



И.А. Балдуева, А.М. Беляев

Вехи развития онкоиммунологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Исторический очерк к 110-летию со дня рождения профессора Тамары Александровны Коростелёвой (1913–1991)

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

I.A. Baldueva, A.M. Beliaev

Milestones in the Development of Oncoimmunology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology Historical Essay on the 110th Anniversary of Professor Tamara Aleksandrovna Korosteleva (1913–1991)

N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Обзор посвящен развитию онкоиммунологии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, которая была заложена Тамарой Александровной Коростелёвой, организовавшей лабораторию иммунологии опухолей и экспериментальной онкоиммунологии в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. В эти годы интенсивно изучался химический канцерогенез, так как было высказано предположение, что химические канцерогены ответственны за возникновение до 70–90 % злокачественных новообразований человека. Свою профессиональную деятельность Тамара Александровна посвятила изучению функциональной активности иммунной системы в процессе химического канцерогенеза, разработке иммунологических методов диагностики и мониторинга изменений в тканях-мишенях организма экспериментальных животных. Были получены результаты серии экспериментов на разных моделях, обобщены итоги и установлено, что иммунологические методы могут позволить раскрыть особенности опухолевой трансформации и, возможно, ключевым событием является взаимодействие изучаемых канцерогенов с белками и нуклеиновыми кислотами клеток организма человека.

Многолетнее систематическое изучение развития опухолей под воздействием химических канцерогенов способствовало развитию нового направления в иммунологии — иммунопрофилактика профессионального онкологического риска у рабочих резиновой и текстильной промышленности с помощью эфирных масел. Было показано, что эфирные масла могут быть блокаторами ДНК-аддуктов и иммуномодуляторами в состоянии повышенной нагрузки химическими канцерогенами.

Вместе с тем к началу 80-х гг. прошлого века новые молекулярно-генетические открытия в биологии осветили необходимость углубленного изучения иммунной системы в патогенезе опухолевого роста. Для этого в 1985 г. Лаборатория иммунологии канцерогенеза была расширена и переименована в Лабораторию экспериментальной и клинической онкоиммунологии. Возглавил лабораторию доктор медицинских наук Окулов Валерий Борисович. Коллектив Т.А. Коростелёвой и группа клинических иммунологов, ранее организованная в клиничко-диагностической лаборатории (руководитель доктор медицинских наук В.Б. Лецкий), вошли в её состав.

The review is dedicated to the development of oncoimmunology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology, which was initiated by Tamara Aleksandrovna Korosteleva, who established the Laboratory of Tumor Immunology and Experimental Oncoimmunology at the N.N. Petrov Research Institute of Oncology. During this period, chemical carcinogenesis was intensively studied, as there was a hypothesis that chemical carcinogens were responsible for the development of up to 70–90 % of human malignant neoplasms.

Tamara Korosteleva devoted her professional career to studying the functional activity of the immune system in the process of chemical carcinogenesis, developing immunological methods for diagnosis, and monitoring changes in target tissues of experimental animals. Results from a series of experiments on different models were obtained, and the findings were summarized. It was established that immunological methods could potentially reveal the peculiarities of tumor transformation. Additionally, it was suggested that the interaction between the studied carcinogens and the proteins and nucleic acids of human body cells might be a key event.

Years of systematic study on tumor development influenced by chemical carcinogens have led to the emergence of a novel field in immunology — immunoprophylaxis targeting the occupational oncological risk faced by workers in the rubber and textile industries through the application of essential oils. This research has provided evidence that essential oils can function as inhibitors of DNA adduct formation and as immunomodulators when exposed to heightened levels of chemical carcinogens.

At the same time, by the early 1980s, new molecular-genetic discoveries in biology shed light on the imperative need for a deeper exploration of the immune system's role in the pathogenesis of tumor growth. Consequently, in 1985, the Laboratory of Immunology of Carcinogenesis was expanded and renamed as the Laboratory of Experimental and Clinical Oncoimmunology. DMSc Valery Borisovich Okulov assumed leadership of the laboratory. The team led by T.A. Korosteleva and a group of clinical immunologists, previously organized within the Clinical Diagnostic Laboratory headed by DMSc V.B. Letsky, became part of it.

Many years have been dedicated to studying the role of macrophages in oncological processes in laboratory animals,

Многие годы были посвящены изучению роли макрофагов в онкологических процессах у лабораторных животных, так как стало известно, что макрофаги могут не только разрушать опухолевые клетки, но и поддерживать их рост. Была установлена роль различных модификаторов биологического ответа, химиопрепаратов, ионизирующей радиации на ранние и поздние по времени реакции макрофагов. Показано, что цитотоксические реакции макрофагов сопровождаются нежелательным повышением экспрессии трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), что следует учитывать при разработке новых методов иммунотерапии, направленной на активацию макрофагов.

В октябре 1996 г. по инициативе директора Института, академика РАН, профессора Кайдо Пауловича Хансона было организовано Отделение биотерапии и трансплантации костного мозга, которое возглавил доктор медицинских наук Владимир Михайлович Моисеенко. Создание принципиально нового научно-клинического подразделения Института привлекло внимание профессора В.Б. Окулова, и накопленный им научный и клинический опыт позволил внести идею разработки противоопухолевых вакцин. Концепция научно-практической идеи В.Б. Окулова разработки противоопухолевых вакцин и её реализация была осуществлена в Отделении биотерапии и трансплантации костного мозга. В 1998 г. в составе отделения была организована уникальная для Российской Федерации лаборатория клеточных технологий, которую под руководством В.М. Моисеенко возглавила И.А. Балдуева. Позже сотрудники лаборатории В.Б. Окулова вошли в состав отделения.

Научный отдел онкоиммунологии был организован в сентябре 2014 г. по инициативе директора НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова чл.-корр. РАН, профессора Алексея Михайловича Беляева. Создание нового научного подразделения института — отдела онкоиммунологии — было продиктовано необходимостью расширения возможностей разработки и внедрения новых научных идей и достижений, которые меняют научную и клиническую онкологическую реальность. Отдел возглавила доктор медицинских наук Балдуева Ирина Александровна.

Научный отдел онкоиммунологии — это первый в стране Отдел с лабораторией GLP по созданию индивидуальных противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток, который на сегодняшний день обладает наибольшим опытом в нашей стране (пролечено более 900 пациентов, в основном с исчерпанными возможностями стандартного лечения).

