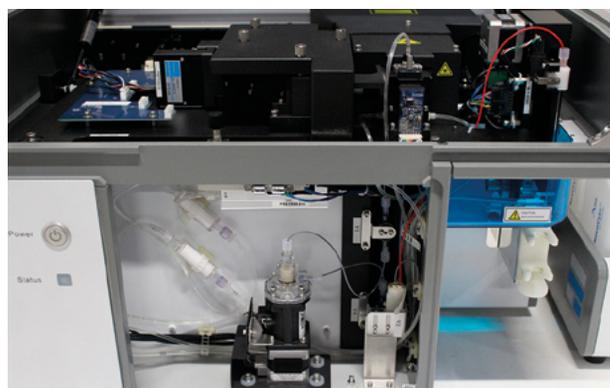
павшие в циркуляцию, обладают достаточными для формирования метастазов свойствами. В настоящее время активный поиск маркеров риска развития гематогенных метастазов продолжается, и вопрос о наиболее эффективных прогностических признаках при раке молочной железы до сих пор остается актуальным.

Нами была разработана технология определения циркулирующих опухолевых клеток у больных раком молочной железы, включающая выделение и обогащение циркулирующих опухолевых клеток с использованием антител. Данная разработка защищена патентом РФ (Патент № 2770284 от 15.04.2022 г.). Предложенный нами способ прост в исполнении и не требует дорогостоящего оборудования, требуется лишь проточный цитометр. Образец ЭДТА-стабилизированной венозной крови в объеме 9 мл забирают утром натощак, первый мл крови в исследование не берется для исключения попадания в образец клеток кожного эпителия. Для обогащения популяции ЦОК используется метод негативной селекции. К образцу крови добавляют полистироловые частицы с сорбированными антителами к CD45, CD66b и CD235a (гликофорин А).

Единственной апробированной системой для детекции ЦОК, в настоящее время, является CELLSEARCH®. Наличие ЦОК в периферической крови, выявляемых с помощью теста CELLSEARCH® CTC Test, ассоциируется с уменьшением выживаемости без прогрессии и общей выживаемости у пациентов, получающих лечение по поводу метастатического рака молочной железы, колоректального рака или рака простаты. Тест предназначен для мониторинга течения заболевания таких пациентов. Однако данный тест имеет ряд существенных недостатков. Так, принцип выявления циркулирующих опухолевых клеток с помощью CELLSEARCH® CTC Test основан на обнаружении клеток, экспрессирующих только мембранный домен CD326 (ЕpСAM). Но известно, что молекула ЕpСAM состоит из мембранного (ЕpЕХ) и внутриклеточного (ЕpICD) доменов. При наличии активационных сигналов происходит расщепление молекулы с шеддингом ЕpЕХ домена и высвобождением в цитоплазму ЕpICD домена. При этом не определяются циркулирующие опухолевые клетки с внутриклеточным доменом, потерявшие мембранный ЕpЕХ домен, а также клетки, негативные по экспрессии CD326 (ЕpСAM), но экспрессирующие другие эпителиальные маркеры, например, цитокератины. При использовании имеющихся способов



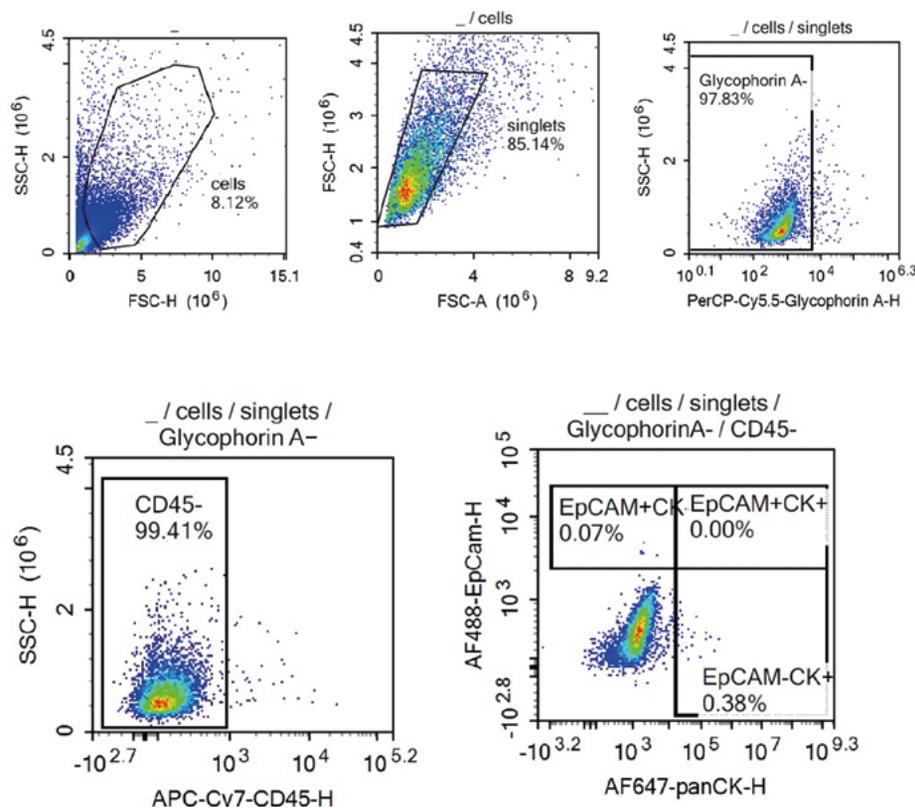
**Рис. 1.** Междисциплинарный научный коллектив, созданный для выполнения приоритетной научной темы «Механизмы инвазивного роста и метастазирования карцином» в рамках программы фундаментальных исследований РАН.



**Рис. 2.** Проточный цитометр Novocyt 3000, применяемый для выявления циркулирующих опухолевых клеток у больных раком молочной железы.

высока вероятность ложноотрицательных случаев, когда циркулирующие опухолевые клетки представлены только клетками, не экспрессирующими мембранный CD326 (ЕpСAM), а также ложноположительных результатов вследствие интерференции попадающими в образец для анализа эритроцитами.

Все недостатки CELLSEARCH® CTC Test были устранены в разработанной нами технологии. Изучались образцы крови от 58 пациенток с инвазивной карциномой неспецифического типа молочной железы. Средний возраст больных со-



**Рис. 3.** Результат цитометрического исследования образца цельной крови больной после проведения обогащения популяций ЦОК. Обозначены найденные циркулирующие опухолевые клетки.

ставил 55,1±10,8 лет. Для выявления преимуществ предлагаемого метода наличие и количество ЦОК определяли двумя способами: основанным на методе CELLSEARCH® CTC Test (по детекции только CD45 и EpCam), и предлагаемым способом (по детекции CD45, EpCam и цитокератина).

Частота выявления ЦОК была сопоставима, в то время как предлагаемым способом выявлялось в 2,5 раза больше ЦОК (рисунок 1). Используя метод Блэнда-Алтмана, позволяющего сравнить результаты измерений, выполненных двумя методами, было показано, что методы плохо согласуются. Средняя разность между измерениями равна -66,11 (ДИ95% от -269,9 до 137,7), что говорит об наличии систематического расхождения в измерениях (p<0,05). Был рассчитан коэффициент корреляции между значениями количества ЦОК, полученными двумя разными методами (R2=0.1999 (95%ДИ 0.6238-0,1898)). Таким образом, измерения, полученные обоими способами, не сопоставимы, и преимущество имеет новая разработанная технология, которая демонстрирует в 2,5 раза более высокую эффективность обнаружения ЦОК. Повышение специфичности

и чувствительности анализа достигается за счет исключения из анализа эритроцитов, обломков клеток и CD45-позитивных клеток.

Таким образом, предлагаемый способ обеспечивает значительное увеличение вероятности обнаружения циркулирующих опухолевых клеток, повышает точность измерений и чувствительность методов анализа, а также эффективность диагностики при работе с больными раком молочной железы для оценки прогноза и эффективности терапии. Внедрение разработанной технологии в клиническую практику позволит провести апробацию данного метода как прогностического фактора течения злокачественных новообразований. Циркулирующие опухолевые клетки, определенные предлагаемым способом, являются наиболее репрезентативным объектом для протеомных и генетических исследований.

Для дальнейшего развития данной технологии требуется индустриальный партнер, готовый, в том числе, осуществлять производство тест-системы, необходимой для проведения разработанной технологии.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЛУЧЕВОГО ПНЕВМОНИТА ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ЗДОРОВОЙ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ КРЫС



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени Академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

630055, г. Новосибирск,  
ул. Речкуновская, 15

## Пашковская Оксана Александровна

медицинский физик отделения радиотерапии, научный сотрудник Института онкологии и нейрохирургии

тел.: (383) 347-60-99, o\_pashkovskaja@meshalkin.ru

## Филатова Наталья Анатольевна

медицинский физик отделения радиотерапии

тел.: +7-960-926-42-50, filatova\_n@meshalkin.ru

## Красильников Сергей Эдуардович

директор Института онкологии и нейрохирургии, врач-онколог, доктор медицинских наук, профессор

krasilnikov\_s@meshalkin.ru

Основные методы лечения рака легкого — это хирургическое лечение, лучевая терапия, а также системная терапия, включающая химиотерапию, иммунотерапию и применение таргетных препаратов.

Лучевая терапия при лечении рака легкого применяется при всех стадиях заболевания и при любых общих состояниях пациента. Ранние клинические исследования не дали однозначный результат относительно того, что увеличение

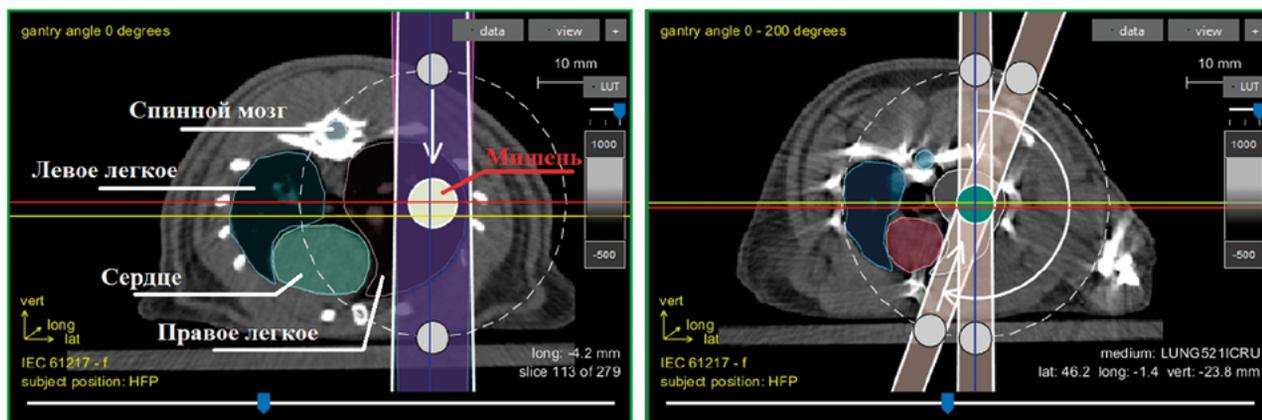


**Рис. 1.** Облучатель с визуальным контролем SmART +.

дозы облучения опухоли приводит к увеличению выживаемости после лечения в связи с влиянием сопутствующих заболеваний у пациентов.

Доклинические исследования проводятся на инбредных животных, что позволяет сделать результаты однородными. Также ввиду схожести генетических и биологических характеристик человека и животных многие симптомы можно воспроизвести в экспериментах с животными. В частности, осложнение после лучевой терапии — проявление лучевого пневмонита.

Лучевой пневмонит и фиброз могут возникнуть в легких после облучения злокачественного образования грудной клетки. При лучевой терапии рака легкого, молочной железы, лимфомы в средостении в зону облучения попадают также здоровые ткани легкого. Использование химиопрепаратов во время лучевой терапии усугубляет токсическое воздействие на весь организм в целом и на здоровые ткани легкого в частности.

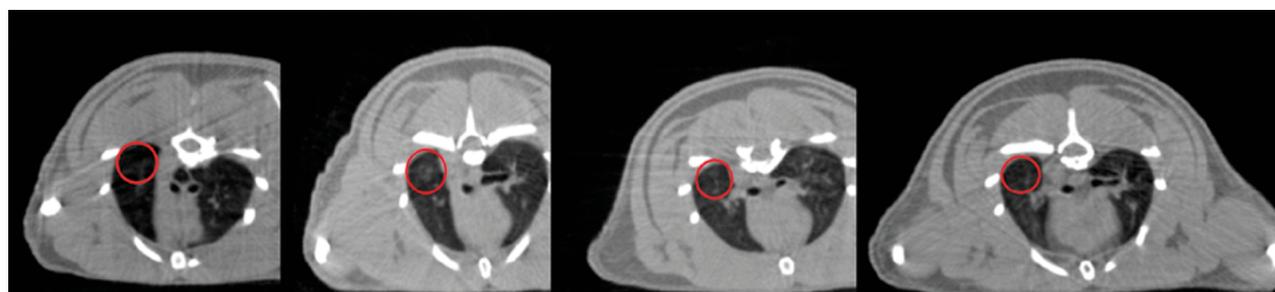


**Рис. 2.** Статический и ротационный режимы облучения с оконтуренными структурами (сердце, правое и левое легкие, спинной мозг, мишень).

Особенностью данной работы стало использование облучателя с визуальным контролем SmART+ (Precision, Коннектикут, США), который полностью имитирует облучение животных как при клинической лучевой терапии у пациентов. Аппарат оснащен рентгеновской трубкой, панелью визуализации и моторизованным трехмерно движущимся столиком (Рис. 1). Коллиматорная система состоит из фильтра формирования луча и фиксированного коллиматора и позволяет доставлять излучение точно в назначенную область. Аппарат также выполняет компьютерную томографию животным. Полученные снимки в стандартном формате DICOM используются для рентгенологического описания и изучения результатов облучения. Данный формат данных дает возможность автоматизировать процесс обработки снимков, что позволяет исключить ошибки, связанные с индивидуальными особенностями восприятия изображений и клинического опыта персонала.

В работе использовалось 16 крыс линии Wistar, все процедуры проводились после оказания анестезиологического пособия. Подготовка к облучению включало КТ сканирование грудной области животных, оконтуривание мишени и здоровых органов (сердце, правое легкое, левое легкое, спинной мозг), дозиметрическое планирование. Для моделирования облучения использовалась программа SmART-ATP на основе алгоритма Монте-Карло. Контроль за животными во время подготовки и самой процедуры осуществлялся с помощью камеры, расположенной внутри облучателя. Облучение проводилось в статических и ротационных режимах (Рис. 2).

Наблюдение за животными длилось 16 недель и состояло из измерения веса, частоты дыхательных движений, оценки общего состояния, проведение КТ сканирования легких. Далее был проведен анализ снимков и определены параме-



**Рис. 3.** Этапы развития лучевого пневмонита (0, 2, 4, 6 нед.). Показан участок снижения пневматизации (выделен красным цветом).

тры облучения — доза и объем, облученного легкого, при которых у животных развивалось снижение пневматизации в зоне облучения.

Для независимой проверки данных эксперимента для всех животных были составлены протоколы описания КТ снимков врачом-рентгенологом (с опытом клинической работы более 15 лет) (Рис. 3).

В результате данной работы была разработана модель лучевого пневмонита при облучении здоровой ткани легких у крыс, которая позволяет в лабораторных условиях исследовать новые препараты для предотвращения или снижения проявления симптомов лучевого пневмонита, исследовать токсичность препаратов, которые

применяются во время лучевой терапии — например, новых химиопрепаратов. Также были разработаны алгоритм сегментации легких животных и методика количественного анализа экспериментальных данных после облучения легких у крыс.

**Работа представляет интерес для фармакологических компаний, которым требуются доклинические исследования препаратов, когда их применение сопровождается лучевой терапией.**



# СПОСОБЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ

## У СТАЖИРОВАННЫХ РАБОТНИКОВ ОСНОВНЫХ ПРОФЕССИЙ УГОЛЬНОЙ И АЛЮМИНИЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний»

654041, г. Новокузнецк,  
ул. Кутузова, 23

**Суть разработки: скрининг наиболее распространенных онкозаболеваний (рак лёгкого, предстательной железы и колоректальный рак) у мужчин на углубленных профилактических медицинских осмотрах**



**Герус  
Анна Юрьевна**

кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории охраны здоровья работающего населения

тел.: +7-905-966-14-72,  
gerus\_au@mail.ru



**Коротенко  
Ольга Юрьевна**

кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе

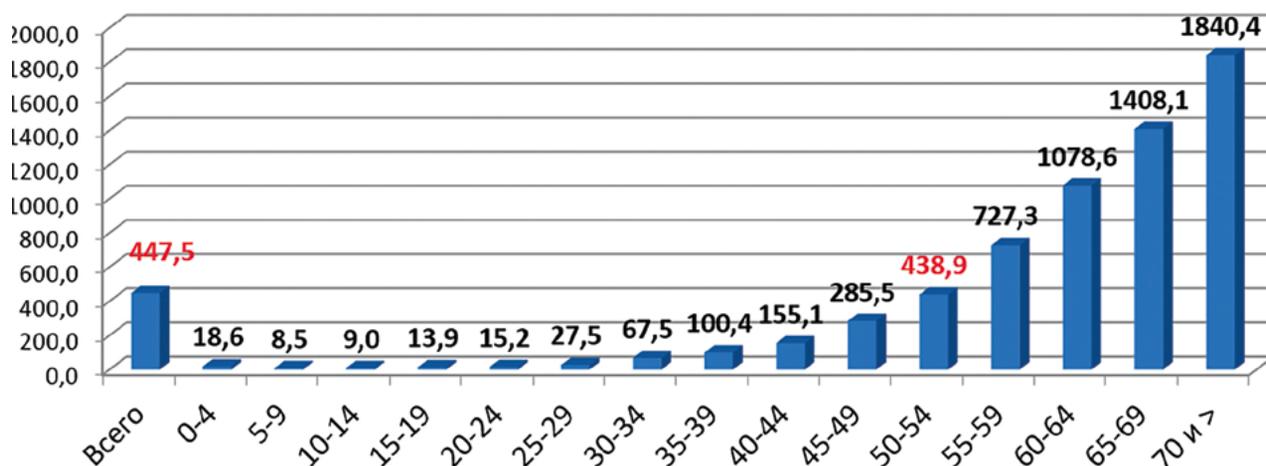
моб. тел.: +7-913-419-58-27,  
раб. тел.: (3843)79-66-23,  
olgakorotenko@yandex.ru

Ведущая роль в промышленной структуре Кемеровской области принадлежит угольно-металлургической отрасли, в которой занята четвертая часть экономически активного населения области (Серебряков Е. В., Пьянкова Л. А., 2019 г). Более 70% работников заняты на рабочих местах с вредными для здоровья условиями

труда (Бухтияров И. В., Чеботарев А. Г., 2018 г), которые являются факторами риска развития хронических неинфекционных заболеваний (Коротенко О. Ю., Филимонов Е. С., Панев Н. И., 2023 г). За последние годы отмечается прирост по злокачественным заболеваниям, среди мужчин на первое место выходит рак легкого, колоректальный рак и рак предстательной железы, причем последний с 2020 г. конкурирует за 2 место в структуре онкопатологии. При этом рост онкологических заболеваний приходится на возрастную группу 45 лет и старше (диаграмма).

Для своевременного выявления онкозаболевания на ранних стадиях и сохранения трудового долголетия мы предлагаем онкоскрининг, включающий в себя проведение низкодозовой компьютерной томографии для диагностики рака легкого, анализ крови на ПСА общий — для диагностики рака предстательной железы, ректальное обследование и анализ крови на СА19–9 — колоректального рака.

### ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В Г. НОВОКУЗНЕЦКЕ ЗА 2021 Г. ПО ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ (НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ)



Низкодозная компьютерная томография (НДКТ) позволяет диагностировать изменения в легких при минимальных лучевой нагрузке и временных затратах. Необходимость проведения НДКТ подтверждена приказом Министерства здравоохранения Кузбасса № 704 от 25.05.2023 о реализации пилотного проекта «Скрининг рака легкого с применением низкодозной компьютерной томографии населению Кузбасса».

По данным Росстата в Кузбассе на конец 2021 года на диспансерном учете с раком предстательной железы находились 378,1 чел. на 100 000 населения, что значительно больше в сравнении с раком легкого (128,9 чел. на 100 000 населения). Четверть пациентов уже имели 4 стадию заболевания, при которой на первое место выходит клиника метастатического процесса, а лечение носит уже паллиативный характер. Простым и информативным методом скрининга рака предстательной железы является исследование крови на общие ПСА и ректальное обследование.

Также в Кемеровской области отмечается тенденция к росту выявленных случаев колоректального рака. Так, на конец 2021 года на диспансерном учете состояло 236,3 чел. на 100 000 населения. При этом если посмотреть на распределение по стадиям, то только 52,7% пациентов имели первую-вторую стадию заболевания, третью – 22,9% и четвертую – 23,5%, то есть четверть случаев – это далеко зашедший метастатический рак кишки. В рамках скрининга на колоректальный рак мы предлагаем использование лабораторного показателя СА 19–9, а также пальцевое исследование прямой кишки.

Клиника Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (НИИ КППЗ) имеет возможность проводить представленный скрининг наряду с углубленным обследованием на периодических медицинских осмотрах раз в пять лет лиц, занятых во вредных условиях труда, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения России от 28.01.2021 г. № 29н (редакция 01.02.2022). При этом можно проходить как полный предлагаемый нами скрининг, так и варьировать его составляющими. При выявлении подозрения на онкопатологию рекомендуется консультация онколога и более расширенная диагностика.

Примерный расчет стоимости скрининга злокачественных новообразований:

- низкодозная компьютерная томография (рак легких) – 3000 руб.;
- ПСА общие (рак простаты) – 500 руб.;
- ректальное обследование (колоректальный рак) – 500 руб.;
- СА 19–9 (колоректальный рак) – 500 руб.

Всего примерно около 4 тысяч рублей дополнительно к основному периодическому медицинскому осмотру.

Положительные стороны скрининга:

- простота в реализации;
- относительно финансово незатратный;
- широкий охват населения;
- малозатратный по времени, поскольку предусмотрен как расширение спектра обследований на периодическом медицинском осмотре.

Основной эффект от проведения данного скрининга заключается в выявлении онкопатологии на ранних стадиях, своевременное его лечение и продление профессионального долголетия для работника, а для работодателя – сохранение квалифицированных кадров, снижение длительности временной нетрудоспособности и инвалидизации.

Данный проект может быть интересен предприятиям угольной промышленности: ООО «РУК», АО «Междуречье», ООО «Шахтоуправление Карагайлинское», разрез «Октябринский», ООО «Шахта «Юбилейная» и т.д., и металлургической промышленности: ЕВРАЗ ЗСМК, АО «РУСАЛ Новокузнецк», Кузнецкие ферросплавы и т.д.

Учитывая всемирную распространенность онкологических заболеваний, данная методика может быть распространена на любые категории лиц для выявления онкопатологии на ранних стадиях для ее успешного лечения и профилактики инвалидизирующих осложнений.



Рис. 1. Проведение НДКТ в клинике НИИ КППГЗ.



Рис. 2. Клинико-диагностическая лаборатория НИИ КППГЗ.



Герус  
Анна Юрьевна

### Личный комментарий от разработчика:

«Данная разработка имеет колоссальную значимость, так как работнику, занятому во вредных условиях труда, предлагается мониторинг здоровья с обеспечением своевременной онкологической диагностики, которая направлена на сохранение его трудового здоровья и качества жизни».

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОХРОМА P450 И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук»  
630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8/2

## Поспелова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе

## Шебуняева Яна Юрьевна

старший лаборант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, врач-гематолог



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

## Вавилин Валентин Андреевич

доктор медицинских наук, член-корр. РАН, директор Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики ФИЦ ФТМ

## Гришанова Алевтина Юрьевна

доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории биохимии чужеродных соединений

## Горева Ольга Борисовна

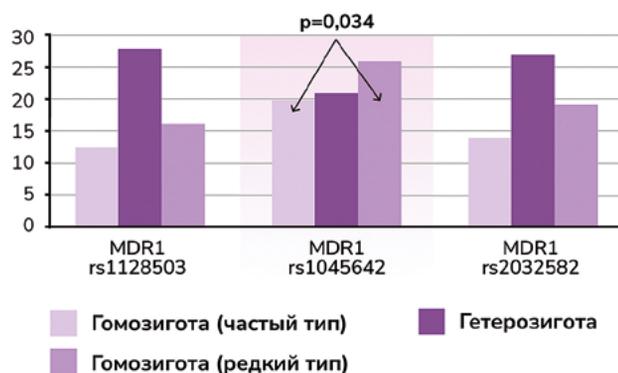
кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии чужеродных соединений ФИЦ ФТМ

## Веряскина Юлия Андреевна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУН Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН

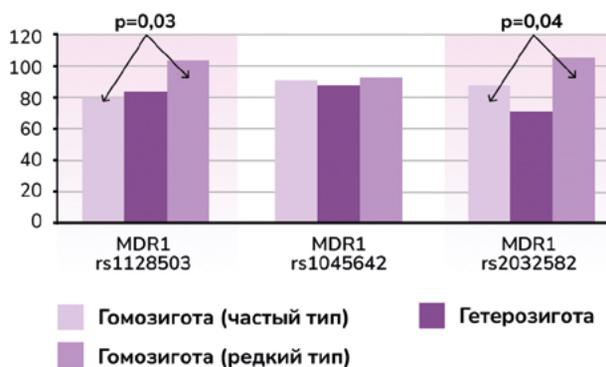
Лимфома Ходжкина (ЛХ) является лимфопролиферативным клональным новообразованием с небольшой популяцией опухолевых клеток Ходжкина / Рида-Штернберга. В последние годы отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости ЛХ среди лиц молодого трудоспособного возраста. Вместе с тем ЛХ относят к группе высококурабельных опухолевых заболеваний с возможностью достижения ремиссии у 80–85% больных при своевременной противоопухолевой терапии. Однако актуальной остается проблема формирования токсических осложнений проводимой специфической терапии, связанных с особенностями биотрансформации противоопухолевых препаратов в печени и экскреции их метаболитов. Первая и вторая фазы метаболизма протекают преимущественно с участием ферментов семейства цитохромов P450, а также глутатион-S-трансфераз, кодируемых генами *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4/5* и *GSTP1*. Выведение метаболитов связано, главным образом, с активностью P-гликопротеина, кодируемого геном *MDR1*. Известно, что полиморфизм генов может приводить к изменению их экспрессии и, соответственно, к нарушению

### Активность АЛТ у пациентов с ЛХ



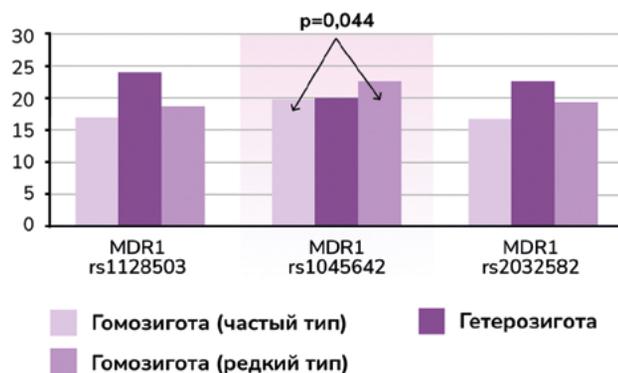
**Рис. 1.** Активность аланин-аминотрансферазы (АЛТ) у больных ЛХ с полиморфными вариантами генотипов *MDR1*.

### Активность ЩФ у пациентов с ЛХ



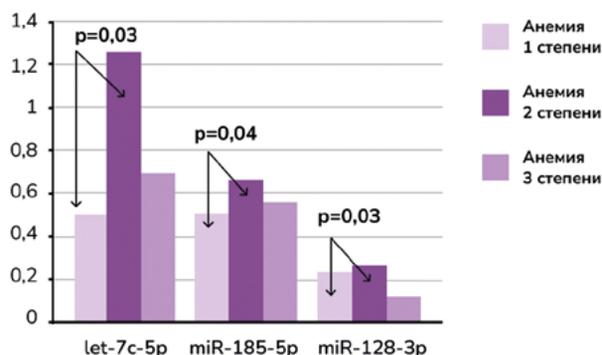
**Рис. 2.** Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) у больных ЛХ с полиморфными вариантами генотипов *MDR1*.

### Активность АСТ у пациентов с ЛХ



**Рис. 3.** Активность аспартат-аминотрансферазы (АСТ) у больных ЛХ с полиморфными вариантами генотипов *MDR1*.

### Ассоциация уровня экспрессии микроРНК со степенью тяжести анемии



**Рис. 4.** Ассоциация уровня экспрессии микроРНК со степенью тяжести анемии у больных ЛХ ( $p < 0,05$ ).

функциональной активности их белковых субстратов. В свою очередь, уровень экспрессии некоторых микроРНК также может влиять на экспрессию некоторых генов цитохромов P450 (*CYP2C9*, *CYP3A4*, *CYP2D6*, *CYP2C19*), изменяя скорость метаболизма и повышая риск развития тяжелых токсических эффектов программной полихимиотерапии с последующей инвалидизацией пациентов и снижением их качества жизни. В связи с указанным выше особое значение имеет прогнозирование риска возникновения тяжелых органотоксических эффектов противоопухолевой терапии у больных ЛХ, связанных с молекулярно-генетическими осо-

бенностями метаболизма цитостатических препаратов.

Методом ПЦР в режиме реального времени определены 20 полиморфных вариантов генов цитохромов P450, *GSTP1* и *MDR1* у больных ЛХ, получивших программную полихимиотерапию в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (под ред. В. Г. Савченко, И. В. Поддубной, 2018 г.). Выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) ассоциации возникновения гепатотоксических осложнений, представленных синдромами цито-

лиза с повышением уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) и холестаза с характерным увеличением щелочной фосфатазы (ЩФ) на фоне проведения программной полихимиотерапии с наличием у больных ЛХ редких гомозиготных генотипов *MDR1*, что может быть обусловлено изменением функциональной активности Р-гликопротеина и нарушением экскреции активных метаболитов противоопухолевых средств (рис. 1-3).

Достоверно более высокий риск снижения фракции выброса левого желудочка (%) после перенесенной полихимиотерапии имели больные ЛХ с вариантными аллелями Т в генотипах *CYP2D6\*10* rs1065852 ( $\chi^2 = 7,7$ ,  $p = 0,006$ ) и *CYP2C9\*2* rs1799853 ( $\chi^2 = 4,9$ ,  $p = 0,027$ ), а также делецией аллеля А в генотипе *CYP2D6\_3* rs4986774 ( $\chi^2 = 5,4$ ,  $p = 0,021$ ).

Методом ПЦР исследованы уровни 20 микроРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у больных ЛХ. Обнаружены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) связи высоких уровней АСТ с увеличением *let-7c-5p*, общего билирубина с *miR-96-5p*, *miR-183-5p*, *miR-150-5p*, щелочной фосфатазы с *miR-205-5p*, *miR-148b-3p* и *miR-23a-3p*. Полученные данные, возможно, обусловлены участием указанных микроРНК в процессах дифференцировки стволовых клеток печени, ингибировании клеточной пролиферации, активации механизмов апоптоза и холестатического фиброза печени, а также подавлением экспрессии генов *CYP3A4* и *CYP2C19*, что изменяет биотрансформацию алкилирующих цитостатических агентов и увеличивает гепатотоксические эффекты противоопухолевых средств. Вместе с тем, с подавлением клеточной пролиферации в костном мозге вероятно связано углубление степени анемии у больных ЛХ с высокими уровнями *let-7c-5p*, *miR-185-5p* и *miR-128-3p* (рис. 4).

Полученные нами данные указывают на то, что в определении стратификации больных ЛХ на терапевтические группы с целью индивидуализации терапии и увеличения ее безопасности, целесообразно определение полиморфных вариантов генов цитохромов P450: *CYP2D6\*10* rs1065852, *CYP2C9\*2* rs1799853, *CYP2D6\_3* rs4986774, метаболизирующих алкилирующие цитостатические агенты, гена *MDR1* (rs1128503, rs1045642, rs2032582), кодирующего транспортер Р-гликопротеин, осуществляющий экскрецию метаболитов противоопухолевых препаратов, а также уровней экспрессии микроРНК: *let-7c-5p*, *miR-96-5p*, *miR-183-5p*, *miR-150-5p*, *miR-205-5p*, *miR-148b-3p*, *miR-23a-3p*, *miR-185-5p*



**Рис. 5.** Определение уровней экспрессии микроРНК методом ПЦР в режиме реального времени, на фото с.н.с лаборатории молекулярной генетики ФГБУН Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН Веряскина Ю.А.



**Рис. 6.** Термоциклер для амплификации нуклеиновых кислот CFX96 Touch, с помощью которого методом ПЦР в режиме реального времени были определены полиморфные варианты гена *MDR1*.

и *miR-128-3p*, ассоциированных с подавлением экспрессии генов метаболизма цитостатических агентов. Изучение механизмов развития органной токсичности в зависимости от применяемых программ полихимиотерапии и молекулярно-генетических предикторов формирования токсических осложнений позволят усовершенствовать рекомендации и разработать новые эффективные стандарты сопроводительной терапии с учетом индивидуальных особенностей пациентов, минимизируя риски тяжелых последствий специфической терапии и инвалидизации, а также сохраняя высокий уровень качества жизни больных ЛХ.

Работа выполнена на базе ЦКП «Протеомный анализ» ФИЦ ФТМ.

# ИЗУЧЕНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ АЛТАЙСКОГО КРАЯ



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт водных и экологических проблем Сибирского отделения Российской академии наук, 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 1



**Винокуров Юрий Иванович**

доктор географических наук, профессор, главный научный сотрудник ИВЭП СО РАН

моб. тел.: +7-903-910-23-92, раб. тел./факс: (3852) 66-60-55, vinokurov@iwep.ru



**Безматерных Дмитрий Михайлович**

доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по научной работе ИВЭП СО РАН

моб. тел.: +7-960-957-32-87, раб. тел.: (3852) 66-64-40, bezmater@iwep.ru



**Пузанов Александр Васильевич**

доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе ИВЭП СО РАН

моб. тел.: +7-903-910-83-68, раб. тел.: (3852) 66-64-45, puzanov@iwep.ru



**Ковригин Антон Олегович**

соискатель ученой степени кандидата медицинских наук, заведующий медико-экологическим сектором лаборатории биогеохимии ИВЭП СО РАН

тел.: +7-905-989-97-62, anton-kovrigin@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт водных и экологических проблем Сибирского отделения Российской академии наук (ИВЭП СО РАН) образован в 1987 году и является первым академическим институтом на Алтае. Его создание было вызвано возрастающей необходимостью появления в Сибири научно-исследовательского центра, призванного расширять и координировать исследования по проблемам окружающей среды, охраны водных и других природных ресурсов и их рационального использования. Институт работает под научно-методическим руководством Отделения наук о Земле РАН и Объединенного ученого совета наук о Земле СО РАН.

ИВЭП СО РАН выполняет фундаментальные, поисковые и прикладные научные исследования в области водных и биологических ресурсов, направленных на получение и применение новых знаний для охраны окружающей среды

и рационального природопользования. Основные направления научных исследований:

- водные ресурсы Сибири: формирование, мониторинг и использование (на основе бассейнового подхода);
- разработка научных основ охраны окружающей среды и рационального природопользования с учетом антропогенных факторов и изменений климата.

Научные задачи Института соответствуют приоритетным направлениям развития науки в Российской Федерации и способствуют развитию приоритетных технологий, перечень которых утверждён Президентом России.

Наряду с фундаментальными научными исследованиями Институт выполняет большой объем прикладных исследовательских работ по заданиям федеральных и региональных органов государственной власти, хозяйственных и иных организаций.

ИВЭП СО РАН является одной из ведущих организаций по оценке и прогнозу экологических последствий строительства крупных ГЭС (Катунская, Крапивинская, Богучанская, Алтайская, Эвенкийская), экологической и медико-экологической оценке последствий ядерных испытаний и антропогенного загрязнения окружающей среды на территории Алтайского края [1–3].

Институт проводил исследования по Государственной программе «Реабилитация населения и нормализация экологической, санитарно-гигиенической, медико-биологической и социально-экономической ситуации в населенных пунктах Алтайского края, расположенных в зоне влияния ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне» под научным руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Я. Н. Шойхета.

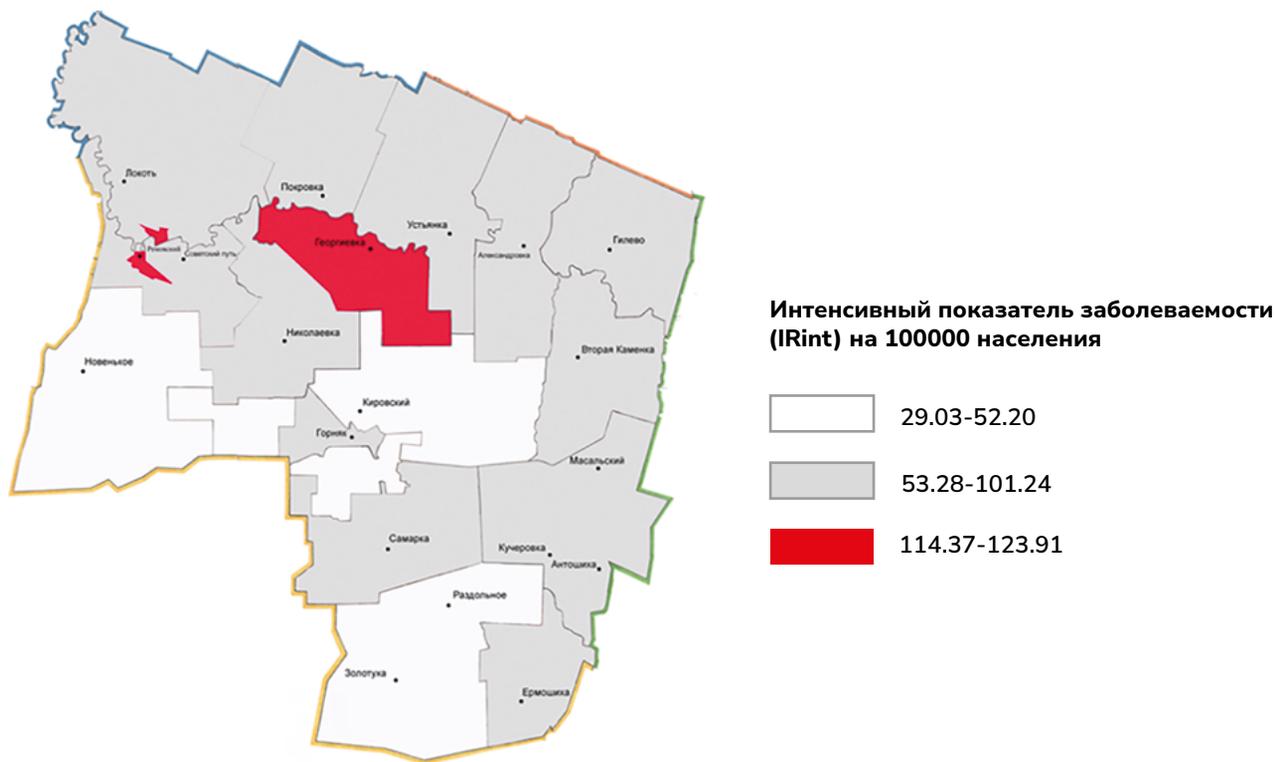
Большой вклад в разработку и обсуждение проблем ликвидации и минимизации последствий ядерных испытаний внесли председатель СО РАН В. А. Коптюг, председатель Президиума СО РАМН В. А. Труфакин, В. М. Лоборев и др. (ЦФТИ Министерства обороны РФ), Ю. В. Коноваленко и др. (СВЧ Семипалатинского полигона Министерства обороны РФ), Л. А. Ильин и др. (Институт биофизики Министерства здравоохранения

РФ), В. В. Старинский и др. (НИИ онкологии им. П. А. Герцена Министерства здравоохранения РФ), М. Ю. Орлов и др. (НПО «Тайфун Росгидромета»), Ю. А. Израэль и др. (Институт глобального климата и экологии Росгидромета и РАН), С. Т. Беляев и др. (РНЦ «Курчатовский институт»), А. Ф. Цыб и др. (МРНЦ РАМН), П. В. Рамзаев, В. К. Шумный и др. (Институт цитологии и генетики СО РАН), Ф. В. Сухоруков и др. (Объединенный институт геологии, геофизики и минералогии СО РАН), Б. Н. Зырянов и др. (НИИ онкологии ТНЦ СО РАН), (СПб. НИИ радиационной гигиены Госкомсанэпиднадзора), В. М. Брюханов (АГМУ Министерства здравоохранения РФ), В. И. Киселев и др. (НИИРМЭП), А. Ф. Лазарев (Алтайский краевой онкологический диспансер) и др.

