

# Клинико-экспериментальные исследования отечественного лекарственного средства глицифон – представителя фосфорорганических эпоксидов для лечения базально-клеточного рака кожи

Л. Н. Залялютдинова, Р. С. Гараев

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Контакты: Рамил Суфияхметович Гараев garaevrs@mail.ru

Обзор посвящен результатам клинико-экспериментального изучения оригинального отечественного лекарственного средства глицифон, применяемого для лечения базально-клеточного рака (БКР) кожи. Глицифон – диглицидиловый эфир метилфосфоновой кислоты, синтезированный в ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова» КазНЦ РАН, относится к классу фосфорорганических эпоксидов. Препарат был экспериментально изучен казанскими учеными, которые выявили избирательность его антибластомного действия, относительно низкую токсичность и высокую безопасность при длительном применении. Важную роль в механизме антибластомного действия глицифона играет антипролиферативное действие, выражающееся в ингибировании синтеза ДНК, замедлении всех фаз митоза и блокировании вступления клеток в фазы S и M. Глицифоновая мазь 30 % эффективна в отношении первичного БКР кожи (одиночных и первично-множественных опухолей), а также при рецидивах после лучевого и хирургического лечения при отсутствии побочного кожно-резорбтивного действия. Она может успешно применяться для лечения БКР, не подлежащего лучевой терапии и хирургическому иссечению, а также для выявления скрытых очагов множественного БКР кожи. Препарат зарегистрирован как средство для лечения плоскоклеточного рака кожи I стадии, базалиом (в том числе рецидивов после хирургического лечения и лучевой терапии), болезни Боуэна, сенильного кератоза. Глицифон производится ОАО «Татхимфармпрепараты» (г. Казань) в виде 30 % мази из субстанции, выпускаемой дочерним предприятием при ИОФХ им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН.

**Ключевые слова:** глицифон, глицифоновая мазь 30 %, базально-клеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, первично-множественные опухоли, рецидивирующие опухоли, антибластомное действие, лучевая терапия, хирургическое лечение, фосфорорганические эпоксиды

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-3-31-38

## The Russian drug glyciphon, a representative of organophosphorus epoxides, for the treatment of basal cell carcinoma – clinical and experimental studies

L. N. Zalyalyutdinova, R. S. Garaev

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

The review deals with the results of clinical and experimental studies of the original Russian drug glyciphon used to treat basal cell carcinoma (BCC). Glyciphon is diglycidyl ether of methylphosphonic acid, which has been synthesized at the A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Research Center, Russian Academy of Sciences, belongs to a class of organophosphorus epoxides. The drug has been experimentally tested by Kazan scientists who revealed the selectivity of its antiblastoma activity, relatively low toxicity, and high safety when it was used long. The antiproliferative activity of glyciphon in inhibiting DNA synthesis, retarding all mitotic phases, and blocking the entry of cells into S and M phases plays an important role in its mechanism of antiblastoma action. Glyciphon ointment 30 % is effective in the treatment of primary BCC (solitary tumors and polyneoplasms) and its recurrences after radiation and surgery in the absence of a side skin resorption effect. It may be successfully used to treat BCC that are refractory to radiotherapy and surgical dissection and to detect latent foci of multiple BCC. The ointment is registered as an agent for the treatment of Stage I squamous cell carcinoma, as well as basalomas (including recurrences after surgery and radiotherapy), Bowen's disease, senile keratosis. Glyciphon is manufactured by OAO "Tatchempharm-preparaty" (Kazan) (as 30 % ointment from the substance made by the affiliate of the A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Research Center, Russian Academy of Sciences).

**Key words:** glyciphon, glyciphon ointment 30 %, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma polyneoplasms, recurrent tumors, antiblastoma action, radiotherapy, surgical treatment, organophosphorus epoxides

Интерес онкологов к эпоксидам как к противоопухолевым веществам возник давно и был обусловлен их способностью реагировать при низких значениях рН, что позволяет им проявлять избирательную активность в кислой среде опухолевой ткани. Особенностью эпоксидов как алкилирующих соединений является также низкая прочность комплекса, который они образуют в результате реакции с биополимерами [1], что может лежать в основе их малой токсичности и кумулятивных свойств.

Показано, что такие диэпоксиды, как диэпоксипропан, диэпоксипропил пиперазин, диэпоксипропил диглицидиловый эфир фенантренидилового эфира, диэпоксипропил диглицидиловый эфир триэтиленгликоля ингибируют рост перевивных опухолей у животных [2–9]. Была установлена эффективность этих соединений в лечении различных злокачественных новообразований крови, а эподил оказался эффективным при плоскоклеточных опухолях, расположенных в области головы и шеи, астроцитоме, метастазах плоскоклеточного рака кожи в лимфатические узлы, при раке вульвы и т. д. [10, 11].

Вещества, сочетающие в своей структуре остов фосфорной кислоты и эпоксидные группировки (фосфорорганические эпоксиды), впервые были синтезированы в г. Казани Б.А. Арбузовым и Б.П. Луговкиным в 1952 г. [12], а позже и другими химиками [1, 13]. Биологическая активность была описана лишь для нескольких препаратов этого типа. Так, триглицидиловый эфир фосфорной кислоты рассматривается как радиомиметик [14], 1,2-эпоксипропилфосфоновая кислота (фосфомидин) — как антибиотик широкого спектра действия [15–18]. В 1962 г. Н.И. Ризположенским, Л.В. Бойко-Степашкиной и М.А. Зверевой в Химическом институте им. А.Е. Арбузова АН СССР были синтезированы моно- и диглицидиловые эфиры моно- и диалкилфосфорных и алкилфосфиновых кислот [19]. И.А. Студенцова провела первичную оценку их токсичности и впервые выявила их антибластомную активность на кафедре фармакологии Казанского государственного медицинского института. Для моно- и диглицидиловых эфиров моно- и диалкилфосфорных и алкилфосфиновых кислот она проанализировала зависимость между биологическими эффектами и строением молекул [20–22]. В итоге оценки большого числа соединений этого типа было показано, что только диэпоксиды — диглицидиловые эфиры алкилфосфорных кислот — проявляют антибластомную активность, причем максимальна она у производных метил-, пропил- и изобутилфосфорных кислот [20–22]. Для более подробного изучения был выбран диглицидиловый эфир метилфосфорной кислоты, получивший название цидифос. Результаты экспериментального исследования цидифоса показали, что для этого препарата характерны низкая токсич-

ность, малая кумуляция, хорошая переносимость, отсутствие глубокого угнетения кроветворения, выраженная активность при перевивных и спонтанных опухолях у животных (торможение роста опухоли на 45–100 %), способность подавлять рост метастазов, избирательность действия на бластоматозную ткань [23–26].