Ключевые слова: история науки; онкоиммунология; химические канцерогены; модификаторы биологического ответа; макрофаги; дендритные клетки; противоопухолевые вакцины

Для цитирования: Балдуева И.А., Беляев А.М. Вехи развития онкоиммунологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Исторический очерк к 110-летию со дня рождения профессора Тамары Александровны Коростелёвой (1913–1991). Вопросы онкологии. 2023;69(5):949–959. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-949-959

✉ Контакты: Балдуева Ирина Александровна, biahome@mail.ru

Научный отдел онкоиммунологии был организован в сентябре 2014 г. по инициативе директора НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, чл.-корр. РАН, проф. Алексея Михайловича Беляева. Создание нового научного подразделения института — отдела онкоиммунологии — было продиктовано необходимостью расширения возможностей разработки и внедрения новых научных идей и достижений, которые меняют научную и клиническую онкологическую реальность.

as it became known that macrophages could not only destroy tumor cells but also promote their growth. The role of various biological response modifiers, chemotherapeutic agents, and ionizing radiation in the early and delayed responses of macrophages has been established. It has been demonstrated that the cytotoxic reactions of macrophages are accompanied by an undesirable increase in the expression of transforming growth factor-beta (TGF- β), which should be taken into account when developing new immunotherapy methods aimed at macrophage activation.

In October 1996, under the initiative of the director of the Institute, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor Kaido Paulovich Hanson, the Department of Biotherapy and Bone Marrow Transplantation was established, headed by DMSc Vladimir Mikhailovich Moiseenko. The creation of this fundamentally new scientific and clinical division within the Institute drew the attention of Prof. V.B. Okulov, whose accumulated scientific and clinical experience contributed to the idea of developing antitumor vaccines. The conceptualization and practical implementation of V.B. Okulov's idea of antitumor vaccine development took place within the Department of Biotherapy and Bone Marrow Transplantation. In 1998, a unique cell technology laboratory for the Russian Federation was established within the department, and it was subsequently headed by I.A. Baldueva under the guidance of V.M. Moiseenko. Later, researchers from V.B. Okulov's laboratory joined the department.

The Scientific Department of Oncoimmunology was established in September 2014 under the initiative of the director of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Prof. Alexey Mikhailovich Belyaev. The creation of this new scientific division within the Institute was driven by the need to expand the capabilities for developing and implementing new scientific ideas and advancements that are reshaping the scientific and clinical landscape in oncology. DMSc Irina Alexandrovna Baldueva assumed the leadership of the department.

The Scientific Department of Oncoimmunology is the first of its kind in Russia, with a GLP-compliant laboratory focused on the development of individualized antitumor vaccines based on autologous dendritic cells. To date, it possesses the most extensive experience in Russia, having treated over 900 patients, primarily those with exhausted standard treatment options.

Keywords: history of science; oncoimmunology; chemical carcinogens; biological response modifiers; macrophages; dendritic cells; antitumor vaccines

For citation: Baldueva IA, Belyaev AM. Milestones in the development of oncoimmunology at the N.N. Petrov NMRC of oncology historical essay on the 110th anniversary of professor Tamara Aleksandrovna Korosteleva (1913–1991). Voprosy Onkologii. 2023;69(5):949–959 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-949-959

Вместе с тем истоки развития онкоиммунологии в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова были заложены Тамарой Александровной Коростелёвой (рис. 1), которая получила фундаментальное образование в области онкологии в Лаборатории экспериментальной онкологии ВИЭМ'а под руководством проф. Л.М. Шабада.

Тамара Александровна начала свою трудовую деятельность во время Великой Отечественной войны в должности ассистента кафедры био-

логической химии Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова. Ей было поручено исследование авитаминоза у людей блокадного Ленинграда, результат которого был представлен к защите кандидатской диссертации «О концентрации витамина В и С и каротина при дистрофии и гиповитаминозе» в 1947 г. В это же время Тамара Александровна проводила исследования канцерогенных соединений, их антигенных свойств, что позволило ей зарекомендовать себя в среде ученых, и она была принята на работу в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, где проработала более 40 лет.

Дальнейшая научная деятельность Т.А. Коростелёвой получила воплощение в докторской диссертации «Изучение иммунохимических свойств белков печени в процессе развития гепатом» и монографии «Об изменениях антигенов в процессе экспериментального канцерогенеза» [1].

В 1965 г. д-р биол. наук Татьяна Александровна Коростелёва организовала лабораторию иммунологии опухолей и экспериментальной онкоиммунологии в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, где свою профессиональную деятельность посвятила изучению функциональной активности иммунной системы в процессе химического канцерогенеза, разработке иммунологических методов диагностики и мониторинга изменений в тканях-мишенях организма экспериментальных животных. Были получены результаты серии экспериментов на разных моделях, обобщены итоги и установлено, что иммунологические методы могут позволить раскрыть особенности опухолевой трансформации и, возможно, ключевым событием является взаимодействие изучаемых канцерогенов с белками и нуклеиновыми кислотами клеток организма человека.

В эти годы интенсивно изучался химический канцерогенез, т. к. было высказано предположение, что химические канцерогены ответственны за возникновение до 70–90 % злокачественных новообразований человека.

В частности, важными результатами исследований в 60–70 гг. было обнаружение факта образования канцерогенных белковых ДНК-аддуктов (соединение какой-либо молекулы с ДНК), которые образуются в организме под действием канцерогенов или их метаболитов, или провоцируются канцерогенами, что ведет к нарушению процессов транскрипции ДНК и мутациям.

Оказалось, что образование канцерогенных белковых ДНК-аддуктов позволяет использовать их в качестве иммунологических маркеров канцерогенеза для иммунологических методов диагностики не только в тканях-мишенях, но и в альбуминовой и глобулиновой фракциях сыворотки периферической крови еще до появления морфологических изменений в тканях [2, 3].



Рис.1. Тамара Александровна Коростелёва

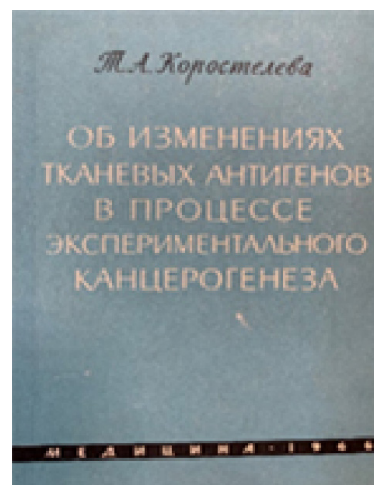


Рис. 2. Первая монография по онкоиммунологии

Это способствовало разработке новых методов иммунодиагностики, которые стали использоваться для выявления факторов профессионального онкологического риска у рабочих резиновой и текстильной промышленности в течении последующих десятилетий [4].