В исследовании ИВЭП СО РАН по теме «Оценка последствий ядерных испытаний и антропогенного загрязнения окружающей среды на территории Алтайского края» (научный руководитель д.г.н., профессор Ю. И. Винокуров, ответственный исполнитель д.г.н. И. А. Хлебович) одним из наиболее значимых являлась разработка принципов системного пространственного анализа современной медико-экологической обстановки [4].

Сотрудниками ИВЭП СО РАН под руководством заведующего медико-экологической лабораторией д.г.н. И. А. Хлебовича разработаны основные положения методологии комплексного анализа природных и антропогенных предпосылок болезней человека. Определены условия формирования проблемных медико-экологических ареалов и ситуаций и сформулирована концепция и методологические основы медико-экологического картографирования [5–8]. Для выполнения пространственного анализа негативных факторов окружающей среды разработан картографический алгоритм последовательного изучения актуальной и потенциальной опасности сочетаний неблагоприятных факторов для здоровья населения. На основе современной биогеохимической обстановки и ландшафтной структуры для выделенных медико-экологических комплексов установлены региональные особенности уровня биогеохимической комфортности, характеризующиеся наименее выраженными сочетаниями природных и антропогенных предпосылок болезней человека.

Составлены карты медико-географической оценки условий возникновения болезней, которые по большинству параметров относятся



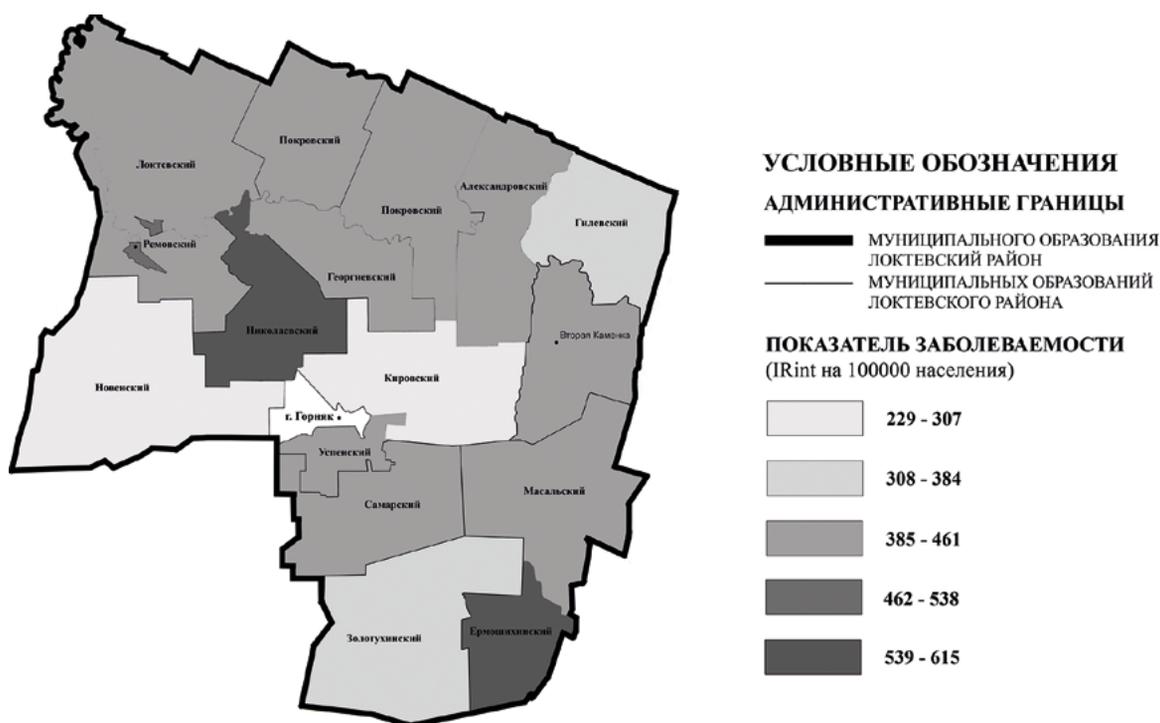
**Рис. 1.** Заболеваемость злокачественными новообразованиями легкого населения сельских муниципальных образований Локтевского района Алтайского края.

к категории биогеохимических эндемий избыточности, в частности, карта природных предпосылок мочекаменной болезни, в которая связывает риск их проявления со степенью жесткости подземных вод. Высокая степень совпадения получена при совмещении контуров предпосылок желчнокаменной болезни и химического состава поверхностных и подземных вод [9–12].

В соответствии с картографическим алгоритмом пространственного медико-экологического анализа комплексно изучены медико-экологические проблемы, составлена серия медико-географических и медико-экологических карт, а также карт медико-географического районирования рекреационных и бальнеологических ресурсов региона, проанализированы экологические факторы заболеваемости злокачественными новообразованиями населения с длительным латентным периодом развития, вошедших в альбом «Экология и здоровье населения Алтайского края». Издана монография «Медико-экологический атлас Алтайского края, научная новизна которой заключалась в попытке осуществить пространственный анализ актуальных

и потенциальных медико-экологических ситуаций, вызванных совокупностью давних и современных антропогенных воздействий» [13]. Такой подход позволяет на новой методической основе проанализировать экологические факторы болезней человека с длительным латентным периодом развития.

Серия карт и картосхем, первоначально разработанных в ИВЭП СО РАН, создана традиционным (ручным) способом, а затем преобразована в электронный вариант, поэтому в настоящее время эти картографические произведения не лишены некоторых недостатков, таких как мелкомасштабность, большая генерализация, одномоментное отображение медико-экологической ситуации, сложность технического обновления информации по заболеваемости злокачественными новообразованиями и осуществления просмотра сценариев развития онкоэпидемиологических ситуаций. Современные ГИС-технологии позволяют легко справляться с указанными недостатками: оперативно обрабатывать в интерактивном режиме статистическую информацию, отображать динамику развития онкоэпидемиологических



**Рис. 2.** Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения сельских муниципальных образований Локтевского района Алтайского края.

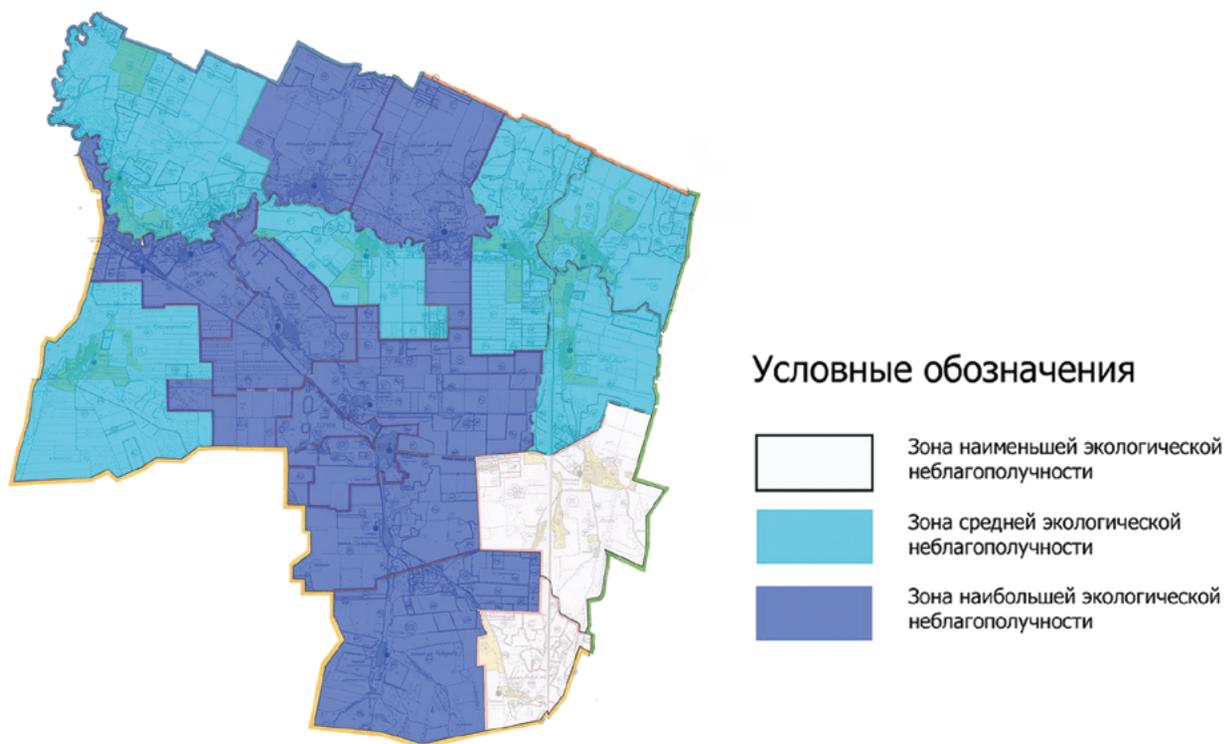
процессов, разрабатывать проведение мероприятий по оздоровлению окружающей среды и улучшению состояния здоровья населения Алтайского края [14].

Географическое положение приграничного Алтайского края, расположенного к северо-востоку от Семипалатинского испытательного полигона, региональные закономерности глобальной циркуляции атмосферы обусловили многократное, за период проведения наземных и атмосферных ядерных взрывов на полигоне (1949–1962 гг.), выпадение радиоактивных продуктов на территорию края. Алтайский край расположен в 150–170 км от Семипалатинского полигона, где 29 августа 1949 года было произведено первое ядерное испытание СССР, которое оказало наиболее значимое влияние на юго-западные районы: Змеиногорский, Курьинский, Локтевский, Рубцовский и Угловский, подтвержденное материалами аэрогаммаспектрометрической съемки, наземных геохимических исследований, моделированием площади ядерного следа и подкрепленное архивными материалами. Именно в этой части площади радиационного следа отмечается повышенная

заболеваемость злокачественными новообразованиями и специфической патологией. Особенности онко-эпидемиологической ситуации в степной территории с высоким уровнем техногенной нагрузки (на примере Локтевского района Алтайского края приведены (рис. 1–3).

В период исследования по многим экологическим параметрам территория Алтайского края в сравнении с другими регионами Сибири была отнесена к числу благополучных. Именно по этой причине часть исследований ИВЭП СО РАН были посвящены использованию ретроспективных методов оценки ситуации и ретроспективному моделированию следов ядерных испытаний, которые успешно апробированы и могут быть использованы при аналогичных работах в сопредельных регионах Сибири [15–19].

В настоящее время на территории Алтайского края концентрация долгоживущих изотопов не превышает допустимый уровень [20,21], однако последствия ядерного испытания проявляются в стабильно высокой заболеваемости злокачественными новообразованиями, поэтому их изучение в отдаленном периоде является не



**Рис. 3.** Зонирование территории Локтевского района Алтайского края по степени экологического неблагополучия с учетом уровня риска заболеваемости злокачественными новообразованиями.

только актуальным, но и социально востребованным и значимым. Увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями, в частности, солидными опухолями, остается приоритетной проблемой для Алтайского края, требует постоянной и всесторонней оценки отдаленных последствий влияния радиационного воздействия на здоровье населения.

В настоящее время сотрудники медико-экологического сектора ИВЭП СО РАН продолжают исследования природных и антропогенных предпосылок болезней человека совместно с организациями-соисполнителями:

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- Алтайский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2007–2019);

- Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой онкологический диспансер»;
- Краевое государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт региональных медико-экологических проблем»;
- Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой медицинский информационно-аналитический центр» Министерства здравоохранения Алтайского края.

Получены новые онкоэпидемиологические данные о заболеваемости злокачественными новообразованиями в отдаленном периоде у мужчин, родившихся на территории Алтайского края и попавших в зону влияния Семипалатинского полигона при проведении первого ядерного испытания 29 августа 1949 года. Выявлен повышенный относительный риск развития в отдаленном периоде злокачественных новообразований у мужского населения, рожденного и проживавшего в сельских населённых пунктах муниципальных районов Алтайского края

во время первого ядерного испытания, проведенного на Семипалатинском полигоне [22,23].

Медико-экологические исследования выполнялись при финансовой поддержке грантов РФФИ, РГНФ и научных проектов:

- № 05-05-79180е «Организация и проведение экстренных экспедиционных исследований по оценке воздействия аномальных концентраций тяжелых металлов в компонентах природной среды на здоровье населения»;
- № 06-06-18007е «Экспедиционные исследования по оценке влияния природных, техногенных и социальных факторов на заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Алтайского края»;
- № 08-06-18005е «Эколого-биогеохимическая обстановка в крупных городах юга Западной Сибири (Барнаул, Бийск, Горняк) и ее влияние на здоровье населения»;
- Междисциплинарного интеграционного проекта СО РАН № 84, 2009–2011 «Анализ рисков заболеваемости населения территорий Сибири на основе малопараметрических реконструкций полей химического и радиоактивного загрязнения»;
- Международный российско-французский проект «Cancer in Regions of Siberia»;
- № 08-02-98000-р\_сибирь\_а «Поиск электрофизических маркеров злокачественных изменений в живой клетке на основе экспериментального изучения диэлектрических и радиоизлучательных характеристик цитологических материалов и крови и разработка радиофизических методов ранней диагностики онкологических заболеваний»;
- Научно-исследовательский проект, финансируемый правительством Казахстана совместно с РГКП «Северо-Казахстанский государственный университет им. Манаша Козыбаева» Министерства образования и науки Республики Казахстан «Технологии водообеспечения и здоровье населения», 2009–2011 г.;
- № 43 от 04.02.2010 г. молодежный проект СО РАН «Оценка влияния техногенных ландшафтов Северо-западного Алтая на окружающую среду и здоровье населения»;



**Рис. 4.** Разрушенный Алтайский горнообогатительный комбинат.

- Научно-исследовательский проект Федерального космического агентства «Оценка влияния деятельности космодрома «Восточный» на окружающую среду и население региона» (Государственный контракт № 671-8408/12 от 05.12.2012 г.), 2012–2014;
- Научно-исследовательский проект «Комплексный мониторинг и анализ состояния здоровья местного населения в близрасположенных к космодрому населенных пунктах. Прогноз изменений показателей здоровья местного населения при строительстве и эксплуатации объектов космодрома» (договор № ИВЭП/ГПЭЧ/2014 от 11 апреля 2014 г. и техническим заданием, заключенным между ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России), 2014–2015;
- Научно-исследовательский проект Федерального космического агентства «Отбор проб для контроля обстановки в позиционном районе космодрома «Восточный» и в районах падения отделяющихся частей» раздел «Анализ медико-экологических рисков, сопутствующих деятельности рабочих групп в районах падения космических объектов», 2016;
- № Р 18-45-220019 р\_а «Оценка содержания макро- и микроэлементов, тяжелых металлов, радионуклидов, пестицидов, компонентов ракетного топлива в лесных и агроландшафтах Алтая в условиях изменяющегося климата и антропогенного воздействия», 2018–2020.

## Литература

1. Безматерных Д.М., Ротанова И. Н., Жерелина И. В. К 20-летию Института водных и экологических проблем Сибирского отделения Российской академии наук // Мир науки, культуры, образования. 2007. № 2 (5). С. 4–8.
2. Институт водных и экологических проблем Сибирского отделения Российской академии наук. Барнаул: ИВЭП СО РАН, 2022. 28 с.
3. Винокуров Ю.И., Ротанова И. Н., Цимбалей Ю. М., Красноярова Б. А. Географическое пространство Сибири в исследованиях Института водных и экологических проблем СО РАН // География и природные ресурсы. 2007. № 3. С. 144–148.
4. Постановление Совета Министров – Правительства Российской Федерации № 1160 от 16 ноября 1993 г. «О Государственной программе по реабилитации населения и социально-экономическому развитию районов Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию в результате ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне».
5. Хлебович И.А., Ротанова И. Н. Анализ формирования и проявления медико-экологических ситуаций // География и природные ресурсы. 1999. № 4. С. 98–103.
6. Хлебович И.А., Ротанова И. Н. Комплексное картографирование проблемных медико-экологических ситуаций // География и природные ресурсы. 1997. № 4. С. 43–49.
7. Хлебович И.А., Ротанова И. Н. Медико-экологическое районирование по факторам риска // География и природные ресурсы. 2000. № 4. С. 135–142.
8. Хлебович И.А., Ротанова И. Н. Картографическое обеспечение медико-экологической классификации территориальных систем (на примере Алтайского края) // География и природные ресурсы. 2000. № 2. С. 112–122.
9. Хлебович И.А., Ротанова И. Н., Шибких А. А., Курепина Н. Ю. Системное медико-экологическое картографирование // Сибирский экологический журнал. 2003. Т. 10. № 2. С. 193–204
10. Хлебович И.А., Пузанов А. В., Ротанова И. Н. Медико-экологический анализ региональной биогеохимической обстановки // Сибирский экологический журнал. 2001. Т. 8. № 2. С. 255–263.
11. Хлебович И.А., Курепина Н. Ю., Пурдик Л. Н., Ротанова И. Н., Шибких А. А. Информационная база анализа медико-экологической комфортности речных бассейнов // География и природные ресурсы. 2005. № 1. С. 132–137.
12. Винокуров Ю.И., Ротанова И. Н., Хлебович И. А. Медико-географический анализ речных бассейнов // География и природные ресурсы. 2003. № 4. С. 26–31.
13. Медико-экологический атлас Алтайского края: научно-методические основы разработки и составления / И. А. Хлебвич, Ю. И. Винокуров, И. Н. Ротанова, В. С. Ревякин. – Новосибирск: Наука. Сибирская издательская фирма РАН, 2000. 120 с.
14. Курепина Н. Ю. Современное медико-географическое картографирование Алтайского края. // Гео-Сибирь. 2006. Т. 1. № 2. С. 198–201.
15. Ядерные испытания СССР. М.: ИздАТ, 1997. 304 с.
16. Шойхет Я.Н., Киселев В. И., Лоборев В. М., Судаков В. В., Алгазин А. И., Демин В. Ф., Лагутин А. А. Ядерное испытание 29 августа 1949 г. Радиационное воздействие на население Алтайского края. Барнаул: НИИ РМЭП, 1997. 268 с.
17. Шойхет Я.Н., Киселев В. И., Лоборев В. М., и др. Радиационное воздействие на население Алтайского края ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне. Барнаул: НИИ РМЭП, 1999. 346 с.
18. Шойхет Я.Н., Киселев В. И., Колядо И. Б., Алгазин А. И. Медицинские последствия облучения на следе ядерного взрыва. Барнаул: Изд-во Сибирского отделения РАН, 2002. 380 с.
19. Последствия радиационного воздействия ядерных испытаний населения Алтайского края и меры по его социальной защите. Барнаул, 2003. 412 с.
20. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды в Алтайском крае в 2021 году». Барнаул, 2022. 192 с.
21. Доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Алтайском крае в 2022 году». Барнаул, 2023. 219 с.
22. Ковригин А.О., Лубенников В. А., Колядо И. Б., Вихлянов И. В., Лазарев А. Ф., Шойхет Я. Н. Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки у мужского населения Алтайского края, находившегося в зоне влияния Семипалатинского полигона при проведении первого испытания в отдаленном периоде. // Российский онкологический журнал. 2023. Т. 27, № 4. С. 187–192. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco568565>
23. Ковригин А.О., Лубенников В. А., Колядо И. Б., Вихлянов И. В., Лазарев А. Ф., Шойхет Я. Н. Оценка заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения Алтайского края, находившегося в зоне влияния Семипалатинского полигона при проведении первого испытания в отдаленном периоде. Сибирский онкологический журнал 2021; 20(6): 7–12. DOI: [10.21294/1814-4861-2021-20-6-7-12](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-6-7-12)

# СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОПСИЙНОГО И ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА И ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОГО СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ



Федеральное государственное  
бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский  
центр фундаментальной  
и трансляционной медицины»

630117, г. Новосибирск,  
ул. Тимакова, 2

## **Субботовская Анна Игоревна**

кандидат медицинских наук, заведующая научно-клиническим диагностическим центром

моб. тел.: +7-923-240-90-29  
asubbotovskaya@frcftm.ru

## **Алешкевич Надежда Петровна**

кандидат биологических наук, научный сотрудник  
лаборатории генетических исследований

nadezda203@gmail.com

## **Деулин Илья Юрьевич**

заместитель директора по развитию

diy@frcftm.ru

## **Синявская Анна Максимовна**

врач-патологоанатом лаборатории патоморфологии  
и микроскопии

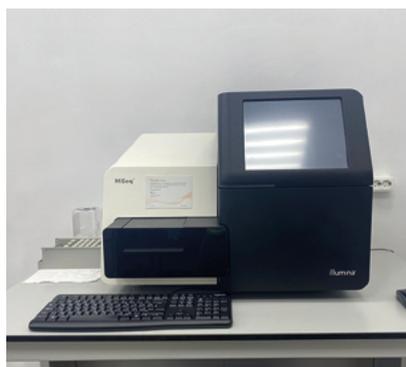
an.sadykova@yandex.ru

## **Внедрение современных диагностических молекулярно-генетических тестов и цифровизации патологоанатомических исследований в практику лечения онкологических пациентов**

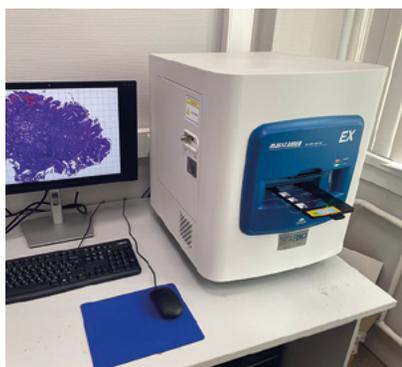
В настоящее время особенно остро стоит вопрос о создании системы диагностических исследований биопсийного и операционного материала с подозрением на онкологические заболевания. Современные методы лечения требуют подбора препаратов для таргетной терапии с учетом не только гистотипа опухоли, но и ее иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей. Иммуногистохимические методы позволяют определить вид рака, а также охарактеризовать клетки опухоли по антигенному составу для назначения таргетной терапии. Молекулярно-генетические методы способствуют выявлению мутаций в клетках опухоли, в результате которых она либо чувствительна, либо резистентна к таргетной химиотерапии, и позволяют наиболее эффективно назначать лечение таргетными препаратами.

В связи с этим актуализировались такие проблемы, как качество приготовленных гистологических блоков и стекол, скорость принятия решения по дополнительным исследованиям и реализация иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований.

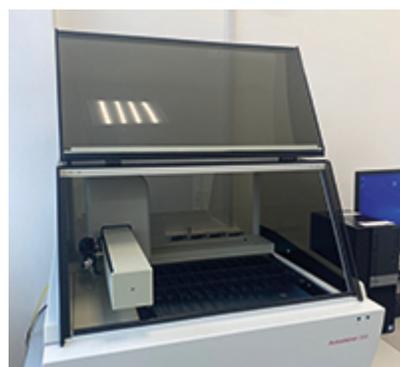
На базе научно-клинического диагностического центра ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ) создана уникальная для Сибири лаборатория, на базе которой в кратчайшие сроки можно выполнить иссле-



**Рис. 1.** Ротационный микротом с системой автоматического переноса срезов.



**Рис. 2.** Сканер цифровой патологоанатомической микропрепаратов KF-PRO-005.



**Рис. 3.** Установка для иммуногистохимического и иммуноцитологического окрашивания препаратов Autostainer.

дование биопсийного и операционного материала от классического гистологического исследования вплоть до секвенирования образца.

**Лаборатория оснащена оборудованием для проведения следующих видов исследования:**

**1. Патологоанатомические (гистологические) исследования:**

- a. Рабочее место врача-патологоанатома для осуществления вырезки материала
- b. Установка для обработки гистологических тканей STP 120 (EpreDia, Испания, 2022) на 240 образцов
- c. Станция для заливки парафином биологических тканей парафином HistoStar (EpreDia EpreDia, Великобритания, 2022)
- d. Ротационные микротомы с системой автоматического переноса срезов (рис. 1)
- e. Автоматическая станция для выполнения гистологических окрасок стекол
- f. Автоматическая станция для заключения под покровное стекло
- g. Сканер цифровой патологоанатомической микропрепаратов KF-PRO-005 (KFBio, Китай, 2022) (рис. 2)

**2. Иммуногистохимические исследования:**

- a. Автомат для депарафинизации срезов
- b. Установка для иммуногистохимического и иммуноцитологического окрашивания

препаратов Autostainer, вариант исполнения: 360 (EpreDia, Великобритания, 2022) (рис. 3)

**3. Молекулярно-генетические исследования:**

- a. Система ПЦР в реальном времени QuantStudio 5
- b. ПЦР амплификатор в реальном времени CFX9
- c. Генетический секвенатор MiSeq Illumina (рис. 4)
- d. Секвенатор по Сэнгеру SeqStudio

Также на базе лаборатории создан цифровой архив гистологических и иммуногистохимических исследований и банк генетического материала от пациентов с различными видами рака, в том числе колоректального рака, рака молочной железы, рака легкого, меланомы и др.

Все данные по результатам от одного пациента объединены и хранятся в едином информационном контуре на базе медицинской информационной системы 1С Клиническая лаборатория.

В перспективе требуется усовершенствованное ИТ-решение для интеграции полученных данных с ЕГИСЗ и медицинской информационной системой Новосибирской области с возможностью загрузки цифровых данных по гистологии. Также на базе имеющегося архива есть возможность обучать системы искусственного интеллекта для формирования патологоанатомического заключения и выбора исследований для дальнейшего тестирования.

Оценочная стоимость доработки имеющейся технологии по интеграции с медицинской информационной системой Новосибирской области порядка 2 млн рублей, разработка и обучение искусственного интеллекта оценивается в порядке 10–20 млн рублей.

Основным преимуществом созданного центра является концентрация различных диагностических технологий в одном блоке, что позволяет минимизировать сроки проведения исследований и упрощает взаимодействие врачей-онкологов, врачей-патологоанатомов, химиотерапевтов. Ноу-хау разработанной нами технологии является создание цифрового архива патологоанатомических исследований и базы данных с результатами молекулярно-генетического тестирования тканей опухоли.

Наиболее значимым результатом будет сокращение срока от взятия биоматериала от пациента до получения пациентом лечения.

#### Контекст и аналоги

Десять лет назад до начала внедрения в клиническую практику иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследований диагностика опухолей включала только определение гистотипа опухоли, определение которого выполняли с использованием ручных методов, длительность составляла не менее 2 недель.

В настоящее время аналогичные лаборатории и диагностические центры имеются только при крупных федеральных учреждениях – таких как НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, Московская городская онкологическая больница № 62.



Рис. 4. Генетический секвенатор MiSeq Illumina.

#### Предполагаемый интерес для внедрения

1. Министерство здравоохранения НСО
2. Медицинские организации НСО различных форм собственности
3. Центры амбулаторной онкологической помощи
4. Фармацевтические компании

Экономический эффект будет заключаться в оптимальном использовании диагностической базы (сокращение расходов) и подборе соответствующего лечения (препараты будут назначаться своевременно и именно тем пациентам, кому они действительно показаны), на основании единой базы могут быть спланированы закупки соответствующих таргетных препаратов.

#### Запрос на индустриальное партнерство

Требуются инвестиции в разработку ИТ-решений для хранения, обработки данных. Создание ИТ-решения для интеграции имеющейся базы данных с медицинской информационной системой НСО.



Субботовская  
Анна Игоревна

#### Личный комментарий от разработчика:

«Наши уникальные разработки позволят обеспечить Новосибирскую область высококачественными исследованиями тканей опухоли, начиная от классического гистологического исследования до определения молекулярно-генетических маркеров чувствительности/резистентности опухоли к планируемой противоопухолевой химиотерапии. Пациенту не нужно будет больше перевозить свой материал в разные организации нашего города. Наличие цифрового архива изображений позволит получить консультацию от специалистов из любой точки мира».

# ОЦЕНКА ВКЛАДА ОНКОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА



Федеральное государственное  
бюджетное научное учреждение  
«Восточно-Сибирский институт медико-  
экологических исследований»

665827, г. Ангарск, микрорайон 12а, д. 3.

## **Рукавишников Виктор Степанович**

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
профессор, научный руководитель ФГБНУ ВСИМЭИ

rvs\_2010@mail.ru

## **Ефимова Наталья Васильевна**

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный  
сотрудник лаборатории эколого-гигиенических  
исследований ФГБНУ ВСИМЭИ

medecolab@inbox.ru

## **Мыльникова Инна Владимировна**

доктор медицинских наук, доцент, старший научный  
сотрудник лаборатории эколого-гигиенических  
исследований ФГБНУ ВСИМЭИ

inna.mylnikova.phd.ms@gmail.com

## **Маторов Владимир Радимович**

аспирант

motorov.vova@gmail.com

Злокачественные новообразования (ЗН) по медико-социальной значимости относят к приоритетным заболеваниям, формирующим отрицательный демографический баланс не только в Российской Федерации [Каприн А. Д. и др., 2019], но и во многих странах мира [ВОЗ, 2020]. По оценкам ВОЗ, в 2016 году ЗН явились причиной 9,0 миллионов смертей, что составляло 22% смертности от неинфекционных болезней. Статистические данные по РФ свидетельствовали, что соотношения показателей онкозаболеваемости мужского и женского населения различаются в зависимости от возраста: 15–29 лет – 0,6; 30–39 лет – 0,4; 40–49 лет – 0,6; 50–59 лет – 1,0; 60–69 лет – 1,6; 70–79 лет – 1,9; 80 лет и старше – 1,7.

Важнейшее значение в противораковой борьбе играет первичная профилактика злокачествен-

ных опухолей, мероприятия которой, прежде всего, должны быть направлены на устранение онкогенных факторов среды обитания. В настоящее время выполнено достаточно большое количество исследований по выявлению особенностей формирования онкопатологии среди различных групп населения [Бакиров А. Б. и др., 2018, GBD 2015 Risk Factors Collaborators]. Показано, что среди многих факторов, влияющих на здоровье, большая роль принадлежит химическому загрязнению окружающей среды, характеру питания, условиям труда, быта, воспитания, образу жизни. По мнению ряда исследователей, доминирующую роль (до 75–80%) в возникновении ЗН играют факторы окружающей и, в первую очередь, производственной среды. Загрязнение атмосферного воздуха химическими веществами вызывает 41% заболеваний органов дыхания и бо-

лее 13% онкологических заболеваний у трудоспособного населения [Заридзе Д. Г. и др., 2016]. Употребление табака является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, ЗН и имеет негативные социальные, экологические и экономические последствия. В 2016 году во всем мире более 1,1 миллиарда человек в возрасте 15 лет или старше курили табак (34% всех мужчин и 6% всех женщин в этой возрастной группе), в РФ — 58,3 и 23,4% соответственно [WHO global report.2018]. По данным оценок Islami F. с соавторами, курение сигарет обуславливало самую высокую долю случаев заболеваемости ЗН — 19,05% и смертности — 28,8%, меньшее значение имели избыточная масса тела (7,8% и 6,5% соответственно) и потребление алкоголя (5,6% и 4,0% соответственно) [Islami F. et al., 2021].

Важно, что при комплексном действии онкогенных факторов отмечается более высокая степень риска [GBD 2015 Risk Factors Collaborators., 2016; Ashton L.M. et al., 2015]. Считается, что ЗН характерны для представителей старшего поколения, однако частота ЗН молочной железы, яичников, легких, поджелудочной железы, центральной нервной системы достигает критических показателей уже в трудоспособном возрасте, что определяет особую социальную значимость данной возрастной группы. Следует отметить, что знание основных управляемых факторов, определяющих значительную долю заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, позволит обосновать меры первичной и вторичной профилактики, обеспечить информацией население и работников, подвергающихся воздействию техногенных канцерогенов.

**Цель исследования** — оценить значимость онкогенных факторов риска для возникновения злокачественных новообразований у городского населения в возрасте 18–64 года включительно.

### Материалы и методы

Исследования проведены на примере административного и промышленного центра Сибири, численность населения которого составляла 430 тыс. человек (удельный вес женщин 54%), численность группы в возрасте от 18 до 64 лет включительно — 254 тыс. человек, что позволяет получить репрезентативные выборки для оценки факторов риска. Расчет необходимой выборки проведен исходя из гендерного соотношения численности трудоспособного населения в изучаемом населенном пункте, согласно [Bland M., 2000] величина групп должна быть не



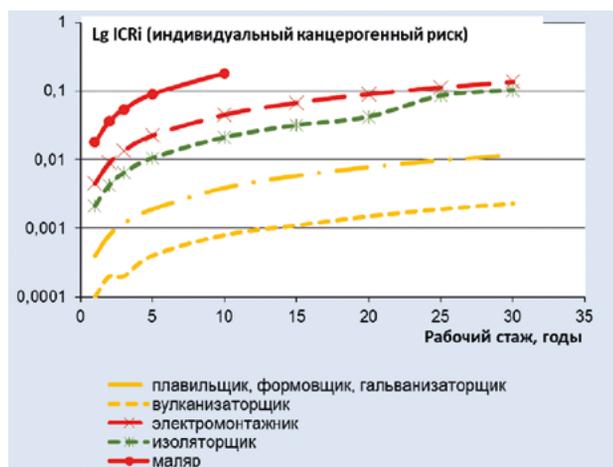
Сотрудники лаборатории эколого-гигиенических исследований.

Верхний ряд слева направо: Чебунина Т.В.; Беляева Т.А.; к.м.н. Елфимова Т.А.; Ермошенкова А.В.; к.м.н. Лисовцов А.А.; д.м.н. Панков В.А.; Гуденко Д.И.; к.б.н. Кулешова М.В.; д.м.н., доцент Мыльникова И.В.

Нижний ряд слева направо: д.м.н. Мещакowa Н.М.; Коробейникова Е.Ю.; д.м.н., профессор Лещенко Я.А.; д.м.н., профессор Ефимова Н.В.

менее 364 человек. Для формирования основной группы (лица с диагнозом ЗН) проанализировано 8206 единиц индивидуальной информации о заболевших по материалам онкологического диспансера. В исследование включены данные 367 человек с подтвержденным диагнозом, полностью заполненными медицинскими документами, входящими в изучаемый возрастной диапазон, постоянно проживающие в указанном населенном пункте. Группа сравнения сформирована случайным образом по материалам диспансеризации из лиц, не имеющих диагноза ЗН, ее численность 399 человек.

По дихотомическому варианту (есть/нет) были оценены основные факторы риска, сведения о которых отражены в первичных медицинских документах. В качестве факторов риска были учтены данные о месте жительства, работы, привычных бытовых интоксикациях, в качестве значимых уровней воздействия считали: для табакокурения продолжительность не менее 1 года в количестве  $\frac{1}{2}$  пачки в сутки, для употребления алкоголя — в объеме 1 стандартная порция 5 раз в неделю [Панков В. А. и др., 2019]. По данным опроса получены сведения об этиологически значимых инфекционных заболеваниях в анамнезе (вирусных гепатитах В и С, вирусе папилломы человека), а также о перенесенном или текущем заболевании туберкуле-



**Рис. 1.** Индивидуальный канцерогенный риск для работников различных профессий канцерогенных предприятий.

зом, ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом 2-го типа. Фактор наследственной предрасположенности к ЗН учитывали при установленном диагнозе у родителей, детей, сибсов.

Используя данные постов наблюдения центра гидрометеорологии и мониторинга окружающей среды, производственного контроля, результаты собственных исследований качественно-количественных характеристик воздуха рабочей зоны и атмосферного воздуха, рассчитаны уровни индивидуального канцерогенного риска по методике, изложенной в Р2.1.10.1920–04. С учетом места фактического проживания обследуемого для лиц, не занятых на канцерогеноопасных производствах, оценен индивидуальный канцерогенный риск, отражающий суммарное загрязнение атмосферного воздуха веществами, обладающими онкогенными свойствами (ICRa). Для работников основных канцерогеноопасных производств рассчитывали индивидуальный канцерогенный риск, отражающий суммарное загрязнение атмосферного воздуха и воздуха рабочей зоны (ICRрз). Оценка значимости факторов риска для возникновения ЗН у лиц в возрасте 18–65 лет проведена с применением метода Байеса.

**Результаты исследования**

Оценка ингаляционного канцерогенного риска. Уровни ICR и долевого вклад отдельных канцерогенов в суммарный уровень риска для представителей основных профессий канцерогенно опасных цехов оцениваются как неприемлемые уже в первые десять лет работы (рис. 1).

К числу наиболее канцерогеноопасных следует отнести профессии на железнодорожном транспорте: слесарь-электрик, пропитчик, слесарь подвижного состава, изолировщика; на авиазаводе: плавильщика, формовщика, маляра, гальваника, электросварщика, для которых уровень ICR достигает неприемлемого в первые годы работы. Однако максимальная величина индивидуального канцерогенного риска установлена для маляров, выполняющих внутренние покрасочные работы, у которых даже при стаже 1 год она оценивается как неприемлемая ни для каких групп и требует немедленного внедрения мер защиты. Отметим, что время работы в условиях чрезвычайного воздействия — 4 часа в течение смены (что учтено нами при расчете), и работники имеют средства индивидуальной защиты.

