

МОДИФИКАЦИЯ РАДАХЛОРИНА НАНОЧАСТИЦАМИ СЕЛЕНА И АМФИФИЛЬНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ЩЕТКОЙ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ФДТ

С.В. Валуева^{1,2}, П.Ю. Морозова², А.Б. Данилова¹, С.С. Круглов¹, Л.Н. Боровикова²

¹ ФГБН «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² НИЦ «Курчатовский институт» – «ФГБУН Институт высокомолекулярных соединений РАН», Санкт-Петербург, Россия

MODIFICATION OF RADACHLORIN WITH SELENIUM NANOPARTICLES AND AMPHIPHILIC MOLECULAR BRUSHES FOR USE IN PDT

S.V. Valueva, P.Yu. Morozova, A.B. Danilova, S.S. Kruglov, L.N. Borovikova (Saint Petersburg, Russia)

Одним из важных направлений современных медицинских исследований является разработка новых эффективных методов лечения онкологических заболеваний. Перспективным подходом к диагностике и лечению злокачественных новообразований является флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ – метод, основанный на взаимодействии света с фотосенсибилизатором (ФС), локализованным преимущественно в пораженной злокачественными новообразованиями (ЗНО) ткани, что приводит к образованию цитотоксических форм кислорода и гибели раковых клеток. Для улучшения свойств ФС используются различные подходы, в частности перспективно создание комплексов на основе ФС, полимеров и наночастиц (НЧ). При этом полимер выступает одновременно и как стабилизатор наночастиц в растворе, и как наноконтейнер для адресной доставки ФС. Усиление генерации синглетного кислорода осуществляется за счет внутрикомплексного переноса энергии фотовозбуждения от НЧ к молекулам ФС. Одним из наиболее перспективных ФС хлороинового ряда является Радахлорин® (РХ) – отечественный препарат на основе ди-N-метилглюкаминовой соли хлорина е6.

С целью создания новых высокоэффективных ФС для ФДТ нами была синтезирована гибридная тройная наносистема (ГТН) Se⁰/Целл-графт-ПМАК/РХ на основе РХ, НЧ селена (Se⁰) и полимерного стабилизатора (ПС) – амфифильной молекулярной щетки с целлюлозой в качестве основной цепи и гидрофильными боковыми цепями полиметакриловой кислоты (ПМАК) (Целл-графт-ПМАК). Первично проводилась стабилизация НЧ селена полимером (Целл-графт-ПМАК) с последующим введением РХ. Концентрации Se⁰, Целл-графт-ПМАК и РХ были фиксированными: $c_{Se} = 0,001$ масс. %, $c_{\text{Целл-графт-ПМАК}} = 0,01$ масс. %, $c_{РХ} = 0,002$ масс. %, $v1 = c_{Se}/c_{\text{Целл-графт-ПМАК}} = 0,1$; $v2 = c_{РХ}/c_{\text{Целл-графт-ПМАК}} = 0,2$.

Были проведены спектральные исследования синтезированной ГТН. Сравнение спектра поглощения ГТН со спектром поглощения свободного

РХ в тех же концентрациях позволяет сделать вывод о взаимодействии компонентов между собой. Слабовыраженная полоса РХ с максимумом при $\lambda = 280$ нм в тройной системе «вырождается» в площадку в диапазоне $\lambda = 250–285$ нм, что может свидетельствовать о связи НЧ селена и РХ (селен поглощает при $\lambda = 265$ нм). При этом изменяется полоса Соре (максимум этой полосы при $\lambda = 403$ нм), характеризующая взаимодействие по порфириновому кольцу РХ: наблюдается как снижение интенсивности оптической плотности, так и изменение формы полосы Соре. В Q-области (области ФДТ) также наблюдаются изменения, свидетельствующие о взаимодействии периферийных групп РХ с компонентами тройной системы. Для ГТН в диапазоне 490–575 нм наблюдается двукратное увеличение оптической плотности. Характеристическая полоса на спектрах для свободного РХ при $\lambda = 650$ нм для ГТН показывает сдвиг в коротковолновую область (гипсохромный сдвиг) на 11 нм, что может свидетельствовать, в частности, об уменьшении размеров наблюдаемых объектов.

Методом конфокальной микроскопии были исследованы локализация и накопление ГТН в опухолевых клетках рака мочевого пузыря человека 587 ВiCan TVV (патент RU 2742244 от 04.02.2021) на 12-м пассаже. В качестве положительного контроля был использован РХ, негативным контролем служили клетки рака мочевого пузыря без воздействия исследуемых веществ. Концентрация вносимой ГТН в питательную среду составила 20 мкг/мл. По прошествии времени инкубации (48 ч + 24 ч) клетки отмывали от питательной среды с ГТН, ядра клеток окрашивали Hoechst 33342 (Sigma Aldrich, США) в течение 10 мин., отмывали от красителя и визуализировали с помощью флуоресцентного конфокального микроскопа (Olympus FV3000, Япония). Был проведен сравнительный анализ накопления препарата ГТН и РХ в клетках, по результатам которого можно сделать вывод, что ГТН, как и РХ, локализуется в цитоплазме клеток и обладает сопоставимой флуоресценцией.