В процессе изучения химического канцерогенеза Т.А. Коростелёвой и ее коллегами на ранних стадиях канцерогенеза впервые был обнаружен феномен образования ДНК-аддуктов, содержащих в качестве гаптена эндогенный канцероген 3-оксиантраниловой кислоты (промежуточный продукт метаболизма триптофана). Лабораторное исследование заключалось в иммунизации кроликов азопротеинами, синтезированными при помощи диазотирования аминокрупп канцерогенов с последующим азосочетанием образовавшихся диазосоединений с альбуминами лошадиной сыворотки. Было получено авторское свидетельство «Способ диагностики рака мочевого пузыря» [5]. В дальнейшем молекулярные комплексы, участвующие в процессе канцерогенеза, были обнаружены

в крови больных раком почки, лёгких и желудочно-кишечного тракта [6, 7].

Для усовершенствования иммунодиагностической методики были привлечены сотрудники Института высокомолекулярных соединений РАН, которые синтезировали полиэлектролит, не содержащий общих детерминант с белками сыворотки крови человека (сополимер винилпирролидона с кротоновой кислотой и *n*-кротоноиламинофенолом). Сополимер использовался как макромолекулярный носитель для получения канцероген-полимерных антигенов. К этим антигенам, содержащим в качестве гаптенa 2-нафтиламин, 3-оксиантралиловую кислоту и бензидин, получали антитела. Методика исключала перекрёстные реакции с сывороточными белками человека, что увеличивало специфичность выявления канцерогенных ДНК-аддуктов в биологическом материале [5].

Тамара Александровна активно стала развивать новое направление в иммунологии — иммунопрофилактику профессионального онкологического риска у рабочих резиновой и текстильной промышленности с помощью эфирных масел. Сотрудниками лаборатории было показано, что эфирные масла могут быть блокаторами ДНК-аддуктов и иммуномодуляторами в состоянии повышенной нагрузки канцерогенными веществами [8].

Многолетнее систематическое изучение развития опухолей под воздействием химических канцерогенов, ДНК-аддуктов, интенсивность воздействия производственных канцерогенов на человека позволило Т.А. Коростелёвой занять лидирующие позиции в научном онкологическом мире в этой области. В настоящее время это направление расширилось, описаны продукты взаимодействия химических канцерогенов с эндогенными макромолекулами, маркеры онкогенеза в группах лиц с различными профессиональными рисками [9–11].

Важным становится разработка вакцины против химических канцерогенов с целью иммунопрофилактики злокачественных новообразований. Первые попытки были сделаны Frank and Creech в 1937 г. и продолжаются в настоящее время [12]. Основная трудность в создании таких вакцин заключается в определении подходящего антигена. Для профилактики инфекционных заболеваний используют инактивированный возбудитель, но инактивация химического канцерогена приводит к изменению его структуры, и мы можем получить другое химическое соединение с другими характеристиками и отсутствием мутагенных свойств.

Вместе с тем к началу 80-х гг. прошлого века новые молекулярно-генетические открытия в биологии осветили необходимость углубленного

изучения иммунной системы в патогенезе опухолевого роста. Для этого в 1985 г. Лаборатория иммунологии канцерогенеза была расширена и переименована в Лабораторию экспериментальной и клинической онкоиммунологии. Возглавил лабораторию д-р мед. наук Окулов Валерий Борисович. Коллектив Т.А. Коростелёвой и группа клинических иммунологов, ранее организованная в клинко-диагностической лаборатории (руководитель д-р мед. наук В.Б. Лецкий), вошли в её состав.

В 1986 г. лаборатория была включена во Всесоюзную программу «Биотехнология», выделены средства, штаты, оборудование. Коллектив лаборатории продолжил изучение иммунологии химического канцерогенеза, иммунный статус онкологических пациентов, разработку новых методов иммунохимической диагностики.

Ранее Валерий Борисович Окулов изучал тканеспецифическую регуляцию пролиферативной активности эпителия кожного типа в Лаборатории канцерогенеза под руководством проф. Н.П. Напалкова. Исследования носили фундаментальный характер и позволили установить, что ингибиторы деления клеток в эпидермисе лабораторных животных имеют белковую структуру и могут быть использованы в качестве маркеров эпителия кожного типа [13–15]. Изучение эпидермальных антигенов у человека выявило тканеспецифические маркеры, которые с помощью иммунохимического анализа были обнаружены во всех плоскоклеточных эпителиях в норме и в периферической крови пациентов с плоскоклеточным раком или при плоскоклеточной метаплазии в коже, пищеводе, лёгких, вагинальной части шейки матки, мочевом пузыре [16].

Современное оборудование позволило разрабатывать новые методы иммунодиагностики, в т. ч. отечественные моноклональные антитела для иммуноферментного анализа, которые были успешно апробированы в клинике. Получение моноклональных антител к VIII фактору свертывания крови, фактору Виллебранта способствовало мониторингу паранеопластического синдрома, который мог развиваться при системной активации коагуляционного каскада у пациентов злокачественными новообразованиями в процессе полихимиотерапии [17]. Экспериментальные исследования в тканевой культуре расширили представления об активации клеток иммунной системы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Клинические иммунологии наряду с исследованием иммунного статуса у онкологических пациентов приступили к изучению роли макрофагов в онкологических процессах у лабораторных животных, т. к. стало известно, что

макрофаги могут не только разрушать опухолевые клетки, но и поддерживать их рост [18]. Была установлена роль различных модификаторов биологического ответа, химиопрепаратов, ионизирующей радиации на ранние и поздние по времени реакции макрофагов. Показано, что цитотоксические реакции макрофагов сопровождаются нежелательным повышением экспрессии трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), что следует учитывать при разработке новых методов иммунотерапии, направленной на активацию макрофагов [19, 20].

В этот период сотрудниками Института были выполнены и успешно защищены кандидатские диссертации (Войтенков Б.О., Гельфонд М.Л., Бахидзе Е.В., Гавриленкова Л.П., Андрианов И.Г., Громов С.А., Уваров М.А., Морозова Е.В., Данилова А.Б., Балдуева И.А.).