Для большинства профессий наибольший вклад в индивидуальный канцерогенный риск вносят бензол (98–99%). Исключение составляют такие профессии, как лудильщик, где вклад формальдегида — 43%, хрома VI — 35%, свинца — 21% (различие структуры вклада отдельных канцерогенов статистически значимо,  $p=0,01$ ). Сравнивая вклад производственных канцерогенов и веществ, находящихся в атмосферном воздухе города, отметим, что для представителей большинства профессий более 90% величины индивидуальной канцерогенной опасности связаны с экспозицией на рабочем месте.

Оценка заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Известно, что структура локализаций и уровня распространенности ЗН имеет различия по гендерному признаку, степень выраженности которых неоднородна, по данным разных авторов [Hohenadel K. et al., 2015, Scarselli A. et al., 2018.]. Среднегодовая смертность от ЗН на изучаемом нами предприятии у женщин в 3,5 раза больше, чем у мужчин ( $p=0,000$ ) (табл. 1). Статистически значимое превышение смертности женщин над показателями у мужчин выявлено по причинам ЗН органов пищеварения ( $655 \pm 79,9$ , против  $225,0 \pm 22,9$ ,  $p=0,000$ ) и половых органов ( $323,1 \pm 52,5$ , против  $69,2 \pm 12,4$ ,  $p=0,000$ ). Кроме того, у женщин чаще регистрируются опухоли мочевыводящих путей, лимфоидной и кроветворной тканей, глаз и головного мозга, однако в связи с малой встречаемостью ЗН данных локализаций изучаемые группы недостаточно репрезентативны, и требуется продолжить наблюдение, для получения корректных выводов. Важным представляется результат об отсутствии различий по гендерному признаку между показателями смертно-

ТАБЛИЦА 1. СРЕДНЕГОДОВАЯ СМЕРТНОСТЬ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ РАБОТНИКОВ КАНЦЕРОГЕНООПАСНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ (2006–2016 ГГ.)

Локализации ЗН	Мужчины		Женщины		p=
	абс. число	на 100 000	абс. число	на 100 000	
<b>Все локализации</b>	<b>291</b>	<b>559,5±34,4</b>	<b>225</b>	<b>1964,9±127,6</b>	<b>0,000</b>
<b>в том числе:</b>					
органов пищеварения	117	225,0±22,9	75	655,0±79,9	0,000
органов дыхания	85	163,4±19,2	20	174,7±42,6	0,81
меланома кожи	5	9,6±4,3	6	52,4±23,2	0,07
мочевыводящих путей	30	57,7±11,5	11	96,1±31,3	0,24
молочной железы	-	-	49	427,9±65,2	
половых органов	36	69,2±12,4	37	323,1±52,5	0,000
глаз, головного мозга	4	7,7±4,3	2	17,5±13,3	0,47
лимфоидной и кроветворной тканей	3	5,8±3,3	5	43,7±21,9	0,09

сти от ЗН органов дыхания (163,4±19,2 у мужчин, 174,7±42,6 – у женщин, p=0,81), хотя в популяции преобладание показателя характерно для мужчин [Лежнин В. Л. с соавт., 2014 Кузнецов В. В., Гусев К. В., 2017]. Так, Лежнин В. Л. с соавторами показали, что риск развития рака легкого был выше у мужчин, проживающих в промышленном центре, прямо зависел от возраста, длительности и интенсивности курения, степени злоупотребления алкоголем.

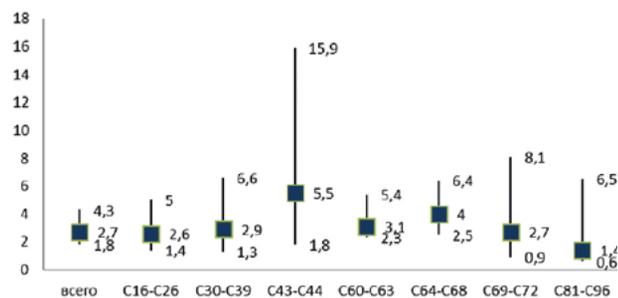
Для доказательства связи с производственной экспозицией канцерогенами проведен расчет относительного риска в сравнении с группами населения района, жители которого преимущественно не заняты на канцерогеноопасных предприятиях. Эпидемиологические риски для экспонированных работников в 2–6,3 раза выше,

чем для населения наименее загрязненного выбросами канцерогенов района, рассматриваемого нами как «фоновый» уровень смертности от ЗН. Установлено, что для работников, подвергающихся «двойной» канцерогенной экспозиции, статистически значим риск развития злокачественных опухолей в целом (RR=4.6) и, в том числе, таких локализаций, как: органов дыхания (RR=4.8), пищеварения (RR=4.6), половых (RR=3.9) и мочевыводящих (RR=6.3) органов (табл. 2). Этиологическая доля дополнительных случаев ЗНО находилась в пределах 50–84,1%, что свидетельствует о высокой связи показателя с производственным воздействием канцерогенов.

Учитывая гендерные различия в показателях смертности от ЗН, рассмотрим относительные риски в разбивке по полу. Для мужчин стати-

ТАБЛИЦА 2. ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК СМЕРТНОСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У РАБОТНИКОВ КАНЦЕРОГЕНООПАСНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ (ОБА ПОЛА)

Показатель	Локализации							
	Всего	C16-C26 органов пи- щеварения	C30-C39 органов дыхания	C43-44 меланома кожи	C60-C63 половых органов	C64-68 мочевы- водящих путей	C69-72 глаз, мозга и др. орга- нов ЦНС	C81-96 лимфоидных и кроветвор- ных тканей
RR (95%-й CI)	4,6 (3,3-6,4)	4,6 (2,8-7,7)	4,8 (2,3-10,0)	5,5 (0,6-60,6)	3,9 (2,9-5,0)	6,3 (4,2-9,1)	5,5 (0,6-60,6)	2,0 (0,9-4,3)
EF, %	78,3	78,3	79,2	81,8	74,4	84,1	81,8	50,0



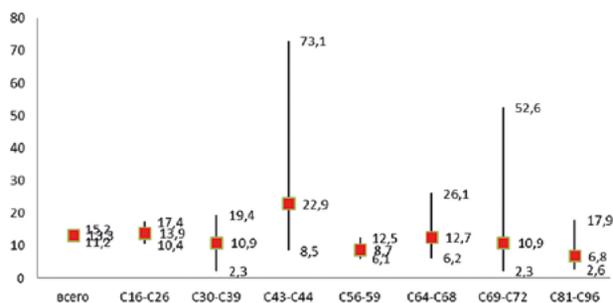
**Рис. 2.** Характеристика относительного риска смертности от злокачественных новообразований у мужчин — работников канцерогеноопасного предприятия (RR (95%-й CI)).

стически подтверждены риски летального исхода от меланомы кожи (RR=5,5 CI (1,8-15,9)), опухолей почек и мочевыводящих путей (RR=4 CI (2,5-6,4)), половых органов (RR=3,1 CI (2,3-5,4)), органов дыхания (RR=2,9 CI (1,3-6,6)) и органов пищеварения (RR=2,6 CI (1,4-5)) (рис. 2).

Установлено, что риски для женщин, экспонированных канцерогенами в условиях производства, значительно выше, чем для мужчин: так, в целом по ЗН риск смертности у женщин 13,3 CI (11,2-15,2), а у мужчин 2,7 CI (1,8-4,3) (рис. 3).

Наиболее высокие риски смертности характерны для такой локализации ЗН, как мочевыводящие пути, особенно для женщин (RR=12,7 CI (6,2-26,1)), показатели у которых в 3,2 раза выше, чем у мужчин. Установлено, что по сумме ЗН показатели риска у женщин выше, чем у мужчин в 4,9 раза, по отдельным рассматриваемым группам риски для женщин выше, чем для мужчин. Кроме того, выявлено, что для женщин-работников риск ЗН лимфоидных и кроветворных тканей статистически значим (RR=6,8 CI (2,6-17,9)), а для мужчин может расцениваться только как тенденция (RR=1,4 CI (0,6-6,5)) и требует дальнейших исследований. Следует отметить: несмотря на то, что для меланомы кожи и ЗН мозга и других органов ЦНС RR=5,5, но нижняя граница риска ниже единицы, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий с фоновым уровнем.

Другим важным показателем потерь здоровья является впервые выявленная заболеваемость ЗН. Средняя за изучаемый период впервые выявленная заболеваемость составила 1304,8±46,1 случаев на 100 тысяч (табл. 3). В структуре за-



**Рис. 3.** Характеристика относительного риска смертности от злокачественных новообразований у женщин, работающих на канцерогеноопасном предприятии (RR (95%-й CI)).

болеваемости преобладают болезни органов пищеварения (22,9%), половых органов (18,8%), органов дыхания (11,6%), мочевыводящих путей (8,5%), меланомы кожи (5,4%), рак лимфоидной и кроветворной ткани (3,6%). Следует отметить, что структура значимо не отличается от таковой в субпопуляции жителей фонового района ( $\chi^2=6.9$  при критическом значении  $\chi^2 = 7.815$ ,  $p=0,068$ ).

Заболеваемость ЗН женщин, работающих на канцерогеноопасных предприятиях, выше, чем у мужчин как по сумме всех локализаций (4366,4 случаев на 100 тысяч, против 630,7, соответственно,  $p=0,000$ ), так и по основным локализациям: органов пищеварения ( $p=0,000$ ), мочевыведения ( $p=0,039$ ), лимфоидной и кроветворной тканей ( $p=0,000$ ), меланомы кожи ( $p=0,000$ ), половых органов ( $p=0,000$ ).

Для выявления роли производственных факторов в возникновении ЗН проведен расчет эпидемиологических рисков для работников предприятия в целом (табл. 4), а также для мужчин (рис. 4) и женщин (рис. 5).

В целом для работников рассматриваемого предприятия характерны более высокие риски заболеваемости ЗН, чем для населения: как по всем локализациям — в 6,6 раза, так и по ЗН органов дыхания — в 10,1 раза, пищеварения — в 7,8 раза, половых органов — в 5,7раза, мочевыводящих путей — 5,4 раза, лимфоидных и кроветворных тканей — 5,1 раза и меланомы — в 4,2 раза. Опухоли указанных локализаций имеют большую производственную обусловленность (от 76,2% для меланомы, до 90,1% ЗН органов дыхания).

ТАБЛИЦА 3. СРЕДНЕГОДОВАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РАБОТНИКОВ КАНЦЕРОГЕНООПАСНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ (2006–2016 ГГ.)

Локализации ЗН	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс. число	на 100 000	абс. число	на 100 000	абс. число	на 100 000
<b>Все локализации</b>	<b>328</b>	<b>630,7±36,9</b>	<b>500</b>	<b>4366,4±15,4</b>	<b>828</b>	<b>1304,8±46,1</b>
в том числе:						
органов пищеварения	94	180,7±20,1	96	838,4±89,1	190	299,4±23,9
органов дыхания	77	148,1±14,1	19	165,9±41,0	96	151,3±16,4
меланома кожи	15	28,8±8,8	30	262±51,5	45	70,9±11,8
мочевыводящих путей	51	98,1±11,2	20	174,5±15,2	71	111,9±14,1
молочной железы	-	-	147	1283,7±10,4		
половых органов	23	44,2±10,2	133	1161,5±42,6	156	245,8±21,3
глаз, головного мозга	4	7,7±4,2	1	8,7±8,5	5	7,9±3,7
лимфоидной и кроветворной тканей	17	32,7±8,6	13	113,5±34,3	30	47,3±9,4

Примечание \*- ЗН женских половых органов; \*\* ЗН мужских половых органов

ТАБЛИЦА 4. ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ РАБОТНИКОВ КАНЦЕРОГЕНООПАСНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

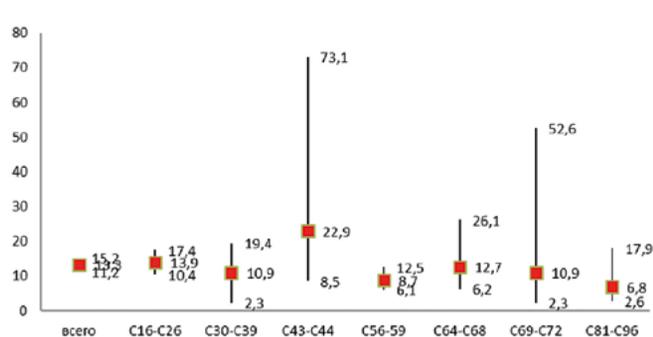
Показатель	Локализации							
	Всего	С16-С26 органов пищеварения	С30-С39 органов дыхания	С43-44 меланома кожи	С56-59* С60-С63**	С64-68 мочевыводящих путей	С69-72 глаз, мозга и др. органов ЦНС	С81-96 лимфоидных и кроветворных тканей
RR (95%-й CI)	6,6 (6,1-7,2)	7,8 (6,5-9,3)	10,1 (7,7-13,4)	4,2 (3,0-5,9)	5,7 (4,7-6,9)	5,4 (4,1-7,1)	2,0 (0,8-5,3)	5,1 (3,3-7,8)
EF, %	84,8	87,2	90,1	76,2	82,5	81,5	50,0	80,4

Примечание \*- ЗН женских половых органов; \*\* ЗН мужских половых органов

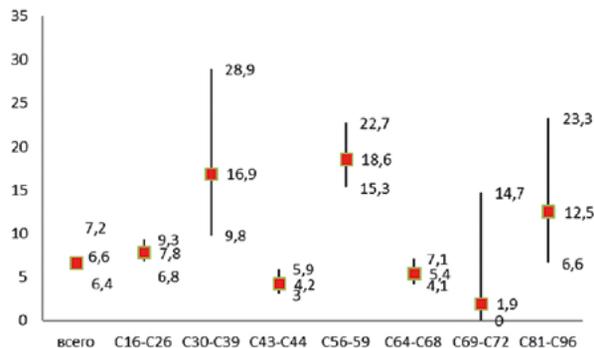
У мужчин-работников канцерогеноопасного предприятия по всем локализациям риск ЗН составляет 4,1 CI(3,6–4,7). Ранговый ряд несколько отличается от среднего: ЗНО органов дыхания RR =6,7, лимфоидных и кроветворных тканей RR =4,5 пищеварения RR= 3,9 раза, почек и мочевыводящих путей RR= 3,7, половых органов RR =2,7, раза и меланомы RR =2,2.

Для женщин, работающих на канцерогеноопасном предприятии по всем локализациям риск ЗНО выше, чем для мужчин в 1,6 раза и составляет 6,6 CI(6,4–7,2). Риски заболеваемости по локализациям также отличаются по уровню и зна-

чимости. Так, первые ранги имеют: ЗН половых органов RR =18,6, органов дыхания RR =16,9, лимфоидных и кроветворных тканей RR =12,5. Относительный риск заболеваемости ЗН органов пищеварения выше, чем в популяции в 7,8 раза, почек и мочевыводящих путей в 5,4 раза и меланомы, рака кожи в 4,2 раза. Отметим также, что для женщин, подвергающихся комплексному воздействию канцерогенов в бытовых и производственных условиях, увеличивается также относительный риск ЗН молочной железы – как по показателю впервые выявленной заболеваемости (RR=19,5 CI (16,1–23,7)), так и смертности (RR=15,2 CI (10,2–21,2)).



**Рис. 4.** Характеристика относительного риска заболеваемости злокачественных новообразований у мужчин - работников канцерогеноопасного предприятия (RR (95%-й CI)).



**Рис. 5.** Характеристика относительного риска заболеваемости злокачественных новообразований у женщин, работающих на канцерогеноопасном предприятии (RR (95%-й CI)).

**ТАБЛИЦА 5. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ 18–64 ЛЕТ С ДИАГНОЗОМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ (НА 100 ЧЕЛОВЕК)**

Факторы риска	Частота (доверительный интервал), %			*p=
	Мужчины	Женщины	Оба пола	
Работа в условиях воздействия химических канцерогенов	14,2 (11,7-16,7)	8,9 (8,4-11,4)	12,1(10,3-14,0)	0,15
Табакокурение	33,3 (29,9-36,7)	6,5 (4,4-8,6)	22,5 (20,2-24,8)	0,00
Отягощенная наследственность	10,4 (8,3-12,5)	10,6 (7,9-13,3)	10,5(8,9-12,1)	0,95
Вирусный гепатит В,С в анамнезе	3,8 (2,4-5,2)	4,9 (3,0-6,8)	4,2 (3,1-5,3)	0,64
Туберкулез в анамнезе	2,7 (1,5-3,9)	2,4 (1,0-3,8)	2,6 (1,7-3,5)	0,87
Сахарный диабет в анамнезе	2,7 (1,5-3,9)	6,5 (4,4-6,6)	4,2 (3,1-5,3)	0,13

Примечание: \* статистическая значимость различий частоты явления в группах мужчин и женщин

Выявленные гендерные различия как по показателю заболеваемости, так и смертности от ЗН могут быть связаны с различным уровнем воздействия канцерогенных факторов в условиях производства на представителей отдельных профессий, различием занятости в канцерогеноопасных производственных процессах мужчин и женщин, а также и большей чувствительностью женского организма к негативному влиянию бластомогенных факторов [Global battle.,2014, Заридзе Д. Г. с соавт.,2016, Franken С. et al.2017].

**Оценка значимости факторов риска для возникновения злокачественных новообразований**

Частота встречаемости большинства факторов риска также не имела статистически значимых различий в группах заболевших мужчин и женщин возрастной группы 18–65 лет (табл. 5).

Исключение составляла частота активного курения, которое отмечено у трети пациентов мужского пола, что в 8 раз чаще, чем среди женщин (p=0,000). В группе пациенток чаще,

ТАБЛИЦА 6. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯ У ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ 18-64 ГОДА (НА 100 ЧЕЛОВЕК)

Факторы	Частота (доверительный интервал),%		*p=
	лица с онкозаболеванием (n=367)	лица без онкозаболевания (n=399)	
Работа в условиях воздействия химических канцерогенов	17,1(15,2-19,0)	5 (3,9-6,1)	0,000
Табакокурение	18,8 (16,8-20,8)	8,7 (7,3-10,1)	0,000
Отягощенная наследственность	12,5 (10,8-14,2)	5 (3,9-6,1)	0,000
Вирусный гепатит В, С в анамнезе	6,5 (5,2-7,8)	3,7 (2,8-5,5)	0,083
Туберкулез в анамнезе	2,6 (1,6-3,4)	1,7 (1,1-2,3)	0,417
Сахарный диабет в анамнезе	4,2 (3,2-5,2)	2,3 (1,6-3,0)	0,118
Проживание в условиях воздействия химических канцерогенов	76,4 (74,2-78,6)	70 (67,8-72,2)	0,044
Злоупотребление алкоголем	10,4 (8,8-12,0)	5,7 (4,6-6,8)	0,019
Пол	62,3 (59,8-64,8)	53 (51,6-55,4)	0,003

Примечание: \* статистическая значимость различий частоты явления в группах лиц с диагнозом онкологического заболевания и без диагноза онкологического заболевания

чем среди мужчин зарегистрированы заболевания, рассматриваемые МАИР, как возможные факторы риска ЗН: вирусные гепатиты В, С – в 1,3 раза; сахарный диабет – в 2,4 раза (однако различия не имели статистической значимости).

Результаты сравнения частоты факторов риска у пациентов онкодиспансера с данными по группе лиц, не имеющих диагноза ЗН, представлены в таблице 6. Лица с диагнозом ЗН работали на канцероопасных предприятиях и в канцерогеноопасных профессиях в 3,4 раза чаще, чем в группе сравнения. По данным опроса отмечено, что у родственников пациентов онкодиспансера диагноз ЗН установлен в 2,5 раза; табакокурение – в 2,2 раза; злоупотребление алкоголем – в 1,8 раза; проживание на территории с высоким ICR<sub>a</sub> – в 1,1 раза чаще, чем в группе лиц, не имеющих диагноза ЗН. Кроме того важно отметить, что среди заболевших ЗН в трудоспособном возрасте женщины составляют 62,3%, а в группе сравнения 53,0%.

В ходе анализа отобранных случайным образом индивидуальных первичных медицинских документов пациентов онкологического диспансера и лиц, проходивших диспансеризацию и не

имеющих диагноза онкологического заболевания, выявлены наиболее значимые факторы риска (табл. 7).

Информативность изученных факторов риска ЗН для лиц обоего пола находилась в пределах от 0,75 до 36,1. Ранговый ряд представлен следующим образом: производственные канцерогены > табакокурение > отягощенная наследственность > пол > злоупотребление алкоголем > проживание на территории с повышенным ICR<sub>a</sub>. Ассоциированность ЗН с перенесенными ранее или имеющимися на момент обследования заболеваниями менее значима: вирусные гепатиты В, С имеют информативность 3,44; сахарный диабет 2,62; туберкулез 0,75.

### Заключение

Полученные результаты могут быть использованы для целенаправленных экологических и политических вмешательств, основанных на фактических данных, для уменьшения распространенности факторов риска развития рака среди молодых людей и предотвращения развития рака в будущем. Поддержка программ первичной профилактики злокачественных новоо-

бразований в молодежной популяции позволит обеспечить контроль над факторами риска, ведение санитарно-просветительной работы по формированию модели рационального пищевого поведения, повышения ответственности за личное и общественное здоровье. Наши результаты могут недооценивать общую долю ЗН, обусловленных изучаемыми факторами, поскольку влияние всех установленных факторов риска не может быть определено количественно, а многие вероятные модифицируемые факторы риска еще не определены как причинные. Тем не менее, эти результаты подчеркивают огромный потенциал для сокращения заболеваемости и смертности от ЗН путем внедрения обоснованных профилактических мер.

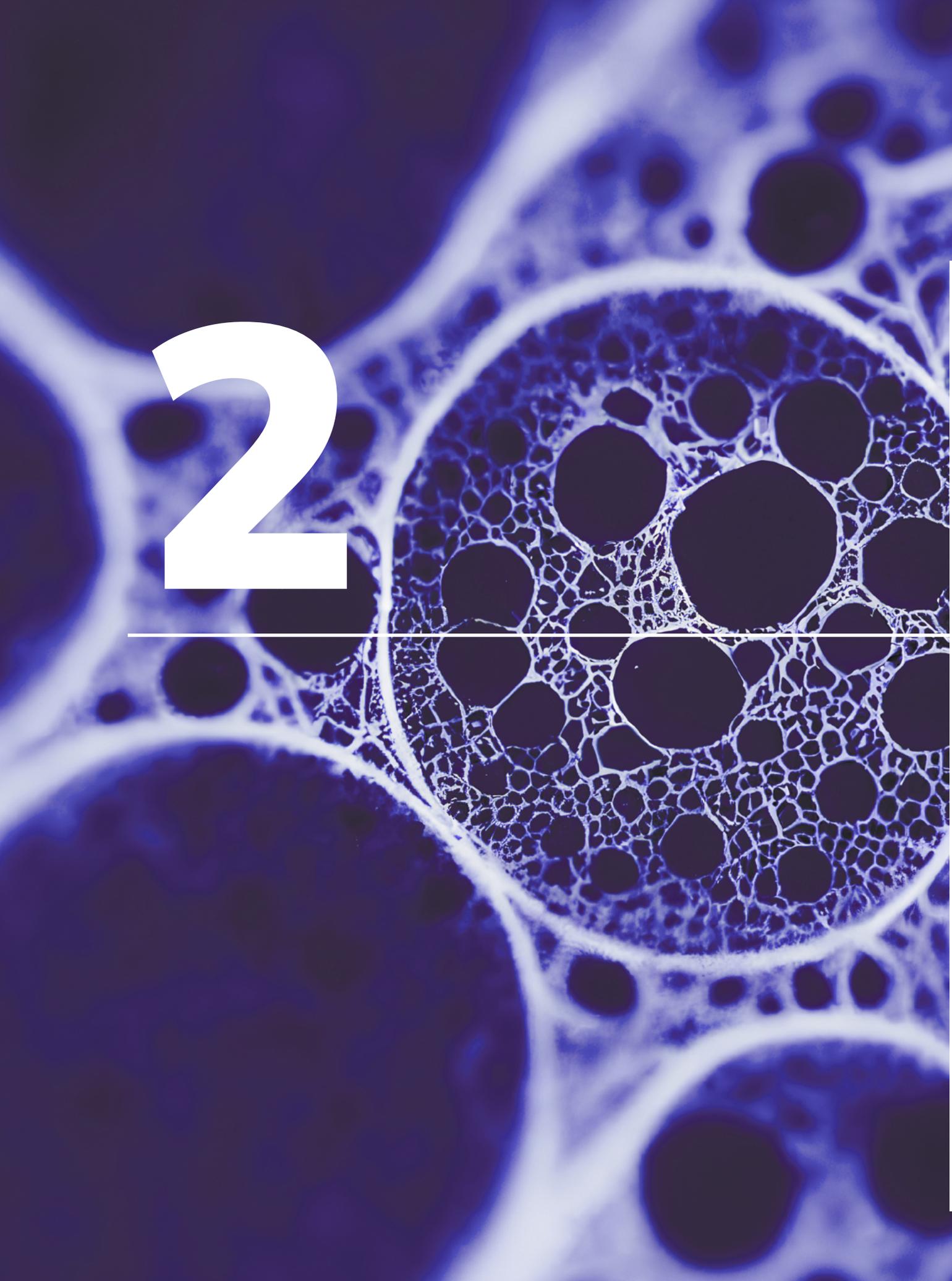
Таким образом, эффективным подходом к реализации управленческих решений по профилактике рака является разработка целевой программы по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Реализация таковой программы позволит осуществлять комплексную профилактику злокачественных новообразований, направленную на обеспечение гигиенической безопасности окружающей среды, охрану здоровья социально уязвимых групп, информирование широких слоев населения о мерах профилактики и здоровом образе жизни, реализацию мероприятий вторичной профилактики.

ТАБЛИЦА 7. ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФОРМАТИВНОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯ У ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ 18-64 ГОДА

Факторы	Наличие фактора (да/нет)	Отношение частоты (группа DS ЗН / группа сравнения)	Информативность фактора	
			в зависимости от наличия фактора	общая*
Работа в условиях воздействия химических канцерогенов	да	3,40	32,49	<b>36,10</b>
	нет	0,87	3,61	
Табакокурение	да	2,15	16,69	<b>19,23</b>
	нет	0,89	2,55	
Отягощенная наследственность	да	2,49	14,82	<b>16,14</b>
	нет	0,92	1,33	
Вирусный гепатит В, С в анамнезе	да	1,73	3,27	3,44
	нет	0,97	0,17	
Туберкулез в анамнезе	да	1,48	0,73	0,75
	нет	0,99	0,02	
Сахарный диабет в анамнезе	да	1,85	2,54	2,62
	нет	0,98	0,08	
Проживание в условиях воздействия химических канцерогенов	да	1,09	1,24	<b>4,36</b>
	нет	0,78	3,39	
Злоупотребление алкоголем	да	1,82	6,08	<b>6,60</b>
	нет	0,95	0,52	
Пол	да	1,18	3,29	<b>7,78</b>
	нет	0,8	4,49	

Примечание: \* жирным шрифтом выделены наиболее значимые факторы.



A microscopic image of plant tissue, likely a cross-section of a stem, showing various vascular bundles. The bundles are arranged in a ring, with a central pith and an outer cortex. The vascular bundles themselves contain xylem on the inner side and phloem on the outer side. A large, white, stylized number '2' is overlaid on the left side of the image, partially obscuring some of the tissue. A thin white horizontal line is positioned below the number '2', extending across the width of the image.

2

---

# Приборы и материалы для онкологии

60	Технология создания «умного наноскальпеля» для микрохирургии злокачественных новообразований
64	Биохемилюминесцентный анализатор БЛМ 3607
68	Комплекс локальной гипертермии «Феникс-2» в лечении онкологических заболеваний
72	Образец газоаналитического комплекса диагностики онкологических и инфекционных заболеваний органов дыхательной системы (МСГАК)
75	Полимер-модифицированные кальций-фосфатные покрытия на костных имплантатах с противоопухолевой активностью
78	Индивидуальные имплантаты из фторполимера: новые возможности в реконструктивно-восстановительной хирургии

# ТЕХНОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ «УМНОГО НАНОСКАЛЬПЕЛЯ» ДЛЯ МИКРОХИРУРГИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория цифровых управляемых лекарств и тераностики

660036, г. Красноярск,  
ул. Академгородок, 50



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

660022, г. Красноярск,  
ул. Партизана Железняка, 1



## **Замай Сергей Сергеевич**

кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник

моб. тел.: +7-906-972-41-05,  
раб. тел.: (3912) 90-50-39,  
sergey-zamay@yandex.ru

## **Кичкайло Анна Сергеевна**

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией цифровых управляемых лекарств и тераностики

моб. тел.: +7-903-923-84-02, раб. тел.: (3912) 20-18-93,  
annazamay@yandex.ru

## **Народов Андрей Аркадьевич**

доктор медицинских наук, профессор, нейрохирург

тел.: (3912) 28-08-76, narodov\_a@mail.ru



Акционерное общество «Научно-производственное предприятие «Радиосвязь»

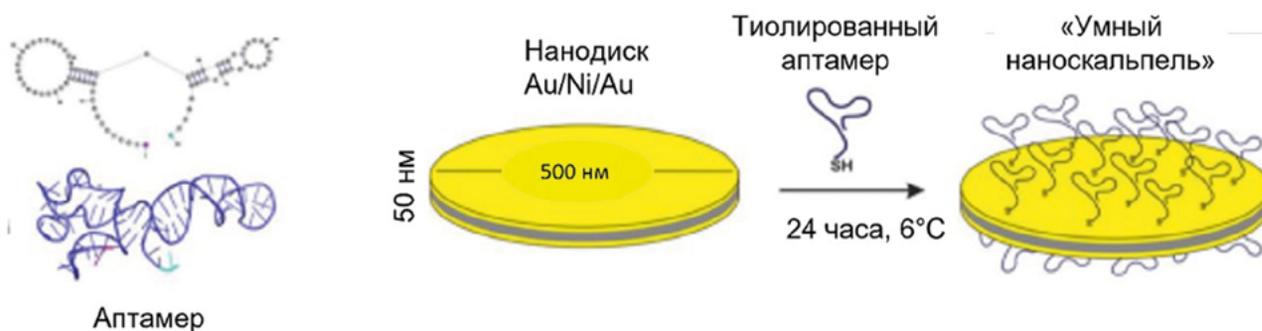
660021, г. Красноярск,  
ул. Декабристов, 19

## **Галеев Роман Гайсеевич**

доктор физико-математических наук, профессор, директор

тел.: (3912) 04-11-02, info@krtz.su

Ведущими методами терапии злокачественных новообразований остаются хирургия и лучевая терапия, основным недостатком которых является их высокая инвазивность. Хирургическое вмешательство и лучевая терапия повреждают окружающие опухоль здоровые ткани, что особенно опасно при терапии глиальных опухолей головного мозга. Другим недостатком этих методов является невозможность радикального удаления всех опухолевых клеток, поскольку одиночные клетки незаметны и впоследствии могут стать очагом формирования новой опухоли. Так, при максимальном удалении глиоб-



**Рис. 1.** «Умный наноскальпель».



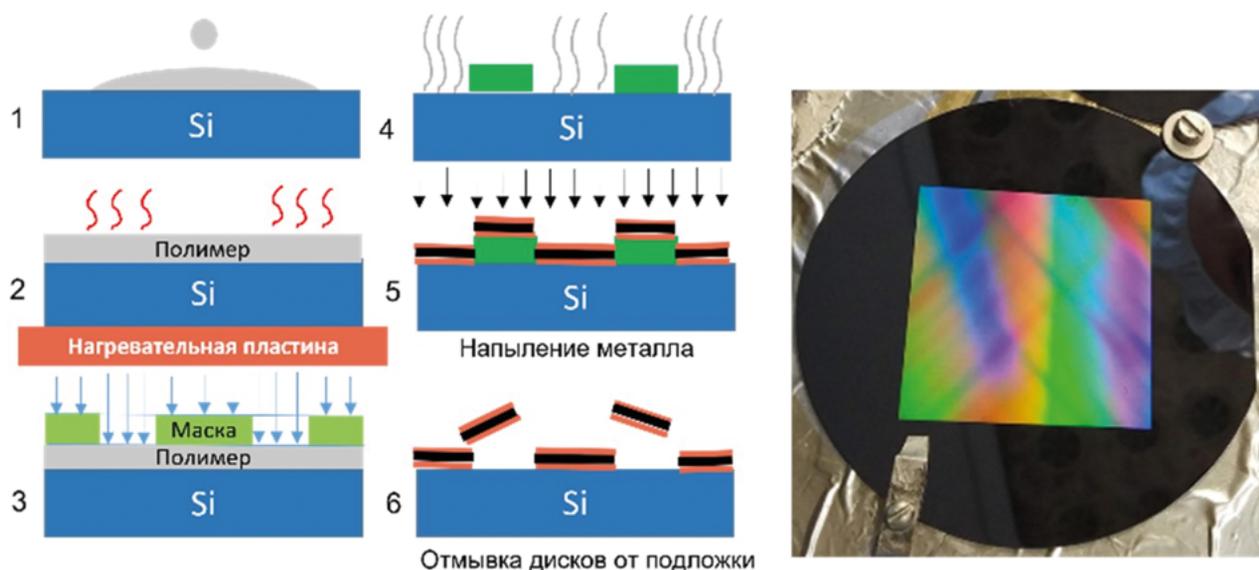
**Рис. 2.** Молекулярно-клеточные манипуляции тераностики.

ластомы средних размеров, состоящей примерно из 100 млрд. клеток, в головном мозге остается более млрд. активно размножающихся и приводящих к рецидиву развития опухоли клеток.

Для максимально радикального удаления опухоли с минимальным повреждением здоровой ткани нужен инструмент, способный находить и адресно удалять только опухолевые клетки, не повреждая при этом здоровые ткани. Такой наноразмерный хирургический инструмент («умный наноскальпель») должен включать в себя, как минимум, два компонента (Рисунок 1). Первый компонент (собственно наноскальпель) должен обладать способностью под влиянием внешних сил повреждать опухолевую клетку, индуцируя в ней процессы гибели. Вторым компонентом должен выполнять функцию распознающего элемента и взаимодействовать с опухолевой клеткой, осу-

ществляя, таким образом, контакт наноскальпеля с опухолевой клеткой (Рисунок 2).

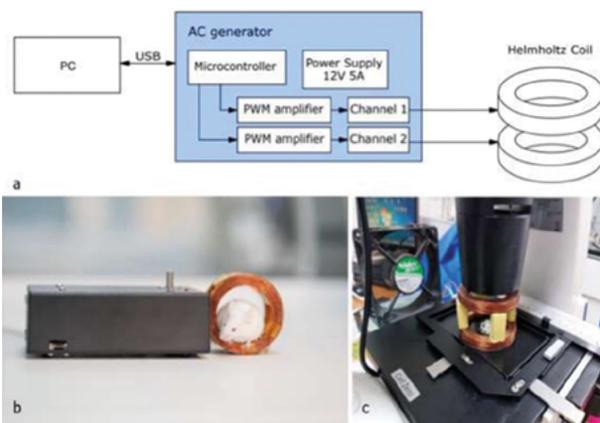
Наиболее перспективными магнитными структурами для магнитомеханической деструкции опухолевых клеток («наноскальпеля») являются магнитные нанодиски, характеризующиеся высокой намагниченностью насыщения и практически значимым отсутствием остаточной намагниченности, что облегчает дистанционное манипулирование ими с помощью магнитного поля и позволяет избежать проблемы агломерации дисков, делая их идеальными магнитомеханическими приводами деструкции опухолевых клеток. Функцию адресной доставки нанодисков («наноскальпеля») выполняют распознающие клетки злокачественной опухоли ДНК-аптамеры, получаемые с помощью технологии SELEX.



**Рис. 3.** Схема получения Au/Ni/Au нанодисков и результат напыления.

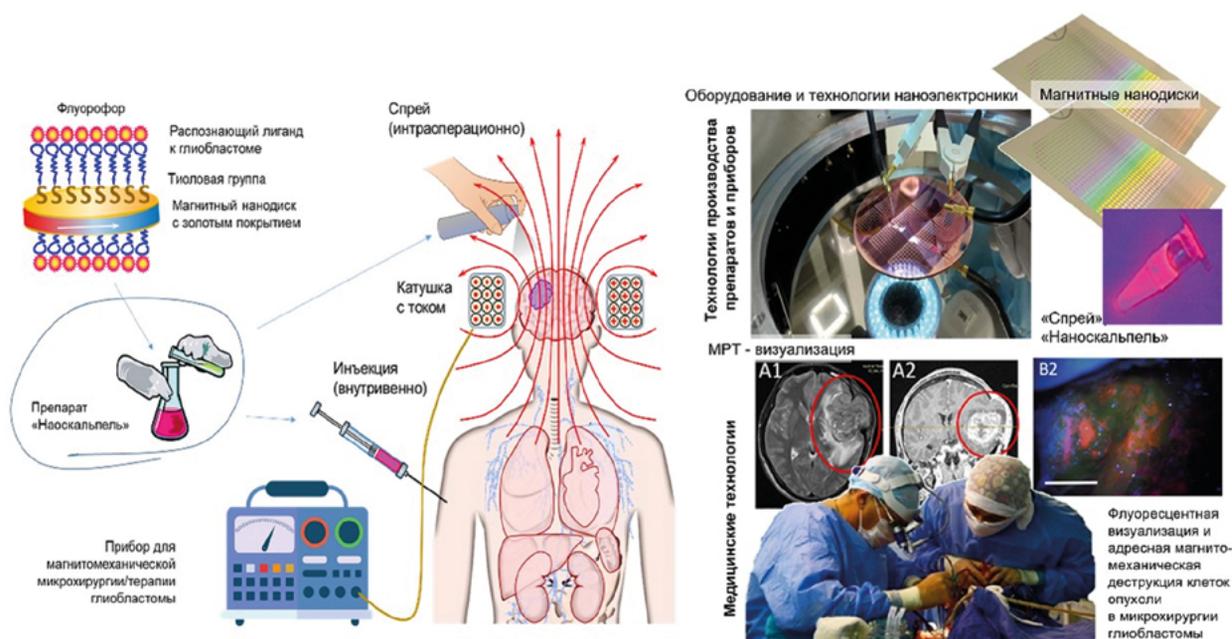
Способность «умного наноскальпеля» запускать процессы гибели опухолевых клеток в биологически безопасных низкочастотных магнитных полях (до 50 Гц) небольшой напряженности (до 150 Э) доказана экспериментально *in vitro* и *in vivo* на асцитной карциноме Эрлиха, раке легкого и глиобластоме [см. патенты 1–3]. Математические расчеты показали, что к повреждению клеточной мембраны в условиях действия переменного магнитного поля невысокой интенсивности приводит ее сильное растяжение. В зависимости от физических условий, как результат – разрушение мембраны и некроз клетки-мишени опухоли или активация сигнальных путей, запускающих апоптоз.

