

Потеря массы тела в контрольной группе составила 16 %, в исследуемой — 6 %; необходимость в нутритивной поддержке — 64 и 40 % соответственно.

Заключение. Включение гидрогелевого высокоструктурированного материала (диски) на основе альгината натрия и гиалуроновой кислоты с прополисом (5 %) в терапию сопровождения химиолучевого лечения орофарингеального рака позволяет снизить частоту и тяжесть местных лучевых реакций, сократить количество и длительность перерывов в лечении, сохранить адекватное энтеральное питание и удовлетворительный трофологический статус, а следовательно, и качество жизни больных, получающих агрессивное химиолучевое лечение.

*С.О. Соломевич¹, П.М. Бычковский³, Т.Л. Юркиштович¹,
Н.К. Юркиштович¹, Н.В. Голуб¹, В.А. Алиновская¹,
Р.И. Костерова¹, Ю.П. Истомин², М.Ю. Ревтович²,
А.И. Шмак², Е.Н. Александрова²*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИЦ НА ОСНОВЕ ГИДРОГЕЛЕЙ МОДИФИЦИРОВАННОГО ДЕКСТРАНА В КАЧЕСТВЕ ЭФФЕКТИВНОГО БИОДЕГРАДИРУЕМОГО НОСИТЕЛЯ ЦИТОСТАТИКОВ

¹Учреждение БГУ «НИИ физико-химических проблем», Минск, Республика Беларусь;

²РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, п. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь;

³УП «Унитехпром БГУ», Минск, Республика Беларусь

Цель исследования — разработка биodeградируемых полимер-лекарственных форм проспирина, цисплатина и оксалиплатина с пролонгированным высвобождением путем их иммобилизации на гелеобразующем декстрате, содержащем фосфорнокислые и карбаматные группы (ФКД).

Материалы и методы. В качестве исходного материала использовали фармакопейные субстанции проспирина, оксалиплатина и цисплатина производства УП «Унидрагмет БГУ». Образцы ФКД с содержанием фосфорнокислых групп 1,7–3,7 ммоль/г, степенью набухания 10–222 г/г получены путем фосфорилирования декстрана в расплаве мочевины при пониженном давлении.

Результаты. Исследованы сорбционные взаимодействия противоопухолевых веществ с гидрогелями ФКД. Рассчитаны концентрационные коэффициенты равновесия ионного обмена и коэффициенты распределения цитостатиков при разной степени заполнения фазы микрогелей, показана их связь со степенью набухания гидрогелей. Определены величины ионнообменной и необменной составляющих сорбции. Изучена кинетика высвобождения противоопухолевых веществ в зависимости от функционального состава и свойств полимерной сетки в фосфатный буферный раствор (рН = 7,4) с/без использования целлофановой мембраны. Безмембранным методом показано, что степень высвобождения цитостатиков из лекарственной формы ФКД зависит от степени сшивания полимера и массового соотношения полимер — цитостатик. Установлено, что величина пор гидрогелей незначительно влияет на скорость релиза противоопухолевых веществ, тогда как увеличение содержания фосфорнокислых групп в полисахариде приводит к снижению скорости выс-

вобождения. Показаны способность к биodeградации полученных гидрогелевых лекарственных форм в буферных растворах при высвобождении через мембрану, а также увеличение противоопухолевой активности в экспериментах *in vitro* и *in vivo* и пролонгирование действия гидрогелевой формы противоопухолевых веществ на основе модифицированного декстрана по сравнению с их инъекционной формой.

Заключение. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о положительном влиянии иммобилизованных форм противоопухолевых веществ на течение опухолевого процесса и являются основанием для продолжения аналогичных исследований в клинике.