В 1989 г. Валерий Борисович Окулов активно включился в организацию иммунологической службы в Городской больнице № 31 им. Я.М. Свердлова (Клинический центр передовых медицинских технологий), на базе которого было создано отделение трансплантации костного мозга (зав. проф. Б.В. Афанасьев), отделение гематологии для взрослых (зав. Н.В. Медведева), онкологическое и онкогематологическое детское отделение (зав. М.Б. Белогурова), лаборатория иммунологии (зав. И.А. Балдуева), лаборатория молекулярной онкологии (зав. А.А. Лыщев).

В октябре 1996 г. по инициативе директора Института, академика РАМН, проф. Кайдо Пауловича Хансона было организовано Отделение биотерапии и трансплантации костного мозга, которое возглавил д-р мед. наук Владимир Михайлович Моисеенко. Создание принципиально нового научно-клинического подразделения Института привлекло внимание проф. В.Б. Окулова, и накопленный им научный и клинический опыт позволил внести идею разработки противоопухолевых вакцин. Концепция научно-практической идеи В.Б. Окулова разработки противоопухолевых вакцин и её реализация была осуществлена в Отделении биотерапии и трансплантации костного мозга. В 1998 г. в составе отделения была организована уникальная для Российской Федерации лаборатория клеточных технологий, которую под руководством В.М. Моисеенко возглавила И.А. Балдуева. Позже сотрудники лаборатории В.Б. Окулова вошли в состав отделения.

С момента организации и до 2010 г. отделением руководил д-р мед. наук, проф. Владимир Михайлович Моисеенко. В отделении разрабатывались и внедрялись в клиническую практику современные терапевтические клеточные продукты. Важным становилось создание клинической базы для разработки и внедрения новых методов биотерапии, комплексного лечения

солидных опухолей, изучение новых препаратов в международных клинических исследованиях, стандартизация онкологической помощи пациентам с распространенным опухолевым процессом. Научные интересы отделения были связаны с оценкой эффективности, безопасности, механизма действия вакцин на основе аутологических опухолевых клеток с различными иммунологическими адъювантами и режимами лечения, аутологических и аллогенных геномодифицированных вакцин, вакцин на основе аутологических зрелых дендритных клеток, дифференцированных *ex vivo* из их периферических предшественников, незрелых костно-мозговых дендритных клеток в сочетании с фотодинамической терапией и введением в облученный метастатический опухолевый очаг (получены патенты, утверждена медицинская технология) [21]. Материально-техническая база отделения и лаборатории была укомплектована всем необходимым оборудованием (сепаратор клеток крови «COBE Spectra» с функцией выделения гемопоэтических стволовых клеток; биохранилище для гемопоэтических и опухолевых клеток, вакцинных препаратов; программный замораживатель клеток крови, костного мозга, опухолевых клеток и вакцинных препаратов; оборудование для хранения и транспортировки клеточного материала в жидком азоте; низкотемпературный холодильник; специальный стерильный модуль для манипуляций с клеточным материалом пациентов, который оснащен ламинарами, CO₂-инкубаторами, центрифугами, микроскопами, оборудованием для получения изолированных клеток из образца опухоли, счетчиком клеток, определением жизнеспособности и иммунофенотипа опухолевых и вакцинных клеток). Отделение стало мировым лидером в области изучения аутологических противоопухолевых вакцин, в т. ч. на основе геномодифицированных вакцин и вакцин на основе костно-мозговых дендритных клеток у больных диссеминированной меланомой кожи и метастатическим раком почки (более 300 пациентов). Разработка дендритно-клеточных вакцин по инициативе В.М. Моисеенко проводилась совместно с проф. Лоренс Зитвогель со стажировкой И.А. Балдуевой в Институте Густава Русси (Франция).

В дальнейшем разработка противоопухолевых вакцин в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова была поддержана правительством Москвы с финансированием лидирующих научных групп под руководством акад. Г.П. Георгиева (Институт биологии гена РАН), проф. А.Ю. Барышникова (РОИЦ им. Н.Н. Блохина), проф. Р.И. Якубовской (Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена), чл.-корр. РАМН, проф. К.П. Хансона и проф. В.М. Моисеенко

(НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова). За разработку отечественных дендритно-клеточных вакцин В.М. Моисеенко и А.Ю. Барышников в 2005 г. были удостоены звания «Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники».

На международных конгрессах и в престижных научных изданиях представлены результаты наших многолетних клинико-иммунологических исследований [22–30]. Под руководством проф. В.М. Моисеенко защищена кандидатская диссертация А.О. Даниловым «Разработка методологии и оптимизация приготовления аутологичных противоопухолевых вакцин для лечения больных диссеминированной меланомой кожи и раком почки» и докторская диссертация И.А. Балдуевой «Разработка, обоснование и оценка современной биотерапии у больных с солидными опухолями». В работе показано, что вакциноterapia на основе немодифицированных и геномодифицированных опухолевых клеток, а также костно-мозговых предшественников дендритных клеток является эффективным методом биотерапии и оказывает клинически значимый противоопухолевый эффект у 46,2 % больных распространенными солидными опухолями (полный и частичный регресс — 5,9 %, минимальный регресс и стабилизация опухолевого процесса — 40,2 %) [31].

В 2011 г. отделение вошло в состав отдела терапевтической онкологии под руководством д-ра мед. наук, проф., Лауреата Государственной премии в области науки и техники Михаила Лазаревича Гершановича и стало именоваться «Отделение химиотерапии и инновационных технологий» (зав. отд. д-р мед. наук Светлана Анатольевна Проценко). Лаборатория клеточных технологий продолжила свою деятельность над перспективным направлением в онкологии — изучением роли иммунобиологического и метаболического гомеостаза у больных злокачественными новообразованиями в контексте создания противоопухолевых вакцин, и в 2014 г. приобрела самостоятельный статус Научного отдела онкоиммунологии с расширением штата и закупкой нового современного оборудования. Отдел возглавила д-р мед. наук Ирина Александровна Балдуева.