Магнитные диски Au/Ni/Au для магнитомеханической терапии получены методом оптической литографии и электронно-лучевого напыления в цехе нанoeлектроники АО «НПП «Радиосвязь». Основные технологические операции представлены на рисунке 3. При их производстве использованы подложки из монокристаллического Si диаметром 100 мм. Для этапа фотолитографии применён негативный резист ФН-16У-4, который перед нанесением разбавлен при помощи AZ EBR Solver до толщины ~ 200 нм. Далее проведены стандартные операции подготовки фоторезиста, согласно технологической карте для данного вида фотополимера. Негативный фотополимер подвергнут дополнительной процедуре



**Рис. 4.** Молекулярно-клеточные манипуляции тераностики.

температурной обработки, после чего проведена проявка сформированных структур. В результате литографических операций формируется структура из фоторезиста в виде столбиков высотой 220 нм и диаметром ~ 1000 нм (занимает площадь 2500 мм<sup>2</sup>). Фотография готовой пластины с дисками представлена на рисунке 3. После процесса оптической литографии проводится осаждение металлических слоёв Au и Ni методом электронно-лучевого напыления.



**Рис. 5.** Использование «умного наноскальпеля» в тераностике глиобластомы.

Для превращения магнитных нанодисков в «умный наноскальпель» их функционализируют ДНК-аптамерами, специфичными определенному типу злокачественного новообразования.

Для разрушения опухоли используется переменное магнитное поле, генерируемое установкой, состоящей из колец Гельмгольца. Катушки подключены к генератору переменного тока с системой контроллера. Катушки могут генерировать магнитное поле с максимальной индукцией 150 Э (Рисунок 4).

Таким образом «Умный наноскальпель» по сути является манипулятором адресной молекулярно-клеточной терапии (Рисунок 5).

Управление лечением осуществляется дистанционно с использованием аппаратно-программного комплекса магнитомеханической тераностики. Алгоритм управления низкочастотным магнитным полем зависит, с одной стороны, от физико-химических характеристик и молекулярно-клеточных мишеней «умного наноскальпеля», с другой, — от выбранных врачом медицинских технологий лечения. При радикальном удалении опухоли возможно использование магнитной сепарации для удаления дисков вместе с остатками разрушенных клеток опухоли и медицинской визуализации с использованием меток флуоресцентной микрохирур-

гии. Кроме этого, магнитные диски Au/Ni/Au обеспечивают возможность контроля удаления небольших и множественных метастазов методами ПЭТ/КТ и МРТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства высшего образования и науки Российской Федерации.

**Патент РФ**

1. Замай С.С., Прокопенко В. С., Принц В. Я., Селезнев В. А., Замай Т. Н., Замай Г. С., Замай А. С., Ким П. Д. / «Нанодиски для разрушения опухолевых клеток» //№ 2015151687/15(079571), приоритет от 02.12.2015

**Заявки на патенты РФ**

1. Замай С. С., Замай Г. С., Борус А. А. / Заявка на изобретение «Способ разрушения асцитных клеток опухоли с помощью магнитных нанодисков и аптамеров в условиях переменного электромагнитного поля» (29.03.2023, вход. № 23016526, рег. № 2023107589)
2. Замай С. С., Замай Г. С., Борус А. А., Лузан Н. А., Заблуда В. Н. / Заявка на полезную модель «Магнитные нанодиски, функционализованные аптамерами к целевым белкам злокачественных новообразований, которые обеспечивают возможность адресной деструкции клеток мишеней в биологически безопасном низкочастотном электромагнитном поле» (10.07.2023, вход. № 230387777, рег. № 2023118117)

# БИОХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗАТОР БЛМ 3607



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»



660022, г. Красноярск,  
ул. Партизана Железняка, 3Г

## Каспаров Эдуард Вильямович

доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера

раб. тел.: (3912) 28-06-62  
impn@impn.ru

## Савченко Андрей Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии

моб. тел.: +7-905-971-37-15  
раб. тел.: (3912) 12-52-63  
aasavchenko@yandex.ru

## Борисов Александр Геннадьевич

кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии

моб. тел.: +7-929-355-29-39  
раб. тел.: (3912) 12-52-63  
2410454@mail.ru

## Сальников Михаил Васильевич

кандидат физико-математических наук, ведущий инженер ООО «МедБиоТех»

fil330a@yandex.ru

Биохемилюминесцентный анализатор БЛМ 3607 предназначен для измерения сверхслабых световых потоков, возникающих в результате биохимических реакций на основе бактериальных и других люцифераз, а также при спонтанной и индуцированной хемилюминесценции.

Биохемилюминесцентный анализатор БЛМ 3607 может быть использован для биохемилюминесцентного микроанализа биологически активных веществ, ферментов и функциональной активности клеток в медицинской практике, в системе контроля качества пищевых продуктов и сырья, при экологическом мониторинге окружающей среды и в микробиологической промышленности.

Для анализа пробы расходуется небольшое количество пробы и реактивов. Объем пробы составляет 1.0–1.5 мл.

Имеется 1 опытный образец (рис. 1).

Преимуществом автоматического многокюветного биохемилюминесцентного анализатора БЛМ 3607, в отличие от ранее выпускаемых приборов, является наличие термостатированного кюветного отделения, измерение светового потока в котором осуществляется автоматически по ранее заданной программе. Прибор оснащен электронной системой управления и контроля параметров с помощью современных ЭВМ. Биохемилюминометр работает в режиме счета импульсов с автоматическим выбором диапазона измерения и с внутренней автоматической системой калибровки измерений.

Программное обеспечение прибора позволяет провести одновременно измерение в 36-ти кюветках с определением следующих параметров:

- создание файла и возможность обработки результатов измерения после проведения эксперимента;

- определение максимального значения интенсивности свечения;
- определение на кривой время достижения максимального свечения;
- определение константы спада интенсивности свечения;
- определение скорости выхода на максимум свечения;
- определение площади пика в относительных единицах;
- цифровая фильтрация шумов кривых при обработке результатов измерения.

Необходима доработка прибора с включением автоматических дозаторов, переработкой программного обеспечения по современным требованиям для полной автоматизации био- и хемилюминесцентных исследований. Создание комплекса методик био- и хемилюминесцентного анализа с автоматической обработкой результатов.

Стоимость доработки: 15 млн рублей.

Аналоги прибора в Красноярском крае, в РФ, в мире – отсутствуют.

Разработка биолюминесцентных методов определения активности ферментов в клетках иммунной системы человека началась в 1986 году. В этот период на базе СКТБ «Наука» СО РАН были созданы однокюветные биолюминометры: биолюминесцентный анализатор БЛМ 8802М1 и биолюминесцентный анализатор БЛМ 8802МП. В связи с необходимостью запуска хемилюминесцентных методов исследования появилась необходимость многокюветных анализаторов. В 1995 году также на базе СКТБ «Наука» СО РАН был спроектирован и собран первый экземпляр 36-кюветного биохемилюминесцентного анализатора БЛМ 3601. Прибор работал под управлением компьютера с системой MS-DOS. Более современная версия прибора (биохемилюминесцентный анализатор БЛМ 3606) появилась в 2001 году, управление осуществлялось через компьютер с системой Windows. Недостатком прибора являлась нестабильная работа системы шумопонижения ФЭУ.



**Рис. 1.** Биохемилюминесцентный анализатор БЛМ 3607.

Характеристики прибора	Показатели
Область спектральной чувствительности, нм.	300 – 800
Объем измерительной кюветы, мл.	1
Общее количество кювет, шт.	36
Диапазон рабочих температур измерительной камеры, °С	20 – 40
Динамический диапазон измерений	100 – 2 000 000
Время измерения биохемиллюминесценции, мин.	1 – 1000
Потребляемая мощность, не более, ВА	150
Габариты биохемиллюминометра, не более, мм	128x360x480
Вес прибора, не более, кг	15,5

В настоящее время на основе биохемиллюминесцентного анализатора БЛМ 3607 осуществляется определение активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в клетках иммунной системы и оценка хемиллюминесцентной активности фагоцитирующих клеток. Для проведения биoluminesцентных исследований применяется биферментный комплекс из светящихся бактерий, производимый в Институте биофизики ФИЦ КНЦ СО РАН, используются микроколичества биологического материала. Хемиллюминесцентная активность фагоцитов осуществляется с оценкой синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода с помощью хемиллюминесцентных индикаторов (люминол, люцигенин). На основе исследований активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в отдельных популяциях клеток иммунной системы у больных различными онкологическими заболеваниями (рак легких, почек, мочевого пузыря) разработаны следующие новые медицинские технологии, реализация которых должна осуществляться с помощью биохемиллюминесцентного анализатора БЛМ 3607:

1. Определение аутологичной противоопухолевой активности нейтрофилов крови при онкологических заболеваниях.
2. Технология метаболического репрограммирования моноцитов у больных онкологическими заболеваниями.

Технология определения аутологичной противоопухолевой активности нейтрофилов крови при онкологических заболеваниях реализуется в том, что у пациентов с онкологическими заболеваниями во время проведения операции по поводу удаления опухоли забирают кровь и опухолевую

ткань. С помощью хемиллюминесцентного анализа определяют индекс аутологичной противоопухолевой активности нейтрофилов, представляющий собой отношение площади под кривой люцигенин-зависимой зимозан-индуцированной хемиллюминесценции к площади под кривой люцигенин-зависимой хемиллюминесценции, индуцированной аутологичными опухолевыми клетками. По величине индекса определяют уровень аутологичной противоопухолевой активности нейтрофилов. Данная технология разработана на основе двух патентов:

1. Савченко А. А., Борисов А. Г., Модестов А. А., Слепов Е. В., Гвоздев И. И. Способ определения аутологичной противоопухолевой активности нейтрофилов крови при онкологических заболеваниях // Патент на изобретение 2737495 С1, 01.12.2020. Заявка № 2020112354 от 24.03.2020.
2. Савченко А. А., Каспаров Э. В., Борисов А. Г., Модестов А. А., Слепов Е. В., Беленюк В. Д., Гвоздев И. И. Способ повышения аутологичной противоопухолевой активности нейтрофилов in vitro // Патент на изобретение 2762852 С1, 23.12.2021. Заявка № 2020143131 от 25.12.2020.

Технология метаболического репрограммирования моноцитов у больных онкологическими заболеваниями реализуется введением в среду инкубации дифференцирующихся моноцитов метаболических индукторов (глутамата и пирувата), что определяет получение повышенного количества активированных дендритных клеток с высоким уровнем функциональной активности (увеличение экспрессии рецепторов антигенпрезентации и костимуляции).



**Савченко  
Андрей Анатольевич**

### Личный комментарий от разработчика:

«Наша разработка обеспечит появление нового прибора открытого типа, с помощью которого можно значительно повысить качество лечения пациентов с онкологическими заболеваниями»

Индустриальное партнерство необходимо с целью инвестиций на доработку прибора и модификацию методов исследования, а также для сертификации прибора и методик, их внедрения на базе лечебно-профилактических учреждений.

Новый прибор на базе биохемилюминесцентного анализатора БЛМ 3607 будет максимально автоматизирован для проведения лабораторных методик по определению активности внутриклеточных ферментов и интенсивности респираторного взрыва фагоцитирующих клеток. Снижение доли ручного труда позволит уменьшить вероятность лабораторных ошибок, значительно ускорит выполнение методик. Возможность внесения калибровок в память компьютера обеспечит распечатку бланка анализа с конечным результатом или занесения данных в электронную историю болезни пациента сразу после выполнения лабораторных методик.



**Рис. 2.** Задняя панель биохемилюминесцентного анализатора БЛМ 3607.

### Новые медицинские технологии могут быть использованы при лечении и реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями.



Свидетельство об утверждении типа средств измерений биохемилюминесцентного анализатора БЛМ 3607.

# КОМПЛЕКС ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ «ФЕНИКС-2» В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники»,  
634050, г. Томск, проспект Ленина, 40



**Пахурин  
Денис Олегович**

кандидат технических наук, доцент,  
доцент кафедры промышленной электроники, зав. лабораторией биомедицинских технологий

моб. тел.: +7-903-913-46-38,  
раб. тел.: (3822) 41-44-59,  
PaDenOl@yandex.ru



**Рис. 1.** КЛГ «Феникс-2».

Проблема лечения онкологических заболеваний очень остро стоит во всем мире и в России в частности. По статистике ежегодно впервые диагноз злокачественного новообразования получает порядка 15 миллионов человек. При этом каждый год от этого заболевания умирает около 8 миллионов. Но до сих пор, несмотря на многочисленные попытки, не найдено ни одного способа, позволяющего излечить любое злокачественное новообразование. В связи с этим продолжают попытки поиска новых способов лечения, использующих определенные нетрадиционные подходы.

В Томском государственном университете систем управления и радиоэлектроники (ТУСУР) был разработан комплекс локальной гипертермии (КЛГ) «Феникс-2», позволяющий осуществлять лечение опухолевых заболеваний путем

нагрева. Данный комплекс позволяет осуществлять как локальную гипертермию, так и термоабляцию.

При локальной гипертермии обеспечивается температура около 45 °С. Это курсовая процедура, которая проводится каждые 2–3 дня 5–10 раз в комбинации с химиотерапией. При этом имеется сразу несколько положительных моментов.

Во-первых, за счет теплового воздействия клеточная стенка становится более проницаемой. Это позволяет снизить дозу химиопрепаратов до двух раз от обычной дозировки, что, в свою очередь, увеличивает количество людей, которые могут получать химиотерапию, за счет меньшей токсичности. Соответственно, пациенты гораздо легче переносят эту достаточно

тяжелую процедуру. Причем необходимо отметить, что положительный эффект при применении КЛГ «Феникс-2» в сочетании с низкодозовой химиотерапией значительно превосходит эффект традиционной химиотерапии в обычных дозах.

Второй момент – это преодоление химиорезистентности, достаточно часто возникающей в ходе химиотерапии. При использовании КЛГ «Феникс-2» химиопрепараты начинают лучше проникать в клетку, что, в свою очередь, позволяет осуществлять воздействие теми препаратами, которые ранее перестали оказывать эффект.

Третье преимущество перед известными установками – отсутствие отрицательного влияния электромагнитного излучения на пациента и персонал. Наиболее частый принцип работы подобных устройств – это электромагнитное (СВЧ) воздействие. При этом пациент фактически помещается внутри области воздействия излучения, аналогичного излучению в микроволновой печи, что уже само по себе является опасным для здоровья. Персонал вынужден находиться в защищенном помещении, а сама комната, где размещается оборудование, должна быть хорошо изолирована, чтобы исключить случайное воздействие на других людей и на другое оборудование в медицинском учреждении. Также для СВЧ-установок характерно то, что они предназначены для обработки, в первую очередь, поверхностных тканей, хотя

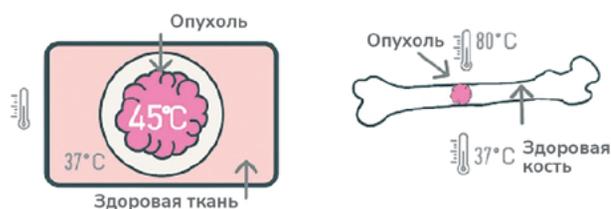


Рис. 2. Локальная гипертермия и термоабляция.

этот момент решается использованием более крупных излучателей. Но при этом также увеличивается и область СВЧ-воздействия, что приводит к уходу от принципа локального воздействия, то есть влиянию электромагнитных волн подвергается не только опухолевая ткань, но и здоровая. Если оценивать установки HIFU, то в них отрицательными моментами являются сложность фокусировки, большие габариты и высокое энергопотребление. Все те же недостатки присущи и рассмотренным выше СВЧ-установкам. При рассмотрении установок, осуществляющих инфракрасную или лазерную гипертермию, можно констатировать воздействие исключительно на внешние слои тканей и сложность полного покрытия всей необходимой поверхности без оставления необработанных участков.

Доза химиопрепарата, мг/кг

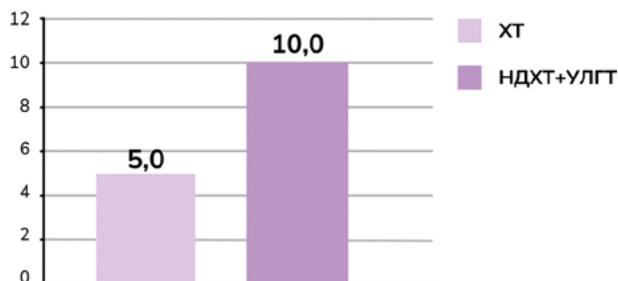


Рис. 3. Сравнение дозы химиопрепарата при традиционной химиотерапии (ХТ) и в комбинации с локальной гипертермией (НДХТ+УЛГТ) (результаты лабораторных исследований на животных).

Длительность ремиссии, сут.

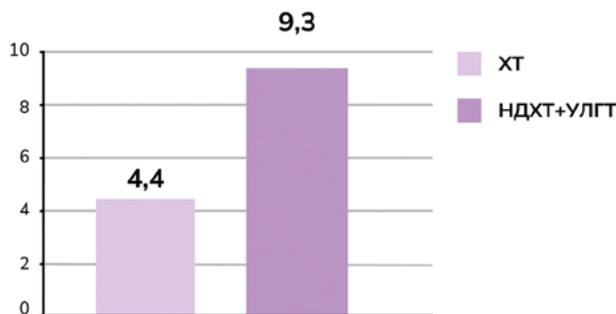
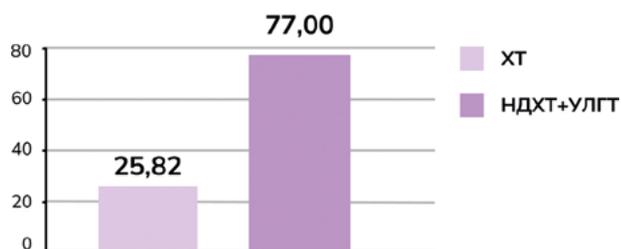


Рис. 4. Сравнение ремиссии после лечения традиционной химиотерапией (ХТ) и в комбинации с локальной гипертермией (НДХТ+УЛГТ) (результаты лабораторных исследований на животных).

**Угнетение роста метастазов, %**



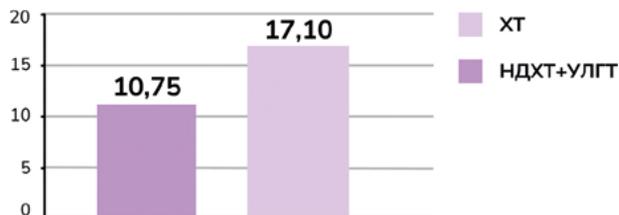
**Рис. 5.** Сравнение угнетения роста метастазов после лечения традиционной химиотерапией (ХТ) и в комбинации с локальной гипертермией (НДХТ+УЛГТ) (результаты лабораторных исследований на животных).

Все указанные выше недостатки устраняются при использовании КЛГ «Феникс-2». Так, в основе его работы лежит постоянный ток, который даже не течет через ткани пациента – он проходит через нагреватели, которые греются до заданной температуры, а затем передают тепловые поля в организм человека. При этом воздействие осуществляется строго локально. Если опухоль находится на поверхности тела (кожа, слизистые оболочки), то возможно использование поверхностных нагревателей, которые прикладываются к области воздействия. В случае, когда нужно осуществить нагрев более глубоко расположенных опухолей, используются игольчатые нагреватели.



**Рис. 7.** Пациент перед проведением термоабляции плечевой кости (клинический пример).

**Масса первичного опухолевого очага, г.**



**Рис. 6.** Сравнение массы первичного опухолевого очага после лечения традиционной химиотерапией (ХТ) и в комбинации с локальной гипертермией (НДХТ+УЛГТ) (результаты лабораторных исследований на животных).

За счет принципа работы КЛГ «Феникс-2» ему не требуется специальное помещение, он абсолютно безопасен как для пациента, так и для персонала. Кроме того, он достаточно компактный (47x30x45 см), весит не более 20 кг и потребляет очень мало электрической энергии – 3 таких прибора вместе при максимальной нагрузке требуют столько же мощности, сколько обычный электрочайник.

Оценка эффективности воздействия сочетанного применения КЛГ «Феникс-2» и низкодозовой химиотерапии по результатам лабораторных исследований приведена в Таблице 1.



**Рис. 8.** Процедура термоабляции (клинический пример).

**ТАБЛИЦА 1. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НИЗКОДОЗОВОЙ-ХИМИОТЕРАПИИ С ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИЕЙ КЛГ «ФЕНИКС-2»**

№	Критерий оценки эффективности лечения при низкодозовой-химиотерапии с локальной гипертермией КЛГ «Феникс-2»	Эффект (по сравнению с традиционной химиотерапией)
1	Процент торможения роста опухоли (ТРО)	46% против 6%
2	Процент увеличения продолжительности жизни	46,7% против 35,6%
3	Частота метастазирования опухоли	В 2 раза меньше
4	Площадь метастазов	В 2 раза меньше
5	Масса лимфогенных метастазов	В 2 раза меньше
6	Степень тяжести легочных метастазов	В 2 раза меньше
7	Индекс ингибирования метастазирования (ИИМ)	77% против 63,7%
8	Уровень торможения метастазирования (ТМ)	77% против 25,8%
9	Ремиссия	В 2 раза длительнее

Очередным преимуществом КЛГ «Феникс-2» является возможность выполнять не только локальную гипертермию, но и термоабляцию. В отличие от локальной гипертермии, термоабляция подразумевает нагрев до более высоких температур – 60 °С и выше. В НИИ онкологии Томского НИМЦ осуществляется лечение пациентов с опухолями диафизов костей конечностей в формате интраоперационного воздействия: хирурги разрезают мягкие ткани, удаляют экзофитные части опухоли, накладывают гибкие нагреватели на кость, и в течение примерно 40 минут осуществляется высокотемпературное воздействие. На данный момент уже пролечено около 30 таких пациентов. Ни у кого из них не было рецидива в области воздействия. Срок наблюдения за пролеченными пациентами – до 5 лет.

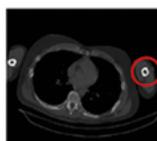
Применение интраоперационной термоабляции позволяет избежать таких травмирующих (как физически, так и психологически) методов лечения, как ампутация конечности. Также можно значительно снизить необходимость установки искусственных протезов.

Другой пользой в применении КЛГ «Феникс-2» для термоабляции опухолей костей является возможность временного воздействия – в случае, когда протезирование все-таки необходимо (например, при сильном разрушении кости), а очередь на ожидание протеза очень большая (может доходить до года), то предварительное высокотемпературное лечение с радикальным удалением опухолевого процесса позволит пациенту спокойно ожидать протеза без страха роста первичного очага и появления метастазов.

Диагноз: хондросаркома средней трети диафиза левой плечевой кости. До лечения.



Результаты лечения **через 7 месяцев** от момента термоабляции (полное отсутствие опухоли)



Более подробную информацию можно получить на сайте [phoenix-onco.ru](http://phoenix-onco.ru).



**Рис. 9.** Клинический пример термоабляции КЛГ «Феникс-2».

# ОБРАЗЕЦ ГАЗОАНАЛИТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ (МСГАК)



Научно-исследовательский институт онкологии-филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

634009, г. Томск, пер.Кооперативный, 5



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет»

634050, г. Томск, проспект Ленина, 36

## Чернов Владимир Иванович

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе Томского НИМЦ, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра

chernov@tnimc.ru

## Сачков Виктор Иванович

доктор химических наук, заведующий лабораторией химических технологий, Химический факультет, доцент, Национальный исследовательский Томский государственный университет

vicsachkov@gmail.com

## Кульбакин Денис Евгеньевич

доктор медицинских наук, заведующий отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра

kulbakin\_d@mail.ru

## Обходская Елена Владимировна

кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории химических технологий, Химический факультет, Национальный исследовательский Томский государственный университет

fil330a@yandex.ru

## Обходский Артём Викторович

кандидат технических наук, доцент инженерной школы ядерных технологий, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, старший научный сотрудник лаборатории химических технологий, Химический факультет, Национальный исследовательский Томский государственный университет

art707@yandex.ru

## Родионов Евгений Олегович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

rodionov\_eo@oncology.tomsk.ru



**Рис. 1.** Внешний вид комплекса.

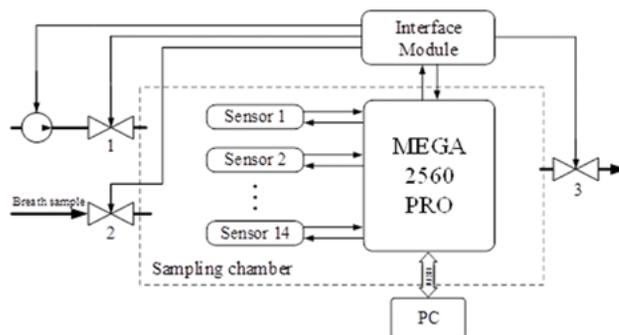
**Применение** — для неинвазивной диагностики злокачественных новообразований легких, орорфарингеальной области, гортани и других локализаций, а также инфекционных заболеваний: коронавирусной инфекции (COVID-19) и внебольничной пневмонии.

**Решаемые задачи:**

1. Проведение анализа проб выдыхаемого воздуха у пациентов групп с разными патологическими процессами;
2. Сопоставление полученных данных при анализе выдыхаемого воздуха с помощью полупроводниковых газовых сенсоров с наличием или отсутствием патологических процессов у исследуемых лиц;
3. Проверка возможности МСГАК обеспечивать выявление молекулярных паттернов у исследуемых лиц путем их обработки с помощью искусственной нейронной сети;
4. Анализ области применения МСГАК для диагностики ряда социально значимых заболеваний.

**Описание разработки**

МСГАК состоит из набора полупроводниковых сенсоров и реализует алгоритмы нейросетевой обработки данных. Поскольку биохимические процессы, протекающие при злокачественных новообразованиях, COVID-19 и внебольничной пневмонии, отличаются, то МСГАК выявляет соединения малых концентраций, характерные для каждого отдельного заболевания. Далее обученная искусственная нейронная сеть распознает и отличает составные молекулярные маркеры,



**Рис. 2.** Структурная схема комплекса.

содержащиеся в образцах выдыхаемого воздуха пациентов с патологическими процессами от образцов выдыхаемого воздуха здоровых людей. Время, затрачиваемое на постановку диагноза, составляет в среднем не более 5 минут.

**Полученные результаты**

Проводились исследования пяти групп пациентов на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ и ОГАУЗ «ГКБ № 3 им. Б. И. Альперовича», г. Томск.

1. Исследуемая группа 1 (21 человек) со злокачественными новообразованиями легких.
2. Исследуемая группа 2 (31 человек) со злокачественными новообразованиями орорфарингеальной области и гортани.
3. Исследуемая группа 3 (38 человек) с COVID-19.
4. Исследуемая группа 4 (38 человек) с внебольничной пневмонией.
5. Исследуемая группа 5 (128 человек) состояла из лиц, у которых на момент проведения исследований не было данных о наличии патологии (анамнестически и по данным ранее проведенных клинических, рентгенологических и лабораторных обследований).

Всем пациентам групп 1-2 согласно существующим международным стандартам и рекомендациям по диагностике злокачественных новообразований было проведено комплексное обследование для уточнения распространенности и стадии опухолевого процесса. С этой целью были использованы методы эндоскопической (фибробронхоскопия, фиброларинго-

№	Параметры набора данных	Точность	Чувствительность	Специфичность
1	рак легких и здоровые	85,71 %	95,24 %	76,19 %
2	рак гортани, орофарингеальной области и здоровые	77,41 %	67,74 %	87,1 %
3	рак легких, рак гортани, орофарингеальной области и здоровые	80,16 %	76,92 %	82,61 %
4	COVID-19 и здоровые	92,95 %	94,93 %	90,85 %
5	внебольничная пневмония и здоровые	97,98 %	97,36 %	98,63 %

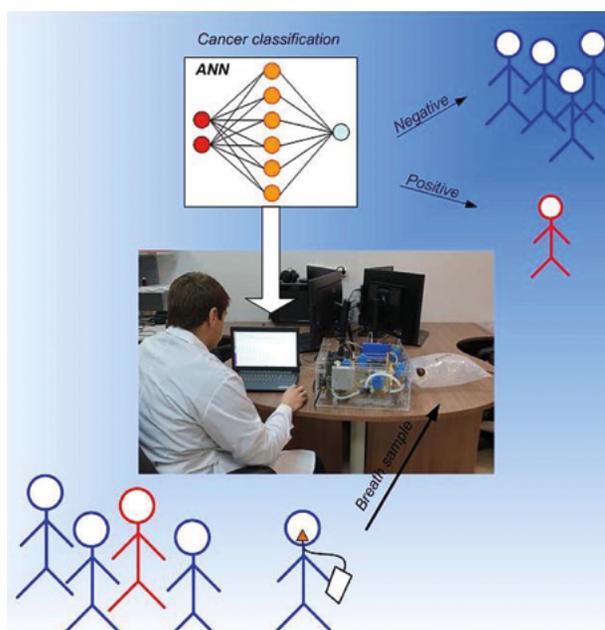
скопия) и рентгенологической (спиральная компьютерная и магнитно-резонансная томографии) диагностики, а также в обязательном порядке выполнена морфологическая верификация новообразований по биопсийному материалу.

Всем пациентам исследуемых групп 3–4 было проведено стандартное обследование для уточнения степени тяжести заболевания с определением характерного поражения легочной ткани (полисегментарная пневмония) и дыхательной недостаточности. Для этого использованы методы рентгенологической диагностики (обзорная рентгенография легких, компьютерная томография легких) и/или ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей. Далее по методике проводился забор проб образцов выдыхаемого воздуха и анализ полученных результатов.

### Достигнутые параметры МСГАК

Отличительные особенности МСГАК заключаются в мобильности применяемых технических средств и возможности размещения в медицинских учреждениях разного уровня. Метод является оперативным и исключает человеческий фактор. Одним из важных преимуществ МСГАК является простота, относительная дешевизна проводимой диагностики и возможность беспрепятственного использования с целью скрининга патологических процессов для широкого контингента населения.

Использование данного скринингового метода позволит проводить отбор лиц, нуждающихся в детальном обследовании с применением традиционных методов диагностики (эндоскопические, рентгенологические и морфологические), что позволит эффективно и своевременно выявлять злокачественные новообразования на ранней стадии и проводить функционально-щадящее лечение с сохранением высокого качества жизни.



**Рис. 3.** Проведение эксперимента с применением комплекса.

### Результаты в публикациях:

- 1) Патент № 2760396 «Способ неинвазивной диагностики патофизиологических изменений состава выдыхаемого воздуха и устройство для его осуществления»
- 2) Chernov V. I., Choynzonov E. L., Kulbakin D. E., Obkhodskaya E. V., Obkhodskiy A. V., Popov A. S., Sachkov V. I., Sachkova A. S. Cancer Diagnosis by Neural Network Analysis of Data from Semiconductor Sensors // *Diagnostics* 2020, 10, 677; (Q2);
- 3) Chernov V. I., Choynzonov E. L., Kulbakin D. E., Menkova E. N., Obkhodskaya E. V., Obkhodskiy A. V., Popov A. S., Rodionov E. O., Sachkov V. I., Sachkova A. S. Non-invasive diagnosis of malignancies based on the analysis of markers in exhaled air // *Diagnostics* 2020, 10, 934; (Q2);
- 4) Свидетельство на регистрацию ПрЭВМ «Программное обеспечение комплекса молекулярной диагностики онкологических новообразований» № 2020617897.

# ПОЛИМЕР- МОДИФИЦИРОВАННЫЕ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ ПОКРЫТИЯ

## НА КОСТНЫХ ИМПЛАНТАТАХ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук

634055, г. Томск,  
проспект Академический, 2/4



**Комарова  
Екатерина Геннадьевна**

кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории физики наноструктурных биокompозитов

тел.: (3822) 286-809,  
katerina@ispms.ru



**Ложкомоев  
Александр Сергеевич**

доктор технических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией нанобиоинженерии

asl@ispms.ru



**Казанцева  
Екатерина Александровна**

младший научный сотрудник лаборатории физики наноструктурных биокompозитов

kazantseva.ea@ispms.ru



**Просолов  
Константин Александрович**

кандидат физико-математических наук, научный сотрудник лаборатории физики наноструктурных биокompозитов

konstprosolov@gmail.com

В современном мире увеличение продолжительности жизни человека, но при этом высокий травматизм, распространенность онкологических, стоматологических и других социально значимых заболеваний костной ткани приводят к большому количеству ортопедических манипуляций. Как правило, лечение рака кости сопровождается

хирургическим вмешательством и последующей реконструкцией костного дефекта, вызванного опухолью. Дальнейшее лечение сопровождается химиотерапией или лучевой терапией, чтобы избежать рецидива. Системное введение противоопухолевых препаратов в результате химиотерапии вызывает токсичность для большинства

органов человека, что часто ограничивает их клиническое применение. В связи с этим учеными создаются новые системы доставки лекарств, которые имеют неоспоримые преимущества по сравнению с системным лечением с точки зрения терапевтической эффективности и переносимости. Современные исследования систем доставки лекарственных препаратов направлены на повышение остеогенного потенциала костных заменителей в здоровых костных участках и обеспечение адекватного костного ответа в патологических участках. Такая локальная химиотерапия перспективна, в том числе, для снижения послеоперационного рецидива рака. Однако несмотря на высокие достижения в данной области исследований до сих пор остро стоит проблема неконтролируемого выхода, ненаправленного действия и короткого периода полувыведения препарата под действием ряда биомеханических и физико-химических факторов биологической среды.

В рамках гранта Российского научного фонда № 21-73-10265 по теме «Разработка полимермодифицированных 3D-пористых кальций-фосфатных структур на поверхности титановых имплантатов в качестве системы доставки биологически активных веществ, оценка их действия на клеточную жизнедеятельность методом лазерной интерференционной микроскопии» коллективом авторов из Института физики прочности и материаловедения СО РАН (г. Томск) разрабатывается уникальная композитная система для таргетной доставки противоопухолевых препаратов пролонгированного действия. К настоящему времени апробирована технология двухэтапной функционализации поверхности костных титановых каркасов, обеспечивающая пролонгацию и направленность выхода противоопухолевого препарата 5-фторурацила (5-ФУ). На первом этапе обработки предложено наносить на поверхность титана биологически активное кальций-фосфатное (КФ) покрытие с иерархической 3D-пористой структурой, имитирующей структуру регенерирующей кости и оптимальной для наполнения химиотерапевтическим агентом. На втором этапе в сформированное покрытие иммобилизируют стандартный цитостатический препарат 5-ФУ, подавляющий метаболическую активность и деление опухолевых клеток, после чего производится инкапсуляция препарата с помощью биосовместимого сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA).

Для формирования биоактивного КФ покрытия на поверхности титана авторами разработан гибридный метод микродугового оксидирова-

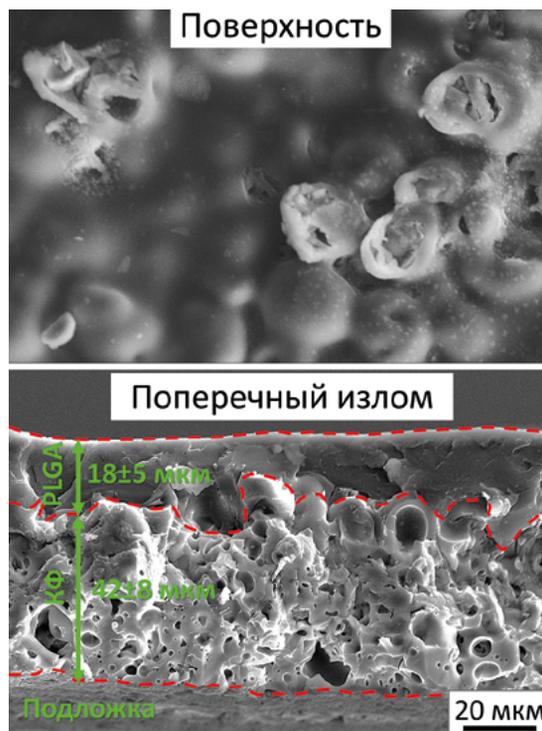


Рис. 1. РЭМ-изображение поверхности и поперечного излома композитного носителя препарата 5-ФУ.

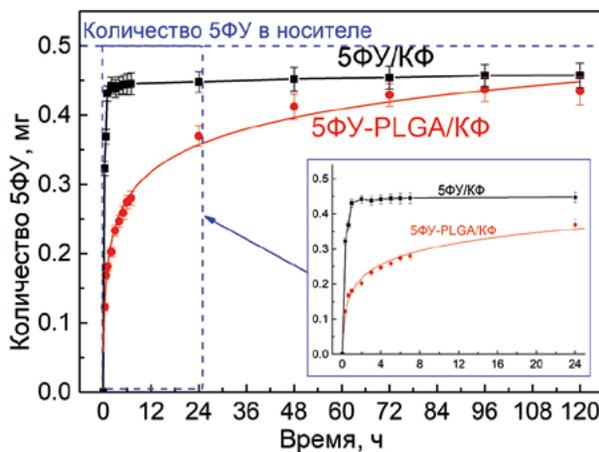
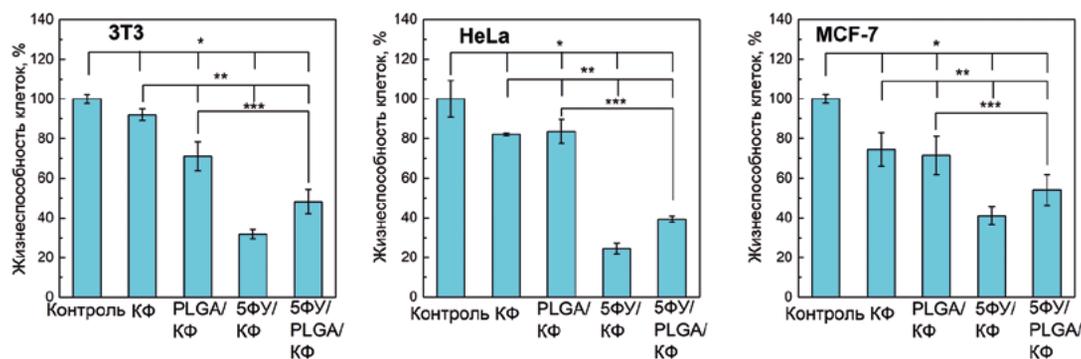


Рис. 2. Кинетика десорбции 5-ФУ из носителей без полимера (5ФУ/КФ) и с полимером (5ФУ-PLGA/КФ) в условиях *in vitro*.

ния с приложенным периодически по времени ультразвуковым полем. При изучении метода определены оптимальные параметры формирования покрытий с заданной толщиной, ше-



**Рис. 3.** Жизнеспособность клеток линии 3Т3 (а), HeLa (б) и MCF-7 (в) после 24-часового контакта с носителями препарата 5-ФУ.

роховатостью поверхности, объемной пористостью, а также высокой адгезией к титановой матрице. Методом спектрофотометрии были изучены кинетические особенности выделения 5-ФУ с поверхности гибридных покрытий, которые показали полное высвобождение лекарства в течение 4–6 часов с характерным «взрывным» выходом в первые 10 минут (количество выделившегося 5-ФУ составило 75%). Для пролонгации выхода цитостатика из носителя и улучшения эффективности его действия была применена технология послойной самосборки путем многоциклового погружения (англ. dip-coating) носителя в раствор PLGA, которая позволила получить на поверхности покрытий однородный слой полимера с сохранением свободного порового пространства покрытий. Данная обработка обеспечила плавную логарифмическую кинетику выхода препарата из матрицы с пролонгацией выделения до 5 суток. Следует отметить, что подобного длительного выхода препарата 5-ФУ из объемных макроскопических биоматериалов в литературе не встречалось, для всех имеющихся аналогов время выделения препарата не превысило 4 часов, а в большинстве случаев, выделение длилось 10–20 минут. Ближайшими конкурентными аналогами настоящей разработки с точки зрения длительности выделения 5-ФУ являются только микро- и мезоскопические тела (наночастицы, нанокапсулы и т.п.).