Е.Ф. Странадоко¹, Т.И. Малова², В.Н. Волгин³, М.В. Рябов¹ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНОГО И РЕЦИДИВНОГО РАКА КОЖИ «НЕУДОБНЫХ» ЛОКАЛИЗАЦИЙ

¹ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России», Москва, Россия;

²ООО «ВЕТА-ГРАНД», Москва, Россия;

³ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) — это высокоэффективный, малоинвазивный, щадящий, органосохраняющий метод лечения рака различных локализаций. Рак кожи (РК) по частоте является лидирующей онкологической патологией в ряде стран мира — США, Австралии и др. В структуре онкологической заболеваемости в России РК начиная с 2007 г. тоже занимает по частоте 1-е место. По данным разных авторов, от 70 до 85 % злокачественных опухолей кожи локализируются на голове, в первую очередь — на коже лица. Большая часть этих опухолей располагаются в так называемых неудобных локализациях.

Цель исследования — разработать методические подходы к проведению ФДТ опухолей «неудобных» локализаций и оценить возможности ФДТ в лечении первичного и рецидивного РК в зависимости от локализации и распространенности процесса.

Материалы и методы. К опухолям «неудобных» критических локализаций РК мы относим такие опухоли, как рак спинки, ската, крыльев носа, носовой перегородки, век, углов глаз, периорбитальной области, ушной раковины и наружного слухового прохода. ФДТ первичного и рецидивного РК «неудобных» локализаций проведена 255 больным. Более половины опухолей были рецидивными после хирургического, лучевого и других методов лечения (близофокусная рентгенотерапия, электрокоагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация и др., включая комбинированные методы лечения). Средний возраст больных составил 72,5 лет. У большинства пациентов имели место сопутствующие заболевания, характерные для данной возрастной группы, ограничивавшие, а иногда исключавшие возможность применения традиционных методов лечения. В качестве фотосенсибилизатора (ФС) чаще всего применяли ФС 2-го поколения из группы производных хлорина e_6 — фотодитазин. Фотодитазин использовали начиная с 1998 г. в дозах 0,6–1,1 мг/кг (внутривенно). Средняя, чаще всего применяемая доза составила 0,7 мг/кг. В качестве источника света для ФДТ использовали полупроводнико-

вые лазеры с выходной мощностью 1–3 Вт и длиной волны излучаемого света 662 нм. В зависимости от размеров опухоли и глубины инфильтрации применяли плотность мощности 50–400 мВт/см². Плотность энергии составляла 100–400 Дж/см². Значительная масса больных поступила с распространенными рецидивами, соответствующими символам Т3 – Т4 международной классификации. Так как возможности традиционных методов лечения у этой категории больных были исчерпаны, применяли курсы ФДТ с повышенными дозами ФС, плотности энергии светового воздействия и различными вариантами подведения света (фракционное поверхностное облучение, внутритканевое и интраполостное подведение света). В процессе динамического наблюдения после ФДТ у больных с появившимися рецидивами размером не более 3–5 мм выполняли лазерную вапоризацию. При больших по размеру и множественных рецидивах проводили повторные курсы ФДТ.

Результаты. В настоящее время при использовании оптимизированных параметров ФДТ РК даже «неудобных» локализаций эффективность ФДТ близка к 100 %, в том числе полная резорбция опухолей составила 95 %. Основными препятствиями и трудностями при традиционном лечении опухолей критических локализаций являются:

1) близость органов чувств; 2) опасность нанесения косметических повреждений; 3) опасность развития функциональных нарушений; 4) опасность возникновения грубых рубцов, постлучевого фиброза; 5) невозможность повторного применения при неполном ответе опухоли и рецидивах после лучевого лечения. Одним из наиболее перспективных путей преодоления таких трудностей и явилась ФДТ. Достоинства ФДТ особенно проявляются при лечении РК на лице и других открытых участках тела, так как наряду с самым высоким процентом излечений ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения еще и хорошими косметическими результатами, что оказывается бесценным фактором при локализации опухоли на лице, особенно у женщин. Эта медицинская технология, открытая более 100 лет назад, возродилась в 80 гг. XX в. благодаря развитию в мире лазерных технологий. И с 1991 г. ФДТ применяется в России в клинической практике. Имея к настоящему времени опыт лечения методом ФДТ более 1500 больных со всеми отечественными и рядом зарубежных ФС, мы пришли к заключению, что ФДТ злокачественных опухолей является удобным и эффективным методом, обеспечивающим хорошие функциональные и косметические результаты. ФС из группы хлориновых производных знаменуют новый этап развития ФДТ. Использование оптимизированных протоколов ФДТ злокачественных опухолей с фотодитазинном обеспечивает хорошее соотношение цены и качества лечения.

