ISSN 2413-9432

BIOMEDICAL PHOTONICS

Специальный выпуск /2017

В НОМЕРЕ:

Материалы VI Всероссийской конференции «Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика»

Ростов-на-Дону,
14-16 сентября 2017 г.

BMP

ДИСТРИБЬЮЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И СТРАН СНГ

- «ФОТОДИТАЗИН»™
- «ФОТОСЕНС»™
- «АЛАСЕНС»™
- «ЛЕВУЛОН»™

Лицензия № ЛО-54-02-001917 от 22 декабря 2015 г. на осуществление фармацевтической деятельности.

ЗАО "Компания Витамакс"

Россия, 630001, г. Новосибирск, ул. Калинина, 57
Для писем: 630001, г. Новосибирск, а/я 310
Тел/факс: 8 (383)225-24-06, 225-53-14

ФОТОДИТАЗИН® [fotoditazin]

фотосенсибилизатор хлоринового ряда

«ФОТОДИТАЗИН®» гель - РУ № ФСР 2012/130043 от 03.02.2012 г.
«ФОТОДИТАЗИН®» концентрат для приготовления раствора для инфузий - РУ № ЛС 001246 от 18.05.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» применяется для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний различных нозологических форм, а так же патологий не онкологического характера в следующих областях медицины:

- дерматология
- гинекология
- урология
- торакальная хирургия
- стоматология
- нейрохирургия
- офтальмология,
- травматология и ортопедия
- комбустиология
- гнойная хирургия
- ангиология

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:
Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г.
«Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»
Приказ № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»

ООО “ВЕТА-ГРАНД”

123056, Россия, г.Москва, ул. Красина, д.27, стр.2
тел.: +7(499)253-61-81, +7(499)250-40-00
e-mail: fotoditazin@mail.ru

www.fotoditazin.com
www.фотодитазин.рф

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –
научно-практический, рецензируемый,
мультидисциплинарный журнал.
Выходит 4 раза в год.
Тираж – 1000 экз., ежеквартально.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов ВАК РФ.
Индексируется в международной
реферативной базе данных Scopus.

Издательство «Агентство МОРЕ».
Москва, Хохловский пер., д. 9

Редакция:

Зав. редакцией	Иванова-Радкевич В.И.
Научный редактор	проф. Мамонтов А.С.
Литературный редактор	Моисеева Р.Н.
Переводчик	Урлова А.Н.
Компьютерный дизайн	Кренева Е.И.
Компьютерная верстка	Иванова К.С.

Адрес редакции:
Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3
Тел. 8 (495) 945-86-60
www: PDT-journal.com
E-mail: PDT-journal@mail.ru

Адрес для корреспонденции:
125284, Москва, а/я 13

Свидетельство о регистрации ПИ
№ ФС 77-51995, выдано 29.11.2012
г. Федеральной службой по надзору в сфере
связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по каталогу агентства
«Роспечать» – 70249

Редакция не несет ответственности за
содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов,
которая может не совпадать с мнением
редакции журнала.

К публикации принимаются только статьи,
подготовленные в соответствии с правилами
для авторов, размещенными на сайте журнала.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного разрешения
редакции.

УЧРЕДИТЕЛИ:
Национальная Фотодинамическая Ассоциация
Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:
Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор, руководитель
Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей
Московского научно-исследовательского онкологического института
им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:
Грин М.А., доктор химических наук, профессор, заведующий
кафедрой химии и технологии биологически активных соединений
им. Н.А. Преображенского Московского технологического университета
(Москва, Россия)

Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор,
заведующий лабораторией лазерной биоспектроскопии в Центре
естественно-научных исследований Института общей физики
им. А.М. Прохорова РАН (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела
фотодинамической диагностики и терапии Медицинского радиологического
научного центра им. А.Ф. Цыба (Обнинск, Россия)

Каприн А.Д., чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор,
генеральный директор Национального медицинского исследовательского
радиологического центра Минздрава России (Москва, Россия)

Лукьянец Е.А., доктор химических наук, профессор, заведующий
лабораторией Государственного научного центра «Научно-
-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей»,
(Москва, Россия)

Миронов А.Ф., доктор химических наук, профессор кафедры химии
и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского
Московского технологического университета (Москва, Россия)

Пономарев Г.В., доктор химических наук, профессор, главный научный
сотрудник Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН
(Москва, Россия)

Романко Ю.С., доктор медицинских наук, профессор, руководитель
научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного
центра им. А.Ф. Цыба (Обнинск, Россия)

Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отделения лазерной онкологии и сосудистой терапии Государственного
научного центра лазерной медицины Минздрава России (Москва, Россия)

Якубовская Р.И., доктор биологических наук, профессор, руководитель
отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии
Московского научно-исследовательского онкологического института
им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

Истомин Ю.П., доктор медицинских наук, профессор, заведующий
лабораторией фотодинамической терапии и гипертермии с группой
химиотерапии Республиканского научно-практического центра онкологии
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Минск, Республика
Беларусь)

Bolotine L., профессор научно-исследовательского центра автоматики
и управления Нанси (Нанси, Франция)

Douplik A., профессор Университета Райерсона (Торонто, Канада)

Steiner R., профессор, почетный директор Института лазерных технологий
в медицине и измерительной технике Университета Ульма (Ульм, Германия)

BIOMEDICAL PHOTONICS

FOUNDERS:
National Photodynamic Association
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

EDITOR-IN-CHIEF:
Filonenko E.V., Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Centre of laser and photodynamic diagnosis and therapy of tumors in P.A.Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:
Grin M.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Loschenov V.B., Dr. Sci. (Phys and Math), professor, chief of laboratory of laser biospectroscopy in the Natural Sciences Center of General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:
Kaplan M.A., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of photodynamic diagnosis and therapy in A.F. Tsyb «Medical Radiological Research Center» (Obninsk, Russia)

Kaprin A.D., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Lukyanets E.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of laboratory in State Research Center «Research Institute of Organic Intermediates and Dyes» (Moscow, Russia)

Mironov A.F., Dr. Sci. (Chem.), professor of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Ponomarev G.V., Dr. Sci. (Chem.), professor, principal researcher in the V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry (IBMC) of RAS (Moscow, Russia)

Romanko Yu.S., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of scientificorganizational in A.F. Tsyb «Medical Radiological Research Center» (Obninsk, Russia)

Stranadko E.F., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of laser oncology and vascular therapy in State research centre of laser medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Yakubovskaya R.I., Dr. Sci. (Biol.), professor, chief of department of modifiers and protectors for cancer therapy in P.A.Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

Istomin Yu.P., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of laboratory of photodynamic therapy and hyperthermia with group of chemotherapy in N.N. Aleksandrov Republican Scientific and Practical Centre of Oncology and Radiology» (Minsk, Belarus)

Bolotine L., PhD, professor of Research Center for Automatic Control of Nancy (Nancy, France)

Douplik A., PhD, professor in Ryerson University (Toronto, Canada)

Steiner R., PhD, professor, the honorary director of Institute of Laser Technologies in Medicine and Metrology at Ulm University (Ulm, Germany)

BIOMEDICAL PHOTONICS –
research and practice, peer-reviewed, multidisciplinary journal.
The journal is issued 4 times per year.
The circulation – 1000 copies, on a quarterly basis.

The journal is included into the List of peer-reviewed science press of the State Commission for Academic Degrees and Titles of Russian Federation
The journal is indexed in the international abstract and citation database – Scopus.

The publisher «Agentstvo MORE».
Moscow, Khokhlovskiy lane., 9

Editorial staff:

Chief of the editorial staff	Ivanova-Radkevich V.I.
Science editor professor	Mamontov A.S.
Literary editor	Moiseeva R.N.
Translator	Urlova A.N.
Computer design	Kreneva E.I.
Desktop publishing	Ivanova K.S.

The Address of Editorial Office:
Russia, Moscow, 2nd Botkinskiy proezd, 3
Tel. 8 (495) 945-86-60
www: PDT-journal.com
E-mail: PDT-journal@mail.ru

Corresponding to:
125284, Moscow, p/o box 13

Registration certificate ПИ № ФС 77-51995, issued on 29.11.2012 by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index of «Rospechat» agency – 70249

The editorial staff is not responsible for the content of promotional material. Articles represent the authors' point of view, which may be not consistent with view of the journal's editorial board. Editorial Board admits for publication only the articles prepared in strict accordance with guidelines for authors. Whole or partial presentation of the material published in the Journal is acceptable only with written permission of the Editorial board.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена) – старейшее научно-практическое учреждение Европы и первое онкологическое учреждение в России, где были заложены основы российской онкологической науки и службы. Дата основания – 1898 г.

В настоящее время в институте работают: 4 академика РАН, 21 профессор, 40 докторов и 90 кандидатов наук, 17 – лауреаты Государственных премий и премий Правительства Российской Федерации. Многие сотрудники Института за заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд награждены правительственными орденами и медалями.

В состав института входит 3 Российских центра: Центр лазерной фотодинамической диагностики и терапии опухолей, Центр паллиативной помощи, Центр информационных технологий и эпидимиологических исследований.

МНИОИ им. П.А. Герцена – лидер в разработке органосохраняющих и функционально-щадящих методов лечения больных со злокачественными новообразованиями, включающих реконструктивно-пластические операции с применением микрохирургических технологий и биотехнологий, фотодинамической терапии. Институт располагает современной научно-экспериментальной и клинической базой, новейшей аппаратурой, позволяющей проводить эндоскопическую, ультразвуковую, радиоизотопную, рентгенологическую, в том числе и рентгенотомографическую диагностику новообразований.

Лаборатории и отделения института постоянно поддерживают широкие международные научные связи с онкологами США, Англии, Италии, Индии, Австрии, Швейцарии и других стран.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России – один из крупнейших онкологических центров страны. Институт основан в 1931 г. и является главной клинической, научной и образовательной базой онкологической службы Юга России.

Пациентами ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России являются жители Южного и Северо-Кавказского федеральных округов с населением свыше 25 миллионов человек, а также жители других регионов России. Клиническая база института составляет 744 койки. Ежегодно в институт за медицинской помощью обращаются более 100 тыс пациентов, свыше 20 тыс из них получают лечение, порядка 13 тыс – хирургическое. В институте работают 17 клинических и 8 диагностических отделений, 4 научно-экспериментальные лаборатории, отдел подготовки и переподготовки специалистов с аспирантурой и ординатурой. В коллективе Ростовского научно-исследовательского онкологического института трудятся: 40 докторов наук, 150 кандидатов наук, 23 Заслуженных врача России. Среди них 1 академик РАН, 2 члена-корреспондента РАН, 32 профессора и 2 доцента.

Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук

ФГБУН ИОФ РАН – был организован в 1982 г. на базе Отделения Физического института им. П.Н. Лебедева АН СССР. Организатор и первый директор института – академик, Нобелевский лауреат, Александр Михайлович Прохоров. С 1998 г. Институт общей физики РАН возглавляет академик РАН Иван Александрович Щербаков.

В настоящее время институт состоит из 15 научных отделов, 2 научных центров: Центра естественнонаучных исследований (ЦЕНИ), Центра лазерных материалов и технологий (НЦЛМиТ) и 3 филиалов: Центра волновых исследований (НЦВИ ИОФ РАН), Центра физического приборостроения (ЦФП) и Тарусского филиала ИОФ РАН.

В Институте работают 783 сотрудника, из них 3 академика РАН (В.И.Конов, В.В. Осико, И.А. Щербаков), 2 члена-корреспондента РАН (С.В. Гарнов, П.П. Пашинин), 106 докторов наук, 261 кандидат наук, 51 аспирант и докторант, 486 научных сотрудников.

В рамках двусторонних и межакадемических соглашений ведется сотрудничество с исследовательскими организациями 15 стран мира. Институт обладает научно-экспериментальной базой, которая дает возможность проводить фундаментальные и прикладные исследования в различных областях физики. Результаты этих исследований во многих случаях привели к разработке и внедрению в практику целого ряда оборудования и приборов для промышленности, медицины и экологии, не имеющих аналогов в отечественном и зарубежном приборостроении.

Материалы VI Всероссийской конференции «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКА ОБОРУДОВАНИЯ

Оценка морфологических изменений биоткани при низкодозной фотодинамической терапии

Меллер А.Е.[1,2], Сапунов Д.А.[1], Шахова М.А.[1,2], Орлинская Н.Ю.[1], Кириллин М.Ю.[2], Хилов А.В.[2], Шахов А.В.[1]

[1]Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия
[2]Федеральный исследовательский центр институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород, Россия

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – современный, минимально инвазивный метод лечения, который продемонстрировал эффективность при широком спектре заболеваний, в том числе при воспалительных процессах. Однако, существует возможность и необходимость оптимизации технологии. Одним из направлений является использование нестандартных длин волн в качестве альтернативного либо комплементарного светового воздействия. Важно отметить, что преимущества и недостатки различных режимов светового воздействия при ФДТ изучены недостаточно как с точки зрения антимикробных эффектов, так и с позиций морфологических и патофизиологических реакций биотканей.

Цель работы. Оценить морфологические изменения биоткани при низкодозной ФДТ с использованием двух длин волн.

Материал и методы. Объект исследования – внутренняя поверхность уха кролика. ФДТ проведена с одинаковой световой дозой 50 Дж/см^2 с использованием двух длин волн: 405 нм и 661 нм. В качестве фотосенсибилизатора (ФС) аппликационно применен препарат хлоринового ряда ревиксан дерма. Забор материала зоны интереса на морфологическое исследование производился на 1-е, 4-е и 7-е сутки. Морфологическое исследование проводилось стандартным методом.

Результаты. При исследовании гистологического материала отмечено, что морфологические эффекты были одинаковыми при использовании 405 нм и 661 нм. В 1-е сутки отмечается умеренный отек тканей, сосуды сохраняли обычное гистологическое строение в количестве, соответствующем гистологическому строению тканей без воздействия. На 4-е сутки сохранялся слабый отек, однако других признаков воспаления не выявлено. Были обнаружены новообразованные сосуды, площадь которых варьировала от 10 до 15%. К 7-м суткам отмечено увеличение новообразованных сосудов. Важно, что их площадь, по данным нашего эксперимента, зависела от длины волны и составила до 35% при воздействии 405 нм, и 23% при 660 нм.

Выводы. Морфологические эффекты низкодозной ФДТ при использовании двух длин волн (400 нм и 661 нм) аналогичны, основные изменения связаны с неоангиогенезом, выраженность которого в нашем эксперименте выше при использовании света 405 нм. Вероятно, этот эффект может быть использован для стимуляции процессов восстановления тканей и коррекции атрофических изменений, что требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Работа выполняется в рамках проекта гранта РНФ 17-15-01264.

Новые конъюгаты тестостерона с пирофеофорбидом а – потенциальные фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии

Золотцев В.А.[1], Таратынова М.А.[1], Зазулина О.В.[1], Новиков Р.А.[2], Завьялова М.Г.[1], Веселовский А.В.[1], Пономарев Г.В.[1], Мишарин А.Ю.[1]

[1]Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия
[2]Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия

Введение. Тетрапиррольные макроциклы – порфирины и хлорины, обладают уникальными фотохимическими и фотофизическими свойствами, что позволяет использовать их в качестве сенсибилизаторов в ФДТ. Конъюгирование макроциклов с фрагментами биологически активных молекул позволяет существенно усилить эффективность ФС за счет сродства конъюгата к выбранной мишени.

Цель работы. Дизайн и синтез конъюгатов, молекула которых объединяет три группы: таргетную (стероидный фрагмент, обеспечивающий сродство к андрогеновому рецептору), фотоактивную (пирофеофорбид а) и липофильную (остаток гексадециламина, дающий возможность солюбилизации конъюгата в составе липидной мицеллы и увеличивающий тропность к быстро пролиферирующим опухолевым клеткам), связанные соединительным блоком на основе L-лизина.

Материал и методы. Клеточные линии карциномы простаты LNCaP и PC-3 были получены из ATCC. Жизнеспособность клеток определялась при помощи MTT-теста. Клетки облучали прибором «Спектр» (ООО «Лазер-медцентр», Москва, Россия), доза облучения составляла 85,2 Дж/см^2 в течение 10 мин.

Результаты. 17β-Гидрокси-3-кетопрегн-4-ен-21-овая кислота получена 5-стадийным синтезом из тестостерона; пирофеофорбид а – 2-стадийным синтезом из метилфеофорбида. Конъюгаты получали по схеме, включающей конденсацию Fmoc-Lys(Boc)-OH с гексадециламином; избирательное удаление одной из защитных групп (Fmoc или Boc), конденсацию полученного амина с одним из блоков; удаление оставшейся защитной группы, и наконец, конденсацию с оставшимся блоком.

Выводы. Конъюгаты показали высокую темновую и фотоиндуцированную цитотоксичность в клетках карциномы простаты LNCaP, что свидетельствует о значительном фармакологическом потенциале стероид-содержащих конъюгатов.

Исследование локальной лазерной гипертермии *in vitro* с контролем температуры в режиме реального времени при помощи ап-конверсионных наночастиц

Поминова Д.В.[1], РябоваА.В[1]., Романишкин И.Д.[1], Грачев П.В.[1], Бурмистров И.А.[1], Кузнецов С.В.[1], Крутько В.А.[2]

[1]Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Россия, Москва

[2]Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Россия, Москва

Цель работы. Целью работы являлось исследование мультифункциональных ап-конверсионных частиц для проведения гипертермии с контролем температуры в режиме реального времени.

Материал и методы. Исследованы ап-конверсионные наночастицы на основе фторидов и оксидов. В качестве температурно-зависимого параметра анализировали отношение интенсивностей люминесценции ионов Er^{3+} при переходах $^2H_{11/2}$-$^4I_{15/2}$ и $^4S_{3/2}$-$^4I_{15/2.}$ Спектры люминесценции регистрировали с помощью волоконно-оптического спектрометра ЛЭСА-01-Биоспек при возбуждении полупроводниковым лазером с длиной волны 975 нм. Независимый контроль температуры осуществляли с помощью термокамеры CEDIP JADE MWIR SC7300M. Исследования на клетках проводили с помощью лазерного сканирующего микроскопа Carl Zeiss 710 NLO.

Результаты. Исследована эффективность преобразования возбуждающего лазерного излучения в люминесценцию и тепло. Показано, что температура лазерно-индуцированного нагрева определяется составом ап-конверсионных частиц. Максимальное изменение температуры исследуемых частиц составило 21˚C при плотности мощности возбуждающего излучения 1,9 Вт/см^2. Исследования *in vitro* на клеточных культурах C6 (глиобластома) и He-La (рак шейки матки) показали, что температура лазерно-индуцированного нагрева наночастиц достаточно высока, чтобы разрушить раковые клетки.

Выводы. Исследованные наночастицы могут быть использованы для лазерно-индуцированного нагрева, люминесцентной диагностики и бесконтактного мониторинга температуры во время сеанса гипертермии, что позволит улучшить терапевтическую эффективность наряду со снижением побочных эффектов.

Исследование выполнено за счет гранта РНФ (проект №17-72-20186).

Об известных фотосенсибилизаторах и новые данные об их структуре и применении

Миронов А.Ф.

Московский технологический университет, Москва, Россия

В настоящее время известно около 10 используемых в клинике ФС. Несколько десятков находятся на разных стадиях биологических испытаний и еще большее количество показало себя в качестве перспективных препаратов. Тем не менее значительный интерес по-прежнему связан с известными ФС, уточнением их структуры, новыми способами применения.

Так, для первого и широкого распространенного препарата фотофрин, разрешенного в США, Канаде, Франции, Голландии, Германии, Японии и ряде других стран для лечения свыше 12 типов заболеваний было найдено, что наибольшей активностью среди его многочисленных компонентов обладает димерный порфирин, получивший название синопорфирин натрия (Sinoporphyrin Sodium). Его активность в 10 раз превышает активность фотофрина, что позволяет уменьшить вводимую дозу с 2,5 мг/кг до

0,2 мг/кг. Препарат обладает низкой кожной токсичностью, которая полностью исчезает за 94 ч. По данным китайских ученых способ получения, а также применение нового ФС защищены патентом и возможен в ближайшее время его выход на рынок. Наряду с ФДТ предлагается его использование в фотоакустической терапии.

Второй пример связан с ФС талапорфин. Удалось уточнить его строение, показать, что аспарагиновая кислота присоединяется по 15^2-положению (а не по 17^3-, как предполагалось ранее). При этом найдено, что препарат, замещенный по соседнему 13^1-положению, обладает большей активностью. К сожалению, он имеет высокую тенденцию к самоагрегации и плохо растворяется в воде. В связи с этим американскими учеными (К. Смит и др.) разработаны два новых более эффектных ФС, которые содержат в положении 13^1-остаток аспарагиновой кислоты, а в 15^2-положении либо ту же аминокислоту, либо лизин.

Еще одно перспективное направление в повышении эффективности известных и надежно зарекомендовавших себя ФС связано с их использованием с наноразмерными средствами доставки. Так, липосомальная форма фотофрина показала существенно большую активность по сравнению с субстанцией на модели глиомы человека, имплантированной в мозг крысы. Успешно используются в клинике липосомальные формы фоскана (рак кожи), визудина (офтальмология) и др.

Работа поддержана грантом РНФ №16-13-10092.

Процессы взаимодействия с опухолевыми клетками *in vitro* фотосенсибилизаторов на основе индотрикарбоцианиновых красителей

Яковец И.В.[1], Кравченко И.Е.[1,2], Самцов М.П.[2], Зорин В.П.[1,3], Луговский А.П.[2]
[1]Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь
[2]НИИ прикладных физических проблем им. А.Н. Севченко, Минск, Беларусь
[3]Международный государственный экологический университет им. А.Д. Сахарова, Минск, Беларусь

Введение. Полиметиновые (индотрикарбоцианиновые) красители являются перспективными ФС для целей ФДТ. Данные соединения обладают интенсивной полосой поглощения в области 700-800 нм, т.е. в спектральном диапазоне наибольшей «прозрачности» биологических тканей. Это позволяет значительно увеличить глубину фотоактивации молекул ФС в ходе проведения ФДТ. В данной работе объектами исследования служили полиметиновый краситель (ПК), а также его конъюгированный аналог с двумя молекулами полиэтиленгликоля (ПКм), синтезированные в НИИПФП им. Севченко (Беларусь).

