

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 внутрисполостное 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 оливомицина 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 оливомицина и последующим амидированием карбоксильной группы промежуточного интермедиата, оливомицина SA, 2-аминодиметиламино 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 оливомицин 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 оливомицин 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.