В биологических экспериментах *in vitro* разработанные носители препарата 5-ФУ показали высокое ингибирующее действие на раковые клетки молочной железы линии MCF-7 (жизнеспособность 43%) и клетки рака шейки матки линии HeLa (жизнеспособность 39%). Однако высокая цитотоксичность выделяемого из носителей цитостатика и отсутствие селективности дей-

ствия также привели к гибели нормальной фибробластоподобной клеточной линии NIH-3T3 (жизнеспособность 48%). При этом, следует отметить, что сами KF носители, как модифицированные полимером, так и исходные, в отсутствие лекарственного препарата показали высокую биосовместимость на всех тестируемых линиях клеток (жизнеспособность более 76%).

К настоящему времени аттестованы структура, состав, физико-механические и химические свойства разрабатываемых носителей противоопухолевого препарата 5-ФУ, которые удовлетворяют условиям их эксплуатации в качестве медицинских костных имплантатов. Вместе с тем на этапе лабораторных исследований носители показали высокие биосовместимость и противоопухолевую активность, а также плавное пролонгированное высвобождение препарата в течение 5 суток, чего ранее не было достигнуто другими исследователями. В дальнейшем запланированы биологические исследования *in vitro* морфофункциональных реакций раковых и нормальных клеток на носители 5-ФУ, а также доклинические испытания *in vivo* на лабораторных животных.

Полученные результаты указывают на то, что разработка перспективна для применения в онкологии, стоматологии, ортопедии и травматологии, например, при лечении переломов, в том числе осложненных опухолевой патологией.

**Запрос на индустриальное партнерство:**

Проведение клинических исследований разработки в медицинских учреждениях ортопедического и травматологического профиля, осуществляющих хирургические операции, и последующая организация производственного цикла.

# ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ИМПЛАНТАТЫ ИЗ ФТОРПОЛИМЕРА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В РЕКОНСТРУКТИВНО- ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ



Научно-исследовательский институт онкологии-филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

634009, г. Томск, переулок Кооперативный, 5

## Кульбакин Денис Евгеньевич

доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей головы и шеи

тел.: (3822) 41-80-62, kulbakin\_d@mail.ru

## Чойнзонов Евгений Лхамациренович

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии Томского НИМЦ

тел.: (383) 373-24-63, marketing@unipro.ru

**Суть работы заключается в создании технологии изготовления индивидуальных фторполимерных имплантатов, которые имитируют свойства костной ткани человека, при этом обладающие низкой стоимостью и способные конкурировать с зарубежными аналогами.**



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

634050, г. Томск, проспект Ленина, 30

## Воробьев Александр Олегович

инженер ИШХБМТ

тел.: +7-923-415-20-70, alexandr.vorobyev13@gmail.com

## Акимченко Игорь Олегович

аспирант

тел.: +7-913-807-20-25, Akimchenko.igor@gmail.com

## Большасов Евгений Николаевич

кандидат технических наук, научный сотрудник, Научно-образовательный центр Б.П. Вейнберга

тел.: (3822) 60-60-37, ebolbasov@gmail.com

Реализуемый коллективом ученых Томского политехнического университета и НИИ онкологии Томского НИМЦ комплекс исследований направлен на разработку индивидуальных фторполимерных имплантатов, обладающих структурой и свойствами, идентичными замещаемым костным структурам, и индивидуального подхода к реконструкции костных дефектов имплантатами, изготовленными по технологии 3D печати из этого материала.

В результате исследований учеными из Томского политехнического университета была

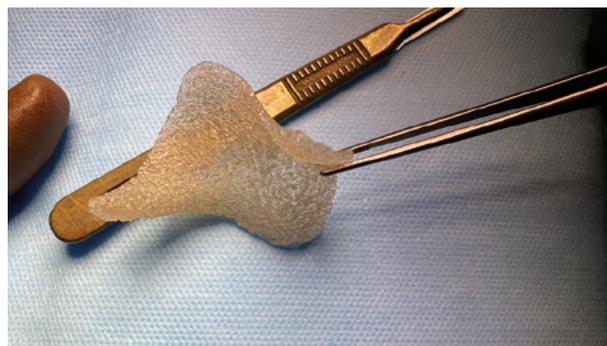
разработана уникальная технология изготовления индивидуальных имплантатов из фторполимера методом послойного наплавления 3D печати. Используя данные компьютерной томографии, создаются модели поврежденных или утраченных в результате травм и болезней участки костных дефектов, учитывая индивидуальные особенности пациента. По разработанной модели изготавливаются имплантаты с уникальной пористой архитектурой, сопоставимой с костной тканью человека.

Проводимые в настоящее время биологические и клинические исследования показали не только превосходную совместимость материала для эндопротезирования с организмом и отсутствие проявления каких-либо нежелательных эффектов, способных привести к необходимости дополнительного хирургического вмешательства, но и высокий эстетический уровень реконструкции.

### Преимущества и уникальность

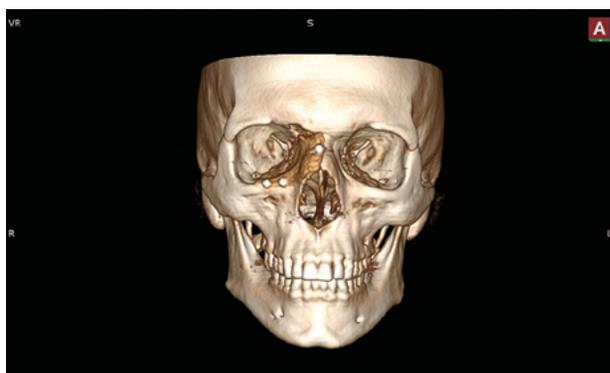
Новизна разработки заключается в изготовлении индивидуальных имплантатов из фторполимерного материала отечественного производства, отличающихся высокой точностью по отношению к замещаемому костному дефекту.

У фторполимерных имплантатов для остеопротезирования отсутствуют недостатки, присущие титановым имплантатам, которые на данный момент широко используются в клинической практике. Возможность управлять внутренней архитектурой и размером порового пространства индивидуальных фторполимерных имплантатов, позволяет создавать как плотные



**Рис. 2.** Изготовленный имплантат скулоорбитального комплекса, учитывающий индивидуальные особенности пациента.

имплантаты, обладающие высокими прочностными характеристиками, так и высокопористые архитектуры, улучшая интеграцию окружающих тканей в структуру имплантата. Также уникальной особенностью фторполимерных имплантатов являются их манипуляционные свойства, что позволяет хирургам интраоперационно корректировать размеры имплантата в случае изменения объема оперативного вмешательства, повышая эффективность проводимой операции. Немаловажной характеристикой является эстетическая сторона реконструктивно-пластического лечения. Восстановление изначальной геометрии замещаемого участка костной ткани позволяет достигать максимального эстетического и функционального результата, что способствует ранней социально-психологической реабилитации пациентов, перенесших реконструктивно-восстановительное лечение.



**Рис. 3.** Компьютерная томография пациента с индивидуальным фторполимерным имплантатом скулоорбитального комплекса.

Разработанный способ получения индивидуальных фторполимерных имплантатов основывается на технологии послойного наплавления 3D-печати с учетом данных спиральной компьютерной томографии пациента. Таким образом, имплантаты всегда изготавливаются индивидуально для конкретного пациента с учетом всех анатомических особенностей восстанавливаемого костного дефекта. На всех этапах планирования и изготовления фторполимерных имплантатов выполнялось согласование дизайна архитектуры и пористости, что позволяло избежать всех возможных ошибок в проектировании и изготовить изделие, максимально точно соответствующее конкретной реконструктивной задаче. Созданные имплантаты максимально точно повторяли размеры и дизайн реконструируемых участков челюстно-лицевой области.

### Предполагаемый интерес для внедрения

Целью реализуемого исследования является создание импортозамещающей технологии создания индивидуальных имплантатов, снижение себестоимости индивидуальных изделий для реконструкции костных дефектов и обеспечение доступности и эффективности высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) для широких слоев населения.

В настоящее время разрабатываемый научный подход к созданию индивидуальных фторполимерных имплантатов успешно проходит апробацию в клинической практике в отделении опухолей головы и шеи Томского НИИ онкологии. Следующим шагом будет являться внедрение фторполимерных имплантатов в клиническую практику в ведущие научно-исследовательские центры онкологии, ортопедии, травматологии и реконструктивно-пластической хирургии Российской Федерации.



Коллектив отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ.

### Запрос на индустриальное партнерство:

**Создание совместного предприятия, целью которого является изготовление персонализированных фторполимерных имплантатов, продвижение имплантатов на рынок реконструктивных эндопротезов и поиск новых возможностей их применения в реконструктивно-восстановительной хирургии.**

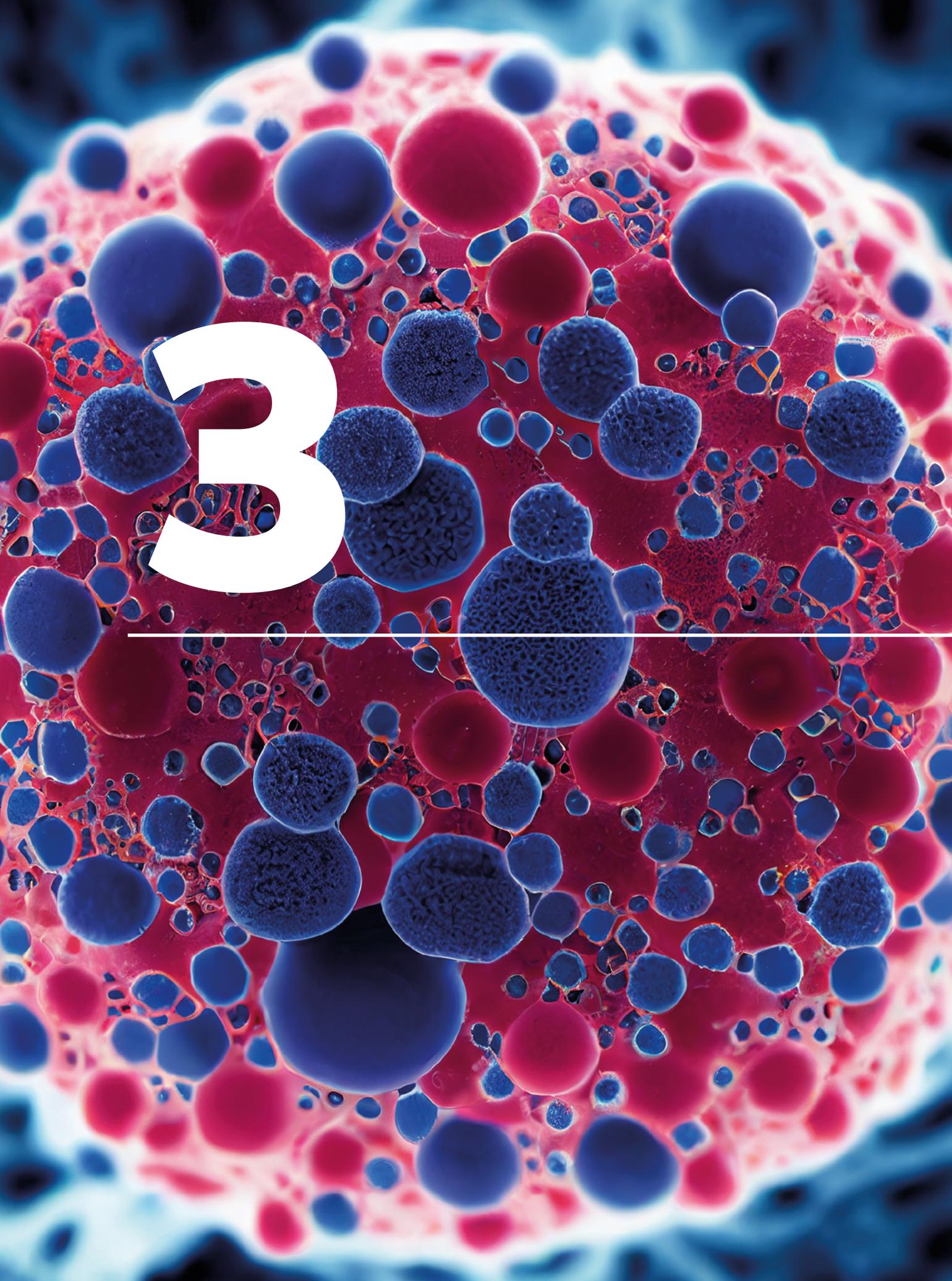


Кульбакин  
Денис Евгеньевич

### Личный комментарий от разработчика:

«Наша цель — существенно повысить эффективность и доступность высокотехнологичной медицинской помощи широким слоям населения России, которые нуждаются в реконструкции челюстно-лицевой области».



A microscopic view of plant tissue, likely a cross-section of a stem or root, showing various cellular structures. The image is dominated by large, circular cells with thick, dark walls, interspersed with smaller, more densely packed cells. The overall color palette is a mix of reds, pinks, and purples, with a bright, glowing blue-white border around the tissue. A large, white, stylized number '3' is overlaid on the left side of the image, partially obscuring some of the cellular details. A thin white horizontal line is positioned below the number '3', extending across the width of the image.

3

---

# Инновационные лекарственные средства и радиофармпрепараты для диагностики и лечения злокачественных новообразований

84

Изучение нанокompозитов селена с противоопухолевой активностью в Иркутском научном центре хирургии и травматологии

89

Технологии получения цифровых управляемых лекарств для онкологии

93

Противоопухолевый препарат на основе генно-модифицированного вируса осповакцины VV-GMCSF-Lact

97

Радиоактивный лантаноид лютеций-177 для терапии в онкологии

101

Стереотаксическая лучевая терапия в лечении рецидивов рака шейки матки

104

Отечественный радиофармацевтический лекарственный препарат на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия («Сентискан, <sup>99m</sup>Tc») для радионуклидной диагностики сторожевых лимфатических узлов

108

Производные бетулина, проявляющие противоопухолевую активность

112

Радионуклидная диагностика опухолей головного мозга с использованием отечественного радиофармацевтического лекарственного препарата <sup>99m</sup>Tc-1-Тио-D-глюкоза

117

Получение нового противоопухолевого препарата на основе комплексного соединения цис-дихлородиамминплатины (ii) с арабиногалактаном

# ИЗУЧЕНИЕ НАНОКОМПЗИТОВ СЕЛЕНА С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

## В ИРКУТСКОМ НАУЧНОМ ЦЕНТРЕ ХИРУРГИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ



Федеральное государственное  
бюджетное научное учреждение  
«Иркутский научный центр хирургии  
и травматологии»

664003, г. Иркутск, ул. Борцов  
Революции, 1

### **Лозовская Евгения Александровна**

кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник  
научного отдела экспериментальной хирургии с виварием

### **Сороковиков Владимир Алексеевич**

доктор медицинских наук, профессор, директор ИНЦХТ

### **Трухан Ирина Сергеевна**

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник  
лаборатории клеточных технологий и регенеративной  
медицины

### **Шурыгина Ирина Александровна**

доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель  
директора по научной работе

тел.: (3952) 29-03-69, irinashurygina@gmail.com

### **Дремина Наталья Николаевна**

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник  
лаборатории клеточных технологий и регенеративной  
медицины

### **Никифоров Сергей Борисович**

доктор медицинских наук, заведующий научного отдела  
экспериментальной хирургии с виварием

### **Шурыгин Михаил Геннадьевич**

доктор медицинских наук, заведующий научно-  
лабораторным отделом

В настоящее время возрастающее количество работ посвящено изучению различных видов биологической активности, токсичности, а также применению как неорганических, так и органических форм селена. Очевидно, такой высокий научный интерес обусловлен тем, что поддержание физиологического уровня содержания селена в организме является жизненно необходимым. По современным представлениям основная биологическая роль селена заключается в том, что он является кофакторной единицей селенсодержащих ферментов [1]. Следует особо подчеркнуть, что эти ферменты яв-

ляются одними из основных в функционировании редокс-системы клетки и, таким образом, от их активности зависят все основные параметры жизнедеятельности клеток организма [2].

В то же время оценке биологической активности селена в наноразмерной форме в настоящее время посвящено гораздо меньше исследований, чем изучению органических и неорганических соединений селена.

В частности показано, что красный наноселен менее токсичен и более биологически активен,

чем другие неорганические, а также органические формы селена [3–5].

В наших исследованиях проведен сравнительный анализ концентрации селена в опухолевых и здоровых тканях домашних животных. Исследована сыворотка крови и ткани опухолей различной этиологии на содержание селена у кошек и собак с верифицированными онкологическими заболеваниями, в сравнительном аспекте изучены ткани и сыворотка крови от здоровых животных. Определение концентрации селена осуществляли атомно-абсорбционным методом «холодного пара» на гидридообразующей приставке к абсорбционному спектрометру AAC-240DUO фирмы «Agilent Technologies», США. Установлено, что уровень содержания Se в сыворотке крови здоровых животных составил, в среднем,  $0,061 \pm 0,084$  мкг/мл, тогда как у животных со злокачественными опухолевыми процессами, в среднем,  $0,023 \pm 0,028$  мкг/мл, в тканях здоровых животных концентрация Se составила  $48,15 \pm 19,69$  нг/г, злокачественных опухолях —  $62,01 \pm 19,05$  нг/г. Показано, что селен как микроэлемент имеет свои особенности обмена в организме при онкологических заболеваниях и возможно является одним из факторов прогрессирования опухолевых процессов [6].

Наночастицы селена самостоятельно демонстрируют высокую противораковую активность, при этом они могут выступать и в качестве химиотерапии рака [7–10]. Наночастицы селена обладают способностью избирательно проникать в опухолевые клетки больше, чем в нормальные клетки [11], обладают достаточно низкой токсичностью, высокой биодоступностью, удобными путями введения и хорошим пассивным нацеливанием. Кроме того, наночастицы селена могут поддерживать длительное высвобождение селена и обладают способностью нацеливаться на опухоль, тем самым уменьшая распределение селена в нормальных тканях и увеличивая накопление в опухолевых тканях. Это обеспечивает благоприятные условия для применения прецизионного препарата селена [12].

В ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» проводится изучение противоопухолевой активности, механизмов действия нанокompозитных материалов. Работы проводятся на различных видах перевиваемых опухолей как в условиях инкубации клеток с тестируемыми веществами с использованием современного оборудования — биостанции



**Рис. 1.** Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Biostation CT (Nikon, Япония), так и при тестировании с использованием экспериментальных животных.

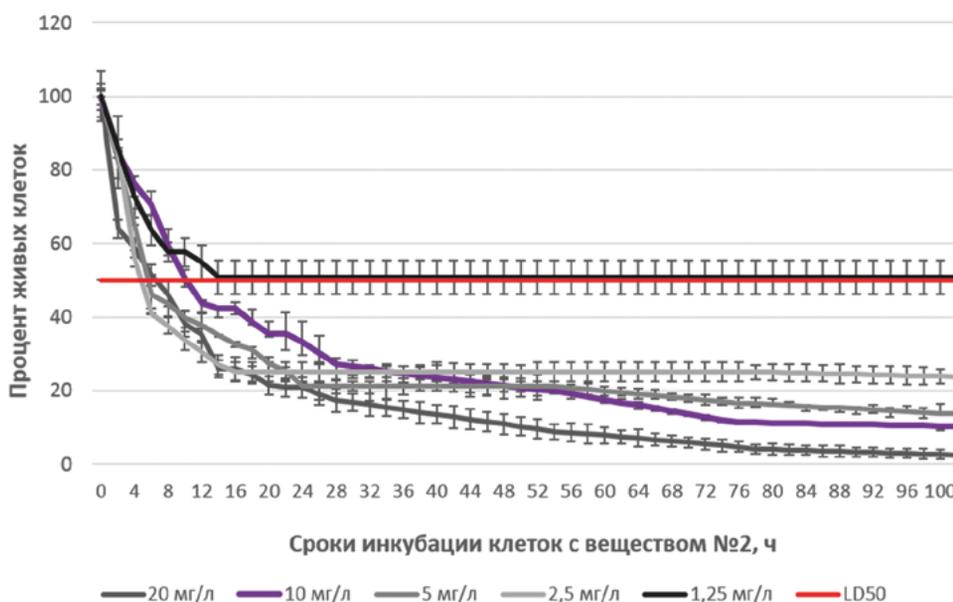
Большой круг исследований посвящен тестированию нанокompозитов элементного селена и арабиногалактана, представляющих собой наночастицы нуль-валентного селена с размером частиц 0.5–250 нм (в зависимости от условий получения), стабилизированные нетоксичной полисахаридной матрицей — арабиногалактаном. Содержание селена в полученных образцах нанокompозитов составляло 0.5–60.0% (в зависимости от исходного соотношения арабиногалактан/предшественник селена и от других условий синтеза), синтезированных сотрудниками ФГБНУ «Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского» Сибирского отделения Российской академии наук (ИрИХ СО РАН).

Нашими исследованиями показано, что данный нанокompозит обладает противоопухолевым действием. Испытания проведены на культуре перепрививаемого штамма асцитной карциномы Эрлиха. Клетки инкубировали с нанокompозитом элементного селена и арабиногалактана в дозе 2.5 мг, 5 мг и 7.5 мг на литр (в пересчете на Se) в питательной среде RPMI-1640 при 37° С в течение 24 часов, контрольную группу — без добавления нанокompозита.

Оценку эффекта воздействия на культуру опухолевых клеток и распределение нанокompозита элементного селена и арабиногалактана проводили с использованием световой микроскопии в комбинированном режиме (дифференциальный интерференционный контраст, флюоресценция).



**Рис. 2.** Ядра клеток карциномы Эрлиха после воздействия нанокompозита элементарного селена и арабиногалактана, флуоресцентная микроскопия. А – контрольная группа, отсутствие свечения, Б – экспериментальная группа, яркое свечение ядер.

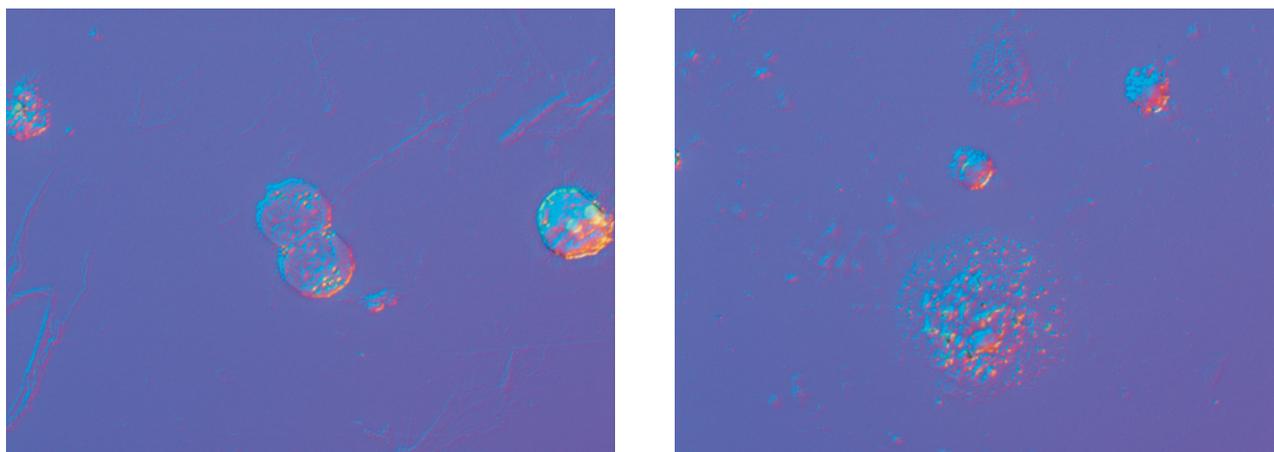


**Рис. 3.** Цитотоксическое действие разных концентраций нанокompозита селена на культивируемые клетки карциномы Эрлиха. Приведены медианы, первые и третьи квартили серии повторов. Данные представлены в процентном отношении к изначальному количеству живых клеток.

Ранее нами установлено, что наноструктурированные селенсодержащие соединения на основе арабиногалактана способны к флуоресценции в широком диапазоне длин волн – от 405 до 514 нм [13]. Готовили мазки, визуализацию свечения проводили на исследовательском микроскопе Nikon Eclipse 80i с приставкой для эпифлуоресценции DIN-M с фильтром Nikon TRITC (воз-

буждение 528–553 нм, дихроичное зеркало 565 LP, эмиссия 590–650 нм).

Установлено, что у контрольной группы свечения клеток асцитной карциномы Эрлиха через 24 часа инкубации не обнаружено. Напротив, при инкубации клеток асцитной карциномы Эрлиха с нанокompозитом элементарного селена и ара-



**Рис. 4.** Клетки карциномы Эрлиха после воздействия нанокompозита элементарного селена и арабиногалактана, DIC. А – контрольная группа, Б – экспериментальная группа.

арабиногалактана в дозе 7,5 мг/л в пересчете на Se через 24 часа инкубации отмечено яркое свечение ядер клеток (Рис. 2). Таким образом, показано избирательное накопление селенового нанокompозита в ядре опухолевых клеток [14].

Установлено, что при инкубации при концентрациях 20 мг/л и 10 мг/л клетки карциномы Эрлиха активно гибли в первые сутки воздействия. В то же время при концентрациях 5 мг/л и 2,5 мг/л клеточная гибель была более выражена в первые часы и достигала 50% раньше, чем при воздействии более высоких концентраций. При инкубации клеток с низкой концентрацией (1,25 мг/л)

воздействие тестируемого вещества было минимальным: гибель карциномных клеток отмечалась только в 1-е сутки, после чего их количество стабилизировалось и до окончания эксперимента не достигало 50%-й смертности (Рис. 3) [15].

В экспериментах *in vivo* на модели асцитной карциномы Эрлиха установлено, что при введении нанокompозита элементарного селена и арабиногалактана внутривентриально однократно в дозе 2,5 мг, 5 мг и 7,5 мг на кг живой массы (в пересчете на Se) отмечено резкое повышение количества клеток с признаками дегенерации (Рис. 4), наблюдается торможение роста опухоли (Таблица 1).

**ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ НАНОКОМПОЗИТА ЭЛЕМЕНТАРНОГО СЕЛЕНА И АРАБИНОГАЛАКТАНА НА РАЗВИТИЕ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА**

Группа	Объем асцитной жидкости (мл)	Кол-во клеток карциномы Эрлиха в 1 мл асцитной жидкости	Торможение роста опухоли (%)	Продолжительность жизни (дней)	Увеличение продолжительности жизни (%)
Контрольная	5,5±0,58	52537,5±7073,87	-	15,6±0,67	-
Опытная № 1, доза селена 2,5 мг на 1 кг	1,8±0,31*	14175±2058,94*	73	22,6±1,53*	44,9
Опытная № 2, доза селена 5 мг на 1 кг	1,3±0,31*	17118,8±3382,06*	67,4	22,9±1,35*	47
Опытная № 3, доза селена 7,5 мг на 1 кг	0,8±0,26*	7837,5±1281,11	85	20,2±1,26*	29,5

Примечание к таблице 1. Разница с контролем статистически значима: \* - при P < 0.05

Таким образом, нанокompозиты селена — перспективные соединения, имеющие большой потенциал для применения в медицине. В настоящее время основной спектр полезного применения данных нанокompозитов связан с их использованием для диагностики и лечения заболеваний, причем данные соединения могут выступать в качестве многофункциональных платформ для целевой доставки лекарственных средств и одновременной детекции наночастиц селена в тканях за счет способности наночастиц селена к флуоресценции.

Перспективы применения наночастиц селена связаны с синергизмом их противоопухолевой активности и способности к целевой доставке в опухоль противоопухолевых средств.

Исследование проведено с применением оборудования Центра коллективного пользования «Диагностические изображения в хирургии».

### Литература

1. Dumitrescu AM, Refetoff S. Inherited defects of thyroid hormone metabolism// *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011; 72(2):95–98.
2. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities// *Antioxid Redox Signal*. 2012; 16(7):705–743.
3. Sadeghian S, Kojouri GA, Mohebbi A. Nanoparticles of selenium as species with stronger physiological effects in sheep in comparison with sodium selenite// *Biol Trace Elem Res*. 2021; 146(3):302–308.
4. Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгин М.Г. Селен в наноформе: токсичность и безопасность// *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 24–32.
5. Shurygina I.A., Trukhan I.S., Dremina N.N., Shurygin M.G. Selenium nanoparticles: toxicity and safety// В кн.: *Nanotechnology in Medicine: Toxicity and Safety*. Wiley-Blackwell, 2021; 49–66.
6. Лозовская Е.А., Завьялова А.С., Никифоров С.Б., Шурыгина И.А. Сравнительная оценка содержания селена в опухолевых тканях животных// *Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова*. 2023; 2(71): 62–68.
7. Yanhua W, Hao H, Li Y, Zhang S. Selenium-substituted hydroxyapatite nanoparticles and their in vivo antitumor effect on hepatocellular carcinoma// *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2016;140:297–306.



**Рис. 5.** Сотрудники за работой на биостанции BioStation Nikon CT.

8. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Нанокompозиты селена — перспективы применения в онкологии// *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; 27(1): 81–86.
9. Shurygina I.A., Shurygin M.G. Use of nanoselenium in chemotherapy drug delivery systems// *Nanotechnologies in Russia*. 2020; 15 (11–12): 679–685.
10. Shurygina I.A., Shurygin M.G. Selenium nanocomposites in diagnosis, drug delivery, and treatment/ В кн.: *Nanobiotechnology in Diagnosis, Drug Delivery and Treatment*. Wiley-Blackwell, 2020: 25–45.]
11. Faghfuri E, Yazdi MH, Mahdavi M, et al. Dose-response relationship study of selenium nanoparticles as an immunostimulatory agent in cancer-bearing mice// *Arch Med Res*. 2015;46(1):31–37.
12. Menon S, Ks SD, R S, S R, S VK. Selenium nanoparticles: A potent chemotherapeutic agent and an elucidation of its mechanism// *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;170:280–292.].
13. Шурыгина И.А., Родионова Л.В., Шурыгин М.Г., Сухов Б.Г., Кузнецов С.В., Попова Л.Г., Дремина Н.Н. Конфокальная микроскопия в изучении влияния оригинальных про-ферментных наногликоконъюгатов элементного селена на регенерацию опорных тканей // *Известия Российской академии наук. Серия физическая*. 2015; 79(2): 280–282.
14. Сухов Б.Г., Ганенко Т.В., Погодаева Н.Н., Кузнецов С.В., Силкин И.И., Лозовская Е.А., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Трофимов Б.А. Средство, обладающее противоопухолевой активностью на основе нанокompозитов арабиногалактана с селеном, и способы получения таких нанобиокompозитов. Патент на изобретение RU 2614363, 05.08.2015.
15. Трухан И.С., Дремина Н.Н., Лозовская Е.А., Шурыгина И.А. Оценка потенциальной цитотоксичности в рамках прижизненного наблюдения на Biostation CT// *Acta Biomedica Scientifica*. 2018; 3(6): 48–53.

# ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЦИФРОВЫХ УПРАВЛЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ОНКОЛОГИИ



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория цифровых управляемых лекарств и тераностики

660036, г. Красноярск,  
ул. Академгородок, 50



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

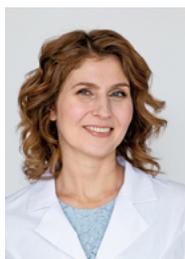
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1



**Коловская  
Ольга Сергеевна**

доктор биологических наук,  
старший научный сотрудник

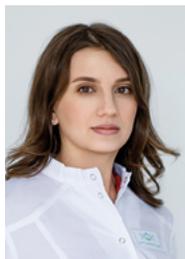
моб. тел.: +7-905-973-73-86,  
раб. тел.: (3912) 20-18-93,  
olga.kolovskaya@gmail.com



**Кичкайло  
Анна Сергеевна**

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией цифровых управляемых лекарств и тераностики

моб. тел.: +7-903-923-84-02,  
раб. тел.: (3912) 20-18-93,  
annazamay@yandex.ru



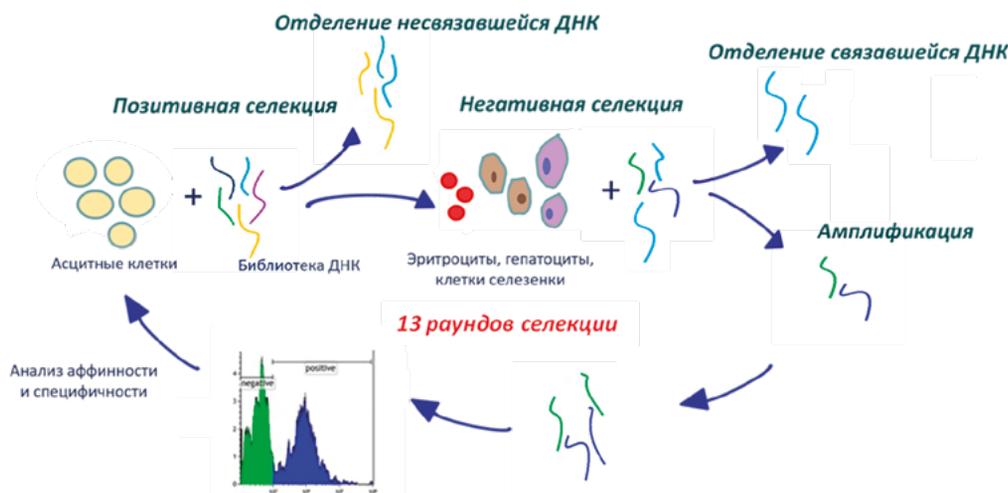
**Замай Галина Сергеевна**

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник

моб. тел.: +7-963-959-63-51,  
раб. тел.: (3912) 20-18-93,  
galina.zamay@gmail.com

Один из самых распространенных мифов о раке — его неизлечимость. Рак зачастую воспринимается как приговор. Однако злокачественные новообразования можно победить, для этого необходимо только два условия — раннее выявление и своевременная эффективная терапия.

Ученые во всем мире активно ведут поиск новых средств, способных вылечить рак с минимальными побочными явлениями. Традиционный поиск и дизайн новых лекарственных препаратов — процесс трудоемкий из-за необходимости скрининга большого числа молекул для получения желаемого эффекта. Однако мало найти эффективную формулу вещества: ее изучение и введение в клинику — еще более сложный и долгий процесс. Одной из наиболее острых проблем современной медицины является проблема адресного нацеливания на патологическую молекулярную мишень, которая решается с помощью создания нанопрепаратов, конъюгированных с молекулярными распознающими лигандами, например, моноклональными антителами или их функциональными аналогами — аптамерами.



**Рис. 1.** Схема селекции аптамеров.

Технология селекции (молекулярной эволюции олигонуклеотидов) пришла из США, где в 1998 году впервые одновременно в журналах «Nature» и «Science» вышли статьи двух основоположников этого направления: Ларри Голда и Джека Вильяма Шостака. Первый позже основал частный институт, производство и клинику, в которых применяет технологии селекции для получения модифицированных авторских аптамеров – соматомеров. Второй получил Нобелевскую премию за изучение эволюции РНК. В Китае в настоящее время активно подхвачены эти инициативы, и уже 2022 году был запущен в эксплуатацию «Институт фундаментальной медицины и рака», в котором реализован полный цикл от разработки и производства до диагностики и терапии онкобольных с использованием аптамеров.

Наука в Сибири, несмотря на ее территориальную удаленность, задает тон мировым исследованиям в области аптамеров. Здесь полным ходом ведутся разработки новых адресных препаратов для лечения злокачественных новообразований на основе ДНК/РНК-олигонуклеотидов, а также наноконструкций на их основе. В Красноярске в КрасГМУ им проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого совместно с ФИЦ КНЦ СО РАН, Онкологическим диспансером им. А. И. Крыжановского и промышленными партнерами (АО НПП «Радиосвязь» и ООО «АптамерЛаб») активно развивается направление, связанное с разработкой цифровых управляемых лекарств на основе аптамеров для терапии и диагностики онкологических заболеваний.

Существуют стандартные и усовершенствованные методы селекции аптамеров из одноцепочечных библиотек с помощью системной эволюции лигандов экспоненциальным обогащением. Красноярскими учеными разработаны собственные авторские запатентованные методики селекции аптамеров, благодаря которым получают высокоспецифичные молекулы, эффективно работающие как в условиях организма, так и в биологических жидкостях в качестве сенсоров.

Основным принципом селекции аптамеров является поэтапный отбор случайных последовательностей коротких ДНК или РНК из огромного числа олигонуклеотидов. Получение аптамеров осуществляется с помощью технологии SELEX, включающей в себя ряд стадий – селекцию к заданной мишени (Рисунок 1), выбор наиболее аффинного к своей мишени пула олигонуклеотидов, секвенирование наиболее аффинного пула, математический анализ полученных последовательностей (Рисунок 2), выбор из них наиболее аффинных и селективных к своей мишени аптамеров, определение белков-мишеней и химический синтез.

В процесс эволюции можно добавлять различные дополнительные этапы, в зависимости от задач, выбор аптамеров с каким-либо функционалом. Добавление при секвенировании последовательностей индикаторов (трейсереров) используют для сравнения распространенности аптамеров между раундами. Специальные подходы и глубокое правильное исследование больших массивов данных, получаемых при высокопроизводительном секвенировании, приме-

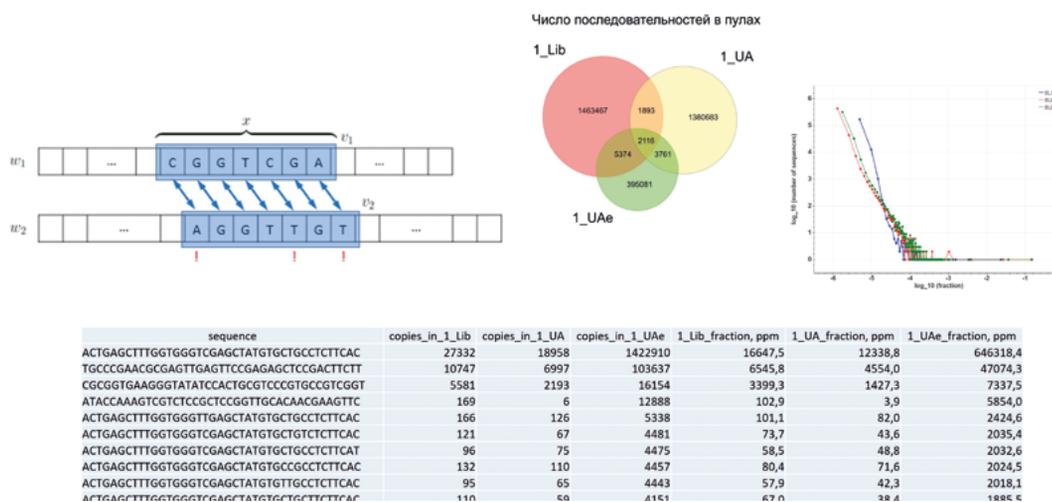


Рис. 2. Анализ данных секвенирования.