Избирательность действия цидифоса на бластоматозную ткань была доказана Н.П. Зеленковой и Л.А. Ашаевой на основании цитологических исследований на тканевых культурах и опытов на мышах с асцитным лимфолейкозом NK/Ly. Наиболее чувствительными к воздействию цидифоса оказались культуры, полученные из бластоматозных тканей (детройт-6, Нер-2, HeLa), менее чувствительными — перевивные культуры, полученные из нормальных тканей. Наибольшую резистентность к цидифосу обнаружили клетки первичных культур нормальных тканей [23, 27, 28]. В опытах на мышах с асцитным лимфолейкозом NK/Ly было установлено, что в основе цитотоксического действия цидифоса лежит антимиотическая активность, нарушение прохождения опухолевыми клетками фаз клеточного цикла и подавление синтеза ДНК [28].

Результаты экспериментальных исследований позволили рекомендовать цидифос для клинического изучения. Фармакологическим комитетом (ФК) Минздрава СССР были разрешены клинические испытания препарата, по итогам которых выявилась эффективность его местного применения (20 % мазь на ланолиновой основе) при раке кожи и внутривенного введения (ампульная форма) при раке глотки, мочевого пузыря, пищевода в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) [29]. Цидифос был рекомендован для промышленного производства и широкого клинического применения, однако из-за технологических трудностей организовать его промышленное производство не удалось.

Высокая эффективность и отсутствие выраженного влияния на кроветворение у первого фосфорорганического эпоксида, возможность сочетания его с ЛТ заставили исследователей вернуться к результатам первичной оценки биологической активности диглицидиловых эфиров кислот фосфора. Близким к цидифосу по токсичности и антибластному, цитотоксическому эффекту являлся его структурный аналог — диглицидиловый эфир метилфосфоновой кислоты, отличающийся отсутствием лишь одного кислородного атома в молекуле [20]. Это соединение синтезируется из доступных продуктов в одну стадию в отличие от цидифоса, синтез которого многостадийный. Под руководством И.А. Студенцовой были проведены комплексные исследования токсичности и антибластной активности препарата в сопоставлении с цидифосом, позволившие представить его на клинические испыта-

ния. Номенклатурной комиссией ему было присвоено название «глицифон»\*.

Глицифон представляет собой бесцветную или слегка желтоватую жидкость, легко растворимую в воде. В качестве фармакофоров глицифон содержит 2 трехчленных эпоксидных кольца, для которых характерно раскрытие цикла при взаимодействии с функциональными группами биосубстратов преимущественно в кислой среде.

Углубленное доклиническое экспериментальное изучение антибластомной активности и токсичности препарата проведено в КГМИ: сотрудниками кафедры фармакологии И.А. Студенцовой, Р.С. Гараевым, И.С. Мокринской, Р.Х. Хафизьяновой, Л.Н. Залялюдиновой и др. и Центральной научно-исследовательской лаборатории: Л.А. Ашаевой, Н.П. Зеленковой, С.Н. Дубинской и др. По результатам их исследований было выявлено, что препарат подавляет рост как асцитных, так и солидных перевивных опухолей. К нему чувствительны саркома 180, саркома 37, лимфома НК/Ly, опухоль Эрлиха, опухоль яичника и гепатома Зайделя. Рост этих асцитных опухолей тормозился на 80–100 %: выздоравливала значительная часть животных с различными нозологиями, а такие заболевания, как асцит яичника и гепатома Зайделя излечивались полностью. Глицифон эффективен и при солидных опухолях, в частности, он тормозит рост саркомы 37 на 46,3 %, лимфомы НК/Ly – на 58,6 %, опухоли Эрлиха – на 64,6 % и саркомы Иенсена – на 55,0 % [31, 32]. По данным И.С. Мокринской [31], глицифон проявляет высокую контактную противоопухолевую активность, сочетающуюся с отсутствием типичной лейкопенической реакции и с увеличением числа моноцитов и эозинофилов (при лечении крыс с асцитом яичника). Торможение роста опухоли Эрлиха на 56–65 % после введения глицифона в дозах 50 и 75 мг/кг не сопровождалось лейкопеническим эффектом. Увеличивалось число миелокариоцитов. Препарат вызывал гиперплазию лимфоидной ткани селезенки и тимуса, усиление пиронинофилии лимфоцитов и стимуляцию ретикуло-эндотелиальной системы печени без изменения функционального состояния надпочечников [31]. Эти эффекты отличают глицифон от многих противоопухолевых препаратов алкилирующего типа действия (циклофосфана, новоэмбихина, тиофосфамида, дипина и др.), которые, обладая иммунодепрессивными свойствами, вызывают усиление глюкокортикоидной функции надпочечников и инволюцию тимико-лимфоидного аппарата [33]. Его применение способствует также кор-

