*А.О. Соловьева, Т.Н. Позмогова, А.А. Красильникова,
Ю.А. Воронников, А.Ф. Повещенко, М.А. Шестопалов*

**НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АГЕНТЫ
ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ
НА ОСНОВЕ КЛАСТЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ
МЕТАЛЛОВ**

ФГБНУ НИИКЭЛ, Новосибирск

Введение. Одними из ключевых свойств октаэдрических кластерных комплексов молибдена являются генерация синглетного кислорода, рентгеноконтрастность и люминесценция в красной области спектра, что делает их чрезвычайно интересными для использования в фотодинамической терапии и биовизуализации. Однако такие комплексы неустойчивы в воде и физиологических жидкостях. Поэтому мы заключили их в кремниевые наночастицы. Синтезированные кремниевые наночастицы состава $\{Mo_6I_8\}@SiO_2$ имеют хорошую растворимость, интенсивную люминесценцию, фотостабильность и низкую скорость выхода из клеток по сравнению с отдельными молекулами вещества. Основным фактором, определяющим эффективность $\{Mo_6I_8\}@SiO_2$ в качестве диагностического и фотодинамического агента, является способность вещества быстро проникать в опухолевые клетки и медленно выходить из них.

Цель исследования – определить цитотоксичность, кинетику клеточного проникновения и выведения веществ из клеток, оценить их внутриклеточное распределение.

Материалы и методы. В работе использовали клеточную линию Нер-2. Цитотоксичность исследуемых веществ определяли с помощью МТТ-теста. Кинетику накопления и выведения препаратов из клеток определяли с помощью проточной цитофлуориметрии. Внутриклеточная локализация была оценена посредством трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ).

Результаты. Нами было показано, что $\{Mo_6I_8\}@SiO_2$ в концентрации от 1,5 до 1500 мкг/мл не оказывали значительного влияния на жизнеспособность и пролиферативную активность клеток. Максимальное накопление препарата в клетках наблюдается через 2 ч инкубации клеток с препаратом. Также была исследована скорость выведения препарата из клеток. Было определено, что препарат активно выходит из клеток в течение первых 2 ч, однако интенсивность флуоресценции клеток в течение последующих 24 ч остается на высоком уровне. С помощью ТЭМ нами было показано, что $\{Mo_6I_8\}@SiO_2$ локализуются в цитоплазме как в виде эндосомо-подобных структур, так и виде отдельных наночастиц. Эти данные свидетельствуют о том, что наночастицы проникают в клетки посредством эндоцитоза и способны выходить из внутриклеточных эндосом. Выход из эндосом является ключевым механизмом эффективности наночастиц в качестве фотосенсибилизаторов, поскольку достигается близость препарата к внутриклеточным органеллам.

Заключение. Таким образом, $\{Mo_6I_8\}@SiO_2$ имеют низкую токсичность, высокую степень внутриклеточного проникновения и низкую скорость выхода из клеток, а также обладают способностью выхода из эндосом. Благодаря вышеописанным свойствам данные соединения являются

перспективными агентами для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики.

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 16-34-00542).

*И.В. Сорокина, Н.А. Жукова,
Т.Г. Толстикова, С.А. Попов, Э.Э. Шульц*
**БЕТАМИД – СРЕДСТВО С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ
АКТИВНОСТЬЮ, СНИЖАЮЩЕЕ ГЕПАТО-
И НЕФРОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ**
*ФГБНУ «НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,
Новосибирск*

Введение. Растительные метаболиты тритерпеноидного типа являются естественными модуляторами сигнальных сетей клеток, что обеспечивает их высокую биологическую активность, в том числе противоопухолевую, антиметастатическую, противовирусную, противовоспалительную, антиоксидантную. В результате химической модификации тритерпеноида бетулина, выделенного из коры березы, в НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН был получен амид бетулоновой кислоты – Бетамид.

Цель исследования – экспериментальное изучение влияния Бетамида на токсические эффекты цитостатических препаратов в тканях печени и почек здоровых крыс и мышей-опухоленосителей, а также на противоопухолевую и антиметастатическую эффективность полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы. Эксперименты проводили на крысах линии Вистар, а также на мышах линий С57Bl/6j и СВА, которым перевивали соответственно карциному легких Льюис (LLC) и злокачественную лимфому, резистентную к циклофосфану (RLS). Животным однократно проводили ПХТ по схеме СНОР (парентеральное введение циклофосфана, доксорубина, винкристина, преднизолона), а затем вводили Бетамид в курсовом режиме (8–14 дней по 50 мг/кг/сут). В конце опыта выполняли гистологическое исследование печени и почек, посредством морфометрического анализа с использованием метода светооптической микроскопии. У мышей также определяли влияние агента на динамику роста первичного узла и диссеминацию.

Результаты. Введение Бетамида на фоне ПХТ снижает в печени животных количество некротизированных гепатоцитов (на 40 % у крыс, на 50–60 % у мышей), уменьшает степень дистрофии, повышает объемную плотность синусоидов, снижает холестаза, увеличивает количество двуядерных клеток и внутриклеточные запасы гликогена. Количество метастазов в печени снижается на 30–40 %. В почках также отмечено существенное снижение плотности некрозов (на 60–80 %) и нефроцитов с тяжелыми формами дистрофии, уменьшение альтеративных изменений, увеличение просвета проксимальных канальцев (на 50–70 %). Бетамид усиливает на 20–30 % ингибиторный эффект ПХТ на рост первичного узла опухоли и увеличивает ее антиметастатическое действие в тканях печени и легких. В режиме изолированного введения (без ПХТ) Бетамид задерживает рост трансплантатов на 20–35 %, а также снижает количество метастатических узлов на 50–70 % в легких и на 40–50 % в печени. Показано, что протекторный эффект Бетамида связан с индукцией цитопротекторного

сигнального пути Nrf2-ARE, а противоопухолевый – со стимуляцией апоптоза.