Основные научные направления Научного отдела онкоиммунологии заключаются в изучении противоопухолевого иммунитета, опухолеспецифической активации иммунной системы и иммуносупрессии, разработке новых способов иммунотерапии, основанных на индивидуальных иммуногенетических особенностях антигенного и молекулярно-генетического профиля злокачественных новообразований. Практический опыт был получен в зарубежных лабора-

ториях (1993 г. — Германия, University Hospital Hamburg-Eppendorf, University Medical Center; 1998 г. — Австрия, Венский университет, медицинский факультет; 2002 г. — Франция, Институт онкологии им. Густава Русси, отдел экспериментальной и клинической иммунологии; 2012 и 2013 гг. — Великобритания, Лафборо, Centre for Biological Engineering).

Научный отдел онкоиммунологии — это первый в стране Отдел с лабораторией GLP по созданию индивидуальных противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток, который на сегодняшний день обладает наибольшим опытом в нашей стране (пролечено более 900 пациентов, в основном с исчерпанными возможностями стандартного лечения).

Современная вакциноterapia на основе аутологичных дендритных клеток в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России — это таргетная терапия, направленная на активацию опухолеспецифического иммунного ответа, реализованного распознаванием «наивными» Т-лимфоцитами раково-тестикулярных антигенов на вакцинных дендритных клетках с образованием клонов опухолеспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов, которые пролиферируют, распознают иммуногенные антигены на опухолевых клетках и разрушают таргетные клетки в опухолевых очагах. Одновременно пациенты получают сопутствующую терапию, направленную на восстановление иммунной системы и перепрограммирование опухолевого микроокружения (иммуносупрессирующие клетки иммунной системы, различные типы стромальных клеток), которые во многом определяют течение заболевания и ответ на вакциноterapia.

С 2010 г. таргетная вакциноterapia аутологичными дендритными клетками активно применяется для лечения практически всех солидных опухолей после исчерпанных возможностей стандартного лечения у взрослых и детей. Этому способствовало изучение раково-тестикулярных генов в клетках меланомы, отбор клеточных линий с богатым содержанием иммуногенных раково-тестикулярных антигенов, которые экспрессируются в солидных опухолях различного гистогенеза [32].

Нами был получен стабильно охарактеризованный аллогенный клеточный продукт для загрузки и активации аутологичных дендритных клеток, представляющий собой композицию лизата 9 клеточных линий меланомы кожи человека, богатых раково-тестикулярными антигенами (патент RU 2714208, выдан 13.02.2020). Тестирование развития иммунного ответа на вакциноterapia осуществляется с помощью оценки реакции гиперчувствительности замедленного

типа на вакцинный препарат и на изолированное внутривенное введение раково-тестикулярных антигенов.

Изучение вакцинных дендритных клеток, иммунного ответа на раково-тестикулярные антигены отражены в диссертационных исследованиях аспирантов и соискателей кандидатов медицинских наук: Нехаева Татьяна Леонидовна «Оптимизация технологии и стандартизация получения противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток» (2014), Комаров Юрий Игоревич «Оценка роли экспрессии раково-тестикулярных антигенов в саркомах мягких тканей для прогноза течения заболевания и эффективности терапии» (2014), Пипиа Нина Петровна «Изучение эффекторной функции лимфоцитов больных с саркомами мягких тканей в опухолевом микроокружении *in vitro*» (2018), Ефремова Наталья Александровна «Изучение селекции опухолевых клеток метастатических сарком мягких тканей и остеогенных сарком для прогноза течения заболевания и эффективности терапии» (2022); совместно под руководством д-ра мед. наук Проценко Светланы Анатольевны аспирант Анохина Екатерина Михайловна «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы» (2019), аспирант Оганесян Ани Погосовна «Оценка эффективности современной иммунотерапии солидных опухолей» (2021), докторская диссертация Новика Алексея Викторовича «Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей» (2022); совместно под руководством проф. Сергея Николаевича Новикова аспирант Зозуля Антон Юрьевич «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей» (2021).

В настоящее время в отделе подготовлены к защите две докторские диссертации: старшим научным сотрудником Даниловой Анной Борисовной «Изучение механизмов «уклонения» опухолевых клеток от иммунного надзора в контексте разработки современных методов активной специфической иммунотерапии» и старшим научным сотрудником Нехаевой Татьяной Леонидовной «Разработка лабораторных моделей для изучения противоопухолевого иммунного ответа *in vitro* на основе дендритных клеток больных со злокачественными новообразованиями».

По инициативе директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, чл.-корр. РАН, проф. Алексея Михайловича Беляева в рамках задачи по разработке инновационных подходов в лечении больных

агрессивными формами В-клеточных лимфопротеративных заболеваний в группах высокого риска прогрессирования заболевания внедрена технология T-CAR-CD19 лимфоцитов.

Проводится работа по грантам РФ и государственному заданию «Изучение иммуногенетического профиля пациентов с агрессивным течением злокачественного опухолевого процесса, устойчивого к стандартным методам лечения: трансляционное исследование», основными задачами которого становится:

- изучение особенности иммунологических реакций и иммунотерапии в лечении агрессивных форм злокачественных новообразований в связи с генетическими вариантами антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II класса и экспрессией раково-тестикулярных антигенов;

- разработка биотехнологических способов оценки изменений уровней сигнальных молекул при моделировании опухолевого микроокружения *in vivo* и в биологических образцах *ex vivo* с целью поиска предикторов токсичности и эффективности инновационных иммунотерапевтических подходов;

- проведение экспериментальных исследований влияния системного воспаления и естественного старения у лабораторных животных на переносимость химиотерапевтических препаратов и эффективность лечения злокачественных новообразований;

- создание реестра однотипно пролеченных больных с банком генетически охарактеризованных биологических образцов;

- оценка предиктивного и прогностического значения раково-тестикулярных антигенов и маркеров системного воспаления у больных агрессивными формами злокачественных новообразований, подвергшихся комплексной терапии;

- разработка инновационных подходов к диагностике и лечению больных агрессивными формами злокачественных новообразований в группах высокого риска прогрессирования заболевания на основе технологий T-CAR-19 лимфоцитов, дендритных клеток и культур клеток злокачественных опухолей.

В Научном отделе онкоиммунологии создан Банк биологических образцов однотипно пролеченных онкологических пациентов, в настоящее время более, чем 1120 пациентов. В результате исследований процессов адаптации клеток солидных опухолей к росту *in vitro* было в целом получено после дезагрегации опухолевых образцов 75,69 % первичных культур, при дальнейшем культивировании 41,86 % культур были пассированы не менее 10 раз, и количество клеточных линий, обладающих стабильными

пролиферативными характеристиками и прошедших более 40 пассажей, составило 16,12 %. Задепонировано в коллекции клеточных культур позвоночных Института цитологии РАН 26 опухолевых клеточных линий, запатентовано 12 клеточных линий, представляющих интерес в качестве клеточных моделей для последующих экспериментальных и клинических исследований.