няют для качественного и количественного анализа отобранных последовательностей в пулах. После получения конкретных последовательностей аптамеров их синтезируют и проверяют на аффинность и специфичность к той мишени, к которой они были подобраны. Лучшие из аптамеров укорачивают и улучшают с помощью молекулярного моделирования, для чего требуются суперкомпьютеры (ресурсы для расчетов предоставляет Межведомственный суперкомпьютерный центр РАН) (Рисунок 3).

Синтетические олигонуклеотиды представляют собой нацеливающие молекулы для создания средств диагностики и терапии. Благодаря химическим модификациям, аптамеры приобре-

тают новые свойства, а именно стабильность, способность визуализировать свою мишень, изменять ее функциональное состояние, осуществлять адресную доставку лекарственных препаратов и другие. Каждый аптамер обладает своим уникальным кодом, который может храниться в цифровом виде, благодаря чему аптамеры можно назвать «цифровыми лекарствами».

Аптамеры успешно используют для поиска биомаркеров заболеваний, что важно для диагностики и поиска новых молекулярных мишеней для терапии. Впервые метод поиска биомаркеров с помощью аптамеров был предложен Березовским М. В. (2008) и модифицирован в Лаборатории биомолекулярных и медицинских техноло-

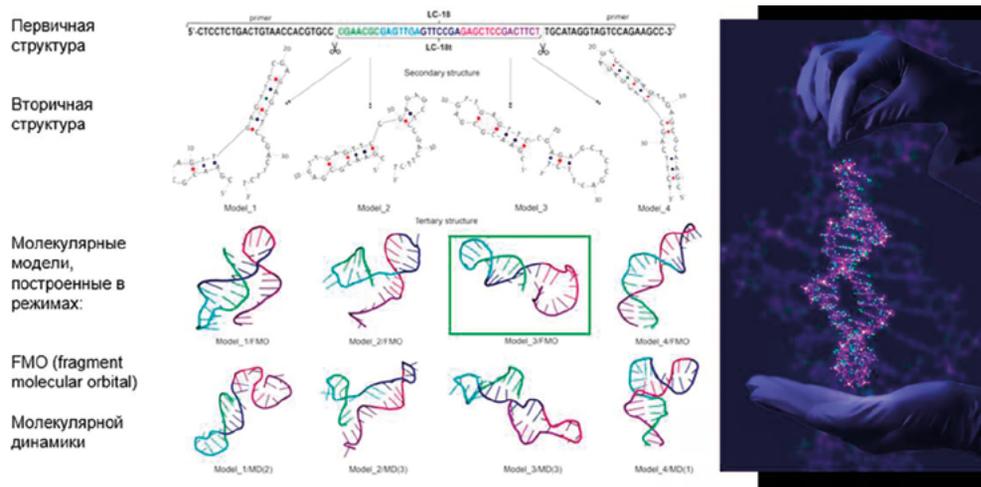
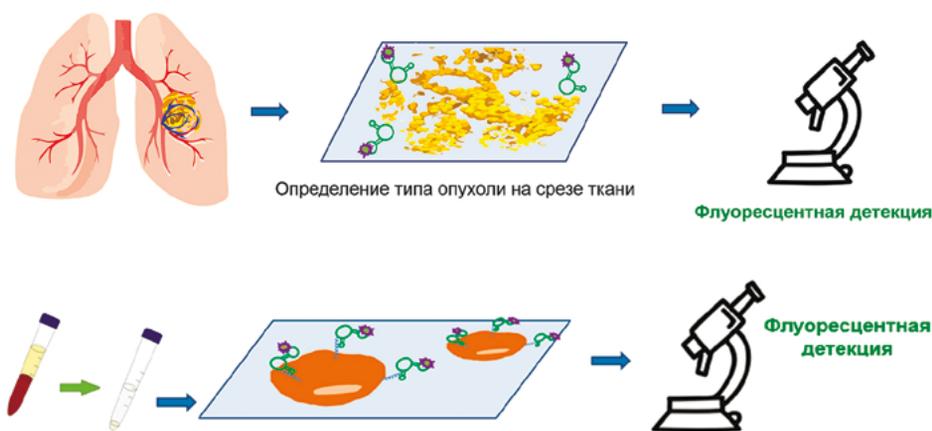


Рис. 3. Моделирование структуры аптамеров.



**Рис. 4.** Аптагистохимия и определение циркулирующих опухолевых клеток.

гий КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. Суть метода заключается в аффинном обогащении белков-биомаркеров с помощью аптамеров с последующим использованием масс-спектрометрии высокого разрешения для идентификации белков (рис. 2). Для валидации мишеней аптамеров используют специфичные к этому же белку моноклональные антитела. Работами, проведенными в КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого при содействии ФИЦ КНЦ СО РАН, показано, что метод поиска биомаркеров с помощью аптамеров является более эффективным по сравнению с методом полного протеомного профилирования, поскольку позволяет выявлять более специфические белки-биомаркеры, которые при анализе с помощью полного протеомного профилирования могут быть утеряны вследствие того, что белки-биомаркеры обычно являются низкокопийными, а с помощью аптамеров выявляются только специфические уникальные белки. В Лаборатории биомолекулярных и медицинских технологий методом аффинного обогащения белковых проб с помощью аптамеров был получен список белков-биомаркеров рака легкого человека, большие массивы полученных данных были проанализированы с помощью методов машинного обучения в Лаборатории цифровых управляемых лекарств и тераностики. В конечный список вошли как известные белки-биомаркеры, так и новые кандидаты. Одним из наиболее новых и перспективных направлений использования аптамеров является их использование для тераностики в сочетании с наноконструкциями (Рисунок 4).

В Красноярском государственном медицинском университете имени профессора В. Ф. Войно-

Ясенецкого создана база для селекции ДНК-аптамеров для создания инновационных средств диагностики и терапии (цифровых лекарств) для персонализированной медицины, регулярно проводятся школы по селекции аптамеров *in vitro* и *in silico*.

#### Патенты

1. Замай С.С., Коловский В.А., Замай Т.Н., Глазырин Ю.Е., Замай Г.С., Кичкайло А.С., Коловская О.С. Мультиплексный электрохимический биочип для выявления опухолеассоциированных белков-биомаркеров рака легкого // № 182822 Дата приоритета 30 декабря 2016
2. Комарова М.А., Народов А.А., Кичкайло А.С., Замай Т.Н., Вепринцев Д.В., Замай Г.С., Березовский М.В. Способ визуализации глиобластомы человека // Патент РФ на изобретение № 2654665 от 31 мая 2018г
3. Замай Т.Н., Замай Г.С., Иванченко Т.И., Кичкайло А.С., Григорьева В.Л., Крат А.В., Бекузаров С.С., Модестов А.А. Способ выявления опухолеспецифичных мишеней в гистологических срезах тканей больных раком легкого человека // Патент № 2639238 от 20 декабря 2017 года
4. Коловская О.С., Замай Г.С., Замай Т.Н., Кичкайло А.С., Салмина А.Б., Крат А.В., Бельтюков В.К., Попов Д.В., Модестов А.А. Аптамер, специфичный к опухолевой ткани легкого человека // № 2528870, приоритет от 06 ноября 2012
5. Кичкайло А.С., Замай Г.С., Коловская О.С., Замай Т.Н., Березовский М.В. Способ селекции аптамеров к заданным белковым мишеням на поверхности клеток // № 2518368, приоритет от 29 октября 2012 г.
6. Кичкайло А.С., Замай Т.Н., Березовский М.В., Салмина А.Б., Замай О.С., Замай Г.С. Патент на полезную модель. Диагностическая тест-система на основе аптамеров // № 117150, приоритет от 16.11.2011 г.

# ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ ГЕННО-МОДИФИЦИРОВАННОГО ВИРУСА ОСПОВАКЦИНЫ VV-GMCSF-LACT



Федеральное бюджетное учреждение  
науки Государственный научный центр  
вирусологии и биотехнологии «Вектор»  
Федеральной службы по надзору  
в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека

630559, Новосибирская область,  
рабочий посёлок Кольцово



Федеральное государственное  
бюджетное учреждение  
науки Институт химической  
биологии и фундаментальной  
медицины Сибирского отделения  
Российской академии наук

630090, г. Новосибирск, проспект  
академика Лаврентьева, 8

## **Кочнева Галина Вадимовна**

доктор биологических наук, заведующий лабораторией  
вирусных гепатитов, ведущий научный сотрудник

моб. тел.: +7-923-122-55-60, раб. тел.: (3833) 63-47-00,  
доб. 2349, kochneva@vector.nsc.ru

## **Сиволобова Галина Филипповна**

кандидат химических наук, старший научный сотрудник

тел.: (3833) 63-47-00, доб. 2349, sgf@vector.nsc.ru

## **Гражданцева Антонина Анатольевна**

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

тел.: (3833) 63-47-00, доб. 2349, gaa@vector.nsc.ru

## **Семенова Анастасия Викторовна**

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

тел.: (3833) 63-47-00, доб. 2349, tkacheva\_av@vector.nsc.ru

## **Рихтер Владимир Александрович**

кандидат биологических наук, заведующий лабораторией  
биотехнологии, главный научный сотрудник

моб. тел.: +7-913-986-35-52, раб. тел.: (3833) 63-51-52,  
richter@niboch.nsc.ru

## **Кулигина Елена Владимировна**

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

моб. тел.: +7-913-912-78-34, раб. тел.: (3833) 63-51-90,  
kuligina@niboch.nsc.ru

## **Коваль Ольга Александровна**

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник

тел.: (3833) 63-51-90, o.koval@niboch.nsc.ru

Виротерапия или терапия с помощью онколитических вирусов — один из наиболее активно развивающихся в настоящее время подходов к лечению широкого спектра солидных опухолей. Настоящая работа посвящена разработке и исследованию свойств первого российского лекарственного препарата на основе рекомбинантного вируса осповакцины. Рекомбинант-

ный вирус VV-GMCSF-Lact был получен генно-инженерным путем из российского штамма Л-ИВП вируса осповакцины. Цитотоксическая активность и противоопухолевая эффективность сконструированного вируса в отношении опухолевых клеток человека различного тканевого происхождения была показана на культурах клеток и опухолевых моделях.



**Рис. 1.** Препарат для клинических испытаний.

Препарат успешно прошел доклинические исследования как лекарство против рака молочной железы человека, в том числе трижды негативного фенотипа. Была показана безопасность, хорошая переносимость и фармакологическая эффективность препарата.

VV-GMCSF-Lact — первый российский противоопухолевый онколитический вирус осповакцины, получивший разрешение Минздрава РФ на проведение клинических испытаний. В настоящее время лекарственный препарат находится в клинических исследованиях первой фазы — исследование безопасности, переносимости и фармакокинетики у пациенток с рецидивирующим и/или рефрактерным метастатическим раком молочной железы. Препарат получили уже 28 пациенток. Нежелательных проявлений действия препарата зарегистрировано не было. Хотя основной задачей данного этапа исследования является доказательство безопасности и переносимости препарата, у трёх пациенток, находящихся в терминальной стадии заболевания, была зарегистрирована стабилизация состояния после применения исследуемого препарата.

Разработанный противоопухолевый иммунобиологический препарат на основе рекомбинантного штамма вируса осповакцины VV-GMCSF-Lact содержит делеции двух генов

вирулентности (вирусного ростового фактора и тимидинкиназы) и встройки двух трансгенов — гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) человека и онкотоксического белка лактаптина. Продемонстрировано, что встройка трансгена лактаптина усиливает противоопухолевую активность онколитического вируса осповакцины. В 2016 году на данный штамм авторами проекта получен патент РФ № 2604187, Бюл. № 34. Противоопухолевый пептид лактаптин, представляющий собой фрагмент каппа-казеина человека 23–134 а.о., является уникальной разработкой авторов предлагаемого проекта (Патент РФ № 2317304. 2008. Бюл. № 5). Аналогов полученному авторами рекомбинантному штамму VV-GMCSF-Lact в России и в мире нет.

В настоящее время в США, Канаде, Европе и Южной Корее проходят клинические испытания ряд препаратов на основе рекомбинантных штаммов вируса осповакцины. Наиболее «продвинутом» среди них является штамм JX-594, сконструированный на основе американского вакцинного штамма Wyeth путем встройки в район делеции гена вирусной тимидинкиназы (фактор вирулентности) двух трансгенов: гранулоцито-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) человека и β-галактозидазы E.coli (Patent US 6093700). Этот штамм продвигается американской ком-

панией Jennerex Biotherapeutics и французской компанией Transgene и получил коммерческое название pexastimogene devacirpvec – Pexa-Vec. В настоящее время проходит III стадию клинических испытаний в группе пациентов с первичной гепатокарциномой, устойчивой к химиотерапии. К проведению клинических испытаний на ближнем Востоке, в России, Беларуси, Турции и Украине подключилась южнокорейская компания SillaJen ([www.sillajen.com](http://www.sillajen.com)), которая получила неисключительная права на Pexa-Vec от компании Transgene. Это поможет компании Transgene сосредоточиться на проведении испытаний в Европе.

Недостатки Pexa-Vec и преимущества разработанного авторами проекта штамма VV-GMCSF-Lact:

- клинические испытания Pexa-Vec показали несколько меньший эффект, чем ожидалось. Это может быть связано со слабой литической активностью штамма Wyeth вируса осповакцины, на основе которого создан JX-594. Мы используем российский штамм Л-ИВП (Shvalov, Genome Announc., 2016), который является биовариантом штамма Lister, и обладает большей литической активностью, чем Wyeth (Thorne, J. Clin. Invest. 2007);
- штамм JX-594, кроме гена ГМ-КСФ, несет в своем составе крупный фрагмент бактериальной ДНК свыше 3000 п.н. (ген  $\beta$ -галактозидазы E.coli) в непосредственной близости от гена ГМ-КСФ, который может дестабилизировать структуру всего района встройки, и экспрессия которого под высокоэффективным промотором вируса осповакцины p7,5K может негативно сказываться на жизнедеятельности клетки; наш штамм не содержит лишних генов, не имеющих отношения к усилению противоопухолевой активности вируса;
- уровень продукции ГМ-КСФ под контролем синтетического промотора в составе рекомбинантного штамма JX-594 очень низок – 20–40 пикограмм на мл культуральной среды при инфекции клеток с множественностью 0,1 БОЕ/клетка (Kim, Mol Ther., 2006), в то время как созданный нами штамм вируса осповакцины продуцирует секретлируемый ГМ-КСФ человека с эффективностью не ниже, чем 1 мкг/мл среды;
- сконструированный нами штамм вируса осповакцины по безопасности превосходит JX-594, поскольку имеет дополнительную делецию гена вирусного ростового фактора (virus growth factor, VGF) – фактора вирулентности. Известно, что двойные мутанты с делециями генов тимидинкиназы и вирусного ростового фактора не способны реплицироваться в неделящихся клетках (Патент US 7208313 B2, 2007), таким образом, делеции в этих двух генах приводят не только к аттенуации вируса, но и к повышению его онкоселективности (то есть наш рекомбинант более безопасен и более селективен в отношении опухолей);
- сконструированный нами рекомбинант по онколитической активности превосходит JX-594, поскольку содержит дополнительную встройку трансгена онкотоксического белка лактапина.

Кроме вышеперечисленных компаний продвижением на рынок противоопухолевых препаратов на основе рекомбинантных штаммов вируса осповакцины занимается американская компания Genelux. Наиболее передовым продуктом этой компании является рекомбинантный штамм GLV-1h68, который обладает повышенными онколитическими свойствами за счет направленной инактивации трех генов вируса осповакцины – F14.5L, J2R (кодирует тимидинкиназу) и A56R (кодирует гемагглютинин). Этот вирус сконструирован на основе штамма Lister, в котором на место указанных генов были помещены три репортерных трансгена – ген, кодирующий светящийся химерный белок – гибридный люциферазы (из *Renilla reniformis*) и зеленого флуоресцентного белка (GFP); ген, кодирующий  $\beta$ -галактозидазу (LacZ), и ген, кодирующий  $\beta$ -глюкуронидазу (gusA). В компании Genelux на основе штамма GLV-1h68 был разработан противоопухолевый препарат, получивший коммерческое название GL-ONC1. В настоящее время GL-ONC1 проходит I–II фазы клинических испытаний в группах пациентов с солидными опухолями, перитонеальным канцероматозом, опухолями головы и шеи и раком легких.

Проводимые за рубежом работы по созданию и исследованию препаратов на основе рекомбинантных штаммов вируса осповакцины и зарегистрированные патенты не противоречат разработке и использованию штамма VV-GMCSF-Lact в качестве противоопухолевого препарата.

## Разработчики заинтересованы в привлечении партнеров из российских фармацевтических компаний для завершения клинических испытаний, регистрации препарата и внедрения его в практическое здравоохранение. Производство препарата организовано на площадке предприятия-партнёра, имеющего GMP-сертификат.

### Патенты

1. Патент № 2630672 «Рекомбинантный штамм VV-GMCSF/lakt-dGFвируса осповакцины, обладающий онколитической активностью и продуцирующий секретлируемый химерный белок, состоящий из гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека и онкотоксического белка лактапина». Кочнева Г. В., Сиволобова Г. Ф., Лупан Т. А., Гражданцева А. А., Ткачёва А. В., Кулигина Е. В., Коваль О. А., Рихтер В. А.
2. Патент № 2621861 «Рекомбинантный штамм VV-GMCSF-S-Лакт вируса осповакцины, обладающий онколитической активностью и продуцирующий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор человека и секретлируемую форму онкотоксического белка лактапина». Кочнева Г. В., Сиволобова Г. Ф., Лупан Т. А., Гражданцева А. А., Ткачёва А. В., Кулигина Е. В., Коваль О. А., Рихтер В. А.
3. Патент № 2604187 «Рекомбинантный штамм VV-GMCSF-Лакт вируса осповакцины, обладающий онколитической активностью и продуцирующий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор человека и онкотоксический белок лактапин». Кочнева Г. В., Сиволобова Г. Ф., Лупан Т. А., Гражданцева А. А., Ткачёва А. В., Кулигина Е. В., Коваль О. А., Рихтер В. А.
4. Патент РФ № 2730657 «Противоопухолевое средство на основе рекомбинантного штамма вируса осповакцины и способ его получения» Кулигина Е. В., Коваль О. А., Рихтер В. А., Кочнева Г. В., Сиволобова Г. Ф., Гражданцева А. А., Трошкова Г. П.
2. Гражданцева А.А., Сиволобова Г. Ф., Ткачева А. В., Гилева И. П., Кулигина Е. В., Рихтер В. А., Кочнева Г. В. Высокотехнологичная продукция биологически активного секретлируемого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека рекомбинантным вирусом осповакцины. // Биотехнология, 2015, № 5, С. 1–9.
3. Shvalov A.N., Sivolobova G. F., Kuligina E. V., Kochneva G. V. Complete Genome Sequence of Vaccinia Virus Strain L-IVP. Genome Announcements, 2016, V. 4, N 3, pii: e00372–16. DOI 10.1128/genomeA.00372–16.
4. Г.В. Кочнева, А. В. Ткачева, Г. Ф. Сиволобова, А. А. Гражданцева, А. Ю. Юнусова, Е. И. Рябчикова, Е. В. Кулигина, О. А. Коваль, В. А. Рихтер Противоопухолевый потенциал рекомбинантного штамма вируса осповакцины, продуцирующего секретлируемый химерный белок, состоящий из гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека и онкотоксического белка лактапина. Биофармацевтический журнал, 2017, Т. 9, № 1, С. 11–21.
5. Kochneva G., Sivolobova G., Tkacheva A., Grazhdantseva A., Troitskaya O. S., Nushtaeva A. A., Tkachenko A. V., Kuligina E. V., Richter V. A., Koval O. A. Engineering of double recombinant vaccinia virus with enhanced oncolytic potential for solid tumor virotherapy. Oncotarget, 2016, V. 7, N 45, P. 74171–74188. DOI 10.18632/oncotarget.12367.
6. Zonov E., Kochneva G., Yunusova A., Grazhdantseva A., Richter V., Ryabchikova E. Features of the antitumor effect of vaccinia virus Lister Strain. Viruses. 2016. 8: pii: E20.
7. Koval O., Kochneva G., Tkachenko A., Troitskaya O., Sivolobova G., Grazhdantseva A., Nushtaeva A., Kuligina E., Richter, V.; Recombinant Vaccinia Viruses Coding Transgenes of Apoptosis-Inducing Proteins Enhance Apoptosis But Not Immunogenicity of Infected Tumor Cells. Biomed Res Int. 2017;2017:3620510. doi: 10.1155/2017/3620510. Epub 2017 Aug 30.
8. Vasileva, N.; Ageenko, A.; Dmitrieva, M.; Nushtaeva, A.; Mishinov, S.; Kochneva, G.; Richter, V.; Kuligina, E. Double Recombinant Vaccinia Virus: A Candidate Drug against Human Glioblastoma. Life 2021, 11, 1084. <https://doi.org/10.3390/life11101084>.
9. Васильева Н.С., Агеенко А. Б., Рихтер В. А., Кулигина Е. В. Сигнальные пути, определяющие эффективность терапии глиобластомы вирусом осповакцины. Acta Naturae. 2022. Т. 14, № 2, С. 62–70, DOI: 10.32607/actanaturae.11623.

### Основные публикации

1. Kochneva G., Zonov E., Grazhdantseva A., Yunusova A., Sivolobova G., Popov E., Taranov O., Netesov S., Chumakov P., Ryabchikova E. Apoptin enhances the oncolytic properties of vaccinia virus and modifies mechanisms of tumor regression. Oncotarget. 2014. 5:11269–11282.
10. Васильева Н.С., Агеенко А. Б., Чинак О. А., Рихтер В. А., Кулигина Е. В. Роль ингибитора апоптоза XIAP в устойчивости клеток глиобластомы к действию рекомбинантного вируса осповакцины VV-GMCSF-LACT. Биотехнология. 2022. Т. 38, № 5, С. 73–79, DOI: 10.56304/S0234275822050155.

# РАДИОАКТИВНЫЙ ЛАНТАНОИД ЛЮТЕЦИЙ-177 ДЛЯ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

634050, г. Томск,  
проспект Ленина, 30



## **Нестеров Евгений Александрович**

кандидат технических наук,  
начальник производственного отдела радиофармпрепаратов, исполняющий обязанности руководителя научной лаборатории изотопного анализа и технологий, заведующий лабораторией № 31 ядерного реактора

тел.: (3822) 70-17-77, nea@tpu.ru

## **Ушаков Иван Алексеевич**

инженер научной лаборатории изотопного анализа и технологий учебно-научного центра «Исследовательский ядерный реактор» Инженерной школы ядерных технологий Томского политехнического университета

тел.: (3822) 70-17-77, доб. 2777, jiaozu@tpu.ru

## **Зукау Валерий Викторович**

инженер научной лаборатории изотопного анализа и технологий учебно-научного центра «Исследовательский ядерный реактор» Инженерной школы ядерных технологий Томского политехнического университета

тел.: (3822) 70-17-77, доб. 2388, zukau@tpu.ru

## **Кабанов Денис Викторович**

инженер научной лаборатории изотопного анализа и технологий учебно-научного центра «Исследовательский ядерный реактор» Инженерной школы ядерных технологий Томского политехнического университета

тел.: (3822) 70-17-77, доб. 2777, kabanovdv@tpu.ru

## **Чибисов Евгений Владимирович**

инженер научной лаборатории изотопного анализа и технологий учебно-научного центра «Исследовательский ядерный реактор» Инженерной школы ядерных технологий Томского политехнического университета

тел.: (3822)-70-17-77, доб. 2390, chibisov@tpu.ru

## **Доняева Елена Сергеевна**

инженер научной лаборатории изотопного анализа и технологий учебно-научного центра «Исследовательский ядерный реактор» Инженерной школы ядерных технологий Томского политехнического университета

тел.: (3822) 70-17-77, доб. 2388, donjaeva@tpu.ru

## **Нестерова Юлия Владимировна**

инженер научной лаборатории изотопного анализа и технологий учебно-научного центра «Исследовательский ядерный реактор» Инженерной школы ядерных технологий Томского политехнического университета

тел.: (3822) 70-17-77, доб. 2388, yvn@tpu.ru

## **Стасюк Елена Сергеевна**

кандидат технических наук, инженер-химик отдела контроля качества радиофармпрепаратов, старший научный сотрудник лаборатории № 31 ядерного реактора

тел.: (3822) 70-17-77, stasyuk@tpu.ru

## **Чернов Владимир Иванович**

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, ведущий инженер лабораторией № 31 учебно-научного центра «Исследовательский ядерный реактор» Инженерной школы ядерных технологий Томского политехнического университета

тел.: (3822) 70-17-77, доб. 2378, chernovvi@tpu.ru

## **Шелихова Елена Александровна**

инженер лабораторией № 31 учебно-научного центра «Исследовательский ядерный реактор» Инженерной школы ядерных технологий Томского политехнического университета

тел.: (3822) 70-17-77, доб. 2378, shelihova@tpu.ru

### Технология получения лекарственных препаратов на основе лютеция-177 на среднепоточных ядерных реакторах

В настоящее время одним из наиболее перспективных и динамично развивающихся направлений ядерной медицины является радиоиммунотерапия с применением средств направленной доставки и  $\beta$ -излучателей в качестве терапевтических агентов. Среди наиболее перспективных  $\beta$ -излучающих радиоизотопов для терапии рака можно выделить лютеций-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ), обладающий оптимальными характеристиками для использования в ядерной медицине: удобный период полураспада ( $T_{1/2}=6,71$  суток), приемлемая энергия  $\beta$ -частиц ( $E_{\text{макс}}=0,497$  МэВ), мягкое сопутствующее  $\gamma$ -излучение ( $E_{\gamma}=113$  кэВ (6,4%) и 208 кэВ (11%)). Продукт распада  $^{177}\text{Lu}$  – стабильный изотоп  $^{177}\text{Hf}$ .

Сравнительно небольшая длина пробега  $\beta$ -частицы  $^{177}\text{Lu}$  в биологических тканях (<2мм) при локализации значительного количества атомов радиоизотопа в непосредственной близости от опухолевой клетки обеспечивает избирательное уничтожение опухоли при минимальном повреждении окружающих тканей.

Поскольку  $^{177}\text{Lu}$  испускает одновременно  $\beta$ -частицы и  $\gamma$ -кванты, он идеально подходит как для диагностики, так и терапии. А радиофармпрепараты (РФП) на основе  $^{177}\text{Lu}$  являются высокоэффективными терапевтическими средствами при лечении рака печени, простаты и кожных покровов, а также других заболеваний, в том числе ревматических артритов и гемофилии.

Обычно изотоп  $^{176}\text{Lu}$  облучают в реакторе и нарабатывают  $^{177}\text{Lu}$  по прямой реакции  $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ . Сечение захвата тепловых нейтронов для изотопа  $^{176}\text{Lu}$  превышает 2 барна, резонансный интеграл составляет величину около 1 барна. В результате может быть получен  $^{177}\text{Lu}$  достаточно высокой удельной активности: по реакции радиационного захвата  $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$  почти 28% атомов  $^{176}\text{Lu}$  конвертируется в  $^{177}\text{Lu}$ .

Вместе с тем, данный способ имеет ряд существенных недостатков:

- позволяет получать целевой радиоизотоп  $^{177}\text{Lu}$  с носителем (в составе сырьевого изотопа  $^{176}\text{Lu}$ ), что существенно сужает сферу его применения в ядерной медицине;



Рис. 1. Хроматографическая установка, используемая для производства  $^{177}\text{Lu}$ .

- использование данного способа неизбежно приводит к появлению в целевом радиоизотопе  $^{177}\text{Lu}$  примесной долгоживущей активности  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  с периодом полураспада 160 дней, как для локализации, так и для терапии злокачественных новообразований.

Мы же использовали способ получения фармацевтической субстанции лютеция-177 из облученного в нейтронном потоке иттербия-176, который включает следующие стадии: растворение облученного иттербия-176 в минеральной кислоте и доведение раствора до определенной pH, сорбцию лютеция-177 и иттербия из рабочего раствора на термостатирующей колонке, содержащей в качестве сорбента аммонийную ионную форму сильнокислого сульфокатионита на основе сополимера стирола и дивинилбензола. При этом объем сорбента в колонке устанавливают с учетом массы иттербия в рабочем растворе. Размер частиц сорбента составляет 200–400 меш (38–75 мкм). Следующей стадией является промывка колонки деионизованной водой, разделение лютеция-177 и иттербия посредством промывки колонки раствором  $\alpha$ -гидроксиизобутирата аммония и порционный сбор (фракционирование) вытекающего из колонки раствора (элюата). При необходимости осуществляется повторное катионообменное разделение лютеция-177 и иттербия при не удовлетворяющих требованиям по степени очистки содержащегося в них лютеция-177 от иттербия.

Для разделения лютеция-177 и иттербия производится облучение иттербиевой мишени (обогащенной до 99,59% по  $^{176}\text{Yb}$ ) в центральном канале ЦК-1 ядерного реактора ИРТ-Т. После выдержки мишени для распада короткоживущего иттербия-177 она растворялась в соляной кислоте для перевода в хлоридную форму. После этого раствор сорбировался на ионообменной колонке, заполненной катионообменником Dowex50WX8, 200–400 меш. Элюирование  $\text{Yb}$  и  $^{177}\text{Lu}$  осуществлялось 0.125M HIBA. Элюат фракционировался по 5мл. Аликвотная часть каждой фракции измерялась на ОЧГ спектрометре Canberra с детектором GC2018 и сравнивалась с образцовым точечным источником (Eu-Cs) для вычисления активности по энергии 208кэВ и 396кэВ. На рисунке 1 представлена хроматографическая установка, используемая для производства  $^{177}\text{Lu}$ .



**Рис. 2.** Специалист по лютецию Иван Ушаков в процессе сборки установки.



**Рис. 3.** Все готово к началу производства лекарственного лютеция в "чистых" помещениях.

В результате серии экспериментальных исследований была разработана технология получения фармацевтической субстанции трихлорида лютеция в солянокислой форме, содержащей радиоактивный изотоп лютеций-177. Основным отличием разработанной технологии от имеющихся аналогов является возможность наработки высоких активностей лютеция-177 на среднепоточном реакторе ИРТ-Т, а также использование безамальгамной технологии.

Уровень готовности технологии получения АФС с радиоизотопом лютеция-177 оценивается как TRL7–8. Готовность для начала промышленного производства очень высокая. Для достижения TRL 9 необходимо провести масштабирование технологии в комплексе радиационно-защитных боксов для получения высоких активностей.

Преимуществом настоящей технологии является не только производство безносительного лютеция-177 на среднепоточном реакторе, но и осуществление полного цикла производства, в том числе радиофармпрепаратов и медицинских источников на основе этого радионуклида. Впервые в России может быть организовано производство препарата Lu177-ПСМА. Терапия с Lu177-ПСМА — это уникальная возможность оказания направленной специализированной медицинской помощи больным раком предстательной железы в случаях, нечувствительных к гормональной и химиотерапии. В результате данной терапии замедляется рост метастаз и раковых клеток в мягких тканях и костях, высок процент ремиссии.



**Рис. 4.** Владимир Садкин вскрывает облученную мишень в операторской радиационного павильона.

Технологии получения активной фармацевтической субстанции с лютецием-177 и радиофармпрепаратов Lu177-ПСМА будут защищены патентами. Поданы соответствующие заявки на изобретения.



**Нестеров  
Евгений Александрович**

### Личный комментарий от разработчика:

«Терапия Лютецием-177 проводится далеко не во всех странах мира. Эта уникальная методика доступна лишь в ведущих клиниках государств с развитой медициной — России, США, Турции, Израиля, Германии, Китая и некоторых других. В России есть ограниченное количество медицинских учреждений, таких как Томский НИМЦ, РНЦРХТ и другие, использующих в своей практике лютеций-177 как инструмент терапии при онкологических заболеваниях. В связи с постоянным ростом раковых заболеваний спрос на лютеций-177 растет ежегодно как в России, так и за рубежом. К данной разработке имеют интерес все крупнейшие компании России, специализирующиеся на поставках изотопной продукции, в первую очередь предприятия Госкорпорации Росатом. Планируется не только организация поставок фармацевтических субстанций и радиофармпрепаратов, но и трансфер технологии на российские и зарубежные предприятия. Разработка технологии производства субстанций и препаратов на основе лютеция-177 позволит снизить количество людских потерь от социально значимых заболеваний и повысить качество жизни населения планеты».

# СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени Академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

630055, г. Новосибирск,  
ул. Речкуновская, 15



**Самойлова  
Елена Анатольевна**

кандидат медицинских наук,  
заведующая отделением  
радиотерапии ФГБУ «НМИЦ  
им. Академика Е.Н. Мешалкина»

**Вавилов Кирилл Владимирович**

врач-радиотерапевт ФГБУ «НМИЦ им. Академика  
Е.Н. Мешалкина»

**Шумейкина Анастасия Олеговна**

младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. Академика  
Е.Н. Мешалкина», аспирант ФИЦ ФТМ

**Красильников Сергей Эдуардович**

доктор медицинских наук, профессор, директор института  
онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. Академика  
Е.Н. Мешалкина»

Рак шейки матки (РШМ) является вторым по распространенности видом рака среди женщин в возрасте до 65 лет и является наиболее частой причиной смерти от гинекологического рака во всем мире. По заболеваемости и смертности рак

шейки матки занимает четвертое место среди всех онкологических заболеваний. В 2020 году во всем мире было зарегистрировано 604127 новых случаев рака шейки матки и 341831 смертей. В структуре смертности от злокачественных новообразований у женщин до 45 лет РШМ занимает 1-е место [1].

Рак шейки матки рецидивирует после первичного лечения примерно у 10–20% пациентов с ранней стадией заболевания и отсутствием признаков метастазов в лимфатических узлах и до 64–70% пациентов с метастазами в лимфатические узлы и/или местнораспространенным заболеванием. Частота рецидивов РШМ коррелирует с исходной распространенностью опухолевого процесса: чем более запущена стадия опухолевого процесса, тем выше вероятность рецидива [2]. К сожалению, стратегии лечения этой категории больных ограничиваются паллиативным лечением симптомов, при этом большинство усилий по предотвращению прогрессирования заболевания и увеличения выживаемости не приносят успеха. Одним из возможных эффективных методов лечения рецидивов РШМ является стереотаксическая лучевая терапия [3, 4], которая позволяет подвести радикальную дозу ионизирующего излучения неинвазивно, без серьезных токсических осложнений. [5]

Целью исследования явилось определение эффективных возможностей применения современных технологий лучевой терапии в программах лечения рецидивов РШМ на основе ретроспективного анализа первичного лечения РШМ. Всем пациенткам исследуемой группы (n = 100) проводилась стереотаксическая конформная лучевая терапия на аппарате ELEKTA AXESSE, с использованием современных методик (рис. 1);

1. 3D-конформная лучевая терапия (3D-CRT) – технология дистанционного облучения, позволяющая снизить нагрузку на здоровые органы и ткани за счет формирования изодозы, совпадающей с объемом облучения.
2. Модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT) – методика отпуска дозы с модуляцией по интенсивности при статичных углах кантри.
3. Объемно-модулированное облучение (VMAT) – методика лучевой терапии, при которой облучение проводится при одновременном движении Гантри и МЛК.
4. С использованием системы активного контроля дыхания (ABC, Active Breathing Coordinator) – вид лучевого лечения, который используется для облучения опухолей органов, подвижных при дыхании (легкие, печень, поджелудочная железа и др.).

Использовались разные ограничения дозы для критических органов, соответствующие следующим режимам гипофракционирования: РОД 4–8 Гр за 3–10 фракций. РОД и СОД определялись с учетом толерантности окружающих структур. У пациентов с метастазами в легкие применялась радиохирургия (SRS), РОД 18 Гр за 1 фракцию.

Всем пациенткам проводилось топометрическое КТ и МРТ сканирование с последующим слиянием изображений, при необходимости использовались данные ПЭТ-КТ. Клинический объем опухоли (CTV) был таким же, как и при GTV. Для PTV использовался отступ 2–4 мм в зависимости от локальной подвижности. При метастазах в легкие подвижность оценивалась в зависимости от положения очага при максимальном вдохе и выдохе.

Ответ на лечение оценивали при помощи клинического осмотра, УЗИ и МРТ ОМТ через 3, 6 и 12 месяцев в первый год, и далее каждые 6 мес.

Результаты: в нашем исследовании было выявлено, что наиболее часто определялись локорегионарные рецидивы – у 50 больных (50%), местные рецидивы были выявлены у 44 больных (44%), отдаленные – у 36 больных (36%), множественные (несколько локализаций) – у 43 (43%).

Рецидивы РШМ были классифицированы по времени возникновения на 3 группы: прогрессирующее (до 6 месяцев), ранние рецидивы (от 6 до 12



Рис. 1. Ускоритель Elekta Axesse.

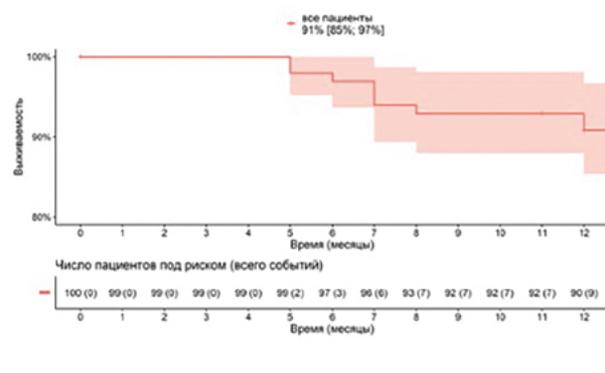


Рис. 2. Выживаемость больных с рецидивами РШМ на протяжении 12 месяцев от окончания первичного лечения.

месяцев), поздние рецидивы (более 12 месяцев). Наиболее частыми оказались поздние рецидивы – у 65 больных (65%), ранние – у 20 (20%), прогрессирование – у 15 (15%). Локорегионарные рецидивы РШМ встречались при ранних формах рецидивов, и чаще – при поздних (65,6% от всех локорегионарных рецидивов). Метастазы РШМ наиболее часто встречались в позднем периоде наблюдения (более 12 месяцев) – 68,2%. Местные рецидивы также наблюдались в более отдаленных сроках (60%).