Цель работы. Исследовать процессы взаимодействия индотрикарбоцианиновых ФС с опухолевыми клетками К562 *in vitro*.

Материал и методы. В работе использовалась линия лейкемических клеток К562. Для анализа накопления ФС в клетках, а также для определения эффективности фотодинамического воздействия использовался проточный цитофлуориметр Beckman Coulter FC500 (Германия). Для оценки сайтов преимущественного связывания ФС в клетках использовался конфокальный сканирующий микроскоп Leica DM2500 (Германия).

Результаты. Методами проточной цитофлуориметрии показано, что при физиологических условиях ПКм накапливается в опухолевых клетках К562 в несколько раз быстрее и равновесный уровень его накопления в 5 раз больше по сравнению с немодифицированным аналогом. Результаты исследования сайтов преимущественной локализации ФС в клетках свидетельствуют, что для ПКм наблюдается диффузная прокраска всех цитоплазматических структур клеток, в то время как ПК в цитоплазме локализуется главным образом в митохондриальных структурах и практически не накапливается в эндоплазматическом ретикулуме. Показано, что ПКм проявляет повышенную фотосенсибилизирующую активность: LD_{50} = 1,8 Дж/см^2 и 12 Дж/см^2 для 3 мкм ПКм и ПК, соответственно.

Выводы. Результаты работы позволяют сделать вывод о том, что химическая модификация ПК путем конъюгации с двумя молекулами полиэтиленгликоля приводит к увеличению накопления ФС в опухолевых клетках и эффективности сенсибилизации их фотоповреждения.

Работа выполнена при поддержке БРФИИ (гранты № Ф16МВ-006, Ф16Р-131).

Оценка состояния кровотока и лимфотока с применением наночастиц фталоцианина алюминия и индоцианина зеленого методами видео-флуоресцентного мониторинга

Фаррахова Д.С.[1,2], Макаров В.И.[2], Грачев П.В.[2], Рябова А.В.[1,2], Лощенов В.Б.[1,2]
[1]Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия
[2]Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

Цель работы. Оценка степени и скорости приживления или отторжения биологической ткани с ис-

пользованием ФС для предотвращения осложнений или отторжения трансплантата путем анализа флуоресцентных изображений.

Материал и методы. При перекрестной трансплантации кожи на спине мыши была проведена аппликация наночастиц фталоцианина алюминия (nAlPc) под кожный трансплантат для оценки интенсивности воспалительной реакции. Интенсивность флуоресценции от поверхности аутотрансплантата, содержащего nAlPc, растет со временем, что объясняется усилением воспалительной реакции в области трансплантации. Спектры флуоресценции nAlPc были получены при помощи волоконно-оптического спектрометра. Для визуализации неоангиогенеза кровеносной и лимфотической системы в кожных трансплантатах в хвостовую вену и под кожу лапы мыши вводился индоцианин зеленый (ICG). Для регистрации флуоресцентных изображений была использована измерительная видеосистема с системой светофильтров. Возбуждение флуоресценции проводилось с использованием лазерных источников с длинами волн, соответствующими пикам поглощения ФС.

Результаты. Динамика изменения флуоресцентных свойств nAlPc в приживляемых тканях коррелирует с интенсивностью воспаления кожных трансплантатов, что позволило неинвазивно определять степень воспаления в области трансплантатов. Через 7 сут после перекрестной трансплантации кожи, при внутривенном введении ICG трансплантаты флуоресцируют слабее, чем здоровые участки кожи. Но спустя 2 мес контраст между здоровой кожей и трансплантатами не виден, что свидетельствует об образовании новой сосудистой сети. Подкожное введение ICG позволяет оценить динамику неоангиогенеза лимфотической системы внутри ткани трансплантатов.

Выводы. Местная аппликация nAlPc под трансплантат кожи показала, что интенсивность воспалительных реакций в тканях коррелирует с интенсивностью флуоресценции nAlPc. Дальнейшее проведение ФДТ может позволить контролировать степень приживления трансплантатов. Анализ флуоресцентных изображений при введении люминофора ICG позволяет количественно определить степень прорастания новых сосудов в приживляемую ткань как кровеносной, так и лимфатической системы.

Новые фотосенсибилизаторы на основе порфиринов, хлоринов и корролов для борьбы с резистентными штаммами бактерий

Березин Д.Б.[1], Кустов А.В.[2], Белых Д.В.[3], Венедиктов Е.А.[2], Макаров В.В.[1], Кудаярова Т.В.[1], Кручин С.О.[2], Худяева И.С.[3], Романенко Ю.В.[1], Гарасько Е.В.[4]

[1]Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия
[2]Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Иваново, Россия
[3]Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия
[4]Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Россия

Введение. Метод антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) в сравнении с традиционными медикаментозными методами лечения обладает рядом преимуществ, среди которых низкая инвазивность, локальный терапевтический эффект, высокая вероятность иммунного ответа организма и отсутствие привыкания к препаратам (ФС).

Цель работы. Цель работы состояла в направленном синтезе и антибактериальном тестировании *in vitro* и *in vivo* новых ФС на основе тетрапиррольных пигментов, максимально удовлетворяющих современным требованиям с учетом особенностей АФДТ.

Материал и методы. Органический синтез, спектральные методы идентификации ФС (ЭСП, ИК, ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия), методы спектрофотометрического титрования, фотолюминесценции, межфазного распределения ФС, серийных разведений бактериальных культур в жидких средах, методы расчета КОЕ по результатам АФДТ *in vitro* и *in vivo*, и другие.

Результаты. Синтезирован ряд макрогетероциклических ФС с гидрофильными и (или) обладающими антимикробным действием фрагментами молекул. Обнаружены особенности генерации ими синглетного кислорода, как ключевой стадии ФДТ, а также внедрения соединений в мицеллы неионогенных ПАВ или матрицы биосовместимых полимеров, как средства доставки препаратов к очагу инфекции. Изучены условия ассоциации ФС в системах, моделирующих биологические среды. Изучена цитотоксичность препаратов в отношении эритроцитов, а также в остром эксперименте на животных. Установлены закономерности антимикробного действия ФС в отношении музейных и нозокомиальных штаммов грамположительных и грам-отрицательных бактерий.

Выводы. Хлорины, производные хлорофилла *a*, перспективны как ФС второго поколения, которые в значительной степени удовлетворяют требованиям к ФС в плане соотношения эффективности флуоресценции и генерации синглетного кислорода, водорастворимости и амфифильности, а также результативности собственно их антибактериального действия как *in vitro*, так и *in vivo*.

Работа выполнена при поддержке РНФ (соглашение № 15-13-00096). Исследование проведено с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ФГБОУ ВО «ИГХТУ».

Новые липофильные конъюгаты 3^1-, 15^2-, 17^3-пирофеофорбида а и способ их доставки в клетки MCF-7

Мельников П.А.[1], Габашвили А.Н.[2], Завьялова М.Г.[2], МехтиевА.Р.[2], Зотов К.В.[3], Пономарев Г.В.[2]

[1]Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии, Москва, Россия
[2]Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия
[3]Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН, Троицк, Россия

Введение. Из-за все более широкого использования ФДТ разработка новых ФС с высокой эффективностью и низким побочным действием является особенно важной. Предполагается, что солюбилизированные в водных растворах, заключенные в липосомы, производные хлорина e_6, могут быть использованы в качестве более эффективных агентов для ФДТ.

Цель работы. Выявление возможных путей интернализации и локализации новых липофильных комплексов конъюгата с фосфатидилхолином (ФС) в клетках MCF-7 и оценить их применение в ФДТ.

Материал и методы. Мы синтезировали 6 липофильных конъюгатов хлоринов, в которых липофильный фрагмент (либо гексадецил, либо холест-5-ен-3b-илоксиэтил) был связан с 13^1-, 15^2-, 17^3-положениями макроцикла с образованием соответствующих карбоксамидов. Смешанные мицеллы фосфатидилхолина с коньюгатами, отличающиеся различным стехиометрическим составом, были охарактеризованы спектрами поглощения, электронной микроскопией и лазерным светорассеянием. Эти мицеллы связывались и интернализировались клетками MCF-7 карциномы молочной железы человека. Для дальнейших экспериментов использовались мицеллы 17^3-(гексадецилкарбамоил) пирофеофорбидного конъюгата и ФС с молярным соотношением конъюгата /ФС, равным 1:7 (12,5 мол% конъюгата), поскольку эти мицеллы не накапливались внутри клеток.

Результаты. Мы обнаружили, что мицеллы первоначально локализованы в эндоплазматическом ретикулуме, но затем были выведены за пределы клеток без повреждений. Они также были найдены в лизосомах. Их интернализация включает в себя несколько механизмов (клатрин-зависимый эндоцитоз, кавеолин-зависимый эндоцитоз и диффузия). Распространенность каждого из этих механизмов зависит от размера липосом и структуры конъюгата. Эффект ФДТ в культивируемых клетках MCF-7 зависел от активности соединения, интенсивности и времени лазерного облучения.

Выводы. Представленные данные показывают, что модификация макроцикла хлорина e_6 липофильными заместителями, и солюбилизация конъюгатов в водной среде в виде смешанных мицелл с фосфолипидами и перенос смешанных мицелл в клетки представляют собой перспективный подход для целенаправленной доставки производных хлорина e_6, который, по-видимому, может использоваться в ФДТ.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы.

Photosensitizer Nanoparticles for Diagnosis and Photodynamic Therapy

Steiner R.[1,3], Wittig R.[1], Scalfi-Happ C.[1], Loschenov V.[2,3], Ryabova A.[2,3]

[1]Institute of Laser Technologies in Medicine and Metrology at the University of Ulm, Germany
[2]AM Prokhorov General Physics Institute, RAS, Moscow, Russia
[3]National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

Nanoparticles produced from sensitizer raw material (phthalocyanines, chlorins) like AlPc and mTHPC can be used for diagnostic purposes and photodynamic therapy without derivatization to make them water soluble. Experiments have shown, that such nanoparticles, depending on size, taken up by tumor cells, but mostly in macrophages. Nanoparticle suspension is not fluorescing, but in cells and very prominently in macrophages, molecules are separated from the nanoparticles and start to fluoresce and will be photoactive for therapeutic use.

There are different types of tumor associated macrophages expressing either markers for inflammatory (M1) or tissue-repair (M2) phenotypes. THP-1 monocyte cell line is an accepted model for macrophage differentiation / polarization *in vitro*. Differentially polarized macrophages (M0, M1, M2) were successfully applied for uptake and phototoxicity studies with nanoparticle of mTHPC formulations. The different results will be shown.

Доклиническое изучение препарата бактериосенс для фотодинамической терапии злокачественных новообразований

Якубовская Р.И.[1], Морозова Н.Б.[1], Панкратов А.А.[1], Страмова В.О.[1], Плютинская А.Д.[1], Плотникова Е.А.[1],

Макарова Е.А.[2], Калиниченко В.Н.[2], Лукьянец Е.А.[2], Каприн А.Д.[1]
[1]Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия
[2]Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей, Москва, Россия

Цель работы. Доклиническое изучение специфической активности и безопасности препарата бактериосенс.

Материал и методы. Препарат бактериосенс – ФС на основе *мезо*-тетра(3-пиридил)бактериохлорина, поглощающего в ближней ИК области спектра (λ_{max}=747 нм). Фотоиндуцированную цитотоксичность *in vitro* изучали на опухолевых клетках человека (A549, Hep2, BT474, MCF7, SKBK3, PC3, EJ) и мыши (S37, C26, LLC) в зависимости от концентрации ФС, времени инкубации с клетками, в присутствии и с удалением ФС из культуральной среды перед облучением. Исследования *in vivo* проводили на мышах с опухолями различного генеза (S37, LLC, C26), большого и малого размера. Противоопухолевый эффект ФДТ оценивали в зависимости от дозы ФС, интервала между его введением и облучением, параметров и режимов облучения. Биораспределение бактериосенса у животных (мышей и кроликов) оценивали методом локальной флуоресцентной спектроскопии по нормированной флуоресценции. Изучение общетоксических свойств препарата проводили на мышах, крысах и кроликах. Исследовали его совместимость с кровью, «острую» и «хроническую» токсичность по общепринятым методам.

Результаты. В системе *in vitro* бактериосенс в концентрациях от 3 нМ до 2400 нМ не обладал «темновой» цитотоксичностью, а при оптическом облучении приводил к эффективному подавлению роста опухолевых клеток в культуре. В зависимости от культуры клеток, величина $ИК_{50,}$ варьировала от 22 нМ до 80 нМ. При изучении биораспределения препарата установлено, что бактериосенс сразу после введения накапливается в ткани опухоли, достигая максимального значения через 0,5–4 ч (4,6–8,5 усл. ед.), при этом максимальная флуоресцентная контрастность (в зависимости от опухоли) составляла 1,9–3,9 усл.ед. Бактериосенс выводился из кровотока, кожи, мышц и селезенки животных в течение 1–4 сут, а из сальника, печени и почек – более чем через 6 сут. Основные пути выведения препарата из организма животных – почки и печень. Процедура ФДТ с бактериосенсом (доза – 2,5мг/кг, временной интервал – 30 мин, суммарная доза света – 120 Дж/см^2 при однопозиционном и 270 Дж/см^2 при полипозиционном облучении) у мышей с перевиваемыми опухолями (малого и большого размера) приводила к полной регрессии первичного опухолевого узла у 100% животных при отсутствии рецидива опухоли в течение 90 сут после лечения. При изучении общетоксических свойств бактериосенса установлено, что препарат совместим с кровью и не оказывал токсического действия на периферическую кровь, печень, почки, сердце, состояние системы гемостаза и ЦНС животных при его использовании в дозах, превышающих расчетную ТД для человека в 41–364 раза.

Выводы. Бактериосенс обладает высокой фотоиндуцированной противоопухолевой эффективностью и характеризуется низким токсическим потенциалом.

Липосомальная форма диметилового эфира хлорина e_6 для фотодинамической терапии

Зорина Т.Е.[1], Кравченко И.Е.[1], Шман Т.В.[2], Белевцев М.В.[2], Зорин В.П.[1]
[1]Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь
[2]Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Введение. Важное направление повышения эффективности ФДТ – разработка новых лекарственных форм ФС. Одним из путей решения этой задачи является создание системы направленного транспорта ФС с использованием липосомальных носителей. Ранее было показано, что этерификация боковых карбоксильных групп хлорина e_6 (Хл e_6) позволяет получить более эффективные сенсибилизирующие соединения – производные Хл e_6. В ряду исследованных производных Хл e_6 наибольшую фотодинамическую активность (ФДА) проявлял диметиловый эфир Хл e_6 (ДМЭ). На моделях *ex vivo* установлено, что ДМЭ может быть с успехом использован для новых технологий лечения заболеваний, основанных на контролируемом фотосенсибилизированном повреждении новообразованных сосудов. Высокая ФДА ДМЭ была показана *in vivo* на животных-опухоленосителях, *in vitro* на культурах клеток лейкемических линий и др. ДМЭ – гидрофобное соединение и практически нерастворимо в воде, что обуславливает необходимость применения для его введения липосомальных форм (ЛФ).

Цель работы. Создание и изучение стабильной липосомальной формы ДМЭ.

Материал и методы. Экструзионные липосомы, нагруженные ДМЭ, готовили из синтетического димиристоилфосфатидилхолина (ДМФХ) по методу Бенгема.

Результаты. На различных клеточных культурах исследовано накопление и локализация ЛФ ДМЭ,

проведена оценка их цито- и фототоксичности. Отмечена меньшая цитотоксичность ЛФ ДМЭ для клеток по сравнению с ДМЭ. Установлено, что контрастность накопления ЛФ ДМЭ в лейкемических клетках относительно нормальных мононуклеарных клеток периферической крови составляла 3,5-6,0. Избирательность фотосенсибилизированного повреждения лейкемических клеток по сравнениию с ФС фотолон (Белмедпрепараты, Беларусь) выше в 1,6-2,0 раза.

Отмечена высокая устойчивость липидных везикул из ДМФХ, нагруженных ДМЭ. Показано отсутствие изменений их структурных и фотофизических свойств на протяжении хранения лиофилизированной ЛФ ДМЭ в течение 6 мес.

Исследование фотосенсибилизатора для антибактериальной фотодинамической терапии на основе циклодекстриновой композиции катионного производного бактериохлорина

Ахлюстина Е.В.[2], Меерович Г.А.[2,3], Панов А.В.[4], Тюкова В.С.[4], Тиганова И.Г.[5], Толордава Э.Р.[5], Алексеева Н.В.[5], Романова Ю.М.[5], Грин М.А.[4], Миронов А.Ф.[4],Лощенов В.Б.[2,3], Филоненко Е.В.[1]

[1]Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

[2]Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия [3]Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

[4]Московский технологический университет, Москва, Россия

[5]Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Цель работы. Работа посвящена изучению свойств нового наноструктурированного катионного ФС на основе циклодекстриновой дисперсии метилового эфира 13[3]-N-(N-метилникотинил)бактериопурпуринимида с целью оптимизации состава дисперсии и выбора времени проведения эффективной антибактериальной фотодинамической терапии (аФДТ) инфицированных гнойных ран.

Материал и методы. Гидрофобная субстанция ФС введена в циклодекстриновый наноноситель. В составе наночастиц содержались вспомогательные вещества: гидроксипропил-бета-циклодекстрин и Твин-80. Хирургические раны у мышей инфицировали клиническими изолятами *P.aeruginosa* 21 или *S.aureus* 15. Для облучения использовали светодиодный источник СФД-М-820 с плотностью мощности около 50 мВт/см^2. Спектрально-флуоресцентные исследования в широком диапазоне значений концентрации (0,001-1 мМ) проводили с использованием спектроанализатора ЛЭСА-01 «Биоспек». Возбуждение флуоресценции осуществляли лазерным излучением с длиной волны 785 нм и 532 нм.

Результаты. Проведенные исследования показали, что для уменьшения агрегации ФС в дисперсии содержание Твин-80 должно быть 0,1%, а массовое отношение циклодекстрина к бактериохлорину около 200:1. Изучена фармакокинетика и биораспределение ФС в органах и тканях животных. ФС быстро выводится из кровотока мыши: 95% выводится за 1 сут и более 99% – за 6 сут. Наиболее интенсивно накапливается и длительно удерживается ФС в печени и почках, хотя за 6 сут из них выводится более 99% ФС. Основное элиминирование ФС из организма мышей происходит через почки и печень. Спектрально-флуоресцентные исследования показали, что ФС селективно накапливается в инфицированных ранах, флуоресцентная контрастность лежит в пределах 3-4. Облучение при аФДТ начинали через 2 ч после введения, когда достигаются высокие значения концентрации и селективности ФС в ранах.

Выводы. Композиции предложенного состава показали высокую эффективность при лечении инфицированных гнойных ран.

Создание гибридных наноструктурированных фотосенсибилизаторов для радиоиндуцированной фотодинамической терапии злокачественных опухолей

Гельфонд М.Л.[1], Стуков А.Н.[1], Суханова Т.Е.[2], Кульвелис Ю.В.[3]

[1]Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург, Россия

[2]Институт высокомолекулярных соединений, Санкт-Петербург, Россия

[3]Петербургский институт ядерной физики им Б.П. Константинова, Гатчина, Россия

Цель работы. Создание наносистем рентгеносцинтиллятор – фотосенсибилизатор (НФС), активация которых, проводится с помощью ионизирующего излучения.

Материал и методы. Для изучения НФС были получены биологически активные наносистемы на основе селенсодержащих полимерных матриц различной природы в широком диапазоне варьирования массового соотношения селен:полимер ν (ν = 0,025

– 0.2) и проведено их комплексное исследование методами спектрофотомерии, динамического светорассеяния и атомно-силовой микроскопии. Другим НФС стал хлорин e_6 с наночастицами Y_2O_3, допированного самарием (99,5% Y, 0,5% Sm).

Противоопухолевая активность наноструктурированных фотосенсибилизаторов (НФС) изучена на мышах с перевивной опухолью Эрлиха. Для возбуждения НФС использованы серийный рентгенодиагностический аппарат, гамма-нож, линейный ускоритель и радиофармпрепарат ^{99}Tc «Технетрил».

Результаты. Оценку биоактивности синтезированных наносистем проводили путем сравнения динамики роста опухоли Эрлиха в контрольной и опытной группах животных. Установлено, что размеры опухоли в контрольной группе намного превышают объем опухоли в группе животных, которым был введен комплекс ZnSe/ПС/ФД, при сопутствующем облучении.

Эксперименты на животных с другим конвертером – Y_2O_3, показали достоверную цитотоксическую активность гибридных соединений, степень которой, зависит от выбора оптимального источника и параметров ионизирующего излучения с одной стороны, и спектрального диапазона и уровня флуоресценции наноконвертеров – с другой.

Выводы. Полученные наносистемы перспективны для создания на их основе радиочувствительных соединений для ФДТ в онкологии.

Фотодинамическая терапия саркомы М-1 с использованием фотодитазина

Каплан М.А.[1], Каприн А.Д.[1], Галкин В.Н.[1], Иванов С.А.[1], Романко Ю.С.[1,2], Южаков В.В.[1], Сухова Т.Е.[3]

[1]Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

[2]Московский Государственный медицинский Университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

[4]Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Цель работы. Изучение механизмов действия ФДТ на соединительнотканную опухоль – саркому М-1 с использованием ФС фотодитазина.

Материал и методы. Изучение эффективности ФДТ с использованием фотодитазина проведено по 2-м экспериментальным протоколам на 6 группах животных, несущих имплантированные опухоли – саркому М-1: первый протокол – с внутрибрюшинным (в/б) введением, второй – с внутривенным (в/в) введением фотодитазина.

Результаты. В ранние сроки после проведения ФДТ с фотодитазином основным типом гибели опухолевых клеток является некроз: прямой фотокоагуляционный, обусловленный деструкцией сенсибилизированных клеточных структур, и ишемический некроз, развивающийся в результате повреждения и разрушения микроциркуляторного русла опухолей. Противоопухолевое действие ФДТ с фотодитазином зависит от подведенной к опухоли дозы световой энергии и определяется последовательностью развития деструктивных и воспалительных изменений в паренхиме саркомы М-1. Сильная воспалительная реакция представляет одно из центральных событий в механизме деструкции новообразования, вызванной ФДТ. Кроме того, иммунная защита организма, активированная ФДТ, представляет ряд взаимодействующих специфических и неспецифических реакций разных типов клеток, способных эффективно уничтожать клетки новообразования путем цитолитических и апоптотических механизмов. После подведения световой энергии с плотностью 600 Дж/см^2 по показателям регрессии саркомы М-1, снижения пролиферации клеток и деструкции опухолей был достигнут максимальный эффект.