Важным этапом в изучении противоопухолевого поствакцинального иммунного ответа является исследование свойств иммуносупрессивного опухолевого микроокружения с использованием клеточных моделей, полученных из биологического материала онкологических пациентов.

Научный отдел онкоиммунологии также является обладателем уникальной коллекции клеточных линий сарком мягких тканей и остеогенных сарком, насчитывающей 56 образцов из метастатических образований, 16 гистологических подтипов и 83 дочерних клон для клеточного моделирования процессов, происходящих в опухолях с высокой внутриопухолевой гетерогенностью [33].

Было установлено, что в процессе длительного культивирования доля клеточных линий со стабильными пролиферативными характеристиками и секреторным фенотипом составила 21,5 %, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения образцов опухоли для использования их в качестве источника антигенного материала для нагрузки вакцинных дендритных клеток. Кроме того, в банке хранятся образцы мононуклеаров, плазмы, сыворотки, асцитической и плевральной жидкости, изучение которых вносит неоценимый вклад в развитие фундаментальной и клинической онкологии. С 2020 г. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России является членом Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию.

С 2022 г. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России является участником Консорциума «Лекарственные препараты на основе соматических клеток и их продуктов» для выполнения «Программы деятельности научно-образовательного комплекса полного цикла с производственной площадкой лекарственных препаратов на основе соматических, а также лекарственных препаратов на основе секрета клеток» (на базе ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России) приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 марта 2022 г. № 124 «Об организации работы по созданию научно-образовательных комплексов полного цикла». Сформированы заявки на государственное задание 2024–2026 гг. по темам:

1) создание продукта (лекарственный препарат на основе соматических клеток) «Разработ-

ка инновационных аутологичных лекарственных препаратов на основе соматических клеток, соответствующих индивидуальному иммуногенетическому профилю пациента, для лечения злокачественных опухолей с агрессивным течением», отвечающая национальным интересам Российской Федерации и необходимая для существенного повышения качества жизни населения;

2) «Оптимизация доклинической оценки эффективности и безопасности противоопухолевых субстанций и клеточных продуктов», которые входят в План деятельности научно-образовательного комплекса полного цикла по разработке и проведению доклинических исследований лекарственных препаратов.

Прорывные клеточные технологии для лечения онкологических пациентов получили признание в Федеральном законе от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» и Совете Евразийской Экономической Комиссии (Решение от 3 ноября 2016 г. № 78 регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения). Это позволило осуществлять деятельность по обращению лекарственных препаратов на основе соматических клеток (ЛПСК), которая предусмотрена учредительными документами ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (внесены изменения в Устав, Приказ Минздрава России № 96 от 17.02.2021 г.), получена аккредитация Минздрава России на проведение клинических исследований (Свидетельство № 19 от 25 апреля 2019 г.). Пройдена аттестация в качестве уполномоченного лица производителя биомедицинских клеточных продуктов Т.Л. Нехаевой (Приказ Минздрава России № 645 от 03.10.2022 г.).

Подготовлен проект ремонта и реконструкции лабораторных помещений Научного отдела онкоиммунологии для создания на его базе опытного производства, а именно проведен DQ проектной документации¹ и разработана технологическая документация и документация системы качества, проведен анализ рисков для имеющегося производства, проводятся строительные-монтажные работы (по стандарту GMP)².

К настоящему времени доступны данные о применении аутологичной дендритно-клеточной вакцины у более чем 900 онкологических пациентов в рамках зарегистрированной на территории Российской Федерации медицинской технологии, ФС№ 2010 / 39026.10.2010, патент № 2376033.

1 Квалификация проекта (DQ) — это процесс документального подтверждения того, что проект производственного участка (инженерной системы, оборудования и др.) соответствует спецификации требований GMP

2 Стандарт GMP (от англ. Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика) — система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения и др.

В 2021–2024 гг. проведена оценка эффективности применения предшествующих поколений дендритно-клеточных вакцин у больных саркомами мягких тканей (десятилетние результаты), меланомой кожи (тридцатилетние результаты) и раком почки. Показана клинически значимая эффективность технологии, превышающая эффективность стандартных методов химиотерапии или наблюдения (в послеоперационном периоде). Данные опубликованы у больных меланомой кожи, получавших дендритно-клеточную вакцину в адъювантном режиме, медиана общей выживаемости увеличивалась на 30 мес. по сравнению с наблюдением, а риск смерти снижался на 49,1 % [34]. При метастатических саркомах мягких тканей медиана общей выживаемости пациентов, получавших дендритно-клеточную вакцину, увеличивалась до 20,9 мес. (при монокимиотерапии — 12,4 мес.), а риск прогрессирования снижался на 59,4 % [35].

Подготовлена Программа повышения квалификации для врачей в объеме 72 академических часа по специальности «Онкология», «Аллергология и иммунология» по теме «Дендритно-клеточные вакцины в иммунотерапии солидных опухолей», опубликовано учебное пособие с участием ведущих специалистов Центра [32]. Проводится обучение коллег из различных регионов Российской Федерации и республики Беларусь.

Развитие современной фундаментальной и клинической онкоиммунологии получает представление на ежегодном Санкт-Петербургском форуме «Белые ночи», текущих семинарах и вебинарах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, участие в работе Российского онкологического конгресса (Москва), ежегодной школе-конференции «Аллергология и клиническая иммунология для инфекционистов, аллергологов-иммунологов, терапевтов и врачей других специальностей» (г. Сочи), Всероссийской научно-практической школе-конференции с международным участием «Иммунология в клинической практике» (г. Красноярск).