рекции функции печени, измененной ростом неоплазмы. Глицифон в дозах 50 и 75 мг/кг нормализовал структуру печени мышей с солидной опухолью Эрлиха, что характеризовалось исчезновением баллонной и уменьшением зернистой дистрофии, усилением окраски гепатоцитов на РНК. В печени леченых животных появлялись многочисленные очаговые скопления мелкоклеточных элементов ретикулоэндотелиальной системы, росло число гипертрофированных купферовских клеток. Содержание гликогена, локализованного в мелких гранулах, уменьшалось при одновременном увеличении активности ряда окислительно-восстановительных ферментов, что коррелировало с повышением содержания глюкозы в крови [31]. Установлено, что глицифон в дозе 40 мг/кг способствует нормализации поглотительной функции печени крыс, активности трансаминаз сыворотки, показателей углеводного обмена у крыс с солидной опухолью Иенсена [34]. Теоретический и практический интерес представляют исследования клеточных механизмов действия глицифона. Л.А. Ашаевой и соавт. [35] и С.Н. Дубинской и соавт. [36] автордиографически с использованием НЗ-тимидина показано, что глицифон при однократном внутрибрюшинном введении в дозе 120 мг/кг мышам с асцитной опухолью Эрлиха влияет на все периоды митотического цикла, вызывая блоки различной глубины и длительности ( $G_1-S$ ,  $S-G_2$ ,  $G_2$ -митоз, метафаза-анафаза). В большей степени опухолевые клетки задерживаются в фазах  $G_1$  и  $M$ , а также в периоде  $G_2$ , митотическая скорость при этом снижается в 20 раз, в течение 48 ч наблюдается подавление синтеза ДНК. В популяции клеток асцитной опухоли Эрлиха препарат вызывает снижение пролиферативного пула и подавление митотической активности в основном за счет блока  $G_2-M$  и нарушения процессов митоза [35, 36]. По характеру влияния на клеточный цикл глицифон сходен с некоторыми антибиотиками [37] и фопурином, проявляющим одновременно свойства алкилирующих соединений и антиметаболитов [38]. Избирательность антибластомного действия глицифона на опухолевые клетки сочетается с антимикробной активностью [39], что ценно для противоопухолевого средства, так как у 50–75 % онкологических больных обнаруживаются инфекционные осложнения [40].

Препарат характеризуется сравнительно невысокой токсичностью. Его средние смертельные дозы для мышей при внутрибрюшинном введении составляют  $168 \pm 7$  мг/кг, для крыс –  $164 \pm 7$  мг/кг [20, 31].

\* Основные материалы, касающиеся токсичности и биологической активности глицифона, не публиковались в открытой печати по патентным соображениям. Получено авторское свидетельство № 555574 А61К «Диглицидиловые эфиры кислот четырехкоординированного фосфора, проявляющие антибластомную активность» с грифом «Не подлежит опубликованию в открытой печати» [30].

После введения мышам и крысам токсико-летальных доз препарата отравление развивается медленно. К концу 2-х суток нарастают адинамия, общее угнетение, появляются диарея, нарушение дыхания. Большая часть животных погибает в первые 3 сут [31]. Хотя препарат относится к группе фосфорорганических соединений, на пике интоксикации он не угнетает активности холинэстеразы сыворотки и мозга [31]. При сравнении с другими алкилирующими агентами глицифон проявляет себя как вещество с небольшой кумуляцией [31]. Оценка влияния длительного введения крысам препарата показала, что курс 15 внутривенных инъекций глицифоном в дозе 30 мг/кг/сут с интервалом 48 ч не вызывает угнетения лимфопоэза. Лишь длительное 6-месячное введение в дозах 30 и 50 мг/кг в течение месяца вызывало незначительное уменьшение количества лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови животных. Несмотря на то, что в патогенезе острого отравления глицифоном одним из ведущих звеньев интоксикации является нарушение функции почек, при длительном введении препарата в терапевтических дозах не выявлено нарушений функции и структуры этого органа [38, 41].

Результаты морфологических исследований свидетельствуют о том, что глицифон во всех сериях токсикологических экспериментов вызывает стимуляцию ретикулоэндотелиальной системы, характеризующуюся лимфоидными гиперплазией и инфильтрацией тимуса, лимфатических узлов и селезенки. Отсутствие акцидентальной инволюции тимуса указывает на хорошую переносимость препарата.

Комплексные исследования, подтверждающие выраженную активность глицифона при перевивных опухолях, избирательность действия на бластоматозную ткань, отсутствие иммунодепрессивного действия, стимулировали работы по созданию лекарственных форм, а также позволили представить материалы по данному препарату в ФК Минздрава СССР для получения разрешения на клинические испытания при плоскоклеточных формах рака, в частности при локализациях, при которых был эффективен цидифос. Оценивалось как местное, так и резорбтивное действие глицифона.

Согласно решению ФК Минздрава СССР от 11.04.1990, предложенная глицифоновая мазь 30 % успешно прошла испытания в Ленинградском НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (М.Л. Гершанович), Московском областном научно-исследовательском клиническом институте (Б.А. Беренбейн, Г.Ф. Романенко), Онкологическом научном центре АМН СССР (А.М. Гарин), Центральном кожно-венерологическом институте (Ю.К. Скрипкин, А.А. Кубанова), а также в Казанском городском онкологическом (Ф.Ш. Ахметзянов) и Республиканском кожно-венерологическом диспансерах (Г.Г. Нуриев, В.И. Романов). Проведено лечение глицифоновой мазью 490 больных с базалиомами [42, 43].