Выводы. В результате проведенного экспериментального исследования была доказана высокая эффективность ФДТ с отечественным ФС фотодитазином. Были выяснены его тканевые и клеточные мишени, механизмы действия ФДТ с использованием этого ФС, установлена прямая корреляция между наблюдаемыми противоопухолевыми эффектами и плотностью энергии. Полученные результаты, в свою очередь, послужили основанием для применения фотодитазина в клинической практике.

Использование излучения Вавилова-Черенкова для деструкции клеток глиомы С6 крысы при сочетанном воздействии ФДГ и 5-АЛК индуцированного протопорфирина IX

Маклыгина Ю.С.[1], Рябова А.В.[1], Лощенов В.Б.[1], Соколов Е.Н.[2], Невзоров Д.И.[2], Григорьева Е.Ю.[2], Долгушин М.Б.[2], Долгушин Б. И.[2]

[1]Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

[2]Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАН, Москва, Россия

Цель работы. Целью настоящего исследования была оценка возможности лечения опухолей глиомы С6 крысы путем возбуждения ФС с помощью источника излучения Вавилова-Черенкова (ВЧ), которое возникает вследствие позитронного бета-распада

радионуклида, входящего в состав радиофармпрепарата (РФП).

Материал и методы. Для проведения исследования эффективности ФДТ индуцированной излучением ВЧ была проведена серия экспериментов на половозрелых самках крыс массой 250±10 г, у которых моделировали мультиформную глиабластому путем имплантации клеток глиомы крысы линии С6 в паховую область. В качестве ФС в работе использовали 5-АЛК (5-амино-левулиновая кислота) индуцированный ПпIX (протопорфирин IX) (пр-во ГНЦ «НИОПИК»), В качестве РФП, который явился источником излучения ВЧ и необходимый для возбуждения ФС в работе использовалось соединение 2-фтор-2-дезокси-D-глюкоза (ФДГ), которое является биологическим эквивалентом глюкозы: активно поглощается раковыми клетками. Контроль уровня накопления ПпIX в норме и в опухоли *in vivo* производился с помощью волоконного спектрометра ЛЭСА-01-Биоспек. Динамика биораспределения ФДГ *in vivo* производилась с помощью ПЭТ-сканера. Исследование фотодинамического эффекта вызванного излучением ВЧ было проведено методом конфокальной микроскопии через 3 сут после введения экспериментального препарата.

Результаты. Результаты исследования показали эффективность использования излучения ВЧ для активации ФС ПпIX и наличие выраженного фотодинамического эффекта, обнаруженного путем гистологического анализа криосрезов опухоли С6. В рамках пилотного исследования, была предпринята попытка применить метод для ФДТ меланомы с тем же РФП, но с другим ФС (радахлорин). Значимого эффекта получено не было.

Выводы. В рамках данного исследования был апробирован и реализован новый подход к проведению ФДТ «изнутри», что открывает перспективы эффективной терапии опухолей независимо от их локализации и глубины залегания.

Влияние лазерного излучения длиной волны 662 нм на рост *M. tuberculosis in vitro*

Никонов С.Д.[1,2], Бредихин Д.А.[1,2], Чередниченко А.Г.[2], Альховик О.И.[2]
[1]Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза, Новосибирск, Россия
[2]Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

Введение. Заболеваемость туберкулезом легких (ТЛ) с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) повсеместно нарастает, и в России возросла с 4,0 в 2012 г. до 5,6 на 100 тыс. населения в 2016 г. Для улучшения результатов лечения больных ТЛ легких требуются новые способы подавления жизнедеятельности возбудителя и преодоления МЛУ ТБ. Одним из таких способов может стать фототерапия. О возрождении научного интереса к действию лазерной энергии на *M. tuberculosis* свидетельствуют новые данные о подавлении роста штаммов МЛУ ТБ *in vitro* при 20 и 40-минутном воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения длиной волны (λ) 660 нм при мощности 24 мВт. Предполагают, что антимикобактериальные эффекты света обусловлены наличием в микобактериях молекул эндогенных порфиринов.

Цель работы. Сравнить влияние лазерного излучения 662 нм на ростовые свойства *in vitro* клинического лекарственночувствительного штамма *M.tuberculosis* и лабораторного музейного штамма *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$.

Материал и методы. Исследованы клинический штамм *M. tuberculosis*, чувствительный к противотуберкулезным препаратам (ПТП), и музейный штамм *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$. С помощью нефелометрии из каждого штамма готовили взвесь с бактериальным числом $3x10^7$ микробных тел/мл (Sensititre Nephelometer (TREK Diagnostic Systems), Великобритания). Взвесь МБТ разделяли на 7 проб: шесть для воздействия различными дозами световой энергии и одну для контроля (К). Каждую пробу разделяли на 3 образца объемом 0,2 мл. Световое воздействие на все образцы осуществляли непрерывным лазерным излучением генератора Лахта Милон при λ=662 нм в шести режимах дозирования световой энергии: 46,9 Дж/см^2; 93,75 Дж/см^2; 140,6 Дж/см^2; 234,5 Дж/см^2; 468,75 Дж/см^2; 703,5 Дж/см^2. Контрольные образцы не облучались. Инокуляцию образцов проводили на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена в триплетах для каждой световой дозы с последующей инкубацией посевов 90 сут при 37^{0}С.

Результаты. Лазерное излучение λ=662 нм не повлияло на рост штамма *M. tuberculosis*, чувствительного к ПТП, но вызвало задержку роста колоний штамма *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ от 6 до 16 сут по мере увеличения плотности дозы энергии до 234,5 и 703,5 Дж/см^2 при 10-12-кратном снижении количества выросших колоний.

Выводы. Выявленные антимикобактериальные свойства лазерной энергии λ=662 нм перспективны для исследований летальных доз света в отношении штаммов МЛУ ТБ.

Фотонекроз – эффективный механизм гибели клеток аденокарциномы яичника, чувствительных и резистентных к цисплатину

Петрова А.С.[1], Ольшевская В.А.[2], Зайцев А.В.[2], Татарский В.В.[3], Калинина Е.В.[1], Андреев Я.А.[4], Чернов Н.Н.[1], Штиль А.А.[3]

[1]Российский университет дружбы народов, Москва, Россия
[2]Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия
[3]Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина РАН, Москва, Россия
[4]Институт биоорганической химии имени акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

Введение. Фотонекроз – один из механизмов гибели опухолевых клеток в ФДТ. Этот механизм может быть применен в клетках, устойчивых к противоопухолевым препаратам и поэтому резистентных к ряду апоптотических воздействий. Мы установили, что новый ФС – 5,10,15,20-тетракис[4-(1-*карба*-клозо-додекаборан-1-ил)тетрафторфенил]-17,18-дигидропорфирин (ФБХ, фторборхлорин) вызывает некроз опухолевых клеток в культуре и опухолей у лабораторных мышей.

Цель работы. Изучение механизма фотоповреждения в родительских (чувствительных) клетках и сублинии клеток, обладающих устойчивостью к цисплатину.

Материал и методы. В линии аденокарциномы яичника SCOV3 (IC_{50}=2,7 мкМ) и сублинии SCOV3/CDDP, устойчивой к цисплатину (IC_{50}= 12 мкМ), изучены экспрессия генов, кодирующих ферменты, контролирующие клеточный редокс-статус (ПЦР), темновая токсичность ФБХ (МТТ-тест), внутриклеточное накопление (проточная цитофлуориметрия) и гибель клеток при фотоактивации ФБХ (флуоресцентная микроскопия).

Результаты. В сравнении с клетками SCOV3 в сублинии SCOV3/CDDP выявлено 4-кратное снижение экспрессии гена НАДН-оксидазы (NOX5), 3-кратное увеличение экспрессии гена глутатионпероксидазы (GPx1) и умеренный рост мРНК супероксиддисмутазы. Установлена низкая темновая токсичность ФБХ; максимум его внутриклеточного накопления достигался к 36-48 ч. Активация светом (20 мин, 30 Дж/см^2) после инкубации SCOV3 и SCOV3/CDDP с 5 мкМ ФБХ приводило к гибели клеток в первые минуты по механизму некроза.

Выводы. Развитие устойчивости клеток аденокарциномы яичника к цисплатину изменяет экспрессию генов, контролирующих клеточный редокс-баланс. Новый ФС фторборхлорин вызывает быстрый некроз и одинаково активен для родительских и цисплатин-резистентных клеток.

Нейро-комплекс для перманентной фототераностики глубокозалегающих опухолей головного мозга

Шарова А. С.[1,2], Маклыгина Ю.С.[2], Юсубалиева Г. М.[3], Шикунова И. А.[4], Курлов В. Н.[4], Гуляев М.В.[5], Лощенов В.Б.[1,2]

[1]Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия
[2]Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия
[3]Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва, Россия
[4] Институт физики твердого тела РАН, Черноголовка, Россия
[5]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Цель работы. Разработка технологии проведения многократной оптической фототераностики глубокозалегающих опухолей мозга. Изучение спектрально-оптических свойств разработанного нейро-комплекса, предназначенного для обеспечения прямого доступа лазерного излучения вглубь мозговой ткани и непосредственной локализации ФС в зоне патологии.

Материал и методы. Разработанный нейро-комплекс представляет собой оптический порт на основе сапфирового имплантата с интегрированным в него остеопластическим биоматериалом коллапан (производства ООО «Интермедапатит»), выполняющим роль носителя ФС в наноформе. Исследования оптических свойств нейро-комплекса проводились методом флуоресцентной диагностики с использованием волоконнооптического спектроанализатора ЛЭСА-01-Биоспек на модели (фантоме) мягкой мозговой ткани. Нейро-комплекс также был апробирован в условиях *in vivo* на лабораторных животных: половозрелых крысах с индуцированной глиомой С6. МРТ-контроль биосовместимости разработанной оптической системы производился при помощи 7 Тл – биоспектротомографа BioSpec 70/30 USR (Bruker).

Результаты. Было показано, что сапфировый имплантат способствует получению флуоресцентного сигнала, с внешней по отношению к мозговой ткани части нейро-комплекса, высокой точности (93%), сравнимой с непосредственным измерением «в контакте» с тканью. Конструкция нейропорта также является перспективной с точки зрения устойчивости к вымыванию нанокристаллов ФС во времени. Результаты МРТ-анализа лабораторных животных с глиомой головного мозга показали отсутствие побочных реакций организма на разработанный нейро-комплекс.

Выводы. Разработанная нейро-система обладает оптимальными оптическими и физическими характеристиками, что позволяет считать дальнейшие исследования комплекса *in vivo* перспективными в целях создания «окна» для проникновения лазерного излучения вглубь мозговой ткани и регистрации возбуждаемой им флуоресценции в течение продолжительного времени.

Внутритканевой мониторинг температуры с использованием волоконно-оптического охлаждающего устройства и наночастиц, допированных ионами Nd^{3+}: экспериментальное моделирование и границы применимости

Романишкин И.Д.[1], Бурмистров И.А.[2], Грачев П.В.[1], Поминова Д.В.[1], Ванецев А.С.[1], Калдве К.[3], Силдос И.[3], Орловская Е.О.[1], Орловский Ю.В.[1], Рябова А.В.[1]

[1]Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

[2]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

[3]Институт физики Университета Тарту, Тарту, Эстония

Цель работы. Разработка методики и устройства измерения температуры локального лазерного разогрева биоткани на глубине при помощи охлаждающего волоконно-оптического устройства за счет анализа спектров люминесценции композитных наночастиц, допированных Nd^{3+}.

Материал и методы Проведено теоретическое и экспериментальное моделирование параметров возбуждающего излучения для управляемой гипертермии с использованием поглощающих БИК излучение наночастиц LaF_3:Nd(1%)@$DyPO_4$. Волоконно-оптическое устройство состояло из оптического волокна, закрепленного в SMA разъеме охлаждающего устройства с сапфировым окном на расстоянии 2 см от поверхности под углом 0˚, 30˚, 45˚ относительно нормали на расстоянии 1,5-2,5 см. Спектры диффузного отражения и люминесценции регистрировали спектрометром Raman-HR-TEC (StellarNet, США) при возбуждении непрерывным лазером с длиной волны 805 нм (0.8÷4 Вт/см^2). Дополнительно проводили мониторинг нагрева фантомов биотканей термометрической ИК камерой JADE MWIR SC7300M (CEDIP, Франция).

Результаты. Интенсивность люминесцентного сигнала снижается при увеличении глубины залегания оптического фантома с наночастицами, однако в спектре люминесценции просматриваются все линии, необходимые для термометрии. Интенсивность обратного диффузного рассеяния с ростом глубины залегания практически не изменяется, и может быть использована для мониторинга состояния мягких тканей при гипертермии даже при большой глубине залегания новообразования.

Выводы. Разработано волоконно-оптическое устройство и продемонстрирована возможность его использования с наночастицами для лазерно-индуцированного нагрева оптических моделей опухолей с одновременной регистрацией спектров люминесценции для определения локализации, глубины залегания опухоли и температуры нагрева наночастиц с корректировкой мощности лазера.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ: RFMEFI61615X0064.

Оптико-спектральный анализ глиальных опухолей *in vivo*

Савельева Т.А.[1,2], Лощенов В.Б.[1,2], Горяйнов С.А.[3], Шишкина Л.В.[3], Потапов А.А.[3]

[1]Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

[2]Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

[3]Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Введение. В нейрохирургии глиальных опухолей головного мозга, не образующих капсулы и проникающих диффузно в здоровую ткань мозга, избыточное удаление которых чревато инвалидизацией пациента, а недостаточное – продолженным ростом опухоли, чрезвычайно важны прецизионные методы интраоперационной навигации.

Цель работы. Показать эффективность использования информации о светорассеивающих свойствах глиальных опухолей и окружающих их тканей для демаркации границ опухоли во время операции.

Материал и методы. В данном исследовании флуоресценция 5-АЛК (5-амино-левулиновая кислота) индуцированного протопорфиринаIX (ПпIX) использовалась в качестве маркера опухолевых изменений. В процессе постобработки спектральных данных, полученных в клинике, проводился анализ сораспределения ПпIX и маркеров структурных изменений. Для одновременной регистрации спектров диффузного отражения и флуоресценции использовался оптоволоконный спектроанализатор ЛЭСА-01-Биоспек. Проводилось сопоставление данных спектроскопического исследования, проводимого *in vivo* в различных участках опухоли, с последующим забором гистологического материала из этих же участков.

Результаты. Были обнаружены статистически значимые различия в светорассеивающих свойствах для центра и края опухоли различной степени злокачественности, как для каждого пациента в отдельности, так и в среднем по выборке.

Выводы. В результате исследования рассеивающих свойств глиальных опухолей можно заключить, что именно в области, представляющей наибольшую сложность при принятии решения о необходимости удаления по причине невысокого накопления в ней

опухолевого маркера (5-АЛК индуцированного протопорфирина IX) и незначительных изменений, воспринимаемых визуально, сигнал светорассеяния характеризуется наибольшим контрастом по сравнению с нормальным белым веществом головного мозга.

Оценка состояния кровотока и лимфотока с применением наночастиц фталоцианина алюминия и индоцианина зеленого методами видео-флуоресцентного мониторинга

Фаррахова Д.С.[1,2], Макаров В.И.[2], Грачев П.В.[2], Рябова А.В.[1,2], Лощенов В.Б.[1,2]
[1]Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия
[2]Институт общей физики РАН им. А.М. Прохорова, Москва, Россия

Цель работы. Оценка степени и скорости приживления или отторжения биологической ткани с использованием ФС для предотвращения осложнений или отторжения трансплантата путем анализа флуоресцентных изображений.

Материал и методы. При перекрестной трансплантации кожи на спине мыши была проведена аппликация наночастиц фталоцианина алюминия (nAlPc) под кожный трансплантат для оценки интенсивности воспалительной реакции. Интенсивность флуоресценции от поверхности аутотрансплантата, содержащего nAlPc, растет со временем, что объясняется усилением воспалительной реакции в области трансплантации. Спектры флуоресценции nAlPc были получены при помощи волоконно-оптического спектрометра. Для визуализации неоангиогенеза кровеносной и лимфотической системы в кожных трансплантатах в хвостовую вену и под кожу лапы мыши вводился индоцианин зеленый (ICG). Для регистрации флуоресцентных изображений была использована измерительная видеосистема с системой светофильтров. Возбуждение флуоресценции проводилось с использованием лазерных источников с длинами волн, соответствующими пикам поглощения ФС.

Результаты. Динамика изменения флуоресцентных свойств nAlPc в приживляемых тканях коррелирует с интенсивностью воспаления кожных трансплантатов, что позволило неинвазивно определять степень воспаления в области трансплантатов. Через 7 сут после перекрестной трансплантации кожи, при внутривенном введении ICG трансплантаты флуоресцируют слабее, чем здоровые участки кожи. Но спустя 2 мес контраст между здоровой кожей и трансплантатами не виден, что свидетельствует об образовании новой сосудистой сети. Подкожное введение ICG позволяет оценить динамику неоангиогенеза лимфотической системы внутри ткани трансплантатов.

Выводы. Местная аппликация nAlPc под трансплантат кожи показала, что интенсивность воспалительных реакций в тканях коррелирует с интенсивностью флуоресценции nAlPc. Дальнейшее проведение ФДТ может позволить контролировать степень приживления трансплантатов. Анализ флуоресцентных изображений при введении люминофора ICG позволяет количественно определить степень прорастания новых сосудов в приживляемую ткань как кровеносной, так и лимфатической системы.

Разработка новых водорастворимых наноструктурированных фотосенсибилизаторов для терапии и диагностики рака на основе производных бактериохлорофилла а и магнитных наночастиц

Островерхов П.В.[1], Николаев А.М.[1], Сёмкина А.С.[2], Абакумов М.А.[2,3], Плотникова Е.А.[4], Феофанов А.В.[5], Чехонин В.П.[2], Грин М.А.[1]
[1]Московский технологический университет, Москва, Россия
[2]Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
[3]Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Москва, Россия
[4]Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия
[5]Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, РАН, Москва, Россия

Цель работы. Целью исследования является создание водорастворимых ФС на основе производных бактериохлорофилла *а* (Бхл *а*) с помощью иммобилизации их на магнитные наночастицы (МНЧ) и с помощью химической модификации молекулы ФС для комбинированной ФДТ и диагностики злокачественных новообразований.

Материал и методы. В работе были использованы аминоамиды в ряду БХЛ *а,* МНЧ стабилизированные сывороточным альбумином и покрытые полиэтиленгликолем NH2-PEG-OH, также было получено производное Бхл *а* модифицированное остатком таурина.

Результаты. Были получены и охарактеризованы комплексы МНЧ-ФС. Показано, что ФС сохранил как фотофизические свойства, так и способность к генерации синглетного кислорода. Также была обнаружена зависимость между длинной углеродного

фрагмента ФС и стабильностью комплекса МНЧ-ФС. Были проведены биологические испытания МНЧ-ФС *in vitro*, которые показали высокое накопление и фотодинамическую активность комплекса в опухолевых клетках. Также было получено новое водорастворимое производное Бхл *a* с остатком таурина, которое продемонстрировало эффективность в качестве ФС в ходе биологических испытаний.

Выводы. Полученные водорастворимые производные Бхл *a*, как показали биологические испытания являются перспективными ФС для ФДТ и диагностики рака.

Работа была проведена при поддержке гранта РФФИ «Мол_а_дк» № 16-33-60180.

Волоконно-оптические датчики световой дозы для мониторинга фотодинамической терапии

Осьмаков И. А.[1], Савельева Т. А.[1,2], Филоненко Е. В.[3], Лощенов В. Б.[1,2]
[1]Научно исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия
[2]Институт общей физики имени А. М. Прохорова РАН, Москва, Россия
[3]Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

Цель работы. При планировании ФДТ брюшины требуется учитывать не только целевое лазерное терапевтическое излучение в пределах расчетного светового пятна, но и дополнительные источники излучения, которые могут повлиять на результирующую световую дозу, получаемую тканью в заданной точке. Мониторинг световой дозы во время ФДТ в различных точках облучаемого поля и в его окрестностях позволит добиться максимальной селективности лечения.

Материал и методы. Для реализации поставленной задачи был разработан оригинальный оптоволоконный четырех-позиционный датчик, который представляет с собой соединенные SMA-разъемом 4 оптических волокна с одного конца, а с другого конца, к каждому оптическому волокну присоединены белые пластиковые диски (датчики), регистрирующие излучение с площадью фронтальной проекции 1 см^2. Регистрация сигнала с датчиков производилась с помощью волоконно-оптического спектроанализатора ЛЭСА-01-«Биоспек». Значение плотности мощности в положении каждого датчика вычислялось с учетом коэффициентов, полученных в результате предварительной калибровки. Величина световой дозы вычислялась автоматически в процессе мониторинга. Для этого был написан специальный программный модуль.

Датчики находились под лазерным пятном диаметром 4 см с однородной интенсивностью. В качестве источника лазерного излучения была использована лазерная установка для ФДТ ЛФТ-630/675-01-БИОСПЕК (668,9 нм) с мощностью 1,04 Вт.

Результаты. Было показано, что световая доза в окрестности основного лазерного пятна не оказывает существенного влияния на поглощенную дозу лазерного облучения при проведении ФДТ.

При этом величина световой дозы при облучении операционного поля во время резекционного этапа хирургического вмешательства операционной лампой достаточно велика для того, чтобы быть учтенной при планировании ФДТ.

Синтез новых серосодержащих фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии на основе бактериохлорофилла *a*

Погорилый В.А.[1], Ноев А.Н.[1] Плютинская А.Д.[2], Якубовская Р.И.[2], Грин М.А.[1]
[1]Московский Технологический Университет, Москва, Россия
[2]Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

Цель работы. Синтез и изучение ряда серосодержащих производных бактериохлорофилла *a*, сравнение их биологической активности в качестве потенциальных ФС для ФДТ.