Заключение. 1. Больные РК «неудобных» локализаций не являются бесперспективными в отношении возможности проведения ФДТ. 2. ФДТ при РК «неудобных» локализаций оказалась эффективным методом лечения и приводила к полному излечению в 95 % случаев. 3. В зависимости от локализации и распространенности процесса при проведении ФДТ следует использовать все возможные методы подведения световой энергии.

*А.Н. Тевяшова¹, В.В. Татарский², Л.Г. Деженкова¹,
Е.Н. Бычкова¹, А.А. Штиль²*

НОВОЕ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ОЛИВОМИЦИНА А: ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМЫ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ

¹ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Введение. 2; N, N-Диметиламиноэтилаид 1'-де-(2,3-дигидрокси-N-бутироил) — 1'-карбоксиоливамицина А (оливамид) является перспективным производным противоопухолевого антибиотика оливамицина А (ЛХТА-1599, Преображенская М.Н. и др. *Патент РФ № 2453552*, 2012).

Цель исследования — провести исследование механизма действия фармацевтической субстанции оливамида (ЛХТА-1599) на ингибирование активности топоизомераз I и II, прогрессии клеточного цикла, экспрессии белков-регуляторов клеточного цикла и индукции апоптоза.

Материалы и методы. Оливамид получен реакцией периодатного окисления боковой цепи агликона оливамицина и последующим амидированием карбоксильной группы промежуточного интермедиата, оливамицина SA, 2-аминодиметиламином в присутствии конденсирующего агента PyBOP (A.N. Tevyashova et al., *BMC*, 2011, 19, 7387). Цитотоксичность определяли в МТТ-тесте на широкой панели опухолевых клеток. Ингибирование топоизомераз I и II изучали в реакции релаксации суперскрученной плазмидной ДНК. Внутриклеточное накопление соединений, клеточный цикл и апоптоз исследовали методом проточной цитометрии: о накоплении судили по флуоресценции клеток после обработки оливамидом; распределение фаз клеточного цикла оценивали по свечению интеркалятора иодида пропидия; апоптотические клетки определяли по связыванию аннексина-V, конъюгированного с FITC. Некротические клетки выявляли окраской трипановым синим.

Результаты. Оливамид показал высокую антипролиферативную активность на линиях опухолевых клеток различного тканевого происхождения, в том числе на линии сарком MCH-7 и Wehi-164, и линий рака легкого H1299 и H460, а также линии иммортализованных Т-лимфоцитов Jurkat. Оливамид и оливамицин А способны дозозависимо влиять на активность топоизомераз I и II, что может стать причиной, нарушающей протекание жизненно важных процессов в клетке. Оливамид дозозависимо ингибирует транскрипцию сМус в концентрациях от 100 нМ. Показано, что оливамид блокирует клетки в G1 и G2/M фазах клеточного цикла при концентрации 100 нМ и в фазе репликации в концентрации 1 мкМ. Установлено, что оливамид и оливамицин А дозозависимо индуцируют программируемую клеточную гибель по механизму апоптоза в дозах от 10 нМ и выше.

Заключение. Оливамид перспективен для доклинического изучения в качестве «кандидата» в противоопухолевые препараты. В настоящее время проходят испытания токсикологических свойств и специфической фармакологической активности оливамида в опытах на лабораторных животных.

Работа выполнена в рамках реализации государственно-го контракта № 14. N08.12.0058 от 11 ноября 2015 г.