У большинства пациентов опухоли локализовались в области лица, реже — на туловище и конечностях. В основном очаги поражения были единичными и имели размеры от 0,5 до 3,0 см. Давность заболевания составила у 120 пациентов — до 1 года, у 240 — до 3, у 13 — до 5, у остальных — более 5 лет. Аппликации глицифоновой мазью проводились ежедневно после тщательного предварительного туалета раны и окружающей ткани. Продолжительность лечения зависела от размеров опухоли и составляла в среднем 15 аппликаций. После первых 3 процедур отмечалось некоторое разрыхление очага поражения. Вокруг него возникала незначительная гиперемия. После 6 аппликаций и более опухоль подвергалась значительному разрушению, появлялся дефект ткани в очаге. Нагноение на местах воздействия препарата не отмечалось. После прекращения аппликаций на образовавшийся дефект в течение 15–20 дней накладывались асептические повязки до достижения полного рубцевания. На месте опухоли оставался слегка втянутый, депигментированный, гладкий рубец. Полное излечение, подтвержденное цитологически, было достигнуто у 489 из 490 пациентов с базалиомами (срок наблюдения 5–7 лет) независимо от гистологического строения опухоли. Данные лабораторных исследований свидетельствовали о том, что при высоком местном антибластомном эффекте глицифон не вызывал нарушений функции печени, почек, гемопоэза. При лечении различных типов базалиом отмечено, что узелковые формы (опухольевый тип) требуют увеличения длительности терапии.

Для резорбтивного действия была предложена другая лекарственная форма: ампулы, содержащие по 2 г препарата, который разводят непосредственно перед инъекцией в 20 мл физиологического раствора и вводят внутривенно. Опытная партия этого лекарственного средства была изготовлена на производственно-экспериментальном заводе «Санитас» (г. Каунас). В результате I фазы клинических испытаний инъекционной формы глицифона, проведенных в Ленинградском НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, была установлена его эффективность при раке пищевода. Решением ФК МЗ СССР от 12.12.1980 были одобрены результаты I фазы клинического изучения препарата и глицифон был рекомендован для II фазы клинических испытаний при плоскоклеточных формах раковых опухолей различной локализации (пищевод, ротоглотка, язык, легкие, мочевой пузырь, кожа, вульва). Исследования прошли успешно, была показана эффективность глицифона при всех локализациях опухолей.

В Казанском городском онкологическом диспансере В.П. Борисовым и соавт. было установлено, что 15-кратное (через день) внутривенное введение глицифона больным плоскоклеточным ороговевающим раком пищевода вызывает уменьшение размера опухоли и числа и размеров метастазов. После 6-й инъекции



препарата стойко уменьшалась дисфагия, в конце курса лечения рентгенологически выявлено почти свободное прохождение контраста по пищеводу, исчезновение супрастеночного расширения над опухолью. После курса лечения глицифоном при гистологическом исследовании биопсийного материала из опухоли выявлены выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток. Побочные эффекты проявлялись легким подташниванием, непостоянной головной болью и чувством жжения за грудиной.

Параллельно с клиническим изучением глицифона продолжались исследования по экспериментальному обоснованию его применения в комбинированной химиотерапии опухолей [44, 45]. Доказана возможность сочетания глицифона с антиметаболическим препаратом метотрексатом, приводящего к усилению противоопухолевой активности без суммации побочных эффектов на кроветворение и функцию печени. При сочетании глицифона с винкристином происходит потенцирование антибластомного эффекта у животных с перевивными опухолями. Эффект комбинированной терапии глицифоном с противоопухолевыми препаратами, подвергающимися метаболической активации в организме (циклофосфаном и фторафуром), зависит от схемы применения. Одновременное введение препаратов не сопровождается повышением специфической активности, при последовательном введении глицифона и циклофосфана через день антибластомный эффект препаратов суммируется, но усиливаются и побочные действия на кроветворение [44, 45]. Несмотря на подробное клинико-экспериментальное обоснование применения глицифона для лечения плоскоклеточных форм рака различных локализаций, ампульная форма глицифона не была внедрена в клинику, так как после распада СССР завод-производитель оказался за рубежом.

Глицифоновую мазь 30 % с 1994 г. производит ОАО «Татхимфармпрепараты» (г. Казань). Она применяется в клинике базально-клеточного рака (БКР) кожи различных стадий и клинико-морфологических типов.

А. В. Гилевым и соавт. [46] проведено лечение глицифоновой мазью пациентов с рецидивами БКР кожи диаметром 0,5–1,5 см язвенного типа, возникшими после ЛТ. Полное излечение было достигнуто у 12 из 14 пациентов. У 2 больных эффект был неполным (объем опухоли уменьшился на 70 %) из-за глубокого прорастания опухоли в рубцовую ткань. Аналогичные результаты были получены Г. Ж. Иншаковой и соавт. [47] при лечении 19 пациентов с рецидивами БКР кожи после близкофокусной рентгенотерапии. У 2 пациентов отмечены рецидивы, причину которых авторы видят в недостаточном проникновении мази в рубец, возникший после рентгенотерапии. БКР кожи, вызванный радиационным излучением, составляет 2/3 случаев от всех радиогенных опухолей кожи. Для него характерны

множественность очагов и необычная локализация (склонность к быстрому росту в глубину и длительный латентный период).

Риск индукции БКР кожи после ЛТ повышается при дополнительном воздействии ультрафиолетового облучения. Показана эффективность комбинированного лечения 8 пациентов с распространенным БКР кожи головы III–IV стадии [48]. Аппликации глицифоновой мази в сочетании с ЛТ в традиционном режиме фракционирования были эффективны у всех пациентов. На месте опухоли формировались рубцы. В тех случаях, когда хирургическое лечение БКР кожи невозможно из-за большой распространенности процесса и прорастания опухоли в окружающие ткани, а ЛТ затруднена, особенно при локализации опухоли на лице, методом выбора может стать терапия, сочетающая аппликации глицифоновой мази и ЛТ.

А. В. Гилевым и соавт. [46] проведено лечение 18 пациентов с распространенными формами БКР, локализованными в области лица. Лечение проводилось 2 курсами: каждый курс сочетал аппликации глицифоновой мазью (3 г через день) с ежедневным фракционным облучением (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 26–32 Гр) в течение 2 нед. Между курсами делали 2-недельные перерывы. В результате такого метода лечения к концу 2-го курса образовался струп, окруженный перифокальным отеком. В течение 3–4 нед размер опухоли уменьшался, отпадал струп и исчезал отек. При такой схеме лечения первичный эффект был достигнут у 12 из 18 пациентов. Шести пациентам, у которых лечение привело к уменьшению размера опухоли, было проведено ее хирургическое иссечение. Авторы указывают, что сочетание облучения с терапией глицифоновой мазью позволяет получить радикальный эффект от меньшей суммарной дозы ЛТ.