Материал и методы. Серосодержащие конъюгаты были получены с помощью реакции по остатку пропионовой кислоты в 17-м положении бактеориохлоринового цикла О-пропилокисим-N-пропоксибактериопурпуринимида (ДПБП) с метиловыми эфирами протеиногенных серосодержащих аминокислот цистеина и метионина, а также цистина. Данные реакции протекают по механизму электрофильного замещения с образованием амидной связи, в качестве конденсирующего агента использовался EEDQ. Для первичной оценки возможного антиоксидантого ответа использовался 4% водный раствор ДМСО. В качестве опухолевой линии клеток использовалась культура HeLa.

Результаты. Были получены и охарактеризованы производные бактериохлорофилла *a* с цистеином, цистином и метионином. Максимум поглощения данных соединений составляет 800 нм. В ходе моделирования внутриклеточного антиоксидантного ответа было установлено взаимодействие полученных соединений с глутатионовой системой. В результате которого восстановленная форма глутатиона (GSH) переходит в окисленную форму глутатиона (GSSG).

Было проведено исследование фотоиндуцированной активности *in vitro*, в ходе которого $ИК_{50}$ конъюгатов оказалась в 3-5 раз меньше, чем у исходного ДПБП.

Выводы. Полученные конъюгаты обладают максимумом поглощения в ближней ИК-области спектра и обладают большей фотоиндуцированной активностью по сравнению с исходным соединением до модификации. Предположительно, это является результатом взаимодействия серосодержащих производных с антиоксидантной системой клетки. Это увеличивает окислительный стресс внутри клетки, приводя к большему фотодинамическому эффекту. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования серосодержащих производных бактериохлорофилла *a* в качестве ФС для ФДТ.

Модельные тераностики на основе нафталимидов и природного бактериохлорина

Притьмов Д.А.[1], Захарко М.А.[2], Панченко П.А.[2], Фёдорова О.А.[2], Страмова В.О.[3], Морозова Н.Б.[3], Якубовская Р.И.[3], Миронов А.Ф.[1], Грин М.А.[1]

[1]Московский технологический университет, Москва, Россия

[2]Институт элементоорганических соединений им А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

[3]Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

Цель работы. Использование в составе тераностиков производных бактериохлорофилла *a* перспективно с точки зрения увеличения глубины фотоиндуцированного повреждающего эффекта. Нафталимиды имеют узкую полосу поглощения и флуоресценции и при этом – большой Стоксов сдвиг, что делает их перспективными для флуоресцентной диагностики (ФД) опухолей. Значительная разница в длинах волн света, поглощенного красителем и ФС, позволяет реализовать раздельно флуоресцентную навигацию и ФДТ при использовании лазеров с перестраиваемой длиной волны возбуждения.

Материал и методы. Исходными соединениями для синтеза нафталимидных красителей являлись 4-бромнафталевый ангидрид и аценафтен. Из них получены азиды диметоксистирил-, *N,N*-диметиламиностирил- и дифенилпиразолнафталимидов. Пропаргильное производное бактериохлорина было получено путем нуклеофильного раскрытия пентанонового кольца в бактериофеофорбиде пропаргиламином. Конъюгаты синтезировали с помощью реакции диполярного циклоприсоединения в присутствии иодида меди (I) и DIPEA.

Результаты. Активность конъюгатов изучалась на клеточных линиях HEp2 и S37, а также *in vivo* на опухолевых моделях P388 и C26.

Выводы. По результатам исследований установлено, что конъюгат, содержащий *N,N*-диметиламиностирильный заместитель при нафталимиде обладает лучшей флуоресценцией по сравнению с исходным бактериохлорином (в 1,6 раза для P388, в 2,2 раза для C26). Таким образом, соединения бактериохлорина и нафталимида могут успешно выполнять роль тераностиков в онкологии.

Сравнительное изучение медных комплексов на основе бактериохлорофилла *a*

Смирнов А.С., Грин М. А.

Московский Технологический Университет, Москва, Россия

Введение. Изотоп меди ^{64}Cu распадается с одновременным испусканием частиц β+ и β- с длительным периодом полураспада в 12,7 ч и усиленно поглощается опухолевой тканью. Благодаря этим свойствам медные комплексы порфиринов нашли свое применение в качестве диагностических и лечебных радиофармацевтических препаратов (РФП) для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Одним из недостатков использования радионуклидов меди является высокая лабильность Cu(II), которая может привести к деметалированию меди из хелата и последующему накоплению в здоровых тканях.

Цель работы. Синтез и изучение ряда медных комплексов производных бактериохлорофилла *a*.

Материал и методы. В работе изучены медные комплексы различных производных на основе бактериохлорофилла *a*. Оценены их физико-химические и спектральные свойства.

Результаты. Были получены и охарактеризованы медные комплексы производных бактериохлорофилла *a*. Металлирование осуществлялось ацетатом меди (II) в присутствии 6-O-пальмитоил-L-аскорбиновой кислоты. Образование металлокомплексов сопровождалось батохромным смещением электронного спектра поглощения (760 нм и выше). Все медные комплексы показали стабильность в кислых средах (pH=1-4).

Выводы. Полученные медные комплексы обладают максимумом поглощения в ближней ИК-области спектра, а также показали высокую стабильность в кислых средах в отличие от существующих медных комплексов порфиринов. Так как изотопы используемые в РФП не меняют химических свойств, то такие комплексы можно рассматривать в качестве контрастных агентов для ПЭТ. Полученные данные свиде-

тельствуют о перспективности дальнейшего исследования полученных соединений, изучения их фотофизических и биологических свойств.

Разработка водорастворимой формы нового фотосенсибилизатора бактериохлоринового ряда для фотодинамической терапии злокачественных новообразований

Страмова В.О.[1], Плотникова Е.А.[1], Плютинская А.Д.[1], Островерхов П.В.[2], Грин М.А.[2], Якубовская Р.И.[1]

[1]Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

[2]Московский технологический университет, Москва, Россия

Введение. В настоящее время большой интерес для ФДТ злокачественных новообразований представляют соединения бактериохлоринового ряда, обладающие интенсивным поглощением в дальней красной и ближней ИК-областях спектра. Ввиду низкой растворимости подобных соединений в биологически совместимых средах, основной задачей при разработке препаратов на их основе является создание водорастворимой формы, предназначенной для внутривенного введения.

Цель работы. Разработка водорастворимой формы ФС бактериохлоринового ряда и изучение ее фотоиндуцированной активности в системе *in vitro*.

Материал и методы. Субстанция-фотосенсибилизатор представляет собой метиловый эфир *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимида (λ_{max} = 800±2 нм). Для солюбилизации ФС в качестве сорастворителей использовали: Kolliphor ELP, Эмуксол 268, Poloxamer 407, Plurionic 188. Выбор оптимальной водорастворимой формы проводили при сравнительном анализе спектров поглощения, флуоресценции и размера частиц во времени, а также оценке ингибирующей концентрации ФС на панели опухолевых клеток различного генеза мышей и человека (LLC, HEp2, A549, PC-3).

Результаты. Сравнительный анализ показал, что субстанция в составе мицеллярной эмульсии на основе Kolliphor ELP имеет преимущество перед остальными: обладает интенсивной полосой поглощения при 800±2 нм, характеризуется малым размером частиц и остается стабильной при облучении до 100 Дж/см^2. Установлено, что стабильность эмульсии зависит от условий хранения. При изучении фотоиндуцированной активности субстанции *in vitro* в составе эмульсии выявлена высокая эффективность ФС относительно опухолевых клеток, величина $ИК_{50}$ составила от 0,2±0,01 до 0,6±0,04 мкМ.

Выводы. На основании полученных данных установлено, что ФС в составе эмульсии на основе Kolliphor ELP является приемлемой водорастворимой формой ФС и характеризуется стабильностью и высокой фотоактивностью в отношении опухолевых клеток мышей и человека.

Получение таргетного фотосенсибилизатора на основе хлорина e_6 для фотодинамической терапии рака предстательной железы

Суворов Н.В.[1], Попков А.М.[1], Мачулкин А.Э.[2], Иванова А.В.[1], Мажуга А.Г.[2], Миронов А.Ф.[1], Грин М.А.[1]

[1]Московский технологический университет, Москва, Россия

[2]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Введение. Одним из основных недостатков ФДТ является низкая селективность накопления существующих ФС в опухолевых тканях, который можно преодолеть, создавая конъюгаты ФС с различными векторными молекулами. Одним из таких таргетных агентов является лиганд к простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА-лиганд), который способен селективно связываться с ПСМА-рецепторами, сверхэкспрессированными на поверхности опухолей предстательной железы.

Цель работы. Получение конъюгата хлорина e_6 с ПСМА-лигандом.

Материал и методы. Для получения требуемого соединения был выбран метод азид-алкинового присоединения. В качестве алкиновой компоненты был синтезирован цинковый комплекс метилового эфира 13^1-(пропаргилкарбомоил)изохлорина e_4. ПСМА лиганд был получен исходя из *трет*-бутиловых эфиров L-лизина и L-глутаминовой кислоты, а затем был присоединен к 11-азидоундекановой кислоте, выступающей как в роли азидной компоненты, так и спейсерной группой.

Результаты. После осуществления click-реакции и деметаллирования, конъюгат был исследован различными физико-химическими методами анализа. За счет ПСМА-лиганда полученное соединение было способно растворяться в водных физиологических средах. При этом спектральные характеристики конъюгата остались неизменными.

Выводы. Таким образом, был разработан метод получения конъюгата хлорина e_6 с ПСМА-лигандом. Сохранение спектральных свойств, а также водорастворимость, позволяют перейти к биологическим

испытаниям *in vitro* и *in vivo* для оценки таргетных свойств соединения.

Агенты для комбинированной терапии рака на основе комплексов золота (I) и фотосенсибилизаторов бактериохлоринового ряда

Тихонов С.И.[1], Ерина Н. С.[1], Латышева У. А.[1], Шпаковский Д.Б.[2], Штиль А.А.[2], Якубовская Р.И.[3], Милаева Е.Р.[2], Грин М.А.[1]
[1]Московский технологический университет, Москва, Россия
[2]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия
[3]Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

Цель работы. Данное исследование включает разработку высокоэффективных ФС на основе дипропоксибактериопурпуринимида (дипропокси-БПИ) с тиолатными и азотсодержащими комплексами золота (I) для комбинированной фотодинамической и химиотерапии в онкологии.

Материал и методы. В работе были использованы производные бактериохлорофилла *a,* полученного из биомассы бактерий *Rhodobacter capsulatus*, трифенилфосфин золота(I) (TPPA), аминокислоты – цистеин и гистидин.

Результаты. Наиболее интересным из полученных комплексов оказалось соединение – дипропокси-БПИ, модифицированный двумя тиолатными комплексами золота(I). Биологические испытания *in vitro* показали наличие темновой и фотоиндуцированной токсичности у выбранного соединения. Причем значения результатов испытаний фотоиндуцированной токсичности превышали в 2-3 раза значения для дипропокси-БПИ.

Выводы. Полученные результаты позволяют говорить о перспективе использования полученных агентов в качестве препаратов для комбинированной терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-03-00519.

Конъюгаты природных хлоринов с цикленом для биомедицинских целей

Хренова М.К., Брусов С.С., Пономарев Ф.В., Смирнов А.С., Миронов А.Ф., Грин М.А.
Московский технологический университет, Москва, Россия

Цель работы. Использование двух координационных полостей в конъюгатах хлоринов с азакраун-эфирами (циклен) делает возможным получение гомо- и гетероядерных металлокомплексов, которые могут быть востребованы в ФДТ, магнитно-резонансной (МРТ), и позитронно-эмиссионной томографии, а создание в конъюгате катионного кластера на основе циклена с несколькими пиридиниевыми центрами делает эти соединения привлекательными в качестве агентов для фотодинамической инактивации патогенов.

Материал и методы. В работе изучены производные конъюгата, полученного путем прямого взаимодействия метилового эфира феофорбида *a* с цикленом, который выступает в качестве нуклеофила и раскрывает пентаноновый экзоцикл. Ацилирование хлорангидридом никотиновой кислоты с последующим созданием трех пиридиниевых фрагментов позволяет получить на периферии хлоринового макроцикла катионный домен. Для реализации хелатирующих свойств циклена необходима дополнительная модификация тетраазамакроцикла, включающая введение остатков уксусной кислоты по вторичным атомам азота. Дальнейшее металлирование ацетатом палладия привело к образованию моно- и ди-Pd-комллпексов. Для изучения релаксивных свойств и возможности использования в МРТ-диагностике был получен Gd-комплекс.

Результаты. Фотодинамическое воздействие с использованием конъюгата на патогенной грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные – *Pseudomonas aeruginosa* – на планктонных культурах и биопленках *in vitro* показало дозозависимый бактерицидный эффект. Квантовый выход синглетного кислорода моно-Pd-комплекса оказался значительно выше (0,98) по отношению к конъюгату (0,76). Gd-комплекс показал значения релаксивности 1,4 $мМ^{-1}с^{-1}$ при концентрации 0,5 мМ.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РНФ (грант РНФ № 16-13-10092) и РФФИ (№ 15-03-02988 А).

Эндоскопическая визуализация опухолей шейки матки

Калягина Н.А.[1,2], Бородкин А.В.[1], Лощенов М.В.[1]
[1]Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия
[2]Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

Цель работы. На сегодняшний день многие неопластические поражения незаметны из-за отсутствия эффективных и минимально инвазивных методов обнаружения ранних изменений в тканях

внутренних органов, а также возможности комбинирования флуоресцентной визуализации ткани в красном свете с обычным эндоскопическим изображением в белом свете. Целью данной работы является повышение диагностической эффективности и улучшение диагностической визуализации опухолей шейки матки.

Материал и методы. Для достижения целей была разработана двухканальная лазерная эндоскопическая видеосистема для мониторинга флуоресценции исследуемых опухолей.

Результаты. С помощью системы было достигнуто увеличение диагностической глубины, а также введена численная оценка концентрации ФС. Кроме того, режим наложения обеспечивает визуализацию флуоресценции поверх изображения в реальном времени в естественных цветах.

Выводы. Разработанная система позволила улучшить современную эндоскопическую флуоресцентную диагностику с помощью следующих преимуществ: расширенным зондированием глубины, способностью быть применимой в условиях присутствия крови и функции количественной оценки концентрации ФС.

Антибактериальная фотодинамическая терапия экспериментальных огнестрельных ран

Дуванский В.А.[1,2], Шин Е.Ф.[1], Елисеенко В.И.[1]
[1]Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА, Москва, Россия
[2]Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Цель работы. Оценить влияние антимикробной ФДТ с микрокапсулированной формой фотодитазина, комплексированного с амфифильными полимерами с гидроксиапатитом, на микрофлору экспериментальных огнестрельных ран.

Материал и методы. Нами проведен эксперимент на 70 нелинейных крысах. Животные были разделены на четыре группы. В контрольной применяли антисептики. В 1-ой опытной – ФДТ с 0,5% водным раствором фотодитазина. Во 2-ой – ФДТ с 0,5% фотодитазина, комплексированным с амфифильными полимерами, в форме геля. В 3-й –ФДТ с микрокапсулированной формой 0,1% фотодитазина, комплексированного с амфифильными полимерами и гидроксиапатитом, в виде геля. Использовали параметры: 1 Вт/см^2, 50 Дж/см^2, лазерный аппарат «АКТУС-2», длина волны излучения 661±0,03 нм.

Результаты. До лечения отмечали микробную обсемененность 1x10$^{9\text{-}10}$ КОЕ/1мл раневого отделяемого. В контрольной группе на десятые сутки отмечали микробную обсемененность на уровне 1x10^7 КОЕ/1мл. В 1 группе на 5-е сутки 1x10^6 КОЕ /1 мл, а на 10-е сутки – не выше 1x10^5 КОЕ/1 мл. Во 2 и 3 группах, наблюдалось более выраженное снижение микробной обсемененности, так на 3-и сутки – 1x10^6 КОЕ, с четкой тенденцией к снижению уровня на 5-е сутки наблюдений до 1x10^5 КОЕ/1 мл и на 10-е сутки составляя не выше 1x10^4 КОЕ/1 мл.

Выводы. Антибактериальная ФДТ с микрокапсулированной формой фотодитазина, комплексированного с амфифильными полимерами и гидроксиапатитом оказывает выраженное антимикробное действие, способствует быстрому снижению микробной обсемененности раневой поверхности на 5-е сутки лечения до 1x10^5 КОЕ/1 мл, что ниже критического уровня.

Токсическое действие фотодинамической терапии на нематоду *C. Elegans*

Марусич Е.И.[1], Малимоненко Н.В.[1,2], Шатский В.С.[1], Леонов С.В.[1], Коган Б.Я.[1,2]
[1]Московский физико-технический институт (государственный унивеситет), Долгопрудный, Россия
[2]Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей, Москва, Россия

Введение. Свободноживущая нематода *C. Elegans* широко используется как модельный организм в исследованиях по генетике, нейрофизиологии, биологии развития. Этот маленький червячок (длиной около 1 мм) принес пятерым своим исследователям три Нобелевские премии. Недавно была показана возможность его использования для высокоточной ранней диагностики рака.

Цель работы. Мы предприняли попытку оценить токсическое действие ФДТ на нематоду *C. Elegans.*

Материал и методы. Взрослые особи помещались в 96-луночные планшеты (~20 шт в каждой лунке) в питательную среду с добавлением ФС при концентрации от 6 до 24 мкМ. В качестве ФС использовались фотосенс, фталосенс или холосенс. По истечении времени экспозиции (от 16 до 48 ч) нематоды помещались в среду без ФС и подвергались облучению светодиодом в полосу поглощения ФС (плотность мощности облучения 20 мВт/см^2, время – от 2 до 20 мин). Наблюдение за облученными нематодами производилось с помощью микроскопов Oxio Observer (Karl Zeiss, Germany) и ImageXpress Micro XLS (Molecular Devises, USA). Гибель нематод фиксировалась по состоянию полной неподвижности. Измерялся процент выживших особей в зависимости от времени, прошедшего после облучения.

Результаты. Фототоксичность ФС растет в ряду фталосенс < фотосенс < холосенс и увеличивается с

ростом времени экспозиции, концентрации ФС и времени облучения. Микрофотографии нематод в свете флуоресценции ФС показали что холосенс (катионный ФС) накапливается в них в значительно большем количестве, чем анионные фотосенс и фталосенс. При этом основная его часть сосредоточена в нервных клетках.

Выводы. Естественно предположить, что при экспозиции нематод в растворе ФС последний поступает в них в основном через кишечный тракт. При этом проницаемость стенок кишечника для катионных красителей существенно выше, чем для анионных. Хуже всего проникает частично агрегированный фталосенс. Представляется целесообразным использование *C. Elegans* для изучения нейротоксичности и мутагенности ФДТ.

Оценка эффективности интраоперационной лазерной фотодинамической терапии тонкокишечного анастомоза в условиях экспериментального перитонита

Вайнер Ю.С.[1], Никонов С.Д.[2], Атаманов К.В.[1]
[1]Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия
[2]Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

Цель работы. Экспериментально обосновать преимущества интраоперационного применения антимикробной ФДТ тонкокишечного анастомоза «конец в конец» в условиях распространенного гнойного перитонита (ГП).

Материал и методы. Из 70 крыс линии Вистар сформированы основная группа (n=29) и группа сравнения (n=41). В условиях модели 24-часового ГП формировали тонкокишечный анастомоз «конец-в-конец». В основной группе операцию дополняли ФДТ с локальной фотосенсибилизацией анастомоза раствором метиленового синего 0,03% – 0,5 мл и световой обработкой его наружных стенок излучением полупроводникового лазерного генератора Лахта Милон длиной волны 662 нм мощностью 0,3 Вт и плотностью дозы 20-25 Дж/см^2. На 6-е сутки у выживших животных иссекали анастомоз для гистологического и микроморфометрического исследования. Определяли в подслизистом и мышечном слоях кишечной стенки суммарную площадь лимфатических и кровеносных сосудов (% от поля зрения), подсчитывали количество нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов на 10^5 мкм^2. Результаты исследования статистически обрабатывались в соответствии с едиными требованиями для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы.

Результаты. Послеоперационная 6-суточная летальность в группе сравнения и в основной группе составила 39% против 17,2%. Вклад антимикробной ФДТ тонкокишечного анастомоза в условиях ГП суточной давности в снижение летальности экспериментальных животных опосредован предотвращением несостоятельности анастомоза, возникавшем в 4,4 раза реже, чем в группе сравнения. Морфологические эквиваленты репаративных и противовоспалительных эффектов ФДТ области кишечного анастомоза проявились возрастанием количества кровеносных и лимфатических сосудов на фоне возрастания количества фибробластов и значительного уменьшения количества нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов и макрофагов.

Выводы. Интраоперационная ФДТ сформированного тонкокишечного анастомоза в условиях экспериментального ГП обеспечивает снижение риска несостоятельности анастомоза в 4,4 раза и снижение послеоперационной летальности на 21,8%.

Фотоиндуцированная противоопухолевая активность триметилового эфира хлорина e_6 и его гликозилированного производного

Плотникова Е.А.[1], Морозова Н.Б.[1], Плютинская А.Д.[1], Грин М.А.[2], Якубовская Р.И.[1]
[1]Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия
[2]Московский технологический университет, Москва, Россия

Введение. Повышение избирательности фотодинамического действия может быть улучшено присоединением к макроциклическому кольцу полярных групп, например, остатков сахаров, для которых имеются специфические рецепторы на поверхности опухолевых клеток. Кроме того, углеводные фрагменты являются структурными модификаторами, способствующими увеличению растворимости гидрофобных ФС в водных растворах.

Цель работы. Является сравнительное изучение биораспределения и эффективности фотодинамического действия триметилового эфира хлорина e_6 (MeChl) и его производного с остатком галактозы в пирроле А (MeChl_gal_NoAc) в системах *in vitro* и *in vivo*.

Материал и методы. Изучение фотоиндуцированной активности проводили в системе *in vitro* относительно опухолевых клеток мыши карциномы легкого Льюис (LLC) в мультипараметрической системе. В

системе *in vivo* изучали распределение ФС в органах и тканях мышей с опухолью LLC. ФДТ проводили на 7 день роста опухоли LLC (светодиодный источник λ_{max}=662±14 нм) при варьировании дозы ФС (от 0,5 до 7,5 мг/кг) и интервала времени между введением и облучением (от 5 до 120 мин). Противоопухолевый эффект оценивали по объёму опухоли, торможению роста опухоли (ТРО) и критерию излеченности (КИ).