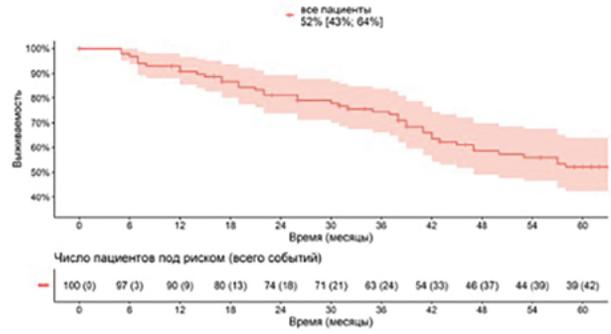
Проведен анализ лучевых реакций и осложнений у больных рецидивами РШМ. В целом следует отметить, что стереотаксическая лучевая терапия переносилась удовлетворительно и была проведена у всех больных в запланированном объеме. Во всех случаях лучевые реакции и осложнения соответствовали I–II степени тяжести, не приводили к перерыву комбинированного лечения и купировались назначением медикаментозной симптоматической терапии.

Одногодичная летальность для пациенток с рецидивами РШМ составила 9%. (Рис. 2). Трехлет

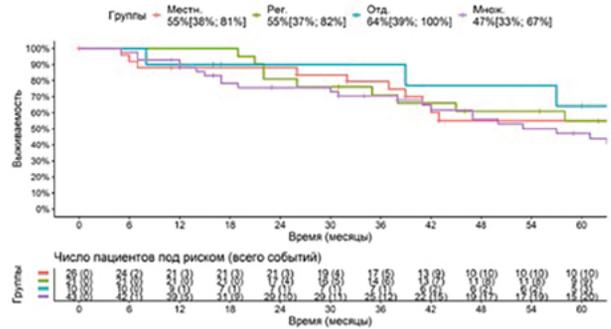
ная выживаемость составила 74%. Пятилетняя выживаемость составила 52%. (Рис. 3). В зависимости от локализации рецидива пятилетняя выживаемость составила 55% для группы местных рецидивов, 55% — для логорегионарных, 64% — для отдаленных рецидивов, 47% — для группы множественных рецидивов (Рис. 4). В зависимости от метода лечения рецидива пятилетняя выживаемость для группы стереотаксической лучевой терапии составила 62%, для группы химиолучевой терапии — 68%, для группы лекарственной терапии — 34%, для группы хирургических методов лечения — 44%. (Рис. 5).

В заключение стоит отметить:

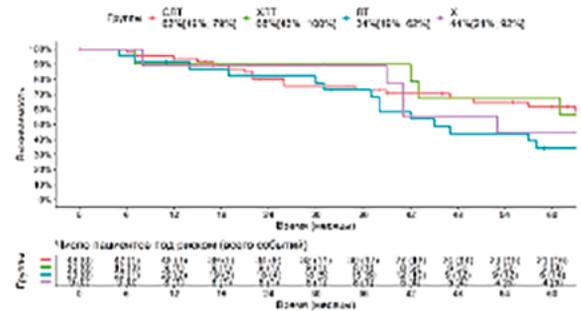
1. Несмотря на ранние стадии заболевания и эффективность методов лечения, в 54% случаев зафиксированы рецидивы у больных с I (18%) и II (36%) стадиями заболевания, что подтверждает необходимость более частого и длительного наблюдения за группой пациенток с начальными стадиями рака шейки матки.
2. Местные рецидивы чаще всего возникали у больных с I стадией заболевания (55% случаев), тогда как локорегионарные рецидивы чаще были выявлены у больных с III стадией заболевания (62,5%). Учитывая такой характер рецидивов, в период наблюдения необходим осмотр онкогинеколога, кольпоскопия, патоморфологическое исследование, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, КТ.
3. Наиболее частые локализации отдаленных метастазов РШМ — кости и легкие (по 35,8%), головной мозг и печень (по 14,2%). Среди лимфогенных отдаленных метастазов — паховые и надключичные лимфоузлы (по 50%).
4. Поздние рецидивы (более 12 месяцев) возникли в 65% случаев вне зависимости от стадии заболевания, что диктует необходимость более длительного наблюдения пациенток после лечения РШМ.
5. Одним из наиболее эффективных методов лечения рецидивов РШМ является стереотаксическая конформная лучевая терапия, в данной выборке она применялась вне зависимости от возраста, стадии процесса, типа первичного лечения, результатов патоморфологического исследования.
6. Острых токсичности 3–4 степени и осложнений после стереотаксической лучевой терапии не наблюдалось.



**Рис. 3.** Выживаемость больных с рецидивами РШМ на протяжении 60 месяцев (5 лет) от окончания первичного лечения.



**Рис. 4.** Пятилетняя выживаемость в зависимости от локализации рецидива. Местн. — местные рецидивы, рег. — регионарные рецидивы, отд. — отдаленные рецидивы, множ. — множественные рецидивы.



**Рис. 5.** Пятилетняя выживаемость в зависимости от метода лечения рецидива. СЛТ — стереотаксическая лучевая терапия, ХЛТ — химиолучевая терапия, ЛТ — лекарственная терапия, Х — хирургическое лечение.

# ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ МЕЧЕНОГО ТЕХНЕЦИЕМ-99М ГАММА- ОКСИДА АЛЮМИНИЯ («СЕНТИСКАН, <sup>99m</sup>Tc») ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ



**НИИ ОНКОЛОГИИ**  
ТОМСКОГО НИМЦ

Научно-исследовательский институт онкологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

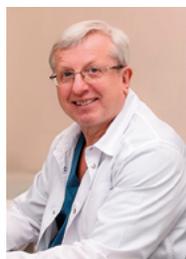
634009, г. Томск, переулок Кооперативный, 5



**Зельчан Роман Владимирович**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, старший научный сотрудник НИЦ «Онкотераностика» ТПУ

тел.: (3822) 41-80-79,  
r.zelchan@yandex.ru



**Чернов Владимир Иванович**

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, заместитель директора по научной и инновационной работе Томского НИМЦ, ведущий научный сотрудник НИЦ «Онкотераностика» ТПУ

тел.: +7-903-952-04-51,  
chernov@tnimc.ru



**Медведева Анна Александровна**

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, научный сотрудник НИЦ «Онкотераностика» ТПУ

тел.: (3822) 41-80-79,  
medvedeva@tnimc.ru

**ТОМСКИЙ  
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

634050, г. Томск,  
проспект Ленина, 30

**Нестеров Евгений Александрович**

кандидат технических наук, начальник производственного отдела радиофармпрепаратов, исполняющий обязанности руководителя научной лаборатории изотопного анализа и технологий, заведующий лабораторией № 31 ядерного реактора

раб. тел.: (3822) 70-17-77, nea@tpu.ru

### Стасюк Елена Сергеевна

кандидат технических наук, инженер-химик отдела контроля качества радиофармпрепаратов, старший научный сотрудник лаборатории № 31 ядерного реактора

раб. тел.: (3822) 70–17–77, stasyuk@tpu.ru

На современном этапе развития онкологии всё актуальней становится тема внедрения в клинику органосохраняющих и реконструктивных хирургических вмешательств, которые направлены на максимальное сохранение структуры и функции органа при радикальном удалении злокачественной опухоли. В связи с этим адекватное определение распространенности злокачественного процесса играет значимую роль в выборе методов лечения онкологических больных.

На сегодняшний день персонализация объема хирургического вмешательства в онкологии во многом основана на теории сторожевых (или сигнальных) лимфатических узлов (СЛУ), стоящих на пути лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей. Через эти узлы фильтруется оттекающая от опухоли лимфа и, как следствие, именно в них появляются первые метастазы. Доказано, что биопсия СЛУ с последующим гистологическим или цитологическим исследованием позволяет с высокой вероятностью прогнозировать наличие регионального метастазирования: отсутствие поражения СЛУ свидетельствует о локальном процессе и наоборот, если в СЛУ выявляются метастазы, то высока вероятность их распространения в другие лимфатические узлы.

Радионуклидная диагностика активно используется в онкологической практике, дополняя конвенциональные методы визуализации ценной функциональной информацией. Использование этого метода для диагностики СЛУ дает возможность точно определять локализацию сторожевого узла как интраоперационно, так и на дооперационном этапе.

Базовым радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП) для диагностики СЛУ является меченый  $^{99m}\text{Tc}$  радиоактивный коллоид. В России до недавнего времени отсутствовали отечественные РФЛП для визуализации СЛУ. Ранее используемый коллоидный сульфид рения (Nanocis, CIS bio International) на сегодняшний день в России не зарегистрирован, а отечественный РФЛП «Технефит,  $^{99m}\text{Tc}$ » (ме-

### Скуридин Виктор Сергеевич

доктор технических наук, профессор-консультант, лаборатория № 31 ядерного реактора

раб. тел.: (3822) 70–17–77, sv1946@rambler.ru



**Рис. 1.** Набор для приготовления РФЛП «Сентискан,  $^{99m}\text{Tc}$ » (Регистрационное удостоверение №2022/18648 от 25.10.2022)



**Рис. 2.** Подкожное введение РФЛП «Сентискан,  $^{99m}\text{Tc}$ » при опухоли правой молочной железы.

ченый  $^{99m}\text{Tc}$  фитатный коллоид) зарегистрирован только для скинтиграфии печени, кроме того он характеризуется чрезвычайно большим разбросом размера коллоидных частиц, с чем связана большая вариабельность результатов исследования и его способность перераспределяться в лимфатические узлы 2 и 3 порядка, а также низкий уровень аккумуляции в СЛУ, что снижает специфичность и чувствительность методики. В мире изготавливаются и другие меченные технецием-99m нанокolloиды, например, Nanocoll (GE Amersham), Microlite (Du Pont),



**Рис. 3.** Положение пациента во время выполнения визуализирующего этапа исследования.

Sulfur colloid (CIS bio International), [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-SC, [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-HSA и другие. Однако эти препараты в России не зарегистрированы.

**В настоящий момент доработанный и усовершенствованный радиофармацевтический препарат на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия выпускается под торговой маркой «Сентискан,  $^{99m}\text{Tc}$ » и доступен для широкого медицинского применения**

«Сентискан<sup>®</sup>,  $^{99m}\text{Tc}$ » — радиофармацевтический препарат на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия — является результатом многолетней совместной работы специалистов НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томского политехнического университета, направленной на разработку РФЛП, исследование его эффективности и безопасности, отработку и оптимизацию процессов производства, подготовку методики и инструкции по медицинскому применению. В рамках федеральной целевой программы «ФАРМА-2020» были проведены работы по теме «Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия» (ГК № 16.N08.12.1011) и разработан препарат « $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ », а так же



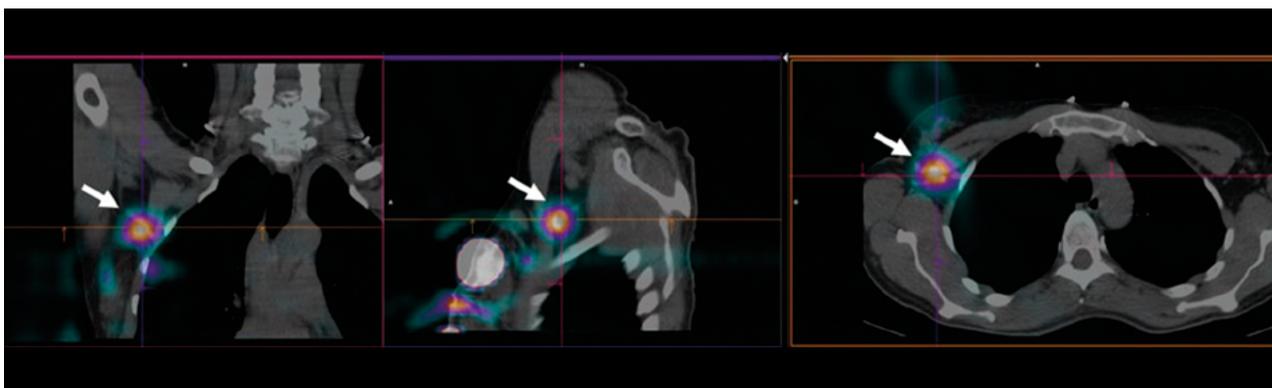
**Рис. 4.** Варианты детектирующих устройств (гамма-зонды) для интраоперационного выявления сторожевых лимфатических узлов.

получен патент на «Способ получения реагента для получения меченого технецием 99m гамма-оксида алюминия». Разработка получила Диплом Федеральной службы по интеллектуальной собственности в номинации «100 лучших изобретений России». Разработка осуществлялась, в том числе, при поддержке программы Минобрнауки России «Приоритет-2030», реализуемой в Томском политехническом университете.

Масштабирование и отработка процесса производства, его валидация, подтверждение воспроизводимости, обеспечение контроля качества продолжались до 2020 года и завершились организацией серийного производства на исследовательском ядерном реакторе Томского политехнического университета.

Клинические испытания «Сентискан,  $^{99m}\text{Tc}$ » показали оптимальную фармакокинетику этого индикатора для интраоперационного выявления СЛУ и высокую эффективность его применения при хирургических вмешательствах по поводу рака шейки матки, рака эндометрия и злокачественных новообразованиях молочных желез, раке гортани и гортаноглотки, злокачественной меланоме.

Методика визуализации СЛУ стандартно включает в себя несколько этапов: инъекция диагностического РФЛП, получение визуальной информации и интраоперационная детекция лимфатических узлов с гистологическим исследованием удаленного материала. Приготовленный согласно инструкции производителя РФЛП вводится подкожно или подслизисто, место введения зависит от локализации опу-



**Рис. 5.** Совмещенное ОФЭКТ/КТ-изображение больной раком правой молочной железы после паратуморального введения РФЛП «Сентискан,  $^{99m}\text{Tc}$ ». Стрелками обозначено накопление индикатора в СЛУ, расположенном в правой аксиллярной области.

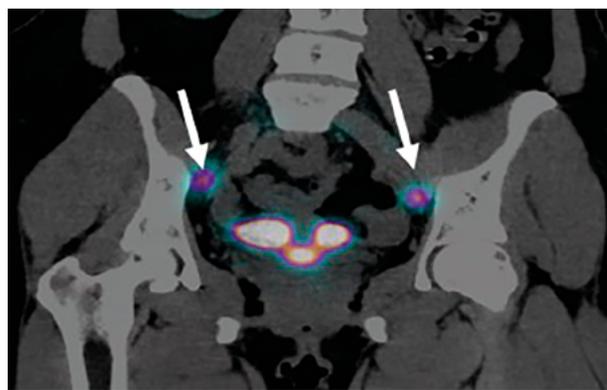
холевого процесса. Через 2 часа или через 18–20 часов выполняется визуализирующий этап исследования на гамма-камере – фиксируется количество очагов накопления РФЛП, соответствующие локализации лимфатических узлов, и оценивается его интенсивность аккумуляции в них. Во время хирургического этапа лечения выполняется интраоперационная детекция СЛУ с использованием гамма-зонда, по данным интраоперационной радиометрии также рассчитывается уровень аккумуляции РФЛП в проекции СЛУ по отношению к месту инъекции и по отношению к лимфатическим узлам с наибольшей активностью. Удаленный материал отправляется на гистологическое исследование.

Область применения разработки: радионуклидная диагностика сторожевых лимфатических узлов с отечественным РФЛП позволит с высокой вероятностью прогнозировать наличие регионарного метастазирования, увеличит количество органосохраняющих оперативных вмешательств, как следствие – минимизирует функциональные и косметические послеоперационные дефекты, что обеспечивает сохранение качества жизни онкологических пациентов.

Разработка представляет интерес для медицинских учреждений онкологического профиля и подразделений радионуклидной диагностики.



**Рис. 6.** Интраоперационная детекция сторожевых лимфатических узлов с использованием гамма-зонда.



**Рис. 7.** Совмещенное ОФЭКТ/КТ-изображение больной раком эндометрия после подслизистого введения РФЛП «Сентискан,  $^{99m}\text{Tc}$ » в шейку матки. Стрелками обозначено накопление индикатора в СЛУ, расположенных в подвздошной области с обеих сторон.

# ПРОИЗВОДНЫЕ БЕТУЛИНА, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ



Институт химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН

660036, г. Красноярск,  
ул. Академгородок, 50/24



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория цифровых управляемых лекарств и тераностики

660036, г. Красноярск,  
ул. Академгородок, 50

## Маляр Юрий Николаевич

кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник ИХХТ СО РАН

## Скурыдина Евгения Сергеевна

младший научный сотрудник ИХХТ СО РАН

## Кичкайло Анна Сергеевна

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ФИЦ КНЦ СО РАН



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук

630128, Новосибирск,  
ул. Кутателадзе, 18

## Кузнецова Светлана Алексеевна

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ИХТТМ СО РАН

## Шахтшнейдер Татьяна Петровна

доктор химических наук, старший научный сотрудник ИХТТМ СО РАН

## Михайленко Михаил Александрович

кандидат химических наук, старший научный сотрудник ИХТТМ СО РАН

В Институте химии и химической технологии СО РАН уже более 20 лет занимаются разработкой биологически активных препаратов на основе природного тритерпенового спирта бетулина. Бетулин содержится в бересте коры березы и обуславливает ее белый цвет. Впервые бетулин был извлечен из бересты в 1788 году Товиасом Ловицем, последователем М. В. Ломоносова. Изначально бетулин применялся в качестве антисептика при лечении гнойных ран и других кожных заболеваний, также его использовали для стерилизации пластырей и бинтов.

Целенаправленная химическая модификация природных биологически активных соединений приводит в ряде случаев к получению веществ, которые обладают более широким спектром действия, низкой токсичностью и лучшей биодоступностью. Известно, что бетулин проявляет противоопухолевую активность в отношении меланомы, рака груди, нейробластомы,

Группа	Мертвые клетки АКЭ, %	
	на 9 сутки	на 18 сутки
Контрольная группа с перевивкой опухоли	6,0±0,82	2,4±0,50
Группа с перевивкой опухоли, принимавшая бетулоновую кислоту	14,0±1,15	6,4±1,54

опухоли мозга, рака простаты и т.д. Еще больший эффект в качестве противоопухолевого средства показала бетулиновая кислота. Бетулиновую кислоту получают восстановлением боргидридом натрия бетулоновой кислоты, которую синтезируют окислением бетулина.

В литературе приводится более 30 способов получения бетулоновой кислоты. В ИХХТ СО РАН разработан простой и экономичный одностадийный способ получения бетулоновой кислоты из бересты коры березы, минуя стадию выделения бетулина, с выходом конечного продукта 15,9 мас.%.

Большая часть экспериментов для бетулоновой кислоты и ее производных проводится *in vitro*, то есть на культурах опухолевых клеток. В экспериментах *in vitro* бетулоновая кислота и ее полусинтетические производные показали выраженную противоопухолевую активность. Однако результаты *in vivo* могут иметь расхождение с данными, полученными *in vitro*, так как распределение и биодоступность исследуемого вещества для отдельных клеток и целого организма могут существенно различаться. Эксперименты *in vivo* на мышах для бетулоновой кислоты проводились только для клеток рака предстательной железы и опухоли легкого Льюиса.

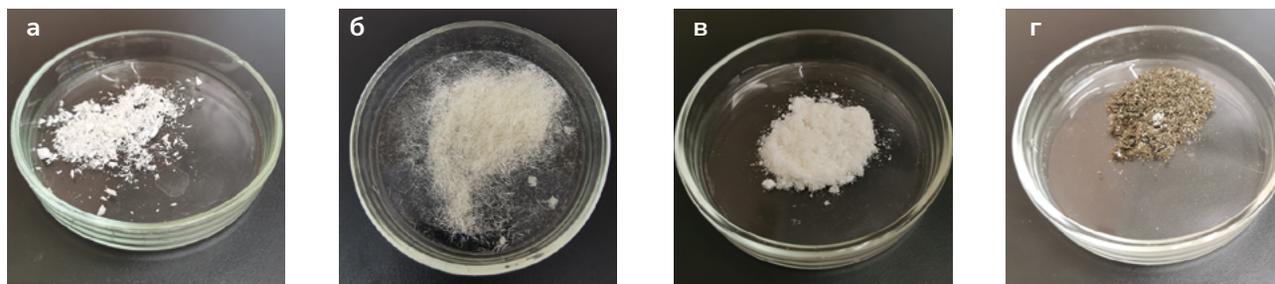
Впервые изучена биологическая активность бетулоновой кислоты в экспериментах *in vivo* на

мышах с асцитной аденокарциномой карциномой Эрлиха. Для определения противоопухолевой активности бетулоновой кислоты измерялось содержание мертвых опухолевых клеток в асците на 9 и 18 сутки.

Содержание мертвых опухолевых клеток у животных, которые получали бетулоновую кислоту в 2,4 раза выше, чем в контроле.

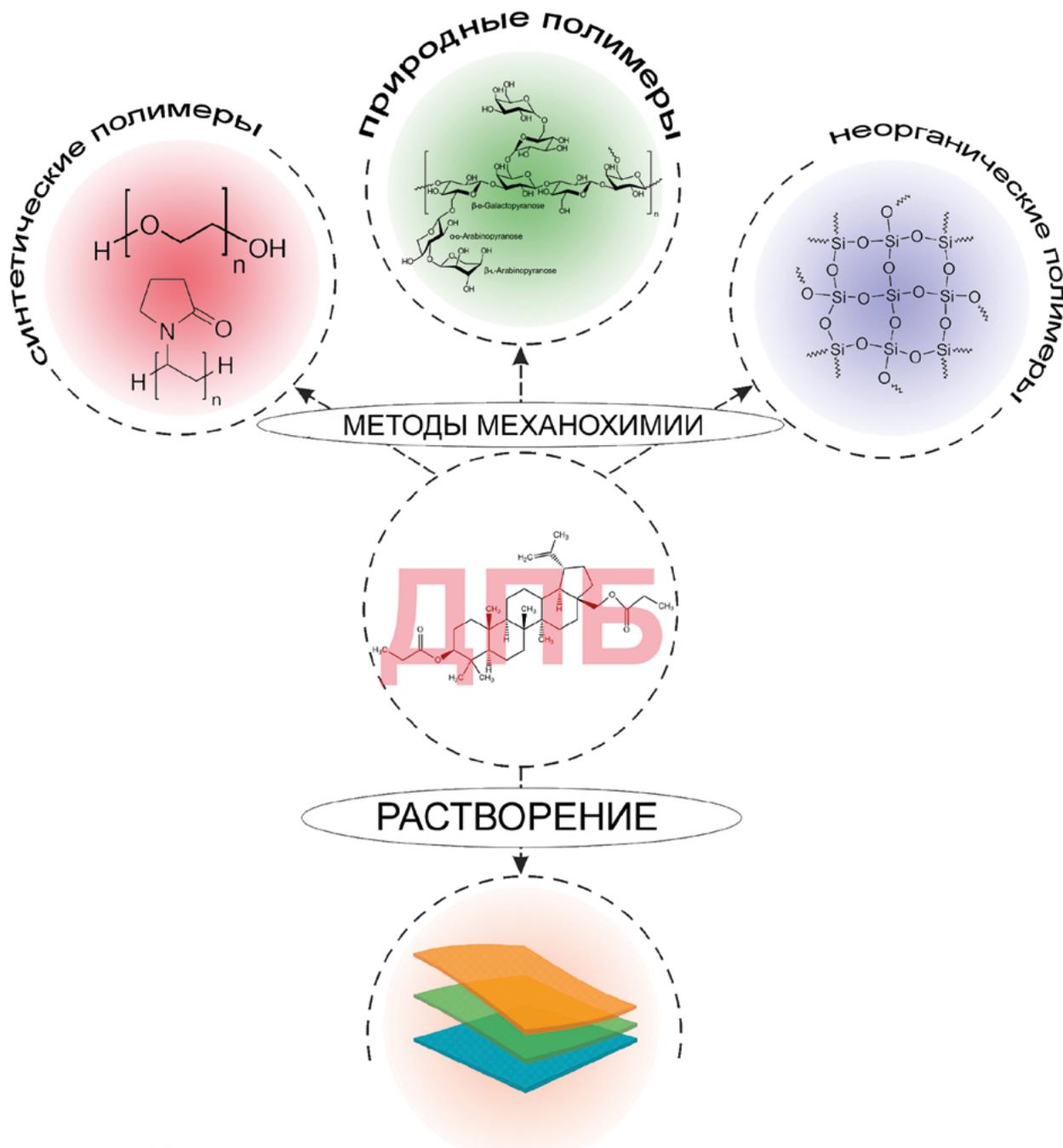
Повышение содержания мертвых клеток в опухоли животных, получавших бетулоновую кислоту, вероятно, является следствием их усиленной гибели под влиянием вещества. Предположительно наблюдается индукция бетулоновой кислотой апоптоза клеток. При визуальном осмотре в камере Горяева асцита, взятого у животных, которых кормили бетулоновой кислотой, выявлено, что содержащиеся в нем мертвые опухолевые клетки были заметно меньшего размера, чем живые, что также свидетельствует в пользу предположения об увеличении уровня гибели клеток аденокарциномы путем апоптоза.

Известно, что эфиры бетулина проявляют антикоагулянтную, антитромботическую, противодиабетическую и другие виды биологической активности. Ацилаты бетулина способны проявлять противоопухолевое действие. Дицетат бетулина обладает гиполипидемическим и желчегонным действием. Также имеются сведения о его возможной противоопухолевой активности. В ИХХТ

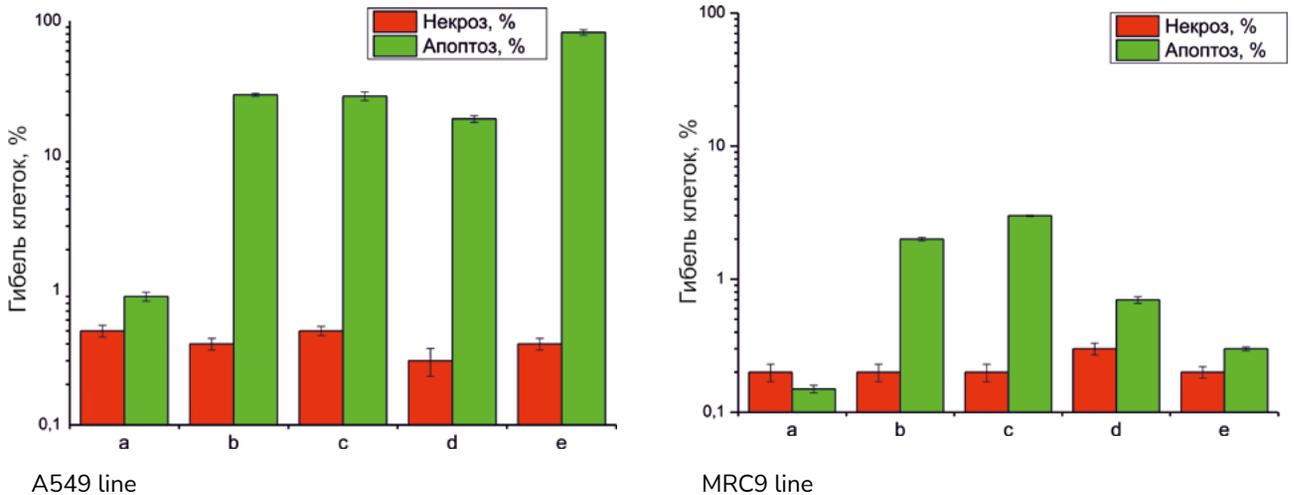


а) бетулоновая кислота; б) дицетат бетулина; в) дипропионат бетулина; г) композит ДПБ-АГ

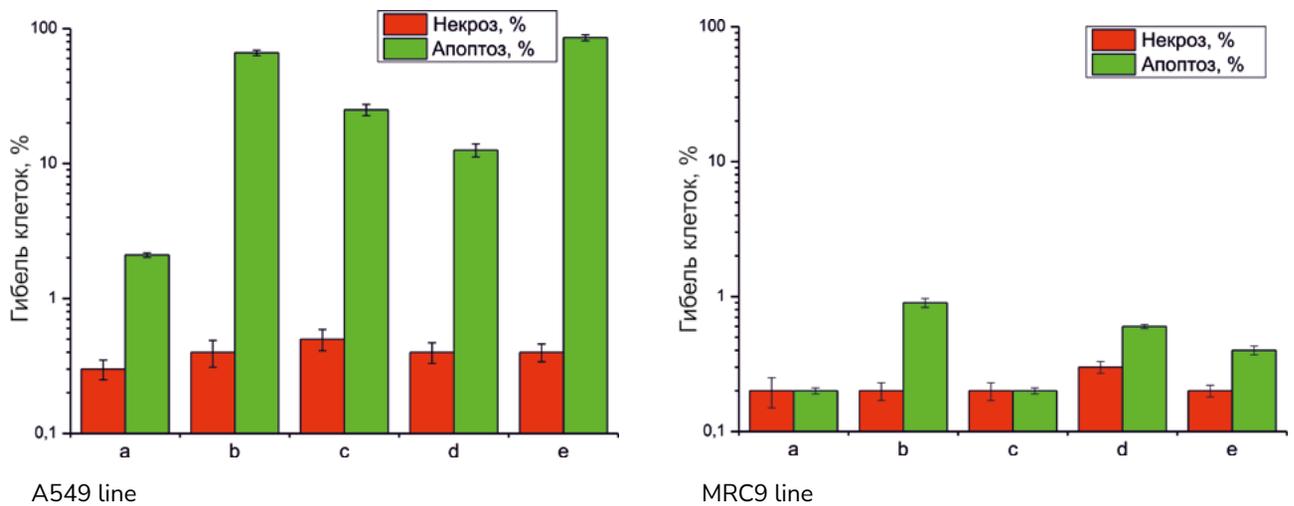
## Порошковые композитные материалы



## Композитные пленочные материалы



**Рис. 1.** Влияние ДПБ и его композитов с АГ на жизнеспособность здоровых клеток MRC5 и раковых клеток легкого A549: а) контроль (интактные клетки); б) ДПБ; в) исходная смесь ДПБ-АГ (1:9, мас./мас.); д) механокомпозит ДПБ – АГ (1:9, по массе); е) композит ДПБ – АГ в виде пленки.



**Рис. 2.** Влияние ДАБ и его композитов с АГ на жизнеспособность здоровых клеток MRC5 и раковых клеток легкого A549: а) контроль (интактные клетки); б) ДАБ; в) исходная смесь ДАБ-АГ (1:9, мас./мас.); д) механокомпозит ДАБ – АГ (1:9, по массе); е) композит ДАБ – АГ в виде пленки.

СО РАН предложены более экономичные и простые одностадийные способы диацилов бетулина – диацетата и дипропионата, основанные на кипячении бересты в соответствующей кислоте.

Диацетат и дипропионат бетулина – природные соединения с высокой цитотоксичностью в отношении многих раковых клеток. Благодаря своему составу диацилы бетулина являются перспективными препаратами для лечения широ-

кого спектра заболеваний. Однако плохая растворимость этих соединений в воде значительно ограничивает их применение. Для преодоления недостаточной растворимости и доступности дипропионата бетулина были предложены различные системы доставки, основанные на использовании механохимических методов. Совместно с ИХТТМ СО РАН были синтезированы композиты диацилов бетулина двумя методами: измельчением в шаровой мельнице

смесей диацилов бетулина с синтетическими и природными полимерами (такими как поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, аэросил, арабиногалактан) и получением тонких пленок арабиногалактана путем выпаривания водных растворов. Эти композиты показали более высокую водорастворимость по сравнению с исходными веществами без потери структурной целостности и функциональности. В результате новые композиты продемонстрировали гораздо более высокий ингибирующий эффект в отношении различных линий раковых клеток, таких как клетки асцитной карциномы Эрлиха и клетки аденокарциномы легкого человека, по сравнению с исходным веществом. Исследования жизнеспособности клеток совместно с КрасГМУ с использованием аннексина V и пропидия йодида подтвердили высокий проапоптотический эффект диацетата и дипропионата бетулина в отношении раковых клеток. Результаты исследования показывают, что диацилы бетулина оказывают выраженное таргетное противоопухолевое действие на клетки рака легкого, вызывая апоптоз в раковых клетках и не затрагивая здоровые клетки.

Порошковые аморфные композиты дипропионата бетулина с водорастворимым полисахаридом арабиногалактаном показали более высокую растворимость по сравнению с исходным веществом. Возможными причинами повышенной растворимости являются разупорядочение кристаллических структур биологически активного вещества и образование молекулярных

комплексов с полимером при механической активации. Композиции эфира бетулина с арабиногалактаном также получали путем растворения физических или измельченных в шаровой мельнице смесей компонентов в воде и последующего выпаривания растворителя. Эти продукты были получены в виде тонких аморфных пленок, хорошо растворимых в воде. Получение таких полностью водорастворимых пленок может быть весьма перспективным для использования в фармации.

Исследования *in vitro* противораковой активности композита ДПБ-АГ в отношении клеток аденокарциномы легкого человека и клеток асцитной карциномы Эрлиха показали, что активность композитов ДПБ и ДАБ, полученных разными методами, различается. Физические и измельченные смеси диацилов бетулина с АГ проявляют меньшую противоопухолевую активность, чем исходные вещества. Но учитывая, что содержание активных компонентов в них в 10 раз ниже, их активность была в 2–4 раза выше, чем у чистого вещества. Наибольшей противораковой активностью обладали композиты, приготовленные в виде водорастворимых пленок. Исследованные композиты продемонстрировали направленное противоопухолевое действие, вызывая апоптоз раковых клеток, не затрагивая здоровые клетки. По-видимому, механизм действия композитов ДПБ-АГ на раковые клетки аналогичен действию бетулиновой кислоты и влияет на функцию митохондрий, повышая их проницаемость для активных форм кислорода.



# РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОТЕЧЕСТВЕННОГО  
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
 $^{99m}\text{Tc}$ -1-ТИО-D-ГЛЮКОЗА



**НИИ ОНКОЛОГИИ**  
ТОМСКОГО НИМЦ

Научно-исследовательский институт онкологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

634009, г. Томск, переулок  
Кооперативный, 5

**ТОМСКИЙ  
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

634050, г. Томск, проспект  
Ленина, 30



**Зельчан  
Роман Владимирович**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, старший научный сотрудник НИЦ «Онкотераностика» ТПУ

тел.: (3822) 41–80–79, r.zelchan@yandex.ru



**Медведева  
Анна Александровна**

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, научный сотрудник НИЦ «Онкотераностика» ТПУ.

тел.: (3822) 418079, medvedeva@tnimc.ru

**Скуридин Виктор Сергеевич**

доктор технических наук, профессор-консультант, лаборатория № 31 ядерного реактора.

тел.: (3822) 70–17–77, sv51946@rambler.ru

**Нестеров Евгений Александрович**

кандидат технических наук, начальник производственного отдела радиофармпрепаратов, исполняющий обязанности руководителя научной лаборатории изотопного анализа и технологий, заведующий лабораторией № 31 ядерного реактора.

тел.: (3822) 70–17–77, nea@tpu.ru

**Стасюк Елена Сергеевна**

кандидат технических наук, инженер-химик отдела контроля качества радиофармпрепаратов, старший научный сотрудник лаборатории № 31 ядерного реактора

тел.: (3822) 70–17–77, stasyuk@tpu.ru



**Чернов  
Владимир Иванович**

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, заместитель директора по научной и инновационной работе Томского НИМЦ, ведущий научный сотрудник НИЦ «Онкотераностика» ТПУ

тел.: +7-903-952-04-51,  
chernov@tnimc.ru

Первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) по данным Министерства здравоохранения РФ составляют 2% в структуре онкологической заболеваемости, ежегодно в России регистрируется около 32100 новых случаев заболевания опухолями ЦНС.

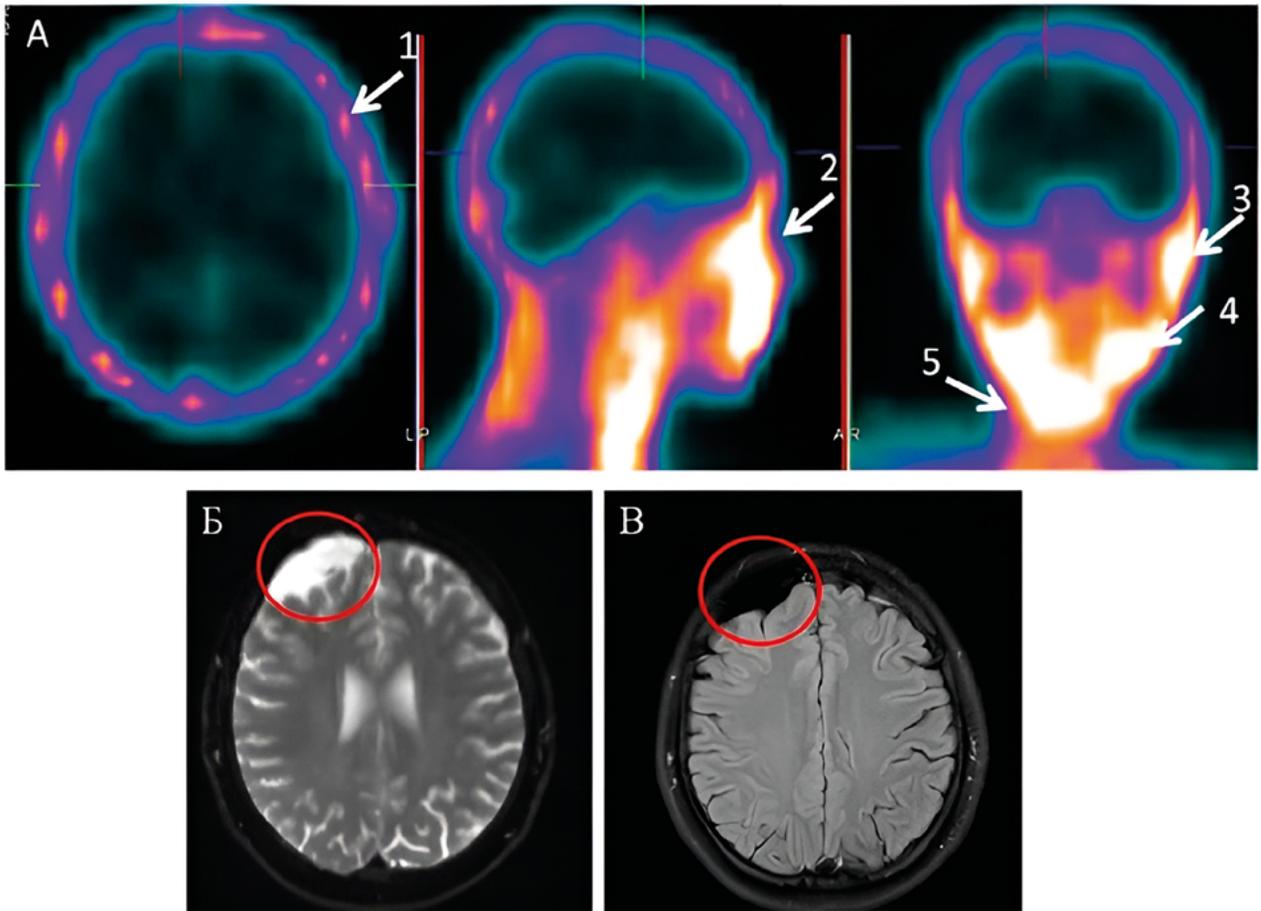
При этом пятилетняя выживаемость пациентов с опухолями головного мозга в развитых странах не превышает 35,8%, а самые низкие показатели выживаемости наблюдаются в возрастной группе  $\geq 40$  лет, всего 21,3%, а это самый активный в социальном отношении возраст. Основными методами лучевой диагностики опухолей головного мозга являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и спиральная компьютерная томография (СКТ), которые в первую очередь являются методами точной анатомо-топографической визуализации опухолевого поражения той или иной локализации.

