

исходов занимает 2-е место в мире. Из множества причин, вызывающих НСС, особо стоит отметить вирус гепатита С (HCV). Установлена прямая связь между вирусным и опухолевым заболеваниями печени: в 60 % случаев заражения HCV развиваются осложнения в виде НСС. ASGPR — специфичный рецептор, экспрессированный в большом количестве на поверхности гепатоцитов (до 10⁶ рецепторов на клетку) и селективно связывающий остатки галактозамина. Золотым стандартом лечения HCV признается терапия противовирусным агентом рибавирин. Поэтому логичным этапом развития исследований терапии НСС и HCV является создание низкомолекулярных ковалентно-связанных конъюгатов рибавирина и специфичных к ASGPR моносахаридов.

Цель исследования — синтез и идентификация новых низкомолекулярных конъюгатов рибавирина и *N*-ацетилгалактозамина с улучшенным фармакологическим профилем.

Материалы и методы. Структура конъюгатов установлена методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. Спектры ЯМР1H и 13C регистрировали на приборе Bruker DPX-300 и Agilent 400 MR. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе Bruker micrOTOF II.

Результаты. В настоящей работе были синтезированы и охарактеризованы 2 ковалентных конъюгата рибавирина и *N*-ацетилгалактозамина. Первоначально методом карбодиимидной этерификации получены предшественники конъюгатов — сложные эфиры рибавирина и 5-гексиновой кислоты. Наличие расщепляемой связи между линкером и препаратом обеспечит высвобождение рибавирина в физиологических условиях гепатоцитов. Последующее взаимодействие азидопроизводных *N*-ацетилгалактозамина с терминальными тройными связями линкеров в условиях катализа йодида меди (I) (метод «клик-химии») позволило селективно осуществить конъюгацию пролекарств и специфических моносахаридов.

Заключение. В результате проделанной работы синтезированы новые тривалентные гликоконъюгаты рибавирина, в которых биоактивная молекула выступает в качестве основы для создания адресного лиганда ASGPR. Полученные соединения представляют большой интерес для дальнейшего тестирования биологических свойств *in vitro* и *in vivo*.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№ 16-33-60166) и Российского научного фонда (РНФ № 14-34-00017).

Е.В. Ярославцева-Исаева, М.А. Каплан, В.Н. Капинус, И.С. Спиченкова

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА КОЖИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ФОРМЫ С ОТЕЧЕСТВЕННЫМИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРАМИ

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск, Калужская область, Россия

Введение. По количеству случаев рак кожи (РК) (кроме меланомы) в структуре злокачественных новообразований занимает 2-е место (после рака молочной железы). В 2015 г. выявлено 276,3 случая на 100 тыс. населения.

При этом множественная форма (2 и более очагов) РК (базально-клеточный, плоскоклеточный), по данным разных авторов, встречается в 4,2–24 % случаев. Среди больных базально-клеточным РК (БКРК) с множественными очагами особую группу занимает синдром Горлина–Гольца. Это наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования часто сочетается с кистами челюстей (чаще нижней), аномалиями позвоночника и ребер, изменениями глаз, наличием мелких углублений на ладонях и подошвах, нарушениями нервной и эндокринной систем.

Цель исследования — оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) РК, множественной формы с отечественными фотосенсибилизаторами (ФС).

Материалы и методы. В нашем отделении с 1999 по 2016 г. проведена ФДТ 1671 больному РК, из них у 362 (21,3 %) больных выявлены множественные очаги. По гистологическому варианту среди больных РК множественной формы преобладал БКРК в 93,9 % случаев, плоскоклеточный — в 6,1 % случаев. По распространенности процесса T1N0M0 выявлен у 104 (28,7 %) больных, T2N0M0 — у 250 (69,1 %), T3-4N0M0 — у 8 (2,2 %). Больным с T3-4N0M0 лечение проводили с паллиативной целью. Возраст больных — от 28 до 87 лет, средний возраст — 68,8 года, 56 % женщин, 44 % мужчин. Множественные очаги БКРК выявлены у 8 (2,2 %) пациентов с синдромом Горлина–Гольца, у 3 (0,8 %) с псориазом, у 8 (2,2 %) с хроническим лимфолейкозом. По количеству очагов у 259 (71,5 %) пациентов выявлено от 2 до 5 очагов, у 71 (19,6 %) — от 6 до 10 очагов, у 32 (8,9 %) — более 10 очагов РК. Больным проводили ФДТ с ФС фотосенс, фотолон, фотодитазин, радахлорин на полупроводниковых лазерных аппаратах. Использовали различные методики ФДТ: дистанционную, многокурсовую, интерстициальную, в некоторых случаях в комбинации с лазерной деструкцией, электрохимическим лизисом и лучевой терапией (ЛТ). Всем пациентам проводили флуоресцентную диагностику: спектроскопию и визуализацию с целью выявления скрытых очагов, планирования световой дозы и контроля над процессом лечения.

Результаты. У 312 (92 %) больных с РК множественной формы получена полная регрессия всех очагов, наблюдаются без рецидива болезни; у 25 (8 %) больных возникли рецидивы в 1 из очагов или появление новых очагов. Рецидивирующий РК выявлен у 10 (45,5 %) больных с плоскоклеточным РК и у 7 (21,8 %) больных с количеством очагов РК более 10, у больных с синдромом Горлина–Гольца (появление новых очагов). Все больные с T3-4N0M0 живы, получена стабилизация процесса, у 1 больного с количеством очагов более 10 выявлен метастаз плоскоклеточного рака в подмышечный лимфатический узел через 20 лет после установления диагноза, проведена ЛТ.

Заключение. ФДТ с отечественными ФС — эффективный метод лечения РК множественной формы при отсутствии системных осложнений, с возможностью многократного использования и одновременного проведения флуоресцентной диагностики. Больные РК с количеством очагов более 10, с плоскоклеточным РК, множественной формы и с синдромом Горлина–Гольца должны находиться под динамическим наблюдением всю жизнь.