На базе Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства Здравоохранения Республики Татарстан проведено обследование и лечение 80 пациентов с БКР кожи различных клинических типов и локализаций (большой частью на лице и голове) [49, 50]. У 60 (75 %) больных опухоль носила первичный, а у 20 (25 %) — рецидивирующий характер. У 7 пациентов рецидивы возникли после 2 курсов ЛТ, у 5 — после хирургического лечения, у 4 — после криотерапии, у 3 — после комбинированной терапии и у 1 — после терапии глицифоновой мазью. Контакт мази с поверхностью опухоли продолжался, согласно инструкции, 24 ч. Продолжительность лечения составила 20–30 дней. Для лечения больных с поверхностным типом БКР кожи и имеющих одиночные опухолевые очаги площадью до 3 см<sup>2</sup> требовалось 20 аппликаций, более продолжительное лечение (до 30 аппликаций) проводили при множественных очагах, язвенном типе БКР и площади поражения более 3 см<sup>2</sup>. У 22 пациентов (13 с первично-множественным БКР) эффект был не-

полным. Поэтому после 2-недельного перерыва им был проведен 2-й курс терапии продолжительностью до 20 дней. После завершения аппликаций глицифоновой мазью для ускорения репаративных процессов на дефект кожи (язву, эрозию), образовавшийся в результате разрушения опухоли, наносили 10 % метилурациловую мазь. Непосредственный эффект от лечения глицифоновой мазью был достигнут у 79 из 80 больных, причем у 26 пациентов время экспозиции глицифоновой мазью было уменьшено до 6 ч, при этом побочные реакции (гиперемия, воспалительная реакция и боль), наблюдаемые у части больных при 24-часовой экспозиции, оказались менее выраженными, а эффективность лечения сохранялась [51].

Результаты лечения БКР кожи прослежены в течение 7 лет, итоги их показали, что аппликации глицифоновой мазью были эффективны у 89 % пациентов как с первичными, так и с рецидивирующими опухолями, с хорошим косметическим эффектом, что особенно важно при локализации образования на лице. Появление рецидива через 1–3 года после лечения глицифоновой мазью отмечено у 8 больных. Возобновление заболевания произошло у 7 из 8 больных, имеющих рецидивы БКР кожи после проведенной криотерапии, ЛТ и хирургического лечения. Только в 1 случае рецидив возник у больного с первично-множественным БКР кожи: лечение было прекращено преждевременно после 4 аппликаций из-за гиперчувствительности к препарату. У 2 пациентов с первично-множественной формой БКР зарегистрировали по 1 рецидивному очагу: у одного больного с локализацией на спине общей площадью 8 см<sup>2</sup> через год после лечения глицифоновой мазью рецидивировал 1 из 2 очагов; у дру-

гого — 1 из 8 на волосистой части головы (этот очаг до применения глицифоновой мази являлся рецидивом после ЛТ и хирургического лечения). У остальных 6 больных наблюдались рецидивы с локализацией БКР в наружном слуховом проходе ( $n = 3$ ), в лобной и височной области ( $n = 2$ ) и на коже крыльев носа ( $n = 1$ ), в последнем случае — с прорастанием в хрящевую и костную ткани, о чем свидетельствовала их деформация. Эти рецидивы связаны с характером роста опухоли и, вероятно, слабым проникновением препарата в плотные по структуре ткани. Анализ результатов лечения глицифоновой мазью больных с опухолями, носящими рецидивирующий характер, свидетельствует о том, что препарат эффективен даже при рецидивах после ЛТ, хирургического лечения, криотерапии, но не предупреждает рецидивы, возникшие после комбинированного лечения.

Таким образом, аппликации глицифоновой мазью эффективны не только при первичных опухолях, но и при их рецидивах. По данным наших исследований, препарат эффективно излечивает больных с первичным БКР кожи как с одиночными, так и с первично-множественными опухолями, расположенными на различных участках тела (98,3 % случаев).

Оригинальность глицифона подтверждена патентом [52]. Он зарегистрирован как средство лечения плоскоклеточного рака кожи I стадии, базалиом (в том числе рецидивов после хирургического лечения и ЛТ), болезни Боуэна, сенильного кератоза. Глицифон производится ОАО «Татхимфармпрепараты» (г. Казань) в виде 30 % мази из субстанции, выпускаемой дочерним предприятием при ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Росс У. Биологические алкилирующие вещества. М.: Медицина, 1964. [Ross U. Biological alkylating agents. Moscow: Meditsina, 1964. (In Russ.).]
2. Stenderup A., Bichel J., Jensen K.G. Effect of isomers of 1:2, 3:4-diepoxybutane on malignant disorders of the blood. Proc. 6<sup>th</sup> Congress of European Society of hematology. Basel, 1958. Pp. 259–61.
3. Горбачева Л.Б., Горьков В.А., Чернов В.А. и др. Химиотерапия злокачественных новообразований. В сб.: Итоги науки и техники. Серия Онкология. 1982. Т. 12. С. 47–50. [Gorbacheva L.B., Gor'kov V.A., Chernov V.A. et al. Chemotherapy of malignant abnormalities. In: Science and technique summaries. Series Oncology. 1982. Vol. 12. Pp. 47–50. (In Russ.).]
4. Russel R.G., Smith R. Diphosphonates. Experimental and clinical aspects. J Bone Joint Surg Br 1973;55(1):66–86.
5. Белоусова А.К. Биохимические подходы к химиотерапии опухолей. Л.: Медицина, 1965. [Belousova A.K. Biochemical approaches to the chemical therapy of tumors. Leningrad: Meditsina, 1965. (In Russ.).]
6. Miller D.I., Diamond H.D., Craver L.F. The clinical use of epoxy piperazine, a new alkylating agent in the treatment of lymphomas and other neoplasm. Cancer Res 1959;11:1204–9.
7. Burchenal J.H., Holmberg E., Weigand L. et al. The effect of epoxypropyl piperazine derivatives on a spectrum of transplanted mouse leukemias. Acta Unio Int Contra Cancrum 1960;16:556–60.
8. Dold U., Risse H.J., Tiedemann H. The effect of 9.10-phenanthrenehydroquinone-bisglycyl ester on the ehrlich ascites tumor of the mouse and the jensen sarcoma of the rat. Z Naturforsch B 1963;18:1053–6.
9. Оуэн Л.Н. Лечение спонтанных опухолей собак диглицидиловым эфиром триэтиленгликоля. В кн.: Труды VIII Международного противоракового конгресса. Л., 1963. Т. 6. С. 124–5. [Owen L.N. Treatment of dogs' spontaneous tumors with diglycidyl ether of triethylene glycol. In book: Works of the VIII International anticancer congress. Leningrad, 1963. Vol. 6. Pp. 124–5. (In Russ.).]
10. Bond M.R., Clarke S.D., Neal F.E. Use of ethoglucid in treatment of advanced malignant disease. Br Med J 1964;1(5388):951–3.