Заключение. Бетамид можно рассматривать как эффективный корректор неспецифических гепато- и нефротоксических эффектов цитостатической ПХТ, не оказывающий стимулирующего влияния на рост первичного узла и метастазов опухоли.

Е.Ф. Странадко

ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НАИБОЛЕЕ АГРЕССИВНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

ФГБУ ГНЦ ЛМ ФМБА России, Москва

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) в онкологии открывает широкие возможности для различных лечебных воздействий радикального и паллиативного характера. Наш опыт применения данной технологии базируется на лечении более 1500 больных злокачественными новообразованиями различной локализации.

Цель исследования – изучение эффективности ФДТ наиболее агрессивных форм злокачественных опухолей: рака пищевода, рака легкого с поражением трахеи и крупных бронхов, рака языка и слизистой оболочки полости рта, рака большого дуоденального сосочка (БДС) и внепеченочных желчных протоков, меланомы кожи и ее метастазов.

Материалы и методы. В качестве источников света использованы лазеры российского производства с длиной волны 630 нм – для фотогема, 670 нм – для фотосенса, 662 нм – для хлориновых производных. Дозы световой энергии составляли 100–300 Дж/см² при поверхностном облучении, 100–300 Дж/см² длины диффузора при внутрипросветном облучении трубчатых органов с использованием световодов с цилиндрическими диффузорами, 200–300 Дж/см² при ФДТ внутрикожных метастазов меланомы, 300 Дж/см² при ФДТ первичной меланомы с фосканом и 900–9000 Дж/см² при ФДТ с другими фотосенсибилизаторами. ФДТ проведена 42 больным раком пищевода, 11 неоперабельным больным центральным раком легкого, 76 больным первичным и рецидивным плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки полости рта (50 больным – в качестве самостоятельного метода лечения и 26 – в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения в сочетании с дистанционной γ -терапией и неoadьювантной полихимиотерапией), 28 больным раком БДС и внепеченочных желчных протоков и 18 больным с различными клиническими вариантами меланомы (у 10 – первичная меланома, у 3 – рецидивы меланомы и у 5 – внутрикожные метастазы меланомы).

Результаты. При раке пищевода I–II стадии ($n = 2$) достигнута полная резорбция опухоли с продолжительностью жизни более 3,5 лет. Дисфагия при обтурирующих опухолях III–IV стадии уменьшилась у всех больных, а при контрольном рентгенологическом исследовании было выявлено увеличение просвета пищевода до 1,0–1,5 см. При раке легкого получен паллиативный клинический эффект продолжительностью до 2 лет. При плоскоклеточном раке орофарингеальной локализации полная резорбция (ПР) опухолей во всей группе больных составила 65,8 % ($n = 50$), частичная резорбция наблюдалась у 30,3 % ($n = 23$).

При ФДТ в качестве самостоятельного метода лечения (монотерапия) ПР отмечена у 28 (56 %) из 50 пациентов и частичная – у 19 (38 %). У 3 (6 %) больных лечение оказалось неэффективным. При раке БДС и внепеченочных желчных протоков средняя продолжительность жизни пациентов после ФДТ составила 2,5 года. У всех 10 больных первичной меланомой имела место полная резорбция опухоли с длительностью наблюдения от 6 мес до 12 лет.

Заключение. Даже при наиболее агрессивных злокачественных опухолях, резистентных к традиционным методам лечения, ФДТ во многих случаях оказывается эффективной, позволяя излечить больных. При инкурабельных для традиционных методов лечения опухолях, таких как распространенный обтурирующий рак пищевода, рак легкого с поражением трахеи и крупных бронхов, рак БДС и внепеченочных желчных протоков, ФДТ позволяет добиться выраженного паллиативного эффекта, улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни.

Е.Ф. Странадко¹, М.В. Рябов¹, Т.И. Малова²

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – НОВАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА И НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ФГБУ ГНЦ ЛМ ФМБА России, Москва;

²ООО «ВЕТА-Гранд», Москва

Введение. Почти 25-летний опыт клинического применения фотодинамической терапии (ФДТ) в различных отраслях медицины позволяет нам сформулировать основные положения о механизмах действия, достоинствах и преимуществах ФДТ по сравнению с традиционными методами терапии. Действие ФДТ проявляется путем прямого цитотоксического повреждения раковых клеток или путем деструкции питающих опухоль кровеносных сосудов. По данным экспериментальных исследований, на сосудистый механизм приходится 60 % противоопухолевого действия ФДТ, на прямое цитотоксическое повреждение клеток опухоли – 30 % и на иммунные механизмы – 10 %. Успехи ФДТ злокачественных новообразований способствовали тому, что исследователи начали искать пути ее использования для лечения различных неопухолевых заболеваний.

Цель исследования – оценить эффективность ФДТ рака кожи и возможность ее применения при неопухолевых заболеваниях.

Материалы и методы. Лечение методом ФДТ проведено 230 больным местно-распространенным базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи, 143 (62 %) из них – с рецидивом опухоли после традиционных методов лечения. Использовали фотосенсибилизаторы (ФС): фотогем, фотосенс, фотодитазин, фоскан, фотолон и источники света с длиной волны, соответствующей длинноволновому пику поглощения ФС.

Результаты. В результате ФДТ у 152 (66 %) больных отмечена полная резорбция опухоли, у 78 (34 %) – частичная. Большинство пациентов с частичной резорбцией подвергнуты повторным курсам ФДТ с увеличенными дозами ФС и плотностью световой энергии. При динамическом наблюдении в отдаленные сроки после полной резорбции опухолей рецидивы развились у 11 % больных.