Результаты. На культивируемых клетках мышиной LLC установлено, что включение в пиррольное кольцо А остатка галактозы существенно увеличивает фотоиндуцированную цитотоксичность триметилового эфира хлорина e_6 (величина $ИК_{50}$ составила 25±1,5 нМ и 171±4,0 нМ, соответственно). В исследованиях *in vivo* показано, что уровень нормированной флуоресценции в опухоли для MeChl достигал максимальных значений в течение 60 мин (18,4± 0,7 отн. ед.), для MeChl_gal_NoAc в течение 15 мин (34,1± 6,9 отн. ед.) и оба ФС обладали высокой противоопухолевой эффективностью 100% ТРО и 100% КИ при оптимальных режимах проведения ФДТ: доза 5,0 мг/кг, плотность энергии 90 Дж/см^2 и Δt 15 и 5 мин для незамещенного хлорина и его производного, соответственно.

Выводы. Выявлен высокий противоопухолевый эффект в системах *in vitro* и *in vivo* для обоих соединений. Однако, введение в хлориновый макроцикл углеводного фрагмента приводит к стремительному накоплению и выведению ФС, что создает сложности при проведении сеанса ФДТ и повреждению окружающих тканей и значительно ограничивает перспективность применения данной модификации триметилового эфира хлорина e_6 для ФДТ злокачественных новообразований.

Ранняя диагностика и профилактика кариеса с использованием наночастиц фталоцианина алюминия

Золотарева (Кузнецова) Ю.О.[1], Фаррахова Д.С.[1], Лощенов В.Б.[1,2]
[1]Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия [2]Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

Цель работы. Оценить возможность применения наночастиц фталоцианина алюминия (AlPc) совместно с поверхностно-активным веществом (ПАВ) для ранней диагностики кариеса и микротрещин на поверхности эмали зубов.

Материал и методы. Был приготовлен коллоид наночастиц AlPc в концентрации 10 мг/кг. Были использованы различные ПАВ для дополнительной активации наночастиц AlPc. Их использование продиктовано необходимостью снижения времени появления флуоресценции наночастиц при взаимодействии с микрофлорой при проведении диагностики. Для проведения исследований по выявлению характера взаимодействия наночастиц с поверхностной микрофлорой эмали были использованы человеческие зубы, удаленные по различным показаниям. Для количественной и качественной оценки флуоресцентного сигнала были использованы лазерный спектроанализатор ЛЭСА-01-Биоспек и видео-флуоресцентная система.

Результаты. В ходе эксперимента было исследовано взаимодействие наночастиц с различными ПАВ и был выбран подходящий по спектроскопическим характеристикам. Из экспериментального исследования взаимодействия наночастиц, дополнительно активированных ПАВ, с поверхностной микрофлорой эмали зубов *in vitro* было выявлено, что через 3 мин после нанесения наблюдается характерная флуоресценция наночастиц AlPc и характерный флуоресцентный пик в местах скопления патогенной микрофлоры на поверхности эмали зубов и в микротрещинах.

Выводы. Полученные результаты позволяют сделать обнадеживающие выводы о том, что наночастицы AlP могут быть использованы в качестве маркера при детектировании не только микротрещин эмали и раннего кариеса, но и различных заболеваний полости рта бактериальной природы**.** Совместное использование наночастиц AlP и ПАВ позволит увеличить чувствительность методов при выявлении патологических изменений в эмали зубов и сократить время проведения флуоресцентной диагностики.

Сравнительная оценка влияния активированных фотосенсибилизаторов на микроциркуляцию

Петрищев Н.Н.[1,2], Михайлова И.А.[1], Гришачева Т.Г.[1,2], Струй А.В.[1]
[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[2]Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Цель работы. Оценить влияние активированных ФС: радахлорина (РХ), копропорфирина (КП) и бенгальского розового (БР) на скоростные параметры микроциркуляции.

Материал и методы. Исследования выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 250–350 г. Оценку прямого влияния активированных препаратов на сосуды проводили с использованием метода при-

жизненной биомикроскопии на модели микроциркуляторного русла брыжейки тонкой кишки крыс. Для визуальной фиксации изменения кровотока использовали макроскоп (Wild M420), объектив (Makrozoom 6.3-32x), быстродействующую цифровую камеру (Basler acA2000-165uc) с матрицей CMOSIS CMV2000 (180 кадров/с). Регистрация кровотока проводилась с помощью программного обеспечения «МультиМедиа Каталог» (Россия). Экспериментальные данные обработаны при помощи программной аналитической платформы Deductor Studio, включая интегрирование, построение трендов, преобразований Фурье.

Используемые ФС: БР (17 мг/кг, в/в за час до облучения), фотоактивация с помощью полупроводникового лазера (λ=532 нм, плотность мощности в плоскости объекта – 1,75 Вт/см^2; суммарная доза облучения за 5 мин – 525 Дж/см^2); РХ (5 мг/кг, в/в за 3 ч до облучения), лазерное воздействие (λ=662 нм; плотность мощности в плоскости объекта – 1,1 Вт/см^2; суммарная доза облучения за 5 мин – 330 Дж/см^2); КП (10 мг/кг в/в за 3 ч до облучения), лазерное воздействие (λ=635 нм; плотность мощности в плоскости объекта – 1,08 Вт/см^2; суммарная доза облучения за 5 мин – 324 Дж/см^2).

Результаты. Фотобиомодулирующее действие проявлялось в том, что при лазерном облучении (λ= 635 и 662 нм) наблюдалось значимое увеличение скорости кровотока; при облучении длиной волны 532 нм наблюдалось незначимое уменьшение скорости кровотока. Введение всех ФС с последующим облучением приводило к замедлению скорости кровотока в венулах, вплоть до полной остановки кровотока. Наиболее выраженное воздействие на сосуды оказал РХ. Особенности эффектов активированных КП и БР на микроциркуляцию, по-видимому, связаны с их меньшей липофильностью по сравнению с РХ.

Влияние производных β-циклодекстрина на различные стадии биораспределения фотосенсибилизатора темопорфин в организме животного-опухоленосителя

Яковец И.В.[1,2,3], Янковский И.В.[1,2,3], Лассаль А.П.[2,3], Болотина Л.Н.[2,3], Зорин В.П.[1,4]

[1]Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

[2]Centre de Recherche en Automatique de Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France

[3]Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

[4]Международный государственный экологический университет им. А.Д. Сахарова, Минск, Беларусь

Введение. Согласно полученным ранее данным, производные β-циклодекстрина (β-ЦД) могут быть использованы в качестве основы для фармакологической формы ФС темопорфина (mTHPC). В докладе анализируются экспериментальные результаты, описывающие влияние β-ЦД на основные процессы, контролирующие фармакокинетику mTHPC.

Цель работы. Определение механизмов влияния производных β-ЦД на процессы распределения темопорфина в биологических системах *in vitro* и *in vivo*.

Материал и методы. Объектом исследования служили комплексы включения между темопорфином, предоставленным biolitec research GmbH (Германия), и производными β-ЦД: метил-β-ЦД (М- β -ЦД) и гидроксипропил- β-ЦД (ГП- β -ЦД) производства AraChem (Нидерланды).

Результаты. Проведенные исследования показали, что:

- mTHPC характеризуется высоким сродством к производным β-ЦД;
- совместное введение mTHPC с β-ЦД полностью предотвращает процессы агрегации ФС в крови;
- β-ЦД ускоряют процессы перераспределения молекул ФС между белками сыворотки крови;
- β-ЦД не влияют на равновесное распределение mTHPC между основными белками сыворотки крови при относительно небольших концентрациях. Увеличение концентрации β-ЦД выше 1 мкМ для М-β-ЦД и выше 20 мкМ для ГП-β-ЦД ведет к появлению в сыворотке крови фракции не связанного с белками ФС;
- β-ЦД ускоряют накопление ФС в клетках монослоя и мультиклеточных опухолевых сфероидов, что приводит, соответственно, к увеличению эффективности ФДТ повреждения клеток;
- β-ЦД модифицируют процессы проникновения ФС в опухолевую ткань;
- совместное введение mTHPC с β-ЦД приводит к увеличению селективности накопления ФС в опухолевой ткани относительно прилегающей кожи и мышц *in vivo*.

Выводы. Показано, что производные β-ЦД могут быть использованы в качестве альтераторов биораспределения арил-замещенных порфириновых ФС в ходе ФДТ.

Работа выполнена при поддержке Института Канцерологии Лотарингии (Франция) и Французской «Национальной лиги по борьбе с раком», БРФИИ (гранты № M17MC-028 и Б17-106).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение опухолей полости носа и придаточных пазух

Штин В.И., Чойнзонов Е.Ц., Черемисина О.В., Меньшиков К.Ю.
НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

Введение. Особое место среди всех онкологических процессов занимают опухоли полости носа и придаточных пазух, которые находятся на 35-ом месте в структуре общей онкологической заболеваемости. Разработанные в настоящее время комбинированные подходы к лечению опухолей полости носа и придаточных пазух позволили повысить результаты общей и безрецидивной выживаемости больных. Но, несмотря на все успехи, остается высоким процент рецидивирования опухолей, местные рецидивы в течение первых двух лет наблюдаются в 50-80% случаев.

Цель работы. Повысить эффективность лечения и реабилитации больных опухолями полости носа и придаточных пазух с использованием ФДТ.

Материал и методы. В лечение вошли 36 пациентов с опухолями полости носа и придаточных пазух T2-4N0-3M0, которым проводился предоперационный курс дистанционной гамма-терапии на установке «Рокус-М». Через 3–5 дней выполнялось хирургическое вмешательство в объеме комбинированной электрорезекции верхней челюсти с флуоресцентной диагностикой радикальности операции и ФДТ. С этой целью использовался ФС фотодитазин. Интраоперационная ФДТ выполнялась с применением полупроводникового лазера красного диапазона излучения «АЛОД-01», длина волны излучения – 662 нм, выходная мощность излучения на торце кварцевого моноволокна от 0,1 до 2 Вт. Доза излучения – от 150 до 350 Дж/см^2.

Результаты. Сроки наблюдения за больными составляют от 5 до 36 мес. Разработанная методика интраоперационной ФДТ у пациентов с местнораспространенными опухолями полости носа и придаточных пазух позволяет повысить показатели трехлетней безрецидивной выживаемости с 50% в контрольной группе, до 74% (Log rank p=0,069) в исследуемой группе. Показатели общей выживаемости составили 31% в группе контроля, 70% в исследуемой группе (Log rank p=0,035).

Выводы. Таким образом, комплексный подход к лечению пациентов с местно распространенными опухолями полости носа и придаточных пазух, с использованием ФДТ, позволяет повысить непосредственные и отдаленные результаты лечения. А так же добиться удовлетворительных результатов реабилитации, и дает возможность снизить отрицательное влияние на психическое состояние и качество жизни пациентов тяжелого оперативного вмешательства в целом.

Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия раннего центрального рака легкого

Соколов В.В., Соколов Д.В., Телегина Л.В., Николаев А.Л., Кудрявцева Ю.Л., Струнина А.А., Пикин О.В., Волченко Н.Н., Каприн А.Д.
Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Рак легкого (РЛ) – наиболее распространенное в мировой популяции злокачественное новообразование. По данным ведущих онкологических центов России, Европы и Америки 5-летняя выживаемость после лечения больных РЛ не превышает 15-20%.

Материал и методы. В МНИОИ им. П.А.Герцена разработка эндоскопических методов раннего выявления скрытого центрального рака легкого ведется с 1984 г. За последние 30 лет было обследовано более 16 тыс. пациентов из групп высокого риска развития рака легкого. Было выявлено 174 случая раннего центрального рака легкого (РЦРЛ) у 127 больных. Изучены и классифицированы эндоскопическая семиотика, формы роста и локализация «малых» опухолей слизистой оболочки бронхов. Исследованы возможности флуоресцентной диагностики, иммуноцитохимического исследования MUC-1 и мультимодальной диагностки (WLI+HD, NBI, AFI, LFS, IHb). Пока к экспериментальным методам диагностики относятся эндоцитоскопия и конфокальная лазерная эндомикроскопия. Всем пациентам с выявленным РЦРЛ было проведено эндобронхиальное лечение. За период с 1984 по 2016 гг. в МНИОИ им. П.А. Герцена разработаны и применены в клинике эндобронхиальные методы хирургии и ФДТ у 127 больных РЦРЛ (174 опухоли). Два и более РЦРЛ были у 89 (70%) больных. РЦРЛ был рентгенонегативным у 96% больных. В 1984-1991 гг. для эндоскопического удаления 91 РЦРЛ у 73 пациентов была применена электро-лазерная деструкция. В 1992-2016 гг. – для эндобронхиального лечения 54 больных с солитарным и первично-множественным

РЦРЛ (83 опухоли) применен метод ФДТ с препаратами фотогем, фотосенс или радахлорин.

Результаты. Показатели чувствительности и специфичности при использовании мультимодальной бронхоскопии с целью выявления скрытых очагов РЦРЛ составили 92 и 90% соответственно. Благодаря применению методов эндобронхиальной хирургии и ФДТ полная регрессия РЦРЛ достигнута в 89%, а при опухоли до 1см – в 100%.

Выводы. Разработанные методы эндобронхиальной диагностики и терапии позволяют с высокой эффективностью выявлять РЦРЛ и проводить радикальное лечение у больных с отягощенным соматическим статусом.

Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований кожи у лиц молодого возраста

Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Капинус В.Н., Спиченкова И.С., Сокол Н.И.
Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

Введение. По данным ВОЗ возраст до 44 лет считается молодым возрастом. При использовании стандартных методов лечения рака кожи высок риск развития анатомо-функциональных нарушений и поздних лучевых осложнений. ФДТ благодаря избирательному разрушению опухолевой ткани, сохранению коллагенового каркаса тканей, заживлению дефекта после резорбции опухоли по типу репарации обеспечивает хороший косметический эффект.

Цель работы. Оценить эффективность ФДТ рака кожи у лиц молодого возраста.

Материал и методы. С 2007 по 2017 гг. проведена ФДТ с ФС фотолон 59 пациентам в возрасте с 19 до 44 лет, средний возраст 36,5±0,8; медиана=37. Базально-клеточный рак кожи – 48(81,3%) пациентов, плоскоклеточный рак кожи – 7(11,8%), 2 пациента с единичными внутрикожными метастазами меланомы, 1 с гигантоклеточной синовиомой правой кисти, 1 с выбухающей дерматофибросаркомой кожи волосистой части головы. Т1 – 28(47,5%), Т2 – 24(40,8%) и Т3-4–7(11,7%). Пациентам с Т3-4 лечение проводили с паллиативной целью. Очаги локализовались на коже головы и шеи у 40(67,8%) пациентов. Множественная форма (более 2 очагов) выявлена у 8 больных. 20(33,9%) пациентов получали ранее лечение. Использовали ФС фотолон в дозе 0,8-1,3 мг/кг. Пациентам проводили флуоресцентную диагностику с целью индивидуального планирования световой дозы и способа доставки света. Световая доза варьировала от 100-400 Дж/см^2.

Результаты. Через 6 мес после 1 курса ФДТ получена полная регрессия у 46(88,5%), частичная – у 6(11,5%) пациентов, отсутствие эффекта не отмечали. У пациентов с частичной регрессией проведены повторные курсы ФДТ, получена полная регрессия – у 5, у одного пациента с рецидивом (после хирургического лечения) плоскоклеточного рака кожи околоушной области более 5 см отмечено прогрессирование, ему проведена лучевая терапия. У пациентов с распространённостью процесса Т3-4 отмечен паллиативный эффект: уменьшения размеров опухоли, гемостаз, санация гнойных очагов. У пациентов с единичными внутрикожными метастазами меланомы получена полная регрессия, рецидивов в зонах ФДТ не выявлено. На сроках наблюдения от 6 мес до 10 лет выявлены рецидивы у 4(8,7%). У 5 пациентов с множественными новообразованиями отмечено появление новых очагов на других участках кожи. У всех пациентов сформировались рубцы округлые или линейные, имеющие меньшие размеры, чем первоначальная опухоль. У пациентов не пострадала функция зрения в случае расположения опухоли в параорбитальной области. В единичных случаях при расположении опухоли на верхнем веке или крыле носа с прорастанием на всю толщину хряща наблюдали негрубую деформацию.

Выводы. ФДТ является эффективным, исключающим развитие радиационных осложнений, с низким риском развития анатомо-функциональных нарушений методом лечения злокачественных новообразований кожи и является методом выбора у лиц молодого возраста.

Применение метода низкоинтенсивного лазерного излучения с сочетанной внутрипузырной химиотерапией при лечении опухолевых заболеваний мочевого пузыря

Малтикенов А.К.
Научно-исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

Введение. Лазерная терапия (синонимы: лазеротерапия, низкоинтенсивная лазерная терапия, low-level laser therapy, LLLT) – один из методов физиотерапии, лечебное применение излучения оптического диапазона, источником которого является лазер. Особенностью такого светового потока является наличие одной фиксированной длины волны (монохроматичный свет). Средние мощности физиотерапевтических лазеров чаще всего находятся в пределах 1–100 мВт, импульсные мощности от 5 до 100 Вт

при длительности световых импульсов 100-130 нс (~10^{-7} с). Выбор значений энергетических параметров существенно зависит от режима работы лазера и методики.

Для эффективного лечения необходимо строго и последовательно задавать все параметры методики лазерной терапии: длина волны, режим работы и мощность низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), время экспозиции, тип методики, частота повторения импульсов, локализация воздействия и периодичность.

В настоящее время расширился диапазон использования НИЛИ в медицинской практике. Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями отечественных и зарубежных авторов показано, что НИЛИ обладает биологически активными свойствами на ткани, глубина их проникновения колеблется от нескольких миллиметров до 4-8 см и зависит от длины излучаемой волны. Установлено, что НИЛИ изменяет биофизические параметры клеточных мембран, воздействуют на митохондрии, вызывая различные ферментативные реакции, а в местах нарушения трофики улучшают доставку и скорость потребления кислорода. Повышается активность каталазы, стимулируется выработка митохондриями АТФ, улучшается васкуляризация тканей. НИЛИ способствует повышению гуморального и клеточного иммунитетов. Все это ведет к увеличению неспецифических гуморальных факторов защиты, стимуляции костно-мозгового кровообращения, усиления фагоцитарной активности микро- и макрофагальной системы, что выражается в противовоспалительном, антиаллергическом, противоотечном и анальгетическом эффектах.

Внедрение в клиническую практику методов лазерной фототерапии в лечении воспалительных заболеваний в различных областях медицины, показало их высокую эффективность, надежность и стойкий терапевтический эффект.

Процедуру проводят с помощью специализированных оптических насадок посредством которых лазерное излучение доставляют в полость больного органа через цистоскоп с заданным пространственным распределением энергии. Используют непрерывное излучение практически всех спектральных диапазонов. Воздействие осуществляют при мощности 150-300 мВт в течение 5-10 мин. Поскольку площадь воздействия строго задана формой оптической насадки, мощность излучения устанавливается, как правило, на максимальный уровень (у насадок есть потери).

Перспективным выглядит сочетанное использование НИЛИ с внутрипузырной химиотерапией (ВПХТ). При такой комбинации, по мнению ряда авторов, может быть увеличена биодоступность опухолевых клеток к различных химиотерапевтическим агентам.

Цель работы. Определить оптимальный вариант физического фактора, влияющего на проницаемость тканей мочевого пузыря для местной химиотерапии. Разработать методику низкоинтенсивного лазерного воздействия местной химиотерапии рака мочевого пузыря РМП. Апробация разработанной методики у онкологических больных.

Материал и методы. Применение данных методов у больных РМП способствует более адекватному перераспределению химиопрепарата, при котором накопление больших количеств цитостатика происходит в опухолевой ткани. На основе анализа экспериментальной работы, проведенной на модели животных, продемонстрирована эффективность и безопасность новых методов ВПХТ с использованием НИЛИ. Проведено сравнение эффективности ВПХТ в стандартном режиме, а также в комбинации с НИЛИ на сопоставимых группах пациентов.

Практическая значимость исследования заключается в следующем. Проведение НИЛИ в комбинации с ВПХТ приводит к перераспределению накопления цитостатика в нормальных и опухолевых тканях слизистой мочевого пузыря, что сопровождается увеличением содержания химиопрепарата в опухоли, потенцируя более выраженное противоопухолевое действие препарата без увеличения риска развития осложнений проводимого лечения. Внедрение в клиническую практику методики ВПХТ с использованием НИЛИ позволит повысить эффективность внутрипузырной цитотоксической терапии и увеличить продолжительность безрецидивного периода у больных РМП после выполненной стандартной трансуретральной резекции ТУР.

Результаты. Разработанные методы комбинированного адъювантного лечения больных РМП промежуточного риска: НИЛИ+ВПХТ – показали повышение эффективности, хорошую переносимость, безопасность для пациента, возможность проведения в амбулаторных условиях.

Результаты оценки побочных реакций различных видов терапии на модели животных показали, что комбинация ФДТ+ВПХТ обладает большей токсичностью и выраженностью морфологических изменений слизистой оболочки мочевого пузыря по сравнению со стандартной ВПХТ и комбинации НИЛИ+ВПХТ.

Выводы. Для проведения сеанса низкоинтенсивного лазерного облучения оптимальными разработанными режимами являются: мощность лазера – 150 мВт, плотность энергии – 1,6 Дж/см^2, время – 11 мин, общая энергия – 176 Дж. Внутрипузырные инсталляции химиопрепарата должны выполняться немедленно по окончанию сеанса НИЛИ. Экспозиция химиопрепарата должна составлять 1 ч.

Предикторы рецидивов базальноклеточного рака кожи после проведения фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон

Капинус В.Н., Каплан М.А., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С.
Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Несмотря на сравнительно доброкачественное течение и редкое метастазирование базальноклеточного рака кожи (БКРК), остается актуальной проблемой высокий уровень заболеваемости и частое появление рецидивов, не зависимо от применяемого метода лечения.

При выборе метода адекватной терапии БКРК следует учитывать рекомендации, разработанные National Comprehensive Cancer Network (NCCN), и прежде всего это отбор опухолей с факторами высокого риска рецидивирования по клиническим признакам, таким как: опухоль более 2,0 см в диаметре; локализация на коже головы, шеи, центральной части лица (периорбитально, нос, ухо); опухоль с низким валиком по периферии; рецидивирующие формы; после однократного радиологического лечения; при иммуносупрессии.