11. Clifford P. The administration of chemo-therapeutic agents in the treatment of advanced head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 1964;78:350–73.
12. Арбузов Б.А., Луговкин Б.П. Синтез эфиров фосфиновых кислот, содержащих гетероциклические радикалы. II. Этиловые эфиры фосфиновых кислот с кислородсодержащими гетероциклическими радикалами. *Журнал общей химии* 1952;22:1193–8. [Arbuzov B.A., Lugovkin B.P. Synthesis of phosphinic acids' ethers, containing heterocyclic radicals. II. Ethyl ethers of phosphinic acids' ethers with oxygen-containing heterocyclic radicals. *Zhurnal obshchey khimii = General Chemistry Journal* 1952;22:1193–8. (In Russ.)].
13. Parker R.E., Isaacs N.S. Mechanisms of epoxide reactions. *Chem Rev* 1959;59:737–99.
14. Kodama J.K., Gusman R.J., Dunlap M.K. et al. Some effects of epoxy compounds on the blood. *Arch Environ Health (Chicago)* 1961;2:259–61.
15. Forsgren A., Wälder M. Antimicrobial activity of fosfomycin in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1983;11(5):467–71.
16. Christensen B.G., Leanza W.J., Beattie T.R. et al. Phosphonomycin: structure and synthesis. *Science*, 1969;166(3901):123–5.
17. Moreno-López M., Dámaso D., Perea E.J. et al. Phosphonomycin (MK-955) Quantitative sensitivity spectra of various hospital strains to this new antibiotic. *Microbiol Esp* 1971;24(2):79–85.
18. Hendlin D., Staspley E.O., Jackson M. et al. Phosphonomycin a new antibiotic produced by strains of streptomyces. *Science* 1969;166(3901):122–3.
19. Ризположенский Н.И., Бойко Л.В., Зверева М.А. Синтез глицидиловых эфиров кислот фосфора. Доклад АН СССР 1964;155 (5):1137–9. [Rizpolozhensky N.I., Boyko L.V., Zvereva M.A. Synthesis of glycidyl ethers of phosphorus acids. Report of AS USSR 1964;155(5):1137–9. (In Russ.)].
20. Студенцова И.А. Антибластомное и токсическое действие некоторых фосфорорганических эпоксидов в эксперименте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1967. [Studentsova I.A. Antitumorigenic and toxic effect of some organophosphorous epoxides in the experiment. Author's abstract of thesis...of candidate of medical sciences. Kazan, 1967. (In Russ.)].
21. Студенцова И.А. Экспериментальное обоснование внедрения малотоксичных неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений в клиническую практику. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань, 1974. [Studentsova I.A. Experimental validation of the implementation of low-toxic non-anticholinesterase organophosphorous compounds in the clinical practice. Author's abstract of thesis...of doctor of medical sciences. Kazan, 1974. (In Russ.)].
22. Студенцова И.А., Гараев Р.С. Токсичность и некоторые биологические эффекты фосфорорганических эпоксидов. Экспериментальная и клиническая фармакология 1996;59(6):31–3. [Studentsova I.A., Garaev R.S. Toxicity and some biological effects of organophosphorous epoxides. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology* 1996;59(6):31–3. (In Russ.)].
23. Ашаева Л.А. Цитотоксичность цидифоса и его аналогов на культуру нормальных и бластоматозных тканей. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1969. [Ashaeva L.A. Cytotoxicity of cidifos and its analogues on the culture of normal and blastomatous tissues. Author's abstract of thesis...of candidate of biology sciences. Kazan, 1969. (In Russ.)].
24. Ашаева Л.А., Зеленкова Н.П. Цитотоксичность цидифоса и моноглицидиловых эфиров диалкисфосфорных кислот. Химиотерапия опухолей в СССР 1970;9–10:26–9. [Ashaeva L.A., Zelenkova N.P. Cytotoxicity of cidifos and monoglycidyl ethers of dialkylphosphorous acids. *Khimioterapiya opukholey v SSSR = Chemotherapy of Tumors in the USSR* 1970;26–9. (In Russ.)].