Врачи Отдела регулярно ведут консультативные приемы онкологических пациентов в клинико-диагностическом отделении и в Научном отделе онкоиммунологии, участвуют в работе редколлегии и научной редакции журнала «Вопросы онкологии», «Российский биотерапевтический журнал», «Южно-Российский онкологический журнал», заседании административного Ученого Совета и Диссертационного Совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и Диссертационного Совета НМИЦ онкологии (г. Ростов-на-Дону), заседании локального этического комитета, проблемной и других комиссий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коростелева Т.А. Об изменениях тканевых антигенов в процессе экспериментального канцерогенеза. 1966:248 [Korosteleva TA. Changes in tissue antigens during experimental carcinogenesis. 1966:248 (In Russ.)].
2. Белохвостова А.Т. Иммунологическое исследование ранних стадий экспериментального канцерогенеза под влиянием бензида. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 1971:28 [Belokhvostova AT. Immunological study of early stages of experimental carcinogenesis under the influence of benzidine. Abstract of a dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. 1971:28 (In Russ.)].
3. Скачков А.П. Изучение тканевых антигенов на ранних стадиях канцерогенеза при действии 2-нафтиламина. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 1970:28 [Skachkov AP. Study of tissue antigens at early stages of carcinogenesis under the action of 2-naphthylamine. Abstract of a dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. 1970:28 (In Russ.)].
4. Белохвостова А.Т., Николаевский В.В., Потапенкова Л.С. и др. Канцероген-белковые аддукты в крови рабочих резиновой промышленности. Экспериментальная онкология. 2023;19(4):284-8 [Belokhvostova AT, Nikolaevskiy VV, Potapenkova LS, et al. Carcinogen-protein adducts in the blood of rubber industry workers. Exp Oncol. 2023;19(4):284-8 (In Russ.)].
5. Коростелева Т.А., Белохвостова А.Т., Мовсесян К.С., Потапенкова Л.С. Способ выявления групп риска, связанных с онкологическими заболеваниями промышленных рабочих. Авторское свидетельство №1649927, М. 1991 [Korosteleva TA, Belokhvostova AT, Movsesyan KS, Potapenkova LS. Method for identifying risk groups associated with oncological diseases in industrial workers. Copyright certificate No. 1649927, Moscow. 1991 (In Russ.)].
6. Коростелева Т.А., Белохвостова А.Т. Возможности использования иммунологических маркеров для выявления групп онкологического риска в производственных контингентах – Практические и научные основы профилактики канцерогенных воздействий. СПб. 1984:61-73 [Korosteleva TA, Belokhvostova AT. The potential use of immunological markers for identifying oncological risk groups in occupational populations. In: Practical and Scientific Foundations of Cancer Prevention. St. Petersburg. 1984:61-73 (In Russ.)].
7. Коростелева Т.А., Ключарев В.В., Мельников Р.А., Белохвостова А.Т. Обнаружение антигена, содержащего метаболит триптофана 3-оксидантранилиновую кислоту в сыворотке крови больных с опухолями разных локализаций. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1976;82(7):850-852 [Korosteleva TA, Klucharev BV, Melnikov RA, Belokhvostova AT. Detection of an antigen containing the tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid in the serum of patients with tumors of various locations. Bull Exp Biol Med. 1976;82(7):850-852 (In Russ.)].
8. Белохвостова А.Т., Николаевский В.В., Потапенкова Л.С., Мишуков В.И. Способ профилактики повышенного онкологического риска. Патент №2088245, Москва. 1997 [Belokhvostova AT, Nikolaevskiy VV, Potapenkova LS, Mishukov VI. Method for preventing increased oncological risk. Patent No. 2088245. Moscow. 1997 (In Russ.)].
9. Skipper PL, Peng X, Soohoo CK, et al. Protein adducts as biomarkers of human carcinogen exposure. Drug Metab Rev. 1994;26(1-2):111-24. <https://doi.org/10.3109/03602539409029787>.