Цель работы. Оценка и изучение предикторов рецидивов БКРК после проведения ФДТ с ФС фотолон.

Материал и методы. В исследование было включено 122 пациента, у которых развились рецидивы БКРК после ФДТ на сроках наблюдения от 6 мес до 7 лет. Для проведения ФДТ использовался ФС фотолон в дозе 1,0-1,2 мг/кг, лазерный аппарат «Латус-2» (662 нм). Проводилось дистанционное облучение опухолевой ткани по полипозиционной методике, доза лазерного света – 200-300 Дж/см^2 .

Результаты. Анализ группы показал, что рецидивы чаще развивались у пациентов в возрасте от 60 до 74 лет (48,4%) с рецидивными новообразованиями (у 68,0%) и в случаях, когда рецидивы развились после проведения лучевой терапии (у 49,0%), при лечении опухолей размером более 2,0 см (у 65,0%). Кроме того, чаще рецидивы диагностировались у больных, имеющих новообразования на коже параорбитальной области (у 26,0%), на коже носа (у 20,0%) и на коже околоушной области и слухового прохода (у 12,0%).

Необходимо подчеркнуть, что размеры рецидивных новообразований после ФДТ были в большинстве случаев малых размеров – до 1,0 см (30,3%) и до 2,0 см (38,5%), и проведение повторных курсов ФДТ позволило получить полную регрессию опухолей или осуществлять локальный контроль за процессом.

Выводы. Для повышения эффективности лечения необходимо персонифицированное планирование ФДТ с учетом наличия у больных клинических факторов высокого риска рецидивирования БКРК.

Фотодинамическая терапия воспалительных заболеваний ЛОР-органов

Сапунов Д.А.[1], Меллер А.Е.[1,2], Шахова М.А.[1,2], Кириллин М.Ю.[2], Попенко Д.И.[1], Шахов А.В.[1]
[1]Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия
[2]Федеральный исследовательский центр институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород, Россия

Введение. Метод ФДТ в основном был разработан для лечения онкологических заболеваний различных локализаций, а затем развивается и как противовоспалительная терапия. Он уже нашел широкое применение в дерматологии, и стоматологии и других областях медицины. Однако с увеличением резистентности к лекарственным средствам среди многих классов микроорганизмов интерес к антимикробным эффектам ФДТ возрос, и он был предложен как метод лечения для большого числа локализованных инфекций, в том числе и ЛОР-органов. Преимущества ФДТ включают относительную безопасность, отсутствие побочных эффектов и системного влияния, достижение клинического эффекта в короткий промежуток времени, а также равную эффективность независимо от устойчивости к антибиотикам.

Цель работы. Оценить эффективность ФДТ при воспалительных заболеваниях глотки, полости носа разной этиологии.

Материал и методы. В исследовании принимало участие 60 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями глотки, полости носа. Перед процедурой ФДТ всем пациентам выполнялось микробиологическое исследование отделяемого слизистой оболочки носа и глотки. ФДТ проводилась при стандартном ЛОР-осмотре с использованием локального ФС хлоринового ряда ревиксан. Лазерное воздействие производилось на длине волны 405 нм с дозой света 50 Дж/см^2. Каждому пациенту выполнялось от 3 до 5 процедур ФДТ. Эффективность лечения оценивалась по динамике жалоб пациента, изменению рино- и фарингоскопической картины, микробиологическому обследованию.

Результаты. В группе обследованных пациентов установлена разнообразная флора, наиболее частые из выделенных микроорганизмов относились к патогенной микрофлоре (St.haemolyticus, St.aureus, Str. pyogenes, Escherichia coli). В ходе лечения не отмечено осложнений или побочных эффектов. Процедура

ФДТ пациентами переносилась хорошо, однако у отдельных пациентов отмечался дискомфорт при нанесении ФС на слизистую оболочку глотки. После проведенного курса ФДТ подавляющее большинство пациентов отметили улучшения: уменьшение выделений из полости носа, снижение дискомфорта и боли в горле. При ЛОР-осмотре отмечено стихание воспалительных явлений. В некоторых случаях замечена гиперваскуляризация слизистой оболочки. По результатам контрольных микробиологических исследований после ФДТ патогенной флоры не обнаруживалось, однако в ряде случаев выявлена активизация сапрофитной флоры.

Выводы. Процедура ФДТ показала эффективность при лечении воспалительных заболеваний ЛОР-органов. В дальнейшем необходимо наблюдение для оценки отдаленных результатов лечения. Исследования морфофункциональных реакций слизистой оболочки глотки и полости носа на ФДТ будет способствовать разработке оптимальных протоколов лечения. Оптимизация процедуры требуется и в части аппликации ФС.

Работа выполняется в рамках проекта гранта РНФ 17-15-01264.

Влияние интраоперационной фотодинамической терапии на зоны абдоминальной лимфодиссекции при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта

Павелец К.В.[1,2,3], Орёл В.И.[2], Кравцов В.Ю.[4,5], Протченков М.А.[1], Дысин А.П.[6], Дрозд У.А. [2], Кузьмина Т.И.[5], Костина Ю.Д.[1,2], Павелец М.К.[1,2], Русанов Д.С.[1,2], Лацко Г.Ф.[1,2]

[1]Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

[2]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

[3]Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

[4]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

[5]Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных, Санкт-Петербург, Россия

[6]Ленинградский государственный университет им. А. С. Пушкина, Санкт-Петербург, Россия

Цель работы. Создание системы количественной оценки онкоцитолитического эффекта интраоперационных методик ФДТ и оценка безопасности фотодинамических воздействий на здоровые ткани и органы.

Материал и методы. За 90-180 мин до начала операции по поводу злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта вводился радахлорин (ООО «РАДА-ФАРМА») в дозах до 1-1,5 мг/кг массы тела внутривенно. В брюшной полости для исследования выбирался лимфатический узел из зоны предстоящей лимфодиссекции. Выбранный для исследования лимфоузел разделялся на две части острым путем. Половина узла сразу извлекалась, отпечатывалась на предметное стекло для цитологических исследований. Далее проводился сеанс ФДТ с облучением зоны предстоящей лимфодиссекции с неудаленной частью лимфоузла монохромным красным светом с длиной волны 662 нм, излучаемым аппаратом «Фара-2» фирмы «Аткус» (РФ). Выходная мощность света составляла 1 Вт, плотность потока 50 Вт/см^2, время облучения – 20 мин, суммарная доза – 24 кДж/см^2. По прошествии 60-90 мин, как правило, на этапе мобилизации препарата с опухолью выполнялась лимфодиссекция с удалением облученной остававшейся *in vivo* части лимфоузла. Ее отпечатывали на другое предметное стекло для цитологических исследований и переносили в другой флакон с фосфатным буфером. Исследование проведено в 80 разделенных (до и после облучения) лимфоузлах, полученных от 30 пациентов оперированных по поводу ЗНО органов ЖКТ после сеансов ФДТ. Цитологический метод использовался для выявления в лимфоузлах наличия метастатических клеток. В 23 исследованных лимфоузлах цитопатологически выявлены метастазы (МТС) рака, в 17 исследованных лимфоузлах МТС рака отсутствуют. Для анализа фрагментации ДНК использовали метод ДНК-электрофореза. Для этого 1% агарозный гель, содержащий 1 мкг/мл бромистого этидия, помещали в камеру для электрофореза с буфером ТВЕ, после чего окрашенные растворы ДНК заносили в лунки агарозного геля. Электрофорез проходил 1 ч под напряжением 80 В. Дорожки фрагментов ДНК визуализировали путем воздействия на гель УФ-излучения, а затем фотографировали. Достоверность различий полученных результатов оценивалась двумя статистическими методами определения зависимости качественных признаков: по критерию $\chi 2$ и по расчету G-критерия знаков.

Результаты. Выявлено и подтверждено ($p<0,01$ по критерию $\chi 2$, $p<0,01$ по G-критерию знаков), что после сеанса ФДТ апоптоз индуцируется лишь в лимфоузлах, содержащих МТС.

Выводы. Апоптоз после ФДТ индуцируется только в лимфоузлах, содержащих метастазы рака, и не возникает в интактных лимфоузлах.

Неоадъювантная фотодинамическая терапия с хирургическим лечением больных меланомой кожи. Первое проспективное исследование

Мяснянкин М.Ю., Гельфонд М.Л., Гафтон Г.И., Балдуева И.А., Анисимов В.В.
Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Рост заболеваемости населения меланомой кожи, высокий риск рецидива, неудовлетворительные показатели выживаемости больных диктуют необходимость совершенствования методов лечения пациентов с данной патологией кожи.

Цель работы. Определение клинической эффективности сочетания неоадъювантной лазерной фотодинамической терапии (неоФДТ) при использовании производных хлорина моно-L-аспартила e_6 (радахлорин) с последующим хирургическим лечением больных первичной меланомой кожи.

Материал и методы. Проанализированы клинико-морфологические данные о 450 больных с морфологически подтвержденным диагнозом первичной меланомы кожи, получавших лечение в клинике НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2010 г. по 2017 г.. Дизайн исследования – проспективное, контролируемое, когортное, с параллельными группами. В основную группу включено 45 пациентов, у которых до хирургического лечения проведена неоФДТ; в контрольную – 405 больных меланомой кожи, которым выполнено стандартное радикальное оперативное лечение. Достоверных различий между группами по полу, возрасту, клинико-морфологическим характеристикам, стадии заболевания не было. У пациентов основной группы после введения радахлорина до хирургического лечения подвергали локальному облучению первичную опухоль. В качестве источника оптического излучения использовали диодный лазер «Латус» с длиной волны 662 нм, с мощностью на выходе 1,25 Вт, плотность мощности излучения на поверхности опухоли 0,15 Вт/см^2. Доза ФС составляла 50,0 мг. Приготовленный ex tempore раствор вводили внутривенно капельно в течение 30 мин. Затем через 2 ч после завершения введения раствора проводили лазерное облучение опухоли до достижения общей поглощенной световой дозы 300 Дж/см^2. Отдаленные результаты лечения были изучены с помощью метода множительных оценок Kaplan-Meier.

Результаты. Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости у пациентов основной группы составили 96% и 76%, тогда как у контрольной группы пациентов – 72% и 62%, соответственно, (p=0,02). Медиана общей выживаемости основной группы за период наблюдения не достигнута. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в основной и контрольной группе были, соответственно, 38% и 20% (p=0,9). У пациентов основной группы после лечения не выявлено ни одного местного рецидива, напротив, у больных контрольной группы – 21 (5%) местный рецидив в области послеоперационного рубца.

Выводы. Общая выживаемость больных основной группы оказалась статистически достоверно лучше, чем таковая в группе контроля (p=0,02). Таким образом, применение неоадъювантной фотодинамической терапии в сочетании с хирургическим лечением у пациентов с первичной меланомой кожи улучшает прогноз заболевания.

Видеоэндоларингеальная хирургия и фотодинамическая терапия при предраке и раке гортани

Соколов В.В., Телегина Л.В., Соколов Д.В., Поляков А.П.
Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

Цель работы. В МНИОИ им. П.А. Герцена для лечения больных предраком и раком гортани (РГ) разработан и применяется ряд методик видеоэндоларингеальной хирургии с использованием гибкой видеоэндоскопической техники, Nd:YAG-лазерной термоабляции, аргоноплазменной коагуляции (АПК), электрорезекции и ФДТ.

Материал и методы. За период с 1987 по 2017 гг. видеоэндоларингеальные операции выполнены у 151 больных (мужчин – 114, женщин – 37, возраст от 17 до 82 лет).

По поводу вирусассоциированного рецидивирующего папилломатоза гортани проведено лечение 45 больным (I группа); 27 пациентам по поводу дискератоза (II группа); 43 больным (III группа) по поводу рака среднего отдела гортани (стадия Tis-T1N0M0); у 36 – по поводу резидуальной (остаточной) опухоли (19) или локального рецидива (17) рака среднего отдела гортани (T1-2N0M0) после дистанционной лучевой терапии (IV группа).

Для проведения эндоларингеального лечения (I этап) были использованы: фибро- и видеобронхоскопы фирмы «OLYMPUS» (Япония); Nd:YAG-лазерные установки: UNILAS-60 (Германия) и УЛЭ-01 «Т-МАШ» (Россия); электрохирургический аппарат для АПК – ERBE ACC 300 (Германия). Метод ФДТ (II этап) был применен у 100% больных рецидивирующим папилломатозом гортани (I группа) с противорецидивной и противовирусной целью, а также у 21% больных II-IV групп. Использовали лазеры: «Кристалл» (635 и 670 нм), «Металаз-М» (635 нм) и «Лами» (662 нм); отечественные фотосенсебилизаторы: фотосенс, рада-

хлорин и аласенс (5-аминолевулиновая кислота). Для облучения применяли цилиндрический диффузор и микролинзы, в зависимости от площади поражения облучали от 2 до 4 позиций. Мощность лазера колебалась от 100 до 300 мВт. Плотность энергии составляла от 80 до 100 Дж/см^2.

Результаты. Полная регрессия (ПР) рецидивных папилломы (I группа) достигнута у 34 (75%) больных, частичная регрессия (ЧР) у 11 (25%), сроки наблюдения до 7 лет; во II группе (дискератоз) – у 26 (95% сроки наблюдения до 12 лет), у одного больного с ПР через 2 года выявлен рецидив дисплазии III степени с переходом в *c-r in situ*, выполнено повторное успешное эндоларингеальное лечение; в III группе первичного РГ ПР получена у 40 (92%), сроки наблюдения свыше 5 лет, трем больным с ЧР опухоли после эндоскопической операции проведена лучевая терапия (2) или фронто-латеральная резекция гортани (1) – больные наблюдаются без рецидива заболевания от 2 до 5 лет.; в IV группе остаточной и рецидивной опухолью гортани – у 28 (79%), сроки наблюдения от 2 до 4 лет, рецидив выявлен у 4 (11,1%) до 5 лет после завершения лечения: 2 больным выполнена ларингэктомия, 2 – эндоскопическое удаление рецидивной опухоли срок наблюдения без рецидива от 1 г до 3 лет. Во всех случаях отмечено полное восстановление голосовой функции.

Осложнения при видеоэндоскопических операциях возникли в 7 (4,6%) наблюдениях, в виде хондроперихондрита (1), перфорации передней стенки гортани (1) и рубцовых сращений голосовых складок (5) – всем выполнено эндоскопическое лазерное или электрорассечение рубцовых сращений.

Выводы. Разработанные варианты эндоларингеальной хирургии и ФДТ являются перспективными, органо-сохраняющими и щадящими методами лечения предрака и РГ, лишены серьезных осложнений и могут быть альтернативой ЛТ и хирургической операции, особенно у лиц молодого возраста и пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Ненвазивная оптическая диагностика в дерматологии

Потекаев Н.Н., Львов А.Н., Кочетков М.А.
Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Цель работы. Объективная оценка кожных структур без выполнения биопсии, без сомнения является технологией, позволяющей в реальном времени не только оценить динамику кожного процесса, но и своевременно выявить признаки неопластических заболеваний на ранних доклинических стадиях. Эти возможности особенно полезны в тех случаях, когда от срока выявления кожной опухоли и назначения адекватной терапии напрямую зависит жизнь больного.

Материал и методы. С момента появления дерматовенерологии, как самостоятельной врачебной специальности, до настоящего времени основным методом постановки диагноза является осмотр и визуальная оценка различных высыпаний, локализующихся на коже и видимых слизистых оболочках. Дерматоскопия и видеодерматоскопия наиболее доступные и надежные методы оптической диагностики. Видеодерматоскопы на сегодняшний день обладают достаточным разрешением, позволяют использовать сменные объективы с различным увеличением, кроме того с их помощью возможно зафиксировать накопление ФС в пораженных тканях.

Возможности оптических методов исследования ограничены небольшой глубиной в толщу тканей, с другой стороны они дают наибольшее разрешение. Оптические методы исследования на основе их интеграции с лазерными технологиями легли в основу нового перспективного метода мульфотонной томографии, который позволяет проводить оптическую биопсию *in vivo* с субклеточным пространственным разрешением. Метод основан на способности лазерного излучения индуцировать мультифотонное возбуждение биомолекул – NAD(P)H, флавинов, порфиринов, эластина и меланина. Флуоресцирующие белки, молекулярные красители и различные эндогенные биомолекулы чувствительны к облучению ультракороткими лазерными импульсами. Флуоресценция характеризуется специфической кинетикой спада, которая может быть использована для различия флуоресцирующих компонентов и получения информации относительно микросреды. Внеклеточный матричный элемент коллаген изображается генерацией второй гармоники (SHG). Аутофлуоресценция регистрируется специальными детекторами. Время жизни флуоресценции добавляет 4-ое измерение к изображению с высоким разрешением и предоставляет информацию относительно типа флуоресцирующей биомолекулы, а также молекулярных взаимодействий в пределах микросреды. Данная технология используется для диагностики меланомы кожи, в тканевой инженерии для обнаружения клеток и внеклеточных матричных компонентов, в исследованиях повещённых процессам заживления ран и возрастных изменений кожи, а также других исследованиях.

Результаты. В самое ближайшее время Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии будет функционировать лаборатория неинвазивной диагностики кожи. В едином функциональном модуле лаборатории будет проводиться комплексное обследование пациента полным охватом кожи, подкожной клетчатки, поверхностных мышц и фасций, исследование всех структур кожи макро и микроскопических размеров. Сочетание

методов дает разрешающую способность в диапазонах от 5 мкн и соответственно возможна визуализация, мониторинг развития и регресса патологических процессов в коже и пограничных тканях, прямые количественные измерения размеров, глубины, площади и объема патологических очагов, определение их локализации в разных типах тканей.

Выводы. При помощи телемедицинских технологий станет возможным удаленное взаимодействие с лабораторий патоморфологии кожи и другими узкопрофильными специалистами в России, странах ближнего и дальнего зарубежья.

Пятилетний опыт амбулаторного применения светодиодной фотодинамической терапии дистрофических заболеваний вульвы с локальной фотосенсибилизацией радагелем и флуоресцентным контролем адекватности процедуры

Никонов С.Д.[1,2], Пасман Н.М.[1,2], Безденежных Е.И.[2]
[1]Новосибирский государственный национальный исследовательский университет, Новосибирск, Россия
[2]ООО «Клиника профессора Пасман», Новосибирск, Россия

Введение. Актуальность проблемы обусловлена ростом частоты заболеваемости дистрофическими процессами вульвы (ДЗВ) в репродуктивном возрасте и в перименопаузе. Отсутствие общепринятой концепции патогенеза фоновых и предраковых изменений вульвы привело к многообразию предлагаемых вариантов симптоматического лечения, направленного на ослабление изнурительного зуда и коррекцию депрессивных состояний. Такое лечение не прекращает гипертрофические и склеротические изменения покровов вульвы и не предотвращает озлокачествления. Криодеструкция и лазерная вапоризация ДЗВ не избавляют от дальнейшей дистрофии и рецидива зуда, а высокотравматичная вульвэктомия не является радикальной.

Цель работы. Оценить пятилетние результаты амбулаторной светодиодной ФДТ фоновых и предраковых заболеваний вульвы.

Материал и методы. С 2012 по 2017 гг. предпринято амбулаторное лечение 99 случаев ДЗВ, верифицированных гистологически как крауроз (29,3%), лейкоплакия (46,46%) и смешаная дистрофия (24,24%). Заболевание диагностировалось в возрасте от 18 до 82 лет, а его средняя продолжительность составила 6 лет. ФДТ начинали с аппликационной фотосенсибилизации радагелем 0,5% – 1-2 г. Через 3 ч выполняли флуоресцентную диагностику (ФД) в фиолетовом спектре (406 нм) и в красном спектре (630 нм) прибора Флуовизор (ООО «Аткус»). ФДТ исполняли светодиодным генератором Латус-Т Маска (ООО «Аткус») при λ=650-675 нм; D=0,09 Вт/см^2/сек; Т= 35-40 мин. Контроль эффективности ФДТ осуществляли по эффекту фотоблечинга повторной ФД.

Результаты. Светодиодная ФДТ ДЗВ (n=114) эффективна в 99% случаев по критериям исчезновения жалоб, устранения патологического субстрата и улучшения качества жизни. Фотоблечинг после ФДТ сопряжен с последующей ремиссией 24-48 мес. Остаточная флуоресценция после ФДТ сопряжена с возобновлением жалоб через 4 мес после первой процедуры (n=14). Дополнительные 1-2 сеанса обеспечили ремиссию в оставшихся 12 случаях, и только в 2 наблюдениях потребовалось 4 процедуры ФДТ.

Выводы. Амбулаторная светодиодная ФДТ ДЗВ высокоэффективна при локальной фотосенсибилизации радагелем, плотности световой дозы 180-240 Дж/см^2 и при мониторинге остаточной постпроцедурной флуоресценции.

Комбинированный метод эндоскопического лечения (электрохирургия и фотодинамическая терапия) больных ранним первично-множественным раком желудка

Соколов В.В., Карпова Е.С., Соколов Д.В., Пирогов С.С., Погорелов Н.Н., Сухин Д.Г.
Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

Введение. В последние годы в связи с улучшением качества обследования число больных первично множественным ранним раком желудка значительно возросло и составляет 6-14% всех выявленных случаев рака желудка. У этой группы пациентов с высоким риском послеоперационных осложнений использование минимально инвазивных методов лечения (эндоскопическая электрохирургия и ФДТ) позволяет провести радикальное лечение и улучшить качество жизни больных.

Цель работы. Оценка эффективности эндоскопического лечения больных первично множественным ранним раком желудка.

Материал и методы. В МНИОИ им. П.А.Герцена за период с 1994 по 2017 г. накоплен опыт эндоскопической диагностики и лечения 17 больных с первично-множественным синхронным или метахронным ранним раком желудка (32 опухоли). Средний возраст – 70 лет. Высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома – у 28, перстневидно клеточный рак

– у 2, диморфный рак – у 2. Из-за тяжести сопутствующей патологии 11 пациентам отказано в стандартном хирургическом лечении, двое больных категорически отказались от хирургической операции.