25. Студенцова И.А. Токсичность и кумулятивные свойства цидифоса. Химиотерапия опухолей в СССР 1970;22–5. [Studentsova I.A. Toxicity and cumulative features of cidifos. *Khimioterapiya opukholey v SSSR = Chemotherapy of Tumors in the USSR* 1970;22–5. (In Russ.)].
26. Студенцова И.А., Гараев Р.С. Влияние цидифоса на рост некоторых экспериментальных опухолей. Материалы V Поволжской конференции физиологов, биохимиков и фармакологов с участием морфологов. Ярославль, 1969. С. 394–5. [Studentsova I.A., Garaev R.S. Cidifos influence on the growth of several experimental tumors. Materials of the V Povolzhie conference of physiologists, biochemists and pharmacologists with participation of morphologists. Yaroslavl, 1969. Pp. 394–5. (In Russ.)].
27. Ашаева Л.А., Зеленкова Н.П., Сергеева П.А. и др. Применение цитофизиологических и цитохимических методов для изучения антибластомного действия препаратов в культуре ткани. Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических процессов. М., 1967. Ч. 3. С. 140–2. [Ashaeva L.A., Zelenkova N.P., Sergeeva P.A. et al. Application of cytophysiological and cytochemical methods for studies of the antitumorigenic effect of substances in the tissue culture. Modeling, methods of studies and experimental therapy of pathologic processes. Moscow, 1967. Part. 3. Pp. 140–2. (In Russ.)].
28. Зеленкова Н.П., Ашаева Л.А., Студенцова И.А. Сравнительное исследование чувствительности клеток различных тканевых культур к действию препарата № 2. В сб.: Проблемы клинической и теоретической медицины. Казань, 1967. С. 432. [Zelenkova N.P., Ashaeva L.A., Studentsova I.A. A comparative study of the sensitivity of cells of different tissue cultures to the action of the drug. In: Problems of clinical and theoretical medicine. Kazan, 1967. P. 432. (In Russ.)].
29. Сорокин Н.М., Баранов Н.И. Лечение рака кожи цидифосом. Химиотерапия опухолей в СССР 1970;7–8:59–62. [Sorokin N.M., Baranov N.I. Skin cancer treatment with cidifos. *Khimioterapiya opukholey v SSSR = Chemotherapy of Tumors in the USSR* 1970;7–8:59–62. (In Russ.)].
30. Студенцова И.А., Ризположенский Н.И., Бойко-Степашкина Л.В. и др. Авторское свидетельство № 555574 «Диглицидиловые эфиры кислот четырехкоординированного фосфора, проявляющие антибластомную активность» Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений СССР 27.12.1976. [Studentsova I.A., Rizpolozhensky N.I., Boyko-Stepashkina L.V. et al. Copyright certificate № 555574 “Diglycidyl ethers of acids of the four times coordinates phosphorus, showing antitumorigenic activity” Registered with the State Registry of Inventions of the USSR 27.12.1976. (In Russ.)].
31. Мокринская И.С. Токсическое и антибластомное действие диглицидилового эфира метилфосфиновой кислоты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1973. [Mokrinskaya I.S. Toxic and antitumorigenic effect of the diglycidyl ether of the methanephosphoric acid. Author's abstract of thesis... of candidate of medical sciences. Kazan, 1973. (In Russ.)].
32. Студенцова И.А., Мокринская И.С., Гараев Р.С. и др. Антибластомная активность глицифона в эксперименте. Тезисы докладов III Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1996. С. 51. [Studentsova I.A., Mokrinskaya I.S., Garaev R.S. et al. Antitumorigenic activity of the glycidifos in the experiment. Theses of reports of the III Russian National Congress “People and Medicine”. Moscow, 1996. P. 51. (In Russ.)].
33. Балицкий К.П., Векслер И.Г. Реактивность организма и химиотерапия опухолей. Киев: Наукова думка, 1975. [Balitskiy K.P., Veksler I.G. Organism reactivity and the chemotherapy of tumors. Kiev: Naukova dumka, 1975. (In Russ.)].
34. Береснева Р.Л. Сравнительная оценка действия на печень противоопухолевых средств проспидина и глицифона. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1981. [Beresneva R.L. Comparative evaluation of the liver effect of such antitumor drugs as prospidine and glycidifos. Author's abstract