10. Skipper PL, Tannenbaum SR. The role of protein adducts in the study of chemical carcinogenesis. *Prog Clin Biol Res.* 1990;11:507-18.
11. Toniolo P, Boffetta P, Shuker D, et al. Pearce-application of biomarkers in cancer epidemiology. Workshop report. *IARC Sci Publ.* 1997:143-318.
12. Glushkov AN, Apalko SV, Filipenko ML, et al. A novel approach to the development of anticarcinogenic vaccines. *Acta Naturae.* 2010;2(4):105-11.
13. Аничков Н.М., Власов Н.Н., Окулов В.Б. Выявление плоскоклеточной дифференцировки в экспериментальных опухолях уротелия с помощью эпидермального G2. *Архив патологии.* 1981;4:82-84 [Anichkov NM, Vlasov NN, Okulov VB. Detection of squamous cell differentiation in experimental urothelial tumors using epidermal G2. *Arch Pathol.* 1981;4:82-84 (In Russ.)].
14. Окулов В.Б., Власов Н.Н., Аничков Н.М. Иммунологическое определение эпидермального G2 кейлона-подобного фактора как маркера плоскоклеточных структур в опухолях мочевого пузыря и моче крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1980;8:248-249 [Okulov VB, Vlasov NN, Anichkov NM. Immunological determination of epidermal G2 chalone-like factor as a marker for squamous cell structures in bladder and kidney tumors of rats. *Bull Exp Biol Med.* 1980;8:248-249 (In Russ.)].
15. Окулов В.Б., Забежинский М.А. Иммунологическое определение эпидермального G2 кейлона-подобного фактора как маркера плоскоклеточных структур в опухоли легких крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1980;8:387-396 [Okulov VB, Zabezinskiy MA. Immunological determination of epidermal G2 chalone-like factor as a marker for squamous cell structures in rat lung tumors. *Bull Exp Biol Med.* 1980;8:387-396 (In Russ.)].
16. Окулов В.Б., Потапенкова Л.С., Нягулов Д.Ф. и др. Выявление растворимых тканеспецифических антигенов эпителия кожи человека в опухолях различного гистогенеза. *Экспериментальная онкология.* 1990;3:37-40 [Okulov VB, Potapenkova LS, Nyagulov DF, et al. Detection of soluble tissue-specific antigens of human skin epithelium in tumors of various histogenesis. *Exp Oncol.* 1990;3:37-40 (In Russ.)].
17. Окулов В.Б., Данилова А.Б., Папаян Л.П. Изменение уровня фактора Виллебранта в плазме крови онкологических больных и роль его в нарушении системы гомеостаза. *Вопр. онкол.* 1991;(5):26-30 [Okulov VB, Danilova AB, Papayan LP. Changes in the level of von Willebrand factor in the plasma of cancer patients and its role in the disruption of the homeostatic system. *Vopr onkol.* 1991;(5):26-30 (In Russ.)].
18. Окулов В.Б. Актуальные проблемы иммунотерапии опухолей в контексте эволюционно закрепленной реакции макрофага на повреждение ткани. *Вопр. онкол.* 1997;(1):102-106 [Okulov VB. Current issues in tumor immunotherapy in the context of the evolutionarily conserved macrophage response to tissue damage. *Vopr Onkol.* 1997;1:102-106 (In Russ.)].
19. Зубова С.Т., Данилова А.Б., Окулов В.Б. и др. Синтез и экспрессия трансформирующего фактора роста бета активированными макрофагами. *Вопросы онкологии.* 1996;(5):80-85 [Zubova ST, Danilova AB, Okulov VB, et al. Synthesis and expression of transforming growth factor-beta by activated macrophages. *Vopr Onkol.* 1996;5:80-85 (In Russ.)].
20. Войтенков Б.О., Окулов В.Б. Основные характеристики макрофага как клетки-эффектора. *Вестник РАМН.* 1995;(4):59-64 [Voytenkov BO, Okulov VB. Key characteristics of macrophages as effector cells. *Bull RAMS.* 1995;4:59-64 (In Russ.)].
21. Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС №2010/390 от 26 октября 2010 г. «Иммунотерапия костномозговыми предшественниками дендритных клеток, сенсibilизированных фотомодифицированными опухолевыми клетками in vivo, больных с диссеминированными солидными опухолями» выдан ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения. [Resolution for the application of a new medical technology, FS No. 2010/390, dated October 26, 2010, «Immunotherapy with bone marrow precursors of dendritic cells sensitized with photomodified tumor cells in vivo in patients with disseminated solid tumors» issued by the FSBI N.N. Petrov NMRC of Oncology of the MoH of Russia. (In Russ.)].
22. Балдуева И.А., Моисеенко В.М., Хансон К.П. Система дендритных клеток и её роль в регуляции функциональной активности Т- и В-лимфоцитов человека. *Вопр. Онкол.* 1999;45(5):473-483 [Baldueva IA, Moiseenko VM, Hanson KP. The dendritic cell system and its role in regulating the functional activity of human T and B lymphocytes. *Vopr Onkol.* 1999;45(5):473-483 (In Russ.)].
23. Балдуева И.А. Иммунологические особенности взаимоотношения опухоли и организма при меланоме кожи. *Практ. онкол.* 2001;4(8):37-41 [Baldueva IA. Immunological characteristics of the tumor-host interaction in cutaneous melanoma. *Pract Oncol.* 2001;4(8):37-41 (In Russ.)].
24. Балдуева И.А. Противоопухолевые вакцины. *Практ. онкол.* 2003;4(3):157-166 [Baldueva IA. Antitumor vaccines. *Pract Oncol.* 2003;4(3):157-166 (In Russ.)].
25. Hanson KP, Moiseyenko VM, Baldueva IA, et al. Active specific immunotherapy of advanced malignant melanoma, renal and colon cancer with using autologous dendritic cell precursors. *Proc.book 14th Inter Congress on anti-Cancer Treatment.* 2003:236.
26. Hanson KP, Moiseenko VM, Baldueva IA. The use of cellular technologies in oncology. *Herald of the RAS.* 2004;9:58-61.
27. Moiseyenko VM, Baldueva IA, Danilov AO, et al. Xenovaccination of patients with skin melanoma: phase II clinical trial. *The 6th World Congress on Melanoma, Vancouver, Canada.* 2005:24.
28. Moiseyenko VM, Danilov AO, Baldueva IA, et al. Phase I/II trial of gene therapy with the autologous tumor cells modified with the tag7/PGRP-S gene in patients with the disseminated solid tumors. *Ann Oncol.* 2005;16:162-8.
29. Moiseyenko V, Imyanitov E, Danilova A, et al. Cell technologies in immunotherapy of cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2007;601:387-93.
30. Моисеенко В.М., Балдуева И.А. Проблемы иммунологии опухолевого роста и возможности вакцинотерапии. *Мед. акад. журнал.* 2007;7(4):17-34 [Moiseenko VM, Baldueva IA. Problems of tumor growth immunology and opportunities for vaccine therapy. *Med Acad J.* 2007;7(4):17-34 (In Russ.)].
31. Балдуева И.А. Разработка, обоснование и оценка современной биотерапии у больных с солидными опухолями. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, СПб. 2008:45 [Baldueva IA. Development, justification, and evaluation of modern biotherapy in patients with solid tumors. Doctoral dissertation abstract. St. Petersburg, 2008:45 (In Russ.)].
32. Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Проценко С.А. и др. Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: уч. пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и доп. проф. обр. СПб.: characteristics of macrophages as effector cells. *Bull RAMS.* 1995;4:59-64 (In Russ.)].

- НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 2020;128 [Baldueva IA, Nekhaeva TL, Procenko SA, et al. Dendritic cell vaccines in the immunotherapy of patients with solid tumors: a guide for physicians and learners in higher and continuing medical education. St. Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2020;128 (In Russ.)].
33. Авдонкина Н.А., Данилова А.Б., Мисюрин В.А. и др. Получение и характеристика новых клеточных линий сарком мягких тканей и остеогенных сарком для трансляционных исследований. Гены & Клетки. 2020;15(3):92-107 [Avdonkina NA, Danilova AB, Misyurin VA, et al. Establishment and characterization of new cell lines of soft tissue sarcomas and osteogenic sarcomas for translational research. Genes & Cells. 2020;15(3):92-107 (In Russ.)].
34. Новик А.В., Проценко С.А., Анохина Е.М. и др. Тридцатилетний опыт лекарственного лечения меланомы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: важные уроки для будущих исследований. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(33):58-75 [Novik AV, Protsenko SA, Anokhina EM, et al. Thirty years of drug treatment for melanoma at the N.N. Petrov NMRC of Oncology: important lessons for future research. Effective Pharmacotherapy. 2020;16(33):58-75 (In Russ.)].
35. Новик А.В., Нехаева Т.Л., Семенова А.И. и др. Десятилетний опыт лекарственной терапии сарком мягких тканей. Фарматека. 2020;27(11):30-34 [Novik AV, Nekhaeva TL, Semenova AI, et al. Ten-year experience in drug therapy of soft tissue sarcomas. Farmateka. 2020;27(11):30-34 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 13.05.2023

Прошла рецензирование 14.06.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Балдуева Ирина Александровна / Baldueva Irina Aleksandrovna / SPIN-код: 7512-8789.

Беляев Алексей Михайлович / Beliaev Alexey Mikhailovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>, SPIN-код: 9445-9473.