

С.В. Зинченко¹, Р.Ш. Хасанов², К.Т. Шакиров³

ПОИСК ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

¹Приволжский федеральный университет, ИФМиБ, Казань, Россия;

²ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», Казань, Россия;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань, Россия

Введение. Диагностика и лечение пациентов с метастазами без выявленного первичного очага остается на сегодняшний день краеугольным камнем онкологии. Эффективность лечения и прогноз зависят от вероятной локализации первичного очага.

Цель исследования — создать математическую модель, позволяющую с высокой долей вероятности предположить локализацию первичного очага.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 581 пациента с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага, обследовавшегося и получавшего лечение в РКОД МЗ РТ с 1996 по 2011 гг. У 69 пациентов в процессе наблюдения был выявлен первичный очаг в легком. На примере данной категории пациентов предложена математическая модель идентификации первичной опухоли. Отобраны факторные признаки: пол, возраст, морфология метастаза, локализация метастазов, распространенность метастатического поражения. Единственный результативный признак — выявленный первичный очаг в легком. Данные сведены в таблицы сопряженности, позволившие установить взаимосвязь между 2 и более признаками. Связь между признаками вычисляли с помощью коэффициента корреляции. В связи с громоздкостью расчетов мы использовали для решения уравнений компьютерную программу Excel и Statistika-6.0. Сила связи оценивалась по величине коэффициента корреляции [в нашем случае — коэффициент Крамера (КК)]. Связь слабая при значении КК от 0 до 0,29; средняя — от 0,3 до 0,69; сильная — 0,7 до 1. При положительных значениях КК — связь прямая, при отрицательных — обратная. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Предположить первичный очаг в легком с высокой долей вероятности можно у мужчин, преимущественно в возрасте не старше 50 лет, с наличием метастазов нейроэндокринной опухоли, плоскоклеточного рака и с подозрением на бронхолегочный рак в лимфатические узлы средостения и шеи, с метастазами в легкие и плевру.

Заключение. Предложенная математическая модель позволяет с высокой долей вероятности предположить локализацию первичной опухоли и назначить соответствующее лечение, что, в свою очередь, улучшает результаты терапии.

В.А. Золотцев¹, М.А. Таратынова¹, Р.А. Новиков², М.Г. Завьялова¹, Г.В. Пономарев¹

СТЕРОИДСОДЕРЖАЩИЕ КОНЬЮГАТЫ ПИРОФЕОФОРБИДА А — НОВЫЕ СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ), Москва, Россия;

²ФГБНУ «Институт молекулярной биологии РАН имени В.А. Энгельгардта» (ИМБ РАН), Москва, Россия

Введение. Конъюгаты макрогетероциклов порфиринового и хлоринового ряда с фрагментами лекарственных препаратов и биологически активных молекул используются в качестве сенсibilизаторов для фотодинамической терапии (ФДТ) вследствие высокой эффективности и специфичности. До настоящего времени конъюгатов макроциклов с фрагментами стероидных молекул не описано.

Цель исследования — дизайн, синтез, исследование и применение в качестве сенсibilизатора новых би- и поливалентных конъюгатов, молекула которых содержит фотоактивную (пирофеофорбид а), «адресную» (фрагмент тестостерона, обеспечивающий сродство к андрогеновому рецептору) и липофильную (остаток гексадециламина, дающий возможность сольubilизации конъюгата в составе липидной мицеллы и увеличивающий тропность к быстропролиферирующим опухолевым клеткам) группы, связанные различными соединительными блоками.

Материалы и методы. В качестве исходных соединений использованы пирофеофорбид а (полученный 2-стадийным синтезом из метилфеофорбида а) и 17β-гидрокси-3-кетопрегн-4-ен-21-овая кислота (полученная 5-стадийным синтезом из тестостерона). Стероидный и макроциклический фрагменты объединены в конъюгат посредством образования амидных связей с подходящим по структуре аминоксодержащим линкером. Структура полученных конъюгатов охарактеризована МСВР в режиме электроспрея на приборе Bruker «Apex Ultra» FT ICR MS и спектрами ¹H-ЯМР и ¹³C-ЯМР на приборе AMX III Bruker (400 МГц). Определение токсичности и фототоксичности конъюгатов в клетках карциномы простаты LNCaP и PC-3 (ATCC) методом МТТ, для определения фотоиндуцированной цитотоксичности использовали прибор «Спектр» (ООО «Лазер-медцентр») с фотофильтром 660 нм.

Результаты. Осуществлен синтез двух бивалентных конъюгатов пирофеофорбида а с тестостероном, связанных этилендиаминовым или 1,5-диаминопентановым линкером. Осуществлен синтез 2 изомерных поливалентных конъюгатов пирофеофорбида а с тестостероном и фрагментом гексадециламина, связанных линкером на основе L-лизина. Все конъюгаты проявили антипролиферативную активность и фотоиндуцированную цитотоксичность в клетках карциномы простаты LNCaP и PC-3, причем наибольшую активность (IC₅₀ 1,4 μM в клетках LNCaP, 3,3 μM в клетках PC-3) проявлял конъюгат пирофеофорбида а, связанный с тестостероном этилендиаминовым линкером. Для всех конъюгатов индекс фототоксичности составлял от 4,1 до 9,2.

Заключение. Синтезированные соединения могут быть использованы в качестве сенсibilизаторов при проведении фотодинамической терапии.