Гораздо больший интерес с позиции изучения метаболических процессов в опухоли и окружающих тканях в настоящее время представляют методы ядерной медицины. Одним из наиболее распространенных радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП) для диагностики злокачественных новообразований является фтордезоксиглюкоза, меченная позитронизлучающим изотопом  $^{18}\text{F}$  ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), который используется для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Механизм накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухоли связан с «эффектом Варбурга». В основу указанной теории легли обнаруженные Отто Варбургом еще в 1920-х годах особенности метаболизма злокачественных клеток, которые даже в присутствии достаточного количества для производства АТФ кислорода предпочитают использовать бескислородный гликолиз. Такой путь получения АТФ в 18 раз более энергетически затратный по сравнению с митохондриальным окислительным

фосфорилированием и требует существенного увеличения энергетического метаболизма. Частично это достигается за счет активации белков-переносчиков глюкозы (GLUT), которые доставляют глюкозу в клетку.

Следует отметить, что такой метод ядерной медицины, как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), сегодня значительно доступнее для населения, чем ПЭТ, как в мире, так и в нашей стране. Успешное клиническое применение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ подтолкнуло исследователей к разработке других РФЛП на основе глюкозы для ОФЭКТ. На сегодняшний день синтезированы и исследованы в качестве потенциальных туморотропных индикаторов меченные  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  производные глюкозы: этилендицистеин дезоксиглюкоза, 5-Тио-бета-D-глюкоза, диэтилентриаминпентаацетат-дезоксиглюкозный комплекс, комплексы дитиокарбамата глюкозы и прочие ее дериваты. Однако самым перспективным комплексом для метаболической визуализации злокачественной опухоли является 1-Тио-D-глюкоза.

В НИИ онкологии Томского НИМЦ совместно с учеными Томского политехнического университета в рамках ФЦП «Фарма-2020» был разработан принципиально новый радиофармацевтический лекарственный препарат на основе меченого технецием-99m производного глюкозы —  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза. Результаты исследований показали эффективность ОФЭКТ с данным РФЛП в визуализации опухолей головного мозга Grade II-IV. Важной его особенностью является отсутствие физиологического накопления  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза в ткани интактного мозга, что выгодно отличает данный РФЛП от его ближайшего аналога —  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Прежде всего это связано с тем, что  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза, в отличие от  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, представляет собой тетрасахарид, размеры молекулы которого не позволяют проникать через ненарушенный гематоэнцефалический барьер. Как известно, в процессе онкогенеза злокачественных опухолей головного мозга происходит нарушение целостности гематоэнцефалического барьера или повышение его проницаемости, что, в свою очередь, обеспечивает поступление  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозы при наличии опухолевого поражения головного мозга. При этом в экспериментальных исследованиях в культуре злокачественных тканей был продемонстрирован специфический метаболический характер накопления  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозы в опухолевой клетке посредством работы специфического переносчика глюкозы GLUT1.

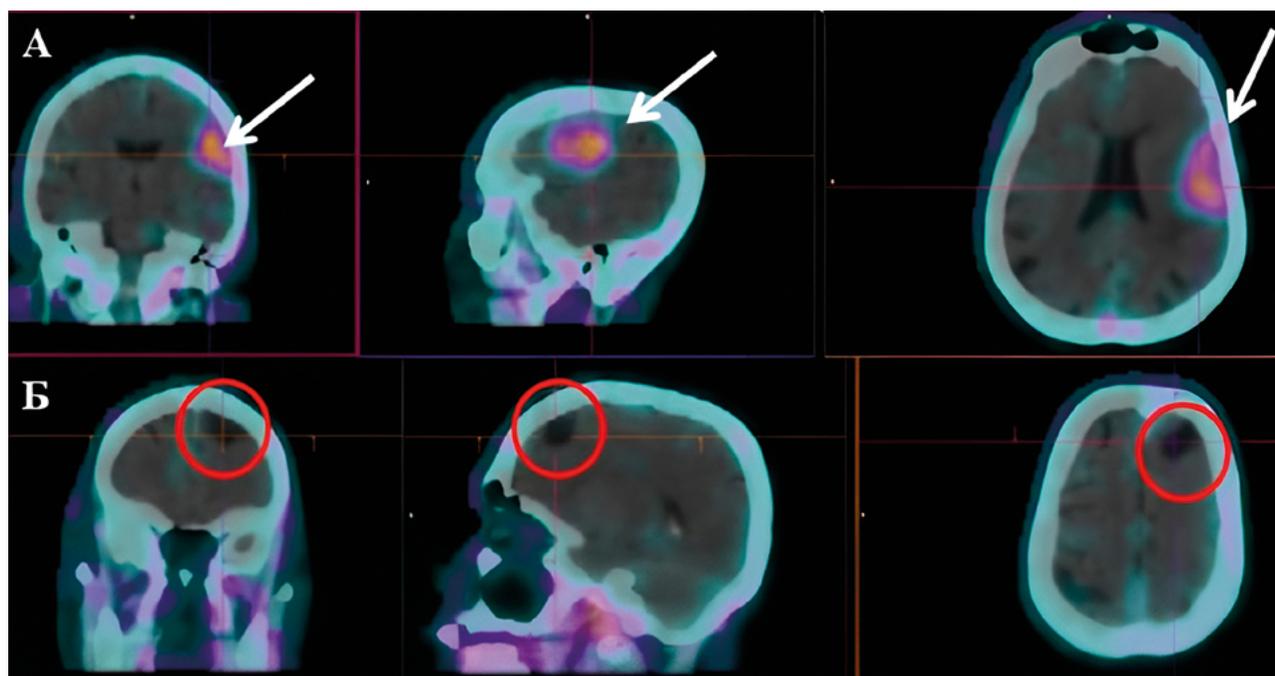


**Рис. 1.** ОФЭКТ исследование с  $^{99m}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозой пациента с кистой лобной области головного мозга справа через 40 минут после внутривенного введения препарата (А). Визуализируется накопление РФЛП в проекции мягких тканей апоневротического шлема (1), слизистых оболочек носовой и ротовой полости (2), околоушных (3) и поднижнечелюстных (4) слюнных желез, крупных сосудов боковой поверхности шеи (5). В проекции головного мозга накопление РФЛП отсутствует. При МРТ головного мозга на T2 — взвешенных изображениях (Б) и T2 — взвешенных изображениях с подавлением сигнала от ликвора (В) визуализируется киста лобной области справа (отмечена кругом)

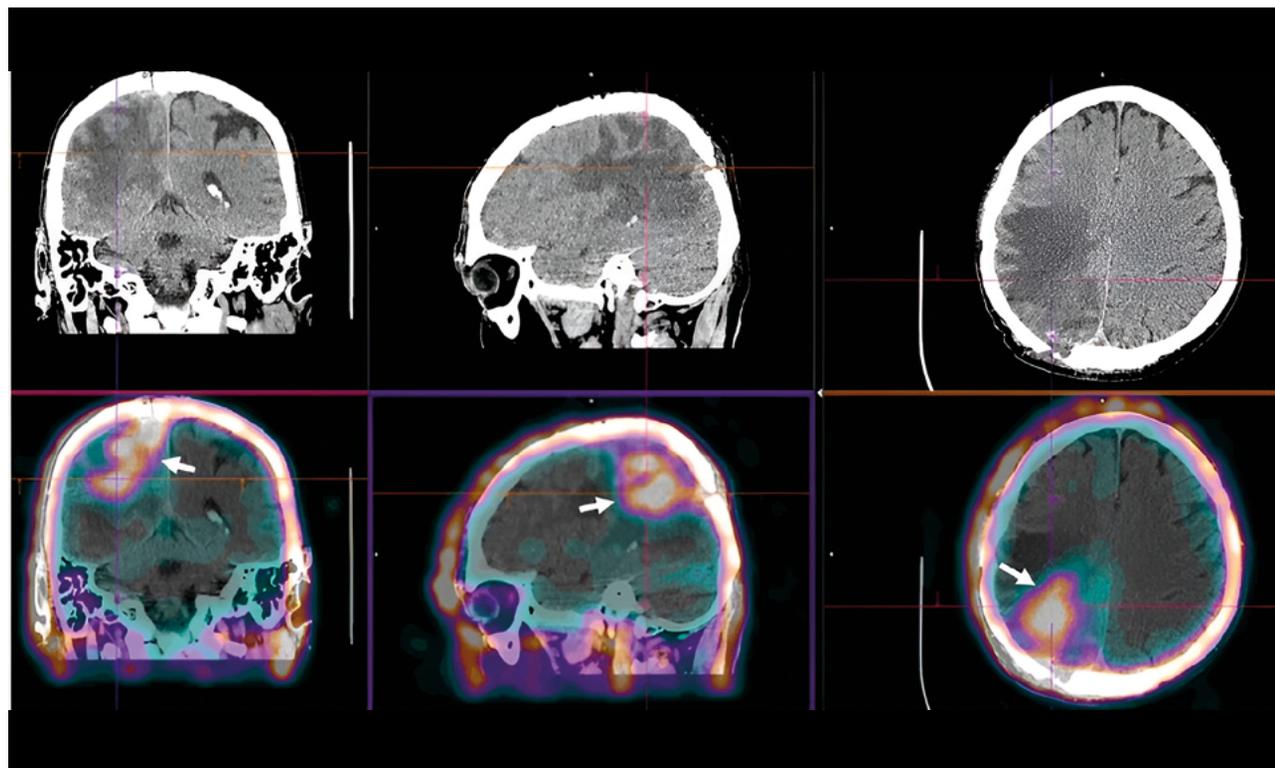
Очень важным с точки зрения визуализации первичных злокачественных опухолей головного мозга и особенно остаточной и рецидивной опухолевой ткани на фоне проводимого лечения является тот факт, что  $^{99m}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза не накапливается в интракраниальных образованиях доброкачественной природы: специфичность ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозой в визуализации злокачественных опухолей головного мозга по данным проведенных исследований варьирует от 65 до 100% (ДИ 95%), точность диагностики составляет 95–100% (ДИ 95%).

В настоящий момент радиофармацевтический препарат  $^{99m}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза выпускается на

исследовательском ядерном реакторе Томского политехнического университета и доступен для широкого медицинского применения. Сегодня однофотонная эмиссионная компьютерная томография стала рассматриваться как достаточно перспективный метод ядерной медицины, поскольку возможности современных ОФЭКТ-сканеров позволяют детально визуализировать минимальные патологические изменения в органах тканей. Кроме того, синтез и разработка инновационных радиофармацевтических препаратов для ОФЭКТ повышает конкурентоспособность данного метода и значительно расширяет его возможности в диагностике злокачественных опухолей различной локализации, особенно учи-



**Рис. 2.** Совмещенное ОФЭКТ/КТ-изображение с  $^{99m}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозой — отмечается накопление РФЛП в атипичной менингиоме (А, стрелки) и отсутствие накопления РФЛП в доброкачественной менингиоме (Б, зона интереса выделена кругом) того же пациента



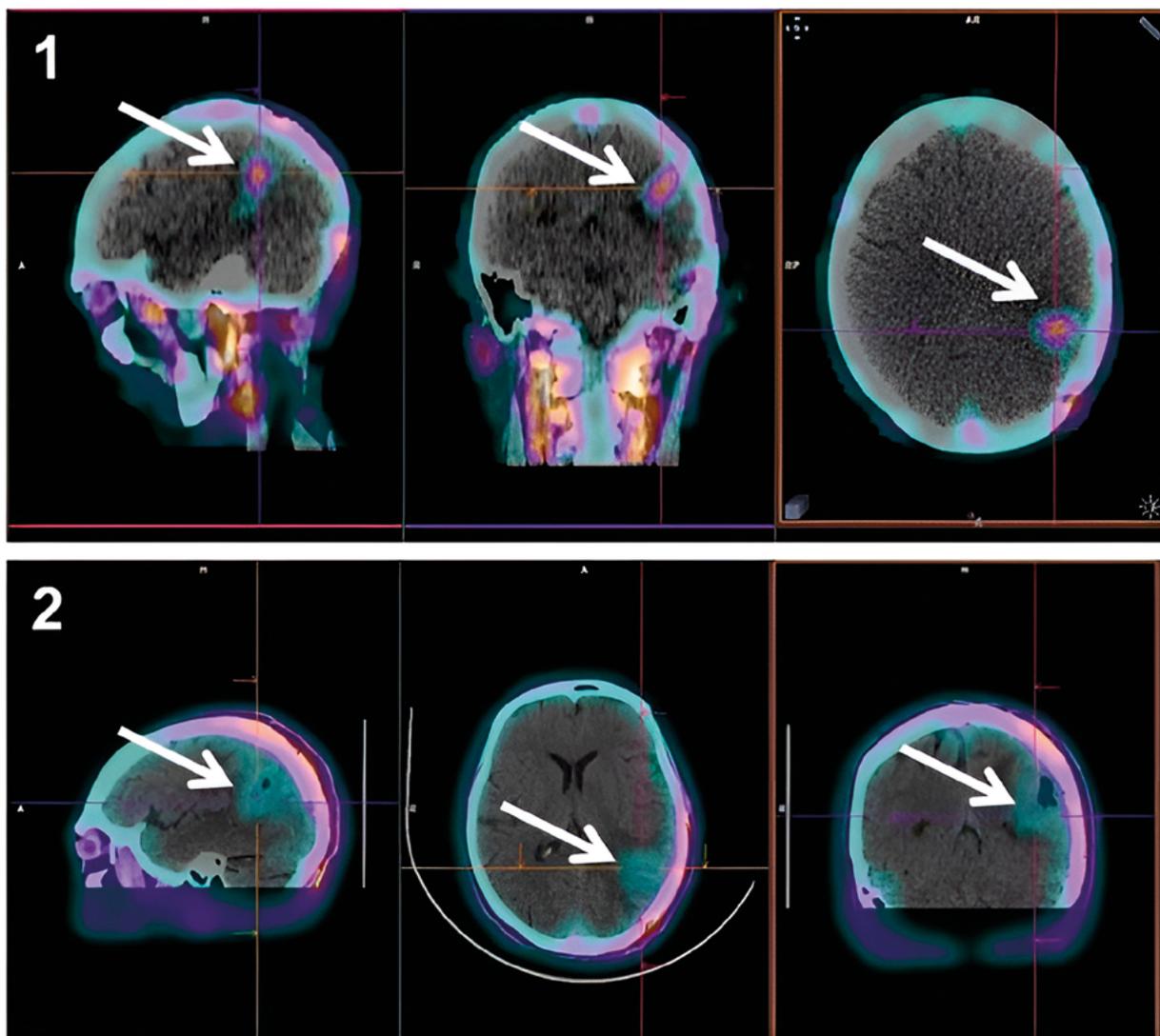
**Рис. 3.** Совмещенное ОФЭКТ/КТ-изображение с  $^{99m}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозой пациента с рецидивом глиобластомы. Стрелками обозначено накопление РФЛП в опухоли

тывая более высокую доступность гамма-камер для населения нашей страны, чем ПЭТ-центров, что также положительно скажется на клиническом внедрении ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозой.

Полученные результаты позволяют рекомендовать клиническое применение ОФЭКТ с радиофармацевтическим препаратом  $^{99m}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза в качестве дополнительного метода метаболической визуализации опухолевой ткани у пациентов со злокачественными образованиями головного мозга.

Область применения разработки: радионуклидная диагностика злокачественных новообразований головного мозга; оценка эффективности лечения опухолей головного мозга; диагностика рецидивов опухоли после проведенного лечения; динамический контроль пациентов с доброкачественными образованиями головного мозга.

Разработка представляет интерес для медицинских учреждений онкологического профиля и подразделений радионуклидной диагностики.



**Рис. 4.** Совмещенное ОФЭКТ/КТ-изображение с  $^{99m}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозой пациента с диагнозом: Глиобlastома теменной области слева, Grade IV. Представлено исследование до лечения (1) и через 3 месяца после окончания химиолучевой терапии (2). Визуально отмечается практически полное отсутствие накопления РФЛП в области ранее определявшегося очага. Количественные показатели продемонстрировали снижение после проведенного лечения, опухоль/фон — с 8,5 до 3,5.

# ПОЛУЧЕНИЕ НОВОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА

## НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ ЦИС-ДИХЛОРОДИАММИНПЛАТИНЫ(II) С АРАБИНОГАЛАКТАНОМ



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория цифровых управляемых лекарств и тераностики

660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Институт химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук (ИХХТ СО РАН) — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН

660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50/24



**Кичкайло Анна Сергеевна**

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией цифровых управляемых лекарств и тераностики

тел.: +7-903-923-84-02, annazamay@yandex.ru



**Старков Александр Константинович**

кандидат химических наук, старший научный сотрудник

моб. тел.: +7-908-017-35-55, раб. тел.: (319) 205-19-54, kaz@icct.ru

**Суть разработки — в возможности получить менее токсичный, но не менее эффективный, чем существующие, препарат для лечения онкологических заболеваний, вызванных карциномой Эрлиха, с умеренными затратами на его производство.**

В настоящее время в онкологии широко используется препарат на основе цис-дихлородиамминплатины(II) (цисплатин, Cis) для лечения различных видов рака. Он повреждает структуру ДНК и вызывает серьезные побочные эффекты: нарушение функции почек, анафилактические реакции, анемию, нефропатию и невропатию. Не избирательное поглощение цисплатина вызывает побочные реакции нормальных и раковых клеток. Его вредное действие проявляется, главным образом, в его антипролиферативном действии на все быстро делящиеся клетки. Та-

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У МЫШЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦИСПЛАТИНОМ,  
ПРЕПАРАТОМ И ПРОДУКТОМ

Контрольная группа мышей	Аланин-аминотранс-ферраза, IU L <sup>-1</sup>	Щелочная фосфатаза, IU L <sup>-1</sup>	Общий билирубин, mmole L <sup>-1</sup>	Глюкоза, mmole L <sup>-1</sup>	Мочевина, mmole L <sup>-1</sup>	Холестерин, mmole L <sup>-1</sup>
Контроль	41.8±10.1	149.2±28.3	1.7±0.3	5.4±0.6	11.2±1.4	2.1±0.2
Cis	60.0±15.2	400.0±51.1	4.0±0.4	12.4±1.1	12.0±1.5	2.8±0.4
Cis-AG	42.0±8.0	155.5±20.3	1.1±0.2	6.1±1.2	10.2±1.2	2.5±0.5
Cis-AG-AS42	40.1±9.0	138.3±18.9	1.3±0.3	6.3±0.8	10.2±1.1	2.2±0.3

ким образом, цисплатин инактивируется до того, как он достигает раковых клеток. Согласно литературным данным 90% цисплатина связывается с белками плазмы крови, 8% распределяется между органами и вызывает токсический эффект на уровне всего организма. Только около 2% этого препарата проникает в опухолевую ткань, разрушая непосредственно раковые клетки. Для более безопасного и целенаправленного действия необходима адресная доставка цисплатина к опухолевым клеткам, которая позволит снизить его терапевтическую дозу и токсичность.

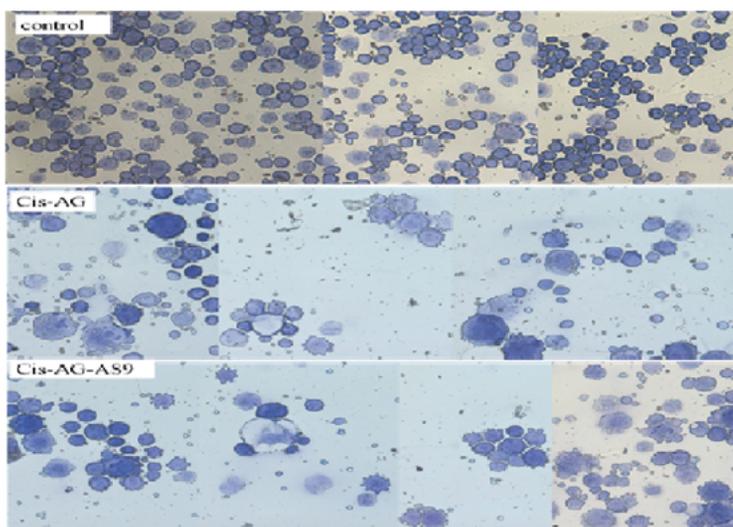
Ученые института химии и химической технологии СО РАН совместно с Красноярским научным центром СО РАН, Красноярским государственным медицинским университетом и Институтом Оттавы (Канада) синтезировали новый препарат с пониженным содержанием комплекса платины, а также разработали способ его целенаправленной доставки к опухолевым клеткам для успешного и менее токсичного лечения онкологического заболевания.

Новый препарат (Cis-AG) представляет собой гибридную молекулу, состоящую из цисплатина, покрытого биоразлагаемым полисахаридом из лиственницы сибирской — арабиногалактаном (AG). Содержание в нём комплекса платины не превышает 2,6%, что существенно снижает токсическую нагрузку на организм. Арабиногалактан, сам по себе являющийся иммуномодулятором и обладающий гепатопротекторными свойствами, предохраняет клетки организма от токсического действия платинового комплекса. Исследования методами рентгенофазового анализа, инфракрасной спектроскопии, термогравиметрии и элементного анализа показали, что

препарат является индивидуальным веществом, а не механической смесью цисплатина с арабиногалактаном. Связывание арабиногалактана с молекулами цисплатина осуществляется за счет наличия в арабиногалактане примесей таннина — продукта природного происхождения с биологически активными свойствами. Адресную доставку лекарства к опухолевым образованиям осуществляли с помощью аптамеров (AS9 и AS42) коротких молекул ДНК, высокоспецифичных к клеткам асцитной карциномы Эрлиха, взятым в качестве агрессивной модели опухоли. Полученный препарат был протестирован на мышах с асцитной солидной метастатической формой карциномы Эрлиха.

Лечение немодифицированным цисплатином (Cis) асцитной карциномы Эрлиха в течение двух недель привело к гибели 60% мышей. При обработке препаратом (Cis-AG) и продуктом его взаимодействия с аптамером (Cis-AG-AS42) все мыши были живы. У контрольной группы мышей, не получивших лечения, объём опухоли составлял  $1,4 \cdot 10^9$  клеток. У мышей, принимавших препарат и продукт взаимодействия с аптамером, было обнаружено 100 и 83 клетки соответственно. Токсичности препарата и продукта выявлено не было согласно данным биохимического анализа крови, приведенным в таблице.

Морфологическое различие асцитных клеток различных экспериментальных групп после двух недель терапии представлено на рисунке. Асцитные клетки из брюшной полости мышей контрольной группы без лечения одинакового размера и имеют округлую форму. В асцитической жидкости мышей, пролеченных препаратом и продуктом его взаимодей-



**Рис. 1.** Мазки интактной асцитической жидкости, выделенной из брюшной полости мышей различных экспериментальных групп: не получивших препарат; получивших препарат Cis-AG, получивших продукт Cis-AG-AS9.

ствия с аптамером, большинство клеток находятся в состоянии апоптоза и некроза, кроме того, на мазках наблюдается большое количество апоптотических телец и эритроцитов. Таким образом препарат в процессе адресной доставки с аптамером вызывает апоптоз опухолевых клеток, который практически не зависит от типа аптамера.

Было изучено влияние цисплатина, препарата и продукта его доставки с аптамером на уровень метастазирования. Результаты исследования показали, что в целом препарат и продукт его доставки с аптамером, несмотря на низкую долю в них цисплатина, обладают сопоставимой с цисплатином способностью подавлять рост метастазов. Причем концентрация платины в препарате в 25 раз ниже, чем концентрация платины в цисплатине, что существенно снижает его токсичность.

Работы по синтезу и очистке цисплатина ведутся в ИХХТ СО РАН с 1980 года. За это время были достигнуты следующие результаты: получен особо чистый цисплатин, разработаны препараты с гомеопатически малыми дозами цисплатина. С 2010 года были начаты исследования по взаимодействию цисплатина с арабиногалактаном. Все эти работы были защищены авторскими свидетельствами и патентами РФ. С 2015 года совместно с Красноярским государственным медицинским университетом на-

чаты исследования противоопухолевых свойств препарата.

Преимущество и уникальность полученного нового препарата, проявляющего противоопухолевую активность в отношении карциномы Эрлиха, заключается в существенном уменьшении концентрации платины в препарате, что позволяет снизить его токсичность при химиотерапии.

Аналоги противораковых препаратов с меньшим содержанием платины и эффективностью, сравнимой с цисплатином, на российском рынке в настоящее время отсутствуют. Все существующие на сегодняшний день в РФ препараты на основе цисплатина (Цисплатин-Тева, Цисплатин-Ронц, Цисплатин-лэнс и др.) содержат комплекс платины в высоких концентрациях и более токсичны, чем разработанный нами препарат.

Потенциальный интерес препарат представляет для медицинских учреждений онкологического профиля. Внедрение технологии производства модифицированного арабиногалактаном препарата и его продукта с аптамером может быть осуществлено на предприятиях, производящих соединения платины, например, на Красноярском заводе цветных металлов, а доклинические испытания препарата возможны на базе Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.



Рис. 2. Установка для синтеза нового препарата.



Научный коллектив лаборатории: Старков Александр Константинович, кандидат химических наук; Чудин Олег Сергеевич, кандидат химических наук; Волкова Дарья Сергеевна, аспирантка.

Образцы нового препарата были получены в Институте химии и химической технологии СО РАН. Результаты испытаний препарата на противоопухолевую активность были выполнены на базе Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого и приведены в тексте.

Оценка уровня готовности технологии будет возможна после создания технической докумен-

тации по запросу заказчика. Инвестору можно предложить несложную технологию производства препарата с высокой эффективностью.

Разработка нового препарата расширит круг лекарственных средств для лечения злокачественных заболеваний и приведёт к импортозамещению в нашей стране.

### Список литературы

1. Авторское свидетельство СССР 1445144 А1 (51)4 С 07 F 15/00 Бис-( $\mu$ -оксалато)тетраамминплатина(II) как промежуточный продукт в синтезе цис-платина и способ её получения. Старков А. К., Кирик С. Д., Казбанов В. И.; № 991705 кл. С1 G55/00 заявл.08.04.86. опубл.15.08.1988. Бюл.ДСП.
2. Авторское свидетельство СССР 160920 А1 (51)5 С 01 G 15/00. Способ очистки цис-диамминдихлороплатины(II). Старков А. К., Казбанов В. И., Карпова Н. В. и др. № 1640920. Заявл.20.02.89.; опубл.08.12.90, Бюл.ДСП
3. Патент РФ № 2292210 МПК А61К 33/24 Способ получения стерилизованной монокристаллической цис-диамминдихлороплатины(II). Заявл.03.05.05.; опубл.27.01.2007. Бюл.№ 3
4. Патент РФ № 2406508 С1 МПК А61 К31/715. Старков А. К., Когай Б. Е. Способ получения Pt-производного арабиногалактана. Заявл.09.11.09.; опубл.20.12.10. Бюл. № 35
5. Патент РФ № 2566290. С1 МПК А61 К31/715. Старков А. К., Павленко Н. И., Кожуховская Г. А., Способ получения препарата на основе взаимодействия цис-дихлородиамминплатины(II) с арабиногалактаном. Опубл.20.10.2015. Бюл.№ 29
6. Старков А.К., Кирик С. Д., Замай Т. Н., Кожуховская Г. А., Рубайло А. И. «Получение нового препарата на основе цис-дихлородиамминплатины(II), арабиногалактана и аптамера AS-42 и изучение его биологической активности.» Журнал Сибирского Федерального университета 2022 15(1) Стр 81–89. DOI:10.17516/1998–2836–0273
7. Zamay T N, Starkov A.K, Kolovskaya O. S., Zamay G. S., Vepintsev D. V., Luzan N., Nikolaeva E. D., Lukyanenko K. A., Artyushenko P. V., Shchugoreva I. A., Krat A.v., Tereshina D. S., Zamay S. S., Pats Y. S., Zukov R. A., Tomilin F. N., Berezovski M. V., and Kichkailo A. S. Nucleic Acid Aptamers Increase the Anticancer Efficiency and Reduce the Toxicity of Cisplatin-Arabinogalactan Conjugates in Vivo./Nucleic Acid Therapeutics 2022; Published Online: 3 Aug 2022 DOI. org:10.1089/nat2022.0024
8. Starkov A.K., Titova N. M.. Targeted delivery of cisplatin conjugates with arabinogalactan to tumor using aptamers. Siberian Medical Review № 5 (137), 2022 p.107. DOI:10.20333/25000136–2022–5–107

# ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ТОМСКИЙ НИМЦ)

**Томский НИМЦ сегодня — крупнейший в России медицинский академический научный центр, объединяющий междисциплинарные компетенции и инфраструктуру академических институтов, занимающихся проблемами основных социально значимых заболеваний.**

В состав центра входят шесть академических институтов медицинского профиля: НИИ онкологии, НИИ кардиологии, НИИ психического здоровья, НИИ медицинской генетики, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, Тюменский кардиологический научный центр (филиал) и шесть высокотехнологичных клиник, пациентами которых ежегодно становятся более 120 тыс. человек. Консолидация накопленного потенциала позволяет центру претендовать на лидерство в области генерации знаний, развития технологий не только в масштабах страны, но и на мировом рынке.

Новые знания, полученные в научных лабораториях центра, трансформируются в практические прикладные разработки: лекарственные препараты, медицинские изделия, приборы медицинского назначения, которые внедряются на базе клиник Томского НИМЦ и могут быть тиражированы с помощью технологических и промышленных партнеров.

Приоритетными направлениями деятельности Томского НИМЦ являются:

Реализация масштабных научных и научно-технологических проектов мирового уровня для целостного междисциплинарного изучения человека и его здоровья.

Разработка современных систем диагностики и лечения, аппаратно-программных комплексов, радиофармпрепаратов, лекарственных средств и медицинских изделий для обеспечения технологического суверенитета РФ.

Развитие высокотехнологичных клиник мирового уровня в социально-значимых областях здравоохранения; технологическая модернизация научной, клинической и инновационной деятельности; подготовка исследовательских и медицинских кадров с уникальными компетенциями для биомедицины.

Среди разработок:

## **Электроды «КАРДИОПЭЙС» и «ЭВЕРЕСТ»**

Для временной электрокардиостимуляции и регистрации сердечных потенциалов в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде у пациентов, подвергающихся вмешательству на открытом сердце.

## **Преимущества**

Снижение числа осложнений, связанных с травматизацией и инфицированием тканей сердца при установке электрода в миокард;

возможность поддержания относительно постоянного переходного сопротивления и порога стимуляции, а также обеспечение лучшей гибкости при сохранении достаточно высокой прочности электрода; продукт отечественного производства; оригинальное устройство обжима электродов.

### Потребители

Лечебные учреждения, медицинские центры, выполняющие операции на открытом сердце.

### Контакты

Евтушенко Владимир Валериевич, доктор медицинских наук, врач-сердечно-сосудистый хирург (Отделение кардиохирургическое № 1 НИИ кардиологии Томского НИМЦ)

тел.: (3822) 55-54-20, vv\_e@cardio-tomsk.ru

### Участники проекта

Томский НИМЦ, АО «НИИПП»

### Интеллектуальная собственность

Электрод биполярный интраоперационный эпикардиальный Зятков Д. О., Евтушенко В. В., Глушков Г. С., Евтушенко А. В., Шипулин В. М., Бощенко А. А. Патент на полезную модель RU 215108 U1, 29.11.2022. Заявка № 2022110714 от 19.04.2022.

Способ фиксации временного эпикардиального электрода и устройство для его осуществления Зятков Д. О., Евтушенко В. В., Глушков Г. С., Евтушенко А. В., Шипулин В. М., Бощенко А. А. Патент на изобретение RU 2797187 C1, 31.05.2023. Заявка № 2022117389 от 27.06.2022

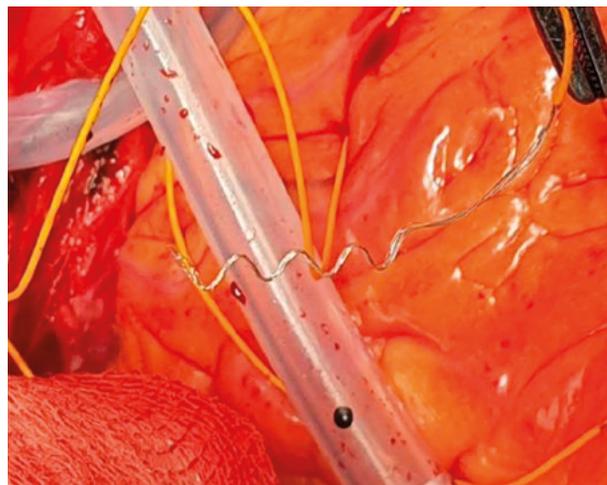


Рис. 1. Установка электрода.



Рис. 2. Электрод для электрокардиостимуляции.

## Для справки

НИИ кардиологии Томского НИМЦ — один из ведущих кардиологических центров РФ, научный, клинический и образовательный комплекс на востоке страны, где на протяжении десятилетий поддерживается высокий уровень международных стандартов в изучении, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

## **Интегрированная система инвазивного электрофизиологического картирования с неинвазивным трехмерным электроанатомическим картированием, работающая в условиях операционной в режиме реального времени**

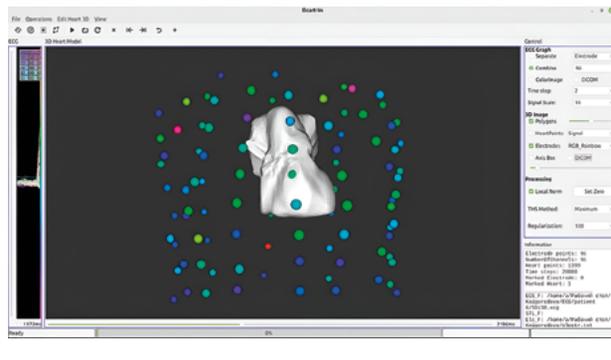
Решается задача точной топической локализации различных нарушений ритма сердца (предсердных, желудочковых), включая фибрилляцию предсердий, а также гемодинамически нестабильных желудочковых тахикардий, что необходимо для эффективного катетерного лечения, достижения долгосрочного эффекта радиочастотной абляции при сокращении времени операции и минимальном риске осложнений.

### **Преимущества**

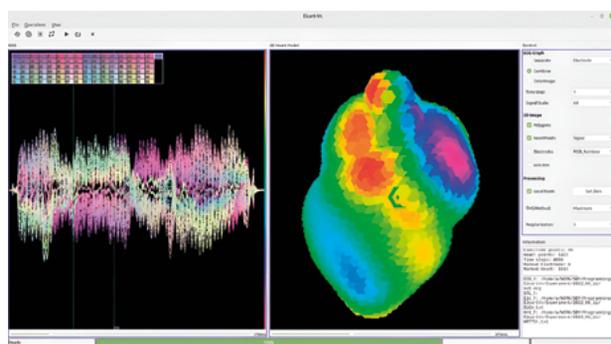
Ключевое преимущество разрабатываемого комплекса – интегрировать в одной системе и неинвазивное картирование, и инвазивное, что позволит использовать комплекс, как на дооперационном этапе, как диагностическую модальность, так и непосредственно при проведении катетерного лечения. Разрабатываемая гибридная система позволит с очень высокой точностью визуализировать электрофизиологические процессы на эпи- и эндокардиальной поверхности в режиме реального времени непосредственно в операционной, позволит спланировать и смоделировать (при необходимости) вмешательство и проводить по полученным результатам радиочастотную катетерную абляцию аритмий. Учитывая возможность систем неинвазивного картирования проводить топическую диагностику по одному патологическому комплексу, создаваемая гибридная система позволит проводить интервенционное катетерное лечение пациентам с редкой или политопной патологической предсердной/желудочковой активностью, с нестабильным циклом тахикардии, с нестабильной гемодинамикой при желудочковых тахикардиях. Аналогов ни в России, ни за рубежом разрабатываемой системы нет.

### **Потребители**

Лечебные учреждения, медицинские центры, выполняющие катетерное лечение различных нарушений ритма сердца.



**Рис. 3.** Пример реконструированной поверхности сердца и восстановленных электродов.



**Рис. 4.** Математическое моделирование распределения источников на поверхности тестового объекта.

### **Контакты**

Баталов Роман Ефимович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ

тел.: (3822) 55-84-01, romancer@cardio-tomsk.ru

### **Участники проекта**

Томский НИМЦ, ООО «ЛоргеМедикал»

### **Интеллектуальная собственность**

Способ и устройство для хирургического лечения больных со сложными нарушениями ритма сердца Баталов Р. Е., Киселев Н. В., Нам И. Ф., Попов С. В., Силиванов В. В., Списивцев С. А., Хлынин М. С. Патент на изобретение RU 2723225 С1, 2020.06.09. Заявка № 2019115103 от 17.05.2019

## **Аппаратно-технический комплекс (АТК) для обеспечения технологии высокодозной терапии оксидом азота при респираторных инфекциях**

Разработка дыхательного контура и интерфейса «аппарат-пациент» для обеспечения технологии высокодозной терапии оксидом азота, который является посредником между аппаратом синтеза газовой смеси с оксидом азота и пациентом. Запатентованная технология и интерфейс/дыхательный контур позволяет проводить высокодозную терапию оксидом азота, расширить характеристики и возможные области применения, персонифицировать режим проводимой терапии для каждого отдельного пациента и предложить модульное исполнение для нужд конкретной клиники.

### **Преимущества**

Возможность проведения высокодозной терапии оксидом азота и использования со всеми устройствами доставки/синтеза оксида азота; возможность персонифицированного режима проведения терапии, разные режимы терапии, широкий диапазон доз терапии; модульность конструкции, ориентированная на потребности конечного потребителя; высокий уровень локализации производства; возможность использования в очаге поражения средним и младшим медицинским персоналом.

### **Потребители**

Лечебные учреждения, медицинские центры, Минобороны, МЧС РФ, научные институты, академические центры, университеты, исследовательские консорциумы, ветеринарные учреждения и организации.

### **Контакты**

Каменщиков Николай Олегович, кандидат медицинских наук, Заведующий лабораторией медицины критических состояний НИИ кардиологии Томского НИМЦ

nikolajkamenof@mail.ru

### **Участники проекта**

Томский НИМЦ, Госкорпорация РОСАТОМ

## **Интеллектуальная собственность**

RU 220 899 U1, RU 220 900 U1, RU 211 905 U1, RU 205 725 U1, RU 163 089 U1, RU 206 980 U1, RU 201 845 U1, RU 2 681 124 C1, RU 2 681 123 C1, RU 2 687 010 C1, RU 2 628 643 C1, RU 2 728 096 C1, RU 2 611 938 C1, RU 2 769 489 C1, RU 2 611 956 C1, RU 2 744 550 C1



**Рис. 5.** Прототип прибора.



**Рис. 6.** Лаборатория высоких технологий диагностики и лечения сложных нарушений ритма сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ.



**Рис. 7.** Лаборатория медицины критических состояний НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