Таким образом, синтезированная ГТН перспективна для создания на ее основе фоточувствительных гибридных соединений для лечения и диагностики онкологических заболеваний методом ФДТ.

Контакты: aravenko_polina@yahoo.com

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-25-00413 (научный проект «Разработка новых селенсодержащих противоопухолевых препаратов для фотодинамической терапии»).

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАЗЕРНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ

Ю.Ю. Горчак¹, М.Д. Тер-Ованесов¹, Э.Н. Праздников¹, К.А. Фирсов², Е.В. Аниканова¹,
М.С. Федина^{1,3}, А.В. Титова¹

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

³ ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина»» ОАО «РЖД», Москва, Россия

ONCOLOGICAL OUTCOMES OF LASER KIDNEY RESECTION

Yu.Yu. Gorchak, M.D. Ter-Ovanesov, E.N. Prazdnikov, K.A. Firsov, E.V. Anikanova, M.S. Fedina,
A.V. Titova (Moscow, Russia)

Актуальность и цель исследования. Основным методом лечения локализованного рака почки остается хирургическое лечение. Благодаря достижениям современной медицины с каждым годом увеличивается количество больных, которым возможно проведение органосохраняющего лечения. Целью исследования явилось улучшение результатов лечения локализованного рака почки путем использования высокоэнергетического лазерного излучения (ВЭЛИ) на этапе хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 103 больных раком почки стадии T1N0M0, из которых 48 (46,6%) пациентам (26 (54,2%) мужчин и 22 (45,8%) женщин) выполнена резекция почки с использованием ВЭЛИ волны 970 нм и мощностью 7–8 Вт. При необходимости мощность излучения увеличивали до 25–30 Вт и более. Резекция почки стандартным способом осуществлена 55 (53,4%) (31 (56,4%) мужчина и 26 (43,6%) женщины) больным группы сравнения. Средний возраст всех пациентов составил $58,4 \pm 8,3$ года (от 38 до 76 лет).

Результаты исследования и их обсуждение. После стандартной резекции на первом году наблюдения у 1 (1,8%) пациента выявлен рецидив опухоли, в связи с чем выполнена нефрэктомия. Последующее наблюдение в течение 50 месяцев прогрессирования опухолевого процесса не установило. Динамическое наблюдение за пациентом продолжено. У 1 (1,8%) пациента через 12 месяцев после операции обнаружено множественное ($n = 6$) метастатическое поражение мягких тканей послеоперационного рубца. Выполнено хирургическое иссечение метастазов. Начата биотерапия первой линии, на фоне которой зафиксирована стабилизация опухолевого процесса. Срок наблюдения

после повторной операции составил 27 месяцев. После стандартной операции 3-летняя безрецидивная выживаемость составила $96,4 \pm 2,5\%$. Канцерспецифическая 3-летняя выживаемость после стандартной операции составила 100%. Случаев смерти от опухолевой прогрессии не зарегистрировано. Однако 3-летняя общая выживаемость составила $98,2 \pm 1,8\%$, поскольку через 33 месяца после операции 1 (1,8%) человек скончался от острого инфаркта миокарда. У пациентов после лазерной резекции почки 3-летняя безрецидивная выживаемость составила $97,9 \pm 2,1\%$. На первом году наблюдения у 1 (2,1%) из 48 пациентов обнаружен продолженный рост опухоли. При повторной операции обнаружена опухоль диаметром 17 мм, локализованная на расстоянии ~21 мм от зоны выполненной ранее резекции. Произведена нефрэктомия. В последующем пациент наблюдался в течение 46 месяцев без признаков опухолевой прогрессии. Анализируя случаи рецидива, выявленные у пациентов обеих групп, следует отметить, что формирование рецидивных опухолей происходило не в зоне выполненной ранее резекции, а в других областях, что, вероятнее всего, могло быть проявлением мультифокального роста рака почки, не выявленного ни при предоперационном обследовании, ни при ревизии почки при первой операции. У пациентов после лазерной резекции почки 3-летняя канцерспецифическая и общая выживаемости оказались одинаковыми и составили 100% каждая.

Заключение. Общая, безрецидивная и канцерспецифическая 3-летняя выживаемость у больных обеих групп статистически достоверно между собой не различались ($p > 0,05$), что обусловлено не достижением медианы выживаемости ни в одной из сравниваемых групп пациентов.

Ключевые слова: высокоэнергетический лазер, рак почки