У 9 пациентов диагностировано по два синхронных рака в разных отделах желудка, у 1 – три синхронных рака. После эндоскопического радикального удаления первого раннего рака желудка, в сроки от 1 г. до 4 лет у 6 больных диагностировано и подвергнуто эндоскопическому лечению по 2 метахронных рака, а у одного – 3 метахронных раков верхней, средней и нижней трети желудка.

По данным обследования у всех больных отсутствовали признаки регионарного и отдаленного метастазирования; глубина опухолевой инвазии была в пределах слизистого (25 опухолей) или слизисто-подслизистого слоев (7 опухолей). Размеры опухоли (по плоскости) колебались от 0,5 до 2,2 см, преобладал П тип роста опухоли (20 из 32).

Для удаления 16 опухолей были применены методы электрохирургического воздействия. Сочетание эндоскопической хирургии и ФДТ было применено для удаления 14 опухолей. Для эндоскопического удаления 2 опухолей ФДТ применялась как единственный метод лечения.

Результаты. В результате проведенного лечения достигнута полная резорбция 25 опухолей, что составило 78,2%. У 1 больного через 9 мес возник поверхностный рецидив, излеченный при повторной ФДТ. С признаками остаточной опухоли оперированы (гастрэктомия) 3 пациента, остальным продолжено эндоскопическое лечение с использованием многокурсовой ФДТ в сроки до 2 лет без прогрессирования опухоли. Пациенты с полной регрессией опухоли наблюдались в сроки от 1 года до 14 лет.

Выводы. Расширение показаний к органосохраняющему эндоскопическому лечению больных ранним раком желудка, накопление клинического опыта с длительным динамическим наблюдением, совершенствование методов диагностики синхронных и метахронных очагов раннего рака желудка требуют пересмотра традиционных взглядов на частоту первично множественного опухолевого поражения органов желудочно-кишечного тракта и выбора оптимального метода их лечения.

Фотодинамическая терапия. Четверть века в России

Странадко Е.Ф.
Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА, Москва, Россия

Развитие лазерных технологий в медицине привело к появлению нового метода лечения рака – ФДТ. В СССР, а с 1992 г. в России головным научным учреждением по лазерной тематике является Государственный научный центр лазерной медицины. Новая медицинская технология – ФДТ разработана в нашем институте по инициативе и под руководством первого директора, члена-корр. РАМН, проф. О.К. Скобелкина. В 80-е годы в ряде институтов проводились экспериментальные исследования по действию ФС и лазерного излучения на злокачественные опухоли. Однако, ни в одном из научно-исследовательских учреждений страны еще не проводились клинические испытания ФДТ ни с зарубежными, ни с отечественными ФС.

В ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ в 1991 г. было создано первое клиническое отделение ФДТ, подготовлена материально-техническая база для проведения клинической ФДТ: оборудовано помещение и приобретен лазер на красителе с аргоновой накачкой «Иннова-200» американской фирмы «Coherent» (длина волны светового излучения 630 нм, выходная мощность излучения в непрерывном режиме 5 Вт). Параллельно с этим в ГНЦ лазерной медицины совместно с техническими соисполнителями ГНЦ по программе разработки и внедрения метода ФДТ в России разрабатывались отечественные лазеры и нелазерные источники света для ФДТ с фотогемом – первым ФС из группы производных гематопорфирина, созданным в МИТХТ им. М.В. Ломоносова под руководством проф. А.Ф. Миронова.

На основании доклинического изучения специфического фотосенсибилизирующего (световая токсичность) и общетоксического (темновая токсичность) действия фотогема в ГНЦ лазерной медицины были проведены предклинические испытания ФДТ перевиваемых опухолей на экспериментальных животных, подготовлен пакет документов, получено разрешение Фармакологического комитета СССР на клинические испытания, и уже в феврале 1992 г. в ГНЦ лазерной медицины мы приступили к клиническим испытаниям метода ФДТ с фотогемом.

За первый год методом ФДТ было пролечено 33 больных с различными злокачественными опухолями. Несмотря на тяжелый контингент подвергнутых ФДТ больных, у 30 из них (91%) был получен положительный эффект, в том числе, у 16 (48,5%) – полная резорбция опухолей. Результаты первого года клинических испытаний ФДТ с фотогемом были доложены на Первом Европейском конгрессе «Фотодинамическая терапия рака» 1–4 сентября 1993 г. в Будапеште (Венгрия). Получив в результате первых курсов ФДТ полную или выраженную (более 50%) резорбцию поверхностных опухолей при отсутствии осложнений, мы с апреля 1992 г. начали применять внутритканевую ФДТ при раке молочной железы, а 1 сентября 1992 г. впервые в России применили эндоскопическую ФДТ при центральном раке нижней доли левого легкого с ателектазом. В октябре 1992 г. к программе клинической ФДТ рака присоединился МНИОИ им. П.А. Герцена (директор – академик РАМН, проф. В.И. Чиссов, руково-

дитель отделения эндоскопии – проф. В.В. Соколов). В 1994 году в ГНЦ «НИОПИК» (директор – член-корр. РАН, проф. Г.Н. Ворожцов) синтезирован и передан на клинические испытания ФС второго поколения – фотосенс (сульфированный фталоцианин алюминия), длина волны возбуждающего света которого 675 нм позволяла успешно применять ФДТ при более массивных злокачественных опухолях. Впервые о клиническом применении фотосенса для ФДТ рака различных локализаций мы сообщили на Объединенной конференции Европейской лазерной ассоциации и Международного общества биомедицинской оптики, проходившей 9-10 сентября 1994 г. в городе Лиль (Франция). В 1995 г в ГНЦ лазерной медицины проведен первый Всероссийский симпозиум с международным участием «Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований». В дальнейшем такие симпозиумы проводились регулярно каждые 2 года с изданием материалов. Материалы этих симпозиумов были первыми печатными пособиями по ФДТ на русском языке. Благодаря этому в последующие годы клиническое применение метода ФДТ в России приобрело широкомасштабный характер.

В 1996–1998 г. в Институте биомедицинской химии РАМН им. В.Н. Ореховича профессором Г.В. Пономаревым и его учениками создан ряд ФС второго поколения, производных хлорина e_6 (фотодитазин, радахлорин и др.) с длиной волны возбуждающего света 662 нм, и уже в 1998 году в ГНЦ лазерной медицины начаты клинические испытания фотодитазина. Они были проведены на 78 опухолях как наружных, так и висцеральных локализаций у 72 больных. Получены хорошие результаты ФДТ: полной резорбции подверглись 70% опухолей. В настоящее время ФС хлориновой группы являются наиболее востребованными как в России, так и за рубежом. В частности, фотодитазин применяется на всей территории России от западных границ до Владивостока и Камчатки. ООО «ВЕТА-ГРАНД» обеспечивает потребности отечественной медицины, как в онкологии, так и при ФДТ целого ряда неопухолевых заболеваний. Методом ФДТ пролечены десятки тысяч больных злокачественными опухолями различных локализаций и стадий процесса. ФДТ находит также широкое применение в стоматологии, дерматологии, косметологии, гнойной хирургии и др. отраслях медицины.

Фотодинамическая терапия плоскоклеточного рака орофарингеальной локализации

Странадко Е.Ф.[1], Титова В.А.[2], Рябов М.В.[1], Вяльцева Н.И.[1], Петровский В.Ю.[2]
[1]Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА, Москва, Россия
[2]Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва, Россия

Цель работы. Оценка роли ФДТ в лечении рака орофарингеальной локализации.

Материал и методы. Изучена эффективность ФДТ в качестве самостоятельного метода лечения плоскоклеточного рака орофарингеальной локализации у 50 больных и в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения в сочетании с дистанционной гамма-терапией и неоадъювантной химиотерапией у 26 больных. У 76 больных было 87 опухолевых очагов. Первичный рак I-IV стадии диагностирован у 23 больных (30,3%). Рецидивы рака после лучевой терапии (ЛТ) и комбинированного лечения – у 46 (60,5%) и остаточные опухоли после ЛТ – у 7 (9,2%). У 43 больных диагностирован рак языка, у 13 – слизистой оболочки рта, у 11 – рак нижней губы и у 9 – рак ротоглотки.

Результаты. Полная резорбция (ПР) опухоли во всей группе больных плоскоклеточным раком орофарингеальной локализации составила 65,8%. Она наблюдалась у 50 из 76 больных. Частичная резорбция (ЧР) наблюдалась у 23 из 76 (30,3%) и лечение без эффекта отмечено у 3 больных (3,9%). При ФДТ в качестве самостоятельного метода лечения (монотерапия) ПР отмечена у 28 (56%) из 50 больных и частичная – у 19 (38%). У 3 больных (6%) лечение оказалось неэффективным. Применение ЛТ и ХТ в дополнение к ФДТ при местно-распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи позволило повысить эффективность лечения: ПР повысилась с 65,8% до 84,6% (у 22 из 26 больных), а ЧР составила 15,4% (у 4 из 26 больных). При раке нижней губы и слизистой оболочки рта у всех пациентов отмечена полная резорбция. При раке языка полная резорбция наблюдалась у 14 из 18 больных (77,8%), частичная резорбция – у 4 (22,2%).

Выводы. ФДТ плоскоклеточного рака орофарингеальной локализации в качестве самостоятельного метода лечения может с успехом применяться как при первичном раке, так и при относительно небольших рецидивах после лучевой терапии. Применение ФДТ в сочетании с ДГТ и полихимиотерапией в программах комбинированного и комплексного лечения расширяет сферу применения этого метода при местно-распространенном плоскоклеточном раке орофарингеальной локализации и повышает эффективность лечения.

Оптимизация протокола лечения хронических заболеваний ЛОР-органов методом фотодинамической терапии

Черницкий А.Н.[1], Гришачева Т.Г.[2]
[1]Медицинский центр «Дубрава», Старый Оскол, Россия
[2]Центр лазерной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Введение. Хронические заболевания ЛОР-органов относятся к воспалительным или инфекционно-аллергическим поражениям слизистой, вызванные различной микрофлорой: от высокопатогенной до условно-патогенной и сапрофитной. Эффективность ФДТ в комплексном лечении больных с хроническими заболеваниями ЛОР-органов (тонзиллиты, риносинуситы, аденоиды) доказана рядом авторов. ФДТ основана на способности некоторых светочувствительных веществ – ФС при локальном воздействии света определенной длины волны генерировать активные формы кислорода, что приводит к бактерицидному эффекту. Метод ФДТ при всех его преимуществах (безболезненность, отсутствие аллергических и других побочных реакций) не получил широкого распространения. Вероятнее всего, это связано с тем, что в литературе, методических руководствах указаны противоречивые протоколы лечения с помощью ФДТ. Цель данной работы – конкретизировать и оптимизировать протокол лечения методом ФДТ хронических заболеваний ЛОР-органов.

Материал и методы. В период с 09.2015 по 06.2017 гг. было проведено лечение 134 больным с различной ЛОР-патологией. Возраст пациентов от 3 до 50 лет (информированное согласие больных получено). Среди пациентов дети до 14 лет – 28 (20%); мужчин – 49 (36%), женщин – 57 (44%). Пациенты с заболеваниями ЛОР-органов были распределены по двум нозологическим группам. С хроническими тонзиллитами было 112 (83%) пациентов, с аденоидами – 22 (17%).

Результаты. При лечении хронического тонзилита на первом этапе проводится обработка небных миндалин с помощью любого антисептического средства. Далее на небные миндалины наносится ФС (использовали радагель 0,35% или ревиксан). Общая экспозиция с препаратом – 15 мин. По завершении этого времени, ФС вымывается 0,9% NaCl путем полоскания. Следующим этапом ФДТ – активация препарата с помощью облучения лазером в диапазоне длин волн, которые попадают в пик поглощения используемого ФС. В нашем случае – «Лахта Милон», длина волны – 662 нм, мощность от 600 до 900 мВт, в зависимости от ощущений пациента. Для передачи излучения использовали световодный инструмент с микролинзой. Необходимой терапевтической дозировкой является 80-100 Дж/см^2. При наборе дозы излучения меньше 80 Дж/см^2 наблюдается низкая терапевтическая эффективность, требующая повторных сеансов ФДТ. При наборе дозы излучения больше 120 Дж/см^2 наблюдаются серьезные изменения в тканях в виде некроза. Время облучения может составлять от 2 до 5 мин в зависимости от плотности мощности.

Выводы. При лечении аденоидов наносить ФС необходимо таким образом, чтобы ФС не попадал на слизистую носа. Общая экспозиция с препаратом – 15 мин. Активация ФС проводится при мощности от 400 до 700 мВт. Для передачи излучения использовали световодный инструмент с микролинзой. Необходимой терапевтической дозировкой является 70-80 Дж/см^2. Время облучения может составлять от 2 до 5 мин в зависимости от плотности мощности.

При соблюдении приведенных протоколов лечения ЛОР-заболеваний методом ФДТ делает данный способ простым и доступным для применения в амбулаторной практике и исключает какие-либо побочные эффекты.

Первый опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане

Шаназаров Н.А., Ахетов А.А., Сейдалин Н.К.
Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан**,** Астана, Казахстан

Введение. По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется около 15 млн случаев злокачественных новообразований (ЗНО), и почти 9 млн умирают от этой болезни. В Республике Казахстан в 2015 г. выявлено 33029 случаев ЗНО, и умерли 15962 человека от этого заболевания (годичная летальность – 30,8%). Охват специальными методами лечения: 22864 пациента – 69% от числа впервые выявленных, закончили лечение – 17487 в течение года. Еще 24889 (17%) пациентам, состоявшим на учете, проведено лечение по поводу рецидива и прогрессирования. Большинству пациентам проведение специальных методов лечения невозможно.

Цель работы. Анализ результатов ФДТ в Казахстане.

Материал и методы. С ноября 2016 г. в условиях центра ФДТ больницы МЦ УДП РК получили лечение 62 пациента. Со ЗНО – 41, с предопухолевыми состояниями и доброкачественными образованиями – 21 пациент. Средний возраст пациентов со ЗНО 60,5(33-79), во второй группе – 41,4 (14-67) лет. В качестве ФС использовали фотолон, 100мг, лазерные аппараты «Лахта – Милон» и «Латус – Фара».

Результаты. В группе пациентов со ЗНО получали лечение: локальный рецидив рака молочной железы после комплексного лечения 10 пациентов (12 сеансов) – положительный эффект получен у 100% пациентов; базальноклеточный рак кожи волосистой части головы 6 (9 сеансов), все пациенты после комбинированного лечения с прогрессированием и в запущенной форме – стабилизация процесса в 100% случаев; базальноклеточный рак кожи лица, ушной раковины (I стадия) – 9 (9 сеансов), достигнута полная регрессия в 100%; рак пищевода 3 (всем по распространенности процесса и тяжести состояния отказано в специальных методах лечения) – стабилизация -1, регресс на 50% – 1, смерть от раковой интоксика-

ции – 1 пациент; узловая форма саркомы Капоши – 2 (4 сеанса) – стабилизация процесса 100%; рецидив рака легкого после комплексного лечения – 1 (1 сеанс) – регрессия – 90%; сенсибилизированная фотомодификация крови в качестве симптоматической терапии – 10 (14 сеансов) – субъективное улучшение общего состояние в 84% случаев. При предопулевых состояниях и доброкачественных новообразованиях проводилась местная лазеротерапия и лазерная деструкция. Положительный результат получен у всех пациентов.

Выводы. ФДТ является эффективным методом воздействия на опухолевый процесс, особенно у пациентов со ЗНО запущенной формы, которым проведение специальных методов лечения невозможно.

Оценка эффективности фотодиагностики при проведении трансуретральной резекции мочевого пузыря при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря

Трушин А.А.[2], Филоненко Е.В.[1,2], Урлова А.Н.[2], Русаков И.Г.[2]

[1]Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

[2]Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва , Россия

Цель работы. Провести сравнительный анализ результатов проведения ТУР биопсии с применением флуоресценции и ТУР биопсии в белом свете, с точки зрения выявления остаточных или рецидивных злокачественных образований при проведении Second Look ТУР**.**

Материал и методы. Исследование выполнено на ретроспективном материале, включающем 282 пациента обоего пола с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (средний возраст 58,7 ± 6,3 лет) и разделенным на две группы: 1-я группа – больные, которым выполняли ТУР с использованием белого света, 2-я группа – ТУР биопсия с применением ФД после введения внутрипузырно 100 мг 5-аминолевулиновую кислоту, растворенного в 20 мл физиологического раствора (время экспозиции 60-90 мин). Для проведения локальной ФД была использована аппаратура «KARL STORZ» (Германия). Доставку возбуждающего лазерного излучения с длиной волны 532 нм к поверхности уротелия осуществляли стандартным эндоскопом. На первом этапе проводили рутинное цистоскопическое исследование в белом свете, на втором этапе – источник освещения переключали на синий свет и проводили осмотр во флуоресцентном режиме. Повторную эндоскопию с ФДД и ТУР-биопсией выполняли через 4-6 недель.

Результаты. Повторное эндоскопическое исследование выявило участки флуоресценции у 29 (37,2%) больных 1-й группы и у 49 (21,3%) пациентов 2-й группы. Морфологическое подтверждение рака среди больных 1-й группы составило 45%, а во 2-ой группе – 22,3%. Разница в показателях была более выраженной у больных с низкой дифференцировкой опухолей и наличием образований более 3 см в диаметре. В остальных случаях красная флуоресценция у пациентов обеих групп (несколько чаще при повторном исследовании) была обусловлена неспецифическим воспалением.

Выводы. Проведение первичного ТУР с использованием визуального определения флюоресцентного изображения является малоинвазивным чувствительным методом, значительно понижающим количество диагностических ошибок. Применение ФД во время выполнения Second Look ТУР уменьшает число истинных рецидивов.

Опыт лечения больных предраком и раком полового члена с применением фотодинамической терапии

Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Воробьев Н.В., Поляков В.А., Урлова А.Н.

Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Рак полового члена является относительно редкой патологией. При лечении больных раком полового члена используют хирургический, лучевой химиотерапевтический и комбинированный методы. В виду важности органа для психологического состояния пациента, несомненно, предпочтение следует отдавать разработке методов органосохраняющего лечения, позволяющих минимизировать влияние лечения на качество жизни пациентов, не ухудшая онкологических результатов.

Цель работы. Изучить возможности проведения органо-сохраняющего лечения при предраке и раке кожи полового члена.

Материал и методы. В Центре Лазерной и Фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им П.А.Герцена разработана методика ФДТ больных раком и предраком кожи полового члена. С 2011 по декабрь 2016 г. лечение проведено у 34 пациентов. Возраст больных составил от 25 до 74 лет, средний возраст – 56,6 лет. Лечение выполняли с использованием двух методик ФДТ. При первом способе лечения препарат для ФДТ применяли местно аппликационно, при втором способе выполняли внутривенное

введение ФС. Для местного применения использовали препарат на основе 5-аминолевулиновой кислоты, для внутривенного – ФС на основе хлорина e_6.

Результаты. У всех пациентов лечение прошло без осложнений. Полная регрессия очагов получена у 28 больных, частичная регрессия – у 6.

Выводы. Таким образом, результаты исследования показали, что проведение ФДТ при предраке и раке полового члена стадии Tis-1N0M0 позволяет выполнить органосохраняющее лечение с отличными онкологическими результатами и без ухудшения качества жизни пациентов.

Интраоперационная фотодинамическая терапия при метастатических опухолях брюшины

Сулейманов Э.А.[1,2], Каприн А.Д.[1], Филоненко Е.В.[1], Урлова А.Н.[1], Хомяков В.М.[1], Гришин Н.А.[1], Шульгин М.А.[1]

[1]Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

[2]Республиканский Онкологический Диспансер, Чеченская Республика, Грозный, Россия

Введение. Канцероматоз брюшины встречается не менее чем у 20–35% больных с первичными злокачественными опухолями. Другой причиной канцероматоза брюшины служат первичные злокачественные новообразования брюшины, например, мезотелиома. Псевдомиксома брюшины – редкое заболевание, в большинстве случаев ассоциированное с перфорированными новообразованиями червеобразного отростка. Несмотря на применение различных методов лечения, включающих системную адъювантную химиотерапию и интраперитонеальную химиотерапию с гипертермией или без, стандартного лечения, предупреждающего развитие рецидива поражения брюшины и значительно улучшающего выживаемость, не существует. ФДТ рассматривают как хорошую альтернативу, поскольку она может действовать на микрометастатические очаги на поверхности брюшины и интраперитонеально расположенные раковые клетки.

Цель работы. Цель исследования заключалась в оценке результатов применения ФДТ при злокачественных новообразованиях брюшины.

Материал и методы. В исследование включены 174 больных, которым по данным комплексного обследования в МНИОИ им. П.А. Герцена или Республиканском онкологическом диспансере г. Грозный были установлены диагнозы: рак желудка с наличием или подозрением на метастатическое поражение брюшины (140 пациентов), псевдомиксома брюшины (27), мезотелиома брюшины (7). Всем пациентам была выполнена интраоперационная ФДТ. В исследовании использованы два ФС: фотогем – в группе больных раком желудка и фотосенс – в группах больных псевдомиксомой брюшины и мезотелиомой брюшины.

Результаты. В исследуемой группе пациентов непосредственно при введении ФС и в послеоперационном периоде специфических осложнений, токсических и аллергических реакций не было. У 12 (6,9%) из 174 больных развилась кожная фототоксичность в виде эритемы кожи, обусловленная нарушением светового режима. В группе больных раком желудка максимальный срок наблюдения составил 72 мес, при этом медиана выживаемости равнялась 20 мес, 1-летняя общая кумулятивная выживаемость составила 70,6± 3,9%, 3-летняя – 39,6±4,3%. В группе больных псевдомиксомой брюшины максимальный срок наблюдения составил 88 мес, медиана выживаемости равнялась 66,3 мес, общая 5-летняя выживаемость составила 65,2± 11,4%. В группе больных мезотелиомой брюшины максимальный срок наблюдения составил 98 мес, медиана выживаемости равнялась 40,1 мес, общая 1-летняя выживаемость составила 85,7± 13,2%, 3-летняя – 58,1 ± 18,7%.

Выводы. Таким образом, исследование показало, что проведение интраоперационной ФДТ при раке желудка, псевдомиксоме брюшины, мезотелиоме брюшины безопасно и может рассматриваться в качестве дополнительного интраоперационного метода у пациентов с злокачественными новообразованиями брюшины.