- of thesis...of candidate of medical sciences. Kazan, 1981. (In Russ.).
35. Ашаева Л.А. Оценка методом радиоавтографии синтеза ДНК в опухолевых клетках при воздействии фармакологическим препаратом. В сб.: Современные методы исследования в клинике и эксперименте. Казань, 1981. С. 14–6. [Ashaeva L.A. Evaluation by method of the autoradiography of the DNA synthesis in tumor cells at the influence of the pharmacological substance. In: Modern research methods in clinic and experiment. Kazan, 1981. Pp. 14–6. (In Russ.).]
36. Дубинская С.Н., Зеленкова Н.П., Заиконникова И.В. и др. Изменение клеточного цикла в популяции клеток асцитной опухоли Эрлиха под влиянием антибластомного препарата. Цитология и генетика 1983;17(2):54–8. [Dubinskaya S.N., Zelenkova N.P., Zaikonnikova I.V. et al. Change of the cellular cycle in the population of Ehrlich's ascite tumor under the influence of the antitumor substance. Tsitologiya i genetika = Cytology and Genetics 1983;17(2):54–8. (In Russ.).]
37. Hill B.T., Baserga R. The cell cycle and its significance for cancer treatment. Cancer Treat Rev 1975;2(3):159–75.
38. Чернов В.А., Лежачихин Р.К. Исследование механизма противоопухолевого действия фопурина. Экспериментальная онкология 1981;3(4):62–9. [Chernov V.A., Lekyavichus R.K. Investigation of the mechanism of fopurine antitumor effect. Eksperimentalnaya onkologiya = Experimental Oncology 1981;3(4):62–9. (In Russ.).]
39. Берим М.Г., Брудная К.Б., Гозман З.А. Антимикробные свойства цидифоса и его аналогов. Химиотерапия опухолей в СССР 1970;30–5. [Berim M.G., Brudnaya K.B., Gozman Z.A. Antimicrobial features of cidifos and its analogues. Khimioterapiya opukholey v SSSR = Chemotherapy of Tumors in the USSR 1970;30–5. (In Russ.).]
40. Гершанович М.Л. Осложнения при химиотерапии и гормонотерапии злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1982. [Gershanovich M.L. Complications at the chemotherapy and hormone therapy of malignant tumors. Moscow: Meditsina, 1982.]
41. Студенцова И.А., Гараев Р.С. Токсичность и некоторые биологические эффекты фосфорорганических эпоксидов. Экспериментальная и клиническая фармакология 1996;59(6):31–3. [Studentsova I.A., Garaev R.S. Toxicity and some biological effects of organophosphorous epoxides. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology 1996;59(6):31–3. (In Russ.).]
42. Студенцова И.А., Романов В.И., Гараев Р.С. Опыт применения глицифоновой мази при раке и предраковых заболеваниях кожи. Вопросы онкологии 1999;45(4):448–50. [Studentsova I.A., Romanov V.I., Garaev R.S. Experience of application of the glicifon ointment at cancer and pre-cancer skin diseases. Voprosy onkologii = Oncology Issues 1999;45(4):448–50. (In Russ.).]
43. Гараев Р.С., Залялутдинова Л.Н. Глицифон — препарат для лечения рака и предраковых заболеваний кожи. Terra Medica 2005;4:53–6. [Garaev R.S., Zalyalutdinova L.N., Glicifon— substance for the treatment of cancer and pre-cancer skin diseases. Terra Medica 2005;4:53–6. (In Russ.).]
44. Залялутдинова Л.Н. Экспериментальное обоснование применения глицифона в комбинированной химиотерапии злокачественных новообразований. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1983. [Zalyalutdinova L.N. Experimental validation of glicifon application in the combined chemotherapy of malignant abnormalities. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Kazan, 1983. (In Russ.).]
45. Залялутдинова Л.Н., Хафизьянова Р.Х., Мокринская И.С., Новожилова Н.Н. Комбинированное применение глицифона и винкристина в эксперименте. Химиотерапия опухолей в СССР 1987;48:133–8. [Zalyalutdinova L.N., Hafizianova R.H., Mokrinskaya I.S., Novozhilova N.N. Combined glicifon and vincristin application in the experiment. Khimioterapiya opukholey v SSSR = Chemotherapy of Tumors in the USSR 1987;48:133–8. (In Russ.).]
46. Гилев А.В., Уткузов А.Р., Моисеев В.Н. Эффективность комбинированного химиолучевого лечения распространенных базалиом кожи с применением глицифоновой мази. Тезисы докладов Российской конференции, посвященной 75-летию И.В. Заиконниковой. В сб.: Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ. Казань, 1996. Вып. 3. С. 39. [Gilev A.V., Utkuzov A.R., Moiseev V.N. Efficiency of the combined chemoradiation of common skin basaliomas with application of the glicifon ointment. Theses of reports of the Russian conference, dedicated to the 75<sup>th</sup> anniversary of I.V. Zaikonnikova. In: Pharmacology and toxicology of organophosphorous compounds and other biologically active agents. Kazan, 1996. Vol. 3. P. 39. (In Russ.).]
47. Гилев А.В., Студенцова И.А., Гараев Р.С. и др. Лечение глицифоновой мазью базально-клеточного рака кожи, индуцированного радиационным излучением. Вопросы онкологии 1999;45(4):450–1. [Gilev A.V., Studentsova I.A., Garaev R.S. et al. Treatment of the basal cell skin cancer, induced by radiation, with glicifon ointment. Voprosy onkologii = Oncology Issues 1999;45(4):450–1. (In Russ.).]
48. Иншакова Г.Ж., Ахметзянов Ф.Ш., Студенцова И.А. Применение глицифоновой мази при рецидивах базалиомы кожи после близкофокусной рентгенотерапии. Тезисы докладов Российской конференции, посвященной 75-летию И.В. Заиконниковой. В сб.: Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ. Казань, 1996. Вып. 3. С. 90. [Inshakova G.J., Ahmetzyanov F.S., Studentsova I.A. Application of the glicifon ointment at recurrent skin basaliomas after the close focus roentgen therapy. Theses of reports of the Russian conference, dedicated to the 75<sup>th</sup> anniversary of I.V. Zaikonnikova. In: Pharmacology and toxicology of organophosphorous compounds and other biologically active substances. Kazan, 1996. Vol. 3. P. 90. (In Russ.).]
49. Гараев Р.С., Гильмутдинова В.Р., Залялутдинова Л.Н., Хасанов Р.Ш. Отдаленные результаты лечения базально-клеточного рака кожи глицифоновой мазью. Казанский медицинский журнал 2010;91(4):511–5. [Garaev R.S., Gilmutdinova V.R., Zalyalutdinova L.N., Hasanov R.S. Remote results of the treatment of the basal cell skin cancer with glicifon ointment. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 2010;91(4):511–5. (In Russ.).]
50. Гараев Р.С., Гильмутдинова В.Р., Кузнецов В.Т. и др. Глицифоновая мазь в лечении первично-множественного базально-клеточного рака кожи. Terra Medica 2002;4:23–4. [Garaev R.S., Gilmutdinova V.R., Kuklin V.T. et al. Glicifon ointment in the treatment of the multiple primary skin cell cancer. Terra Medica 2002;4:23–4. (In Russ.).]
51. Гильмутдинова В.Р. Оптимизация методов применения глицифоновой мази для лечения базально-клеточного рака кожи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2002. [Gilmutdinova V.R. Optimizati on of methods of the glicifon ointment application for the treatment of the basal cell skin cancer. Author,s abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Kazan, 2002. (In Russ.).]
52. Студенцова И.А., Мокринская И.С., Романов В.И. и др. Препарат для лечения рака кожи и предраковых заболеваний кожи. Патент на изобретение № 2146927 от 27.03.2000. [Studentsova I.A., Mokrinskaya I.S., Romanov V.I. et al. Substance for the treatment of the skin cancer and pre-cancer diseases. Invention patent № 2146927 dated 27.03.2000. (In Russ.).]