

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 неoadъювантной 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 базально-клеточным 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.

Заключение. В настоящее время имеются неоспоримые доказательства эффективности ФДТ при лечении местнораспространенного рака кожи. Достоинства ФДТ проявляются при лечении рака кожи на лице и других открытых участках тела, так как наряду с высоким процентом излечений ФДТ выгодно отличается от традиционных методов хорошими косметическими результатами, что оказывается бесценным фактором при локализации опухоли на лице, особенно у женщин. Наряду с онкологией ФДТ все шире применяется в стоматологии и косметологии. Этому способствует тот факт, что в процессе терапии не разрушается коллагеновый каркас тканей, а наоборот, усиливается синтез коллагена, обеспечивающий восстановление целостности кожи преимущественно не путем рубцевания, а путем репарации местных тканей, что и дает возможность наряду с ликвидацией патологического очага получить хороший косметический эффект.

Т.С. Ступина, Н.А. Санина, А.А. Терентьев

ВЛИЯНИЕ НИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА НА ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР NF-κB ФГБУН ИППХ РАН, Черноголовка, Московская область

Введение. Транскрипционный фактор NF-κB является регулятором таких важных клеточных процессов, как клеточный цикл, клеточный ответ на различные стимулы, а также участвует в повышении жизнеспособности и усилении пролиферации клеток, что связано с его ролью в развитии опухолей, поэтому он рассматривается в качестве молекулярной мишени для противоопухолевых препаратов. Известно, что одним из регуляторов NF-κB является монооксид азота, который также является молекулой, выполняющей множество функций в клетке. В связи с этим большой интерес в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов вызывают доноры оксида азота.

Цель исследования — изучение цитотоксичности спонтанных доноров оксида азота нитрозильных комплексов железа (НКЖ), а также их влияние на транскрипционный фактор NF-κB.

Материалы и методы. В работе изучались цитотоксические свойства НКЖ, содержащих в качестве лигандов фенилтиил (Ph), 2-амино-фенилтиил (2AmPh) и 4-амино-фенилтиил (4AmPh). Исследования проводились на опухолевых клетках M-HeLa (Институт цитологии РАН). Для определения цитотоксичности исследуемых комплексов был использован метод МТТ-окрашивания. Оценка ДНК-связывающей активности проводилась методом торможения в геле с использованием олигонуклеотида, содержащего консенсусную последовательность для связывания белка NF-κB.

Результаты. В ходе работы были получены данные по цитотоксичности исследуемых комплексов, а также цитотоксичности их лигандов (тиофенол, 2-амино-тиофенол и 4-амино-тиофенол (4-Ам-ТФ)). Доказано, что цитотоксичность комплексов Ph и 2-AmPh примерно в 2 раза превышает цитотоксичность их лигандов, что дает возможность говорить о значительном вкладе лигандов в цитотоксичность комплексов. Доза IC_{50} комплекса 4-AmPh в 4 раза меньше дозы IC_{50} 4-АмТФ, что может свидетельствовать о вкладе в токсичность комплекса, выделяемого комплек-

сом оксида азота. Были построены профили клеточного цикла клеток M-HeLa в контроле и при действии исследуемых комплексов в дозе IC_{50} в течении 24 ч. Из результатов видно, что все исследуемые комплексы являются цитотоксичными и вызывают гибель клеток. Дальнейшим этапом работы было изучение ядерной транслокации белка NF-κB. Нами были получены данные о накоплении белка NF-κB в ядрах. В ходе исследования было установлено, что данные комплексы незначительно влияют на ДНК-связывающую активность.

Заключение. В ходе выполнения работы нами было обнаружено, что исследуемые комплексы обладают средней цитотоксичностью и вызывают гибель клеток HeLa. Были определены дозы IC_{50} для исследуемых НКЖ. Доказано, что НКЖ вызывают накопление транскрипционного фактора NF-κB в ядрах, оценено влияние НКЖ на его ДНК-связывающую активность.

*Д.В. Табаков, Т.Н. Заботина, А.А. Борунова,
О.В. Короткова, З.Г. Кадагидзе*

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПОПУЛЯЦИЙ НК- И НКТ-ЛИМФОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Для НК-клеток не существует специфического антигена, как Т- или В-клеточные рецепторы, и их принято оценивать по комбинации антигенов CD16 и CD56. CD16 — низкоаффинный рецептор к Fc-фрагменту иммуноглобулина G, CD56 — гликопротеиновый рецептор, принимающий участие в межклеточной адгезии. В норме количество НК-клеток составляет 10–25 % от общего числа лимфоцитов. Для их определения принято использовать тест-систему CD3-FITC/CD16&CD56-PE, что позволяет одновременно дифференцировать их от Т-лимфоцитов и субпопуляции НКТ-клеток, несущей признаки обеих популяций.

Цель исследования — оценить гетерогенность популяций НК- и НКТ-клеток, обусловленную различной экспрессией CD16 и CD56 в периферической крови (ПК) здоровых доноров.

Материалы и методы. Проведено исследование фенотипа лимфоцитов ПК 30 здоровых доноров методом проточной цитометрии с помощью двухлазерного проточного цитометра аналитического типа FACSCalibur с применением пакета программного обеспечения сбора и анализа данных CELLQuest (BD Biosciences). В работе были использованы антитела к антигенам: CD45-FITC, CD3-FITC, CD56-PE, CD16-PE-Cy5, CD16⁺56-PE (Beckman Coulter).

Результаты. В ПК здоровых доноров субпопуляция НК-лимфоцитов (CD3-CD16&CD56⁺) составила $18,0 \pm 11,3$ %. При анализе экспрессии антигенов CD16 и CD56 на поверхности НК-клеток оказалось, что количество CD3-CD56⁺-клеток составляет $16,2 \pm 8,1$ %, что совпадает со значением CD3-CD16&CD56⁺-клеток, а количество CD3-CD16⁺ меньше ($11,0 \pm 6,7$ %). Было выявлено, что основную массу НК-клеток составляют CD56⁺lowCD16⁺low-лимфоциты ($52,3 \pm 19,9$ % из CD45⁺CD3⁺-лимфоцитов), а CD56⁺CD16⁺-клетки — $1,7 \pm 0,9$ %. Субпопуляции с фенотипом CD56⁺CD16⁺ и CD56⁺lowCD16⁺hi составили менее 1 %. При анализе популяции CD3⁺-лимфоцитов коли-