Фотодинамическая терапия рака кожи множественной формы с отечественным фотосенсибилизаторами

Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Капинус В.Н., Спиченкова И.С.

Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

Введение. По количеству случаев рак кожи (кроме меланомы) в структуре злокачественных новообразований занимает 2 место. В 2015 г. выявлено 276,3 случаев на 100 тыс населения. При этом множественная форма (2 и более очагов) рака кожи (базальноклеточный, плоскоклеточный) по данным разных авторов встречается в 4,2-24% случаев.

Цель работы. Оценить эффективность ФДТ рака кожи множественной формы с отечественными ФС.

Материал и методы. С 1999 по 2016 г. провели ФДТ 1671 больному раком кожи, из них у 362(21,3%) больных выявлены множественные очаги. БКРК вы-

явлен в 93,9% случаев, плоскоклеточный рак в 6,1% случаев. По распространенности процесса: cT1N0M0 – у 104(28,7%) больных, с T2N0M0 – у 250(69,1%), с T3-4N0M0 – у 8(2,2%). Больным с T3-4N0M0 лечение проводили с паллиативной целью. Возраст больных от 28 до 87 лет, средний возраст 68,8 г., 56% женщин, 44% мужчин. Синдром Горлина-Гольца выявлен у 8(2,2%) больных, у 3(0,8%) – псориаз, у 8(2,2%) – хронический лимфолейкоз. По количеству очагов у 259(71,5%) выявлено от 2 до 5 очагов, у 71(19,6%) от 6 до 10 очагов, у 32(8,9%) более 10 очагов рака кожи. Больным проводили ФДТ с ФС фотосенс, фотолон, фотодитазин, радахлорин на полупроводниковых лазерных аппаратах. Использовали различные методики ФДТ: дистанционную, интерстициальную, многокурсовую, в некоторых случаях в комбинации с лазерной деструкций, электрохимическим лизисом и лучевой терапий.

Результаты. У 312(92%) больных получена полная регрессия всех очагов, у 25(8%) больных возникли рецидивы в одном из очагов или появление новых очагов. Рецидивирующий рак кожи выявлен у 10 (45,5%) больных с плоскоклеточным раком кожи, у 7(21,8%) больных с количеством очагов рака кожи более 10, у больных с синдромом Горлина-Гольца (появление новых очагов). Все больные с T3-4N0M0 живы, получена стабилизация процесса, у 1 больного с количеством очагов более 10 выявлен Mts плоскоклеточного рака в подмышечный л/у через 20 лет после установления диагноза, проведена лучевая терапия.

Выводы. ФДТ с отечественными ФС эффективный метод лечения рака кожи множественной формы с отсутствием системных осложнений, возможностью многократного использования и комбинации с другими методами. Больные раком кожи с количеством очагов более 10, с плоскоклеточным раком кожи множественной формы и с синдромом Горлина-Гольца должны находиться под динамическим наблюдением всю жизнь.

Хирургическое лечение глиом головного мозга супратенториальной локализации с использованием фотодинамической терапии

Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е.
Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Описывается выживаемость пациентов пролеченных в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова, которым применена ФДТ после хирургической резекции опухоли.

Цель работы. Улучшение результатов лечения больных с глиальными опухолями больших полушарий головного мозга. Анализ влияния интраоперационной ФДТ на величину безрецидивного периода, на общую выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга разной степени злокачественности.

Материал и методы. В исследование были включены 160 пациентов с супратенториальными глиомами высокой степени злокачественности, которым с октября 2004 г. по октябрь 2014 г. проведено лечение в отделении нейроонкологии Российского нейрохирургического института им. проф. Поленова А.Л. – филиал Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. Оценка опухолей производилась согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2016 г.

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю (исследуемую) группу вошло 79 пациентов получивших в составе комплексного лечения, помимо стандартного (микрохирургическое удаление опухоли, лучевая и химиотерапия), специальное лечение – интраоперационную ФДТ. Во 2-ю (контрольную) группу вошёл 81 пациент в структуре лечения которых, было только стандартное лечение.

В качестве ФС для ФДТ в 79 случаях использовался отечественный препарат группы хлоринов e_6 2-го поколения фотодитазин (ООО «Вета-Гранд», Россия), в дозе 1 мг/кг массы тела. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий по 50 мг/10 мл (5 мг/мл) во флаконах темно-коричневого стекла. Источником облучения служил опытный образец полупроводникового лазера «Лактус-2,5» мощностью до 2,5 Вт и длиной волны излучения 662 нм с моноволоконным гибким световодом с насадками.

После резекции опухолевой ткани осуществлялся контроль объема удаленной опухоли при помощи интраоперационной ультразвуковой навигации и фотодиагностики в синем свете. Далее в ложе удаленной опухоли помещали моноволоконный гибкий световод от источника оптического излучения с длиной волны 662 нм и проводили сеанс облучение ложа удаленной опухоли в световой дозе 120 – 180 Дж/см^2.

Результаты. Медиана выживаемости для больных в подгруппе Grade III с использованием ФДТ составила 40,4±7,4 мес; без ФДТ – 23,4±3,9 мес ($p<0,01$). Медиана выживаемости для больных в подгруппе Grade IV с применением ФДТ составила 21,3±5,1 мес; без ФДТ – 13,7±3,7 мес ($p<0,01$). Таким образом, ФДТ может приводить к увеличению медианы выживаемости у пациентов со злокачественными глиомами.

Выводы. Использование ФДТ в составе комплексного лечения пациентов со злокачественными глиальными опухолями увеличивает медиану средней продолжительность жизни.

Применение интраоперационной ФДТ с фотодитазином способствует улучшению показателей безре-

цидивной выживаемости больных со злокачественными глиомами головного мозга супратенториальной локализации. ФДТ с использованием фотодитазина представляется перспективной для дальнейшего использования и применения в структуре лечения больных глиальными опухолями головного мозга.

Лазерная фотодинамическая терапия при лечении осложнений в послеоперационном периоде в области лунок экстрагированных третьих моляров

Прыгунов К.А., Евстигнеев А.Р., Аболмасов Н.Н.
Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Цель работы. Ускорение репаративных процессов при осложнениях в постоперационном периоде в области лунок экстрагированных третьих моляров.

Материал и методы. Использовался метод ФДТ с применением фотоактивного продукта для стоматологии – гель рада-дент (ООО «РАДА-ФАРМА»), который не токсичен и безопасен для организма. Нами использовался лазерный аппарат ФДТ серии «Латус» с длиной волны излучения 660 нм, выходной оптической мощностью до 3 Вт, диаметром оптического волокна с насадкой – 600 мкм, обеспечивающей непосредственный доступ для активации ФС.

Подлежащую лечению лунку изолируют от проникновения ротовой жидкости. Лунки обрабатывают медикаментозно и высушивают турундами или бумажным абсорбентом. С помощью специального шприца и иглы в лунку медленно, возвратно-поступательным движением вводят ФС. К месту облучения подводится оптическая насадка и включается лазерный аппарат на 2 – 2,5 мин при плотности энергии ~ 300 Дж/см^2. После процедуры ФДТ лунки промывают и высушивают общепринятым методом. Режим облучения – непрерывный, курс лечения – 2-3 дня. Отмечаем, что ФДТ может быть проведена однократно с последующим наблюдением. Во время процедур пациенты могут ощущать тепло. На время лечения пациентам назначали поливитаминные препараты и антиоксиданты.

Результаты. Произведено лечение 17 пациентов с осложнением в послеоперационном периоде в области лунок. Отмечалась хорошая переносимость лечения с ФДТ. Самочувствие и состояние пациентов не изменялось. Трудоспособность не терялась, что очень важно в условиях амбулаторного лечения. Рецидивов или недостаточного эффекта ФДТ – не отмечается. Отмечен обезболивающий эффект терапии.

Применение ФДТ позволило у всех пациентов сократить сроки лечения в 1,5÷1,6 раза, уменьшить или отказаться от медикаментозной терапии.

Выводы. Метод лазерной ФДТ в стоматологии может занять достойное место в диапазоне средств лечения многих воспалений и осложненных форм в послеоперационном периоде заболеваний в амбулаторных условиях.

Комбинированное лечение нерезектабельной опухоли Клатскина

Гранов Д.А., Полысалов В.Н., Гапбаров А.Ч., Полехин А.С.
Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия

Цель работы. Оценить результаты комбинированного паллиативного лечения нерезектабельной опухоли Клатскина с использованием внутрипротоковой ФДТ и внутриартериальной регионарной химиотерапии (РХТ).

Материал и методы. В РНЦРХТ с сентября 2013 г. по март 2017 г. пролечен 21 пациент с опухолью Клатскина. Средний возраст составил 61,1 г. (от 40 до 80 лет). У 19 (90,4%) пациентов опухоль внепеченочных желчных протоков была диагностирована в III-IV стадиях (TNM Классификация злокачественных опухолей, 7-е издание). По расположению и распространенности поражения желчных протоков (классификация Bismuth-Corlett) опухоли подразделялись на следующие варианты: II тип – 2 (9%) наблюдения, III (a, b) тип – 6 (29%), IV тип – 13 (62%). Двум пациентам лечение выполнялось по поводу рецидива опухоли после резекции внепеченочных желчных протоков и печени, проявившегося механической желтухой. В четырех случаях проводилась только внутрипротоковая ФДТ (13 сеансов) в связи с длительным холестазом и рецидивирующим холангитом.

Всего был проведен 71 сеанс внутрипротоковой ФДТ и 58 курсов РХТ.

Внутрипротоковая ФДТ проводилась в импульсном режиме, мощностью излучения на выходе волокна – 1 Вт. По пункционному каналу, под рентгеноскопическим контролем заводилось оптическое волокно параллельно проводнику до уровня обструкции. Длительность облучения рассчитывалось специальной компьютерной программой. Число точек облучения устанавливалось индивидуально, в зависимости от уровня и протяженности поражения протоков. Плотность подведенной энергии составляла 200 Дж/см^2. По завершении сеанса восстанавливалось наружно-внутреннее холангиодренирование, с наружным оттоком желчи. Спустя 2-3 суток в условиях рентгенопе-

рационной выполнялась висцеральная ангиография. В 80% исследований выявлялись опухолевые изменения сосудов гепатопанкреатодуоденальной зоны, подтверждающие наличие инвазии артерии и/или воротной вены, расценивавшиеся как признак нерезектабельности опухоли. В последующем артериальный катетер устанавливался в чревный ствол или общую печеночную артерию для проведения РХТ препаратами Гемцитабин, Оксалиплатин (GemOx). Контроль динамики течения заболевания и ответа на лечение осуществлялся при выполнении МСКТ органов брюшной полости, МРХПГ, ПЭТ с 18-ФДГ, оценкой титра онкомаркера СА19-9, клиническими анализами крови спустя 1-1,5 мес. При отсутствии выраженного прогрессирования заболевания проводилось повторное комбинированное лечение (от 1 до 18 курсов) в сроки от 2 до 5 мес. В случаях появления резистентного к лечению холангита, признаков полиорганной недостаточности, прогрессированию сопутствующей патологии, проводилась только внутрипротоковая ФДТ опухоли.

Результаты. Умерли в сроки от 8 до 42 мес 12 (57.1%) пациентов. Живы в сроки от 5 до 21 мес – 9 (42.9%). Медиана выживаемости 21 мес. СПЖ в группе составила 15,4 мес. Однолетняя выживаемость 80%, двухлетняя – 15% , трехлетняя – 5%.

Выводы. Комбинация методов локорегионарного лечения нерезектабельных опухолей Клатскина с применением внутрипротоковой ФДТ и РХТ улучшает прогноз заболевания и качество жизни пациентов, а также увеличивает медиану выживаемости, СПЖ.

Внутрипротоковая ФДТ может являться единственным безопасным методом противоопухолевого воздействия при выраженной сопутствующей патологии или наличии осложнений основного заболевания (холестаз и/или холангит, дисфункция печени).

Высокотехнологичные методы диагностики и хирургического лечения нерезектабельной холангиокарциномы печени

Ширяев А.А.[1], Мусаев Г.Х.[1], Лощенов М.В.[2], Волков В.В.[2], Бородкин А.В.[2], Макаров В.И.[2]
[1]Клиника факультетской хирургии имени Н.Н. Бурденко Первого Московского Государственного медицинского Университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
[2]Институт общей физики имени А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

Цель работы. Повышение эффективности методик лечения больных со злокачественными стриктурами желчных протоков.

Материал и методы. С 2012 по 2017 г. в клинике факультетской хирургии им Н.Н. Бурденко Первого МГМУ имени И.М. Сеченова на лечении находился 21 пациент с нерезектабельной холангиокарциномой, осложненной механической желтухой. Всем пациентам проводили чрескожную холангиостомию под контролем УЗИ и рентгеноскопии.

Подтверждения опухоли достигали путем визуализации злокачественного поражения методом флуоресцентной диагностики (ФД) с использованием видеофлуоресцентного модуля для эндоскопии и микрохирургии (производство ЗАО «БИОСПЕК»). Дополнительно оценивали накопление ФС опухолевой тканью при помощи электронно-спектральной лазерной установки с оптоволоконной доставкой излучения ЛЭСА-01-Биоспек. В работе использовали следующие ФС: фотосенс (в дозе 0,5 мг/кг), фотолон и радахлорин (в дозе 1-1,2 мг/кг).

Всем пациентам проводили внутрипротоковую ФДТ при помощи полупроводникового лазера с длиной волны 670±5 нм (ЛФТ-02-»БИОСПЕК») и стентирование стриктуры желчных протоков нитиноловым стентом под контролем рентгеноскопии. Для доставки излучения для терапии применяли гибкий оптоволоконный световод с цилиндрическим облучателем на дистальном конце или катетер с баллоном для фиксации диффузора для равномерного облучения стриктуры желчных протоков. Двум больным процедуру ФДТ выполняли через гибкий эндоскоп с непрерывным визуальным контролем флуоресценции для определения оптимальной дозы облучения.

Результаты. У всех больных отмечено накопление ФС в опухолевой ткани. У шести пациентов с блоком сегментарных желчных протоков, на 3-5-й день после проведенной ФДТ отмечена полная реканализация заблокированных опухолью сегментарных протоков, что позволило обеспечить полноценное желчеотведение. Средняя плотность мощности лазерного излучения составила 200 мВт/см^2, суммарная световая доза облучения 110-130 Дж/см^2. Осложнений во время операций не было. Продолжительность жизни составила от 2 до 27 мес (средняя 11 мес), 10 больных продолжают находиться на динамическом наблюдении.

Выводы. Полученные предварительные результаты позволяют предположить, что сочетание стандартных методик лечения при нерезектабельных холангиокарциномах печени совместно с минимально инвазивными технологиями флуоресцентной диагностики и ФДТ позволяет увеличить медиану продолжительности жизни.

Эффективность антибактериального действия фотодинамической терапии при лечении воспалительных заболеваний пародонта

Ефремова Н.В., Кречина Е.К., Демидова Л.К., Ефимович О.И., Рассадина А.В.
Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва, Россия

Цель работы. Изучение антимикробной эффективности ФДТ при лечении хронического генерализованного катарального гингивита.

Материал и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 60 человек (от 20 до 30 лет) с хроническим генерализованным катаральным гингивитом. Группа была разделена на три подгруппы по 20 человек; в 1-ой подгруппе проведена ФДТ с метиленовым синим 1%, во 2-ой – ФДТ с фотодитазином 0,5%, в 3-ей – ФДТ с толуидиновым голубым 1%. Результаты лечения оценивали с помощью ПЦР.

Результаты. По результатам ПЦР-диагностики при проведении ФДТ было установлено, что частота выявления ДНК пародонтопатогенных видов бактерий у пациентов обследованной группы была различной. Так, до лечения ДНК A. actinomycetemcomitans была выявлена у 29% пациентов, P. gingivalis выявили у 56%, P. intermedia идентифицировали у 50% больных, T. forsythia и T. denticola определили с одинаковой частотой – 61%. После ФДТ среднее содержание всех идентифицированных ранее видов парадонтопатогенов значительно уменьшилось. Так, содержание A. actinomycetemcomitans в области зубодесневой борозды снизилось в 2,3 раза ($p>0,05$). Количество P. gingivalis в исследуемых образцах сократилось также в 2,3 раза ($p<0,05$). Содержание T. denticola после лечения было ниже в 2,6 раза ($p<0,05$). Содержание P. intermedia уменьшилось в 4,1 раза, T. forsythia – в 4,3 раза ($p < 0,05$). При анализе частоты выявления пародонтопатогенных бактерий также было установлено, что у 22,0% пациентов после ФДТ ДНК A. actinomycetemcomitans была выявлена повторно. И только у 5,8% человек из второй подгруппы ее не определили ($p < 0,05$). Анализ результатов в зависимости от используемого ФС показал, что наилучшие результаты были получены у пациентов 2 подгруппы, получавших ФДТ с 0,5% гелем фотодитазина. Применение ФДТ с 1% р-ром метиленового синего не влияло на частоту выявления пародонтопатогенных видов бактерий. ФДТ с применением 0,5% геля фотодитазина привела к значительному снижению бактериальной нагрузки у пациентов, в том числе к полной элиминации P. intermedia и T. forsythia. В результате ФДТ с 1% р-ром толуидинового голубого произошло уменьшение частоты выявления пигментообразующих пародонтопатогенных видов бактерий и T. denticola.

Выводы. Таким образом, применение ФДТ снижало частоту идентификации пародонтопатогенов и наиболее эффективно с применением 0,5% геля фотодитазина.

Эндоскопические малоинвазивные методы лечения рака легкого

Козлов С.В., Морятов А.А, Каганов О.И., Круглова И.И., Файнштен В.И., Нагорнов А.Н.
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Россия

Введение. Рак легкого собирательное понятие, включающее эпителиальные злокачественные новообразования бронха и паренхимы легкого. На данный момент, это серьезная медицинская и социальная проблема, обусловленная высокой заболеваемостью. В России ежегодно заболевают раком легкого свыше 63 тыс человек, в том числе свыше 53 тыс мужчин. У более 20 тыс (34,2%) человек заболевание выявляется в IV стадии заболевания.

Цель работы. Оценить результаты паллиативной эндоскопической ФДТ у больных раком легкого.

Материал и методы. В отделении эндоскопии СОКОД методы широко применяются методы электро- и лазерной коагуляции, стентирования, ФДТ. С 2011 пролечено 25 больных раком легкого и трахеи с внутрибронхиальным опухолевым компонентом. Основным критерием отбора служило невозможность проведения традиционного хирургического или лучевого лечения по радикальной программе.

Применяли современные отечественный ФС фотодитазин, проводилось одно и многокурсовое лечение, с эндоскопическим контролем после ФДТ. Визуальная реакция опухоли после ФДТ, наблюдалась в 100% случаев, в виде отека, инъекции сосудов опухоли, с развитием частичного некроза или полного лизиса опухоли на 15 – 20 сут. Эффективность лечения более всего зависела от исходных размеров опухоли, предшествующего лечения и дозы полученного лазерного облучения, повторные курс получали 6 (24%) человек. У большинства больных 19 (76%) наблюдали выраженную положительную динамику в виде уменьшения объема внутри-просветного компонента новообразования, повторные курсы позволили добиться полного лизиса новообразования у 4 пациентов (16%), у 6 пациентов существенной динамики не получено. Угрожающих жизни осложнений не получено; 3(12%) пациентов наблюдается более 24 мес без признаков прогрессии заболевания.

Выводы. Метод ФДТ позволяет достигать высокой степени реабилитации у больных злокачественными новообразованиями полых органов осложненных опухолевой обтурацией. Изучается возможность применения различных режимов проведения ФДТ, возможности сочетания метода с другими вариантами противоопухолевого лечения.

Возможности малоинвазивного эндоскопического лечения больных раком пищевода и желудка

Козлов С.В., Морятов А.А, Каганов О.И., Круглова И.И., Морозова М.А., Юданова О.К.
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Россия

Введение. Актуальность исследования обусловлена необходимостью разработки и внедрения в онкологическую практику паллиативных малоинвазивных методов лечения рака пищевода и желудка, позволяющих улучшить качество и продолжительность жизни.

Цель работы. Оценить результаты паллиативной эндоскопической ФДТ у больных новообразованиями пищевода и желудка.

Материал и методы. Основа работы – наблюдение за результатами лечения более 200 больных злокачественными новообразованиями пищевода и желудка, которым по объективным причинам было противопоказано хирургическое лечение. Все пациенты проходили лечение ФДТ и дальнейшее обследование и наблюдение в СОКОД с 2006 г. Основные показания для проведения ФФДТ: Рак пищевода (РП) и кардиального отдела желудка осложненный дисфагией; Рак желудка, с размером первичного новообразования менее 3 см; Рецидив (продолженный рост) рака желудка или пищевода, после проведенного ранее хирургического или лучевого лечения; Распространенный рак желудка, в комбинации с полихимиотерапией. Применяли современные отечественные ФС: фотогем и фотодитазин. Проводилось одно и многокурсовое лечение, с эндоскопическим контролем после ФДТ. Визуальная реакция опухоли после ФДТ, наблюдалась в 100% случаев, в виде отека, инъекции сосудов опухоли, с развитием частичного некроза или полного лизиса опухоли на 15 – 20 сутки. Выраженность эндоскопического эффекта зависела от исходных размеров опухоли, предшествующего лечения и дозы полученного лазерного облучения, повторные курс получали 56 (29,5%) человек.

Результаты. В группе больных РП (n=74) в 19 наблюдениях (25,6%) наступило полное разрешение дисфагии, в 42 наблюдениях (56,7%) частичное разрешение, у 13 больных (17,5%) без эффекта. Более года наблюдались 17 больных, среди них стойкая ремиссия с морфологически подтверждением в 5 наблюдениях, остальные получают повторные курсы ФДТ. Наилучшие результаты получены среди больных с объемом опухоли желудка менее 3 см (n=22), после проведенной ФДТ наблюдали полный или частичный лизис опухоли с длительностью ремиссии от 6 до 12 мес; 7 (21,8%) больных наблюдались более 3 лет. Лечение больных с рецидивом опухоли после хирургического лечения оказалось эффективным у 7 больных, наблюдали частичный лизис опухоли с сохранением полноценной проходимости анастомоза, более 12 мес наблюдаются 3 больных (42,8%).

Выводы. Метод ФДТ позволяет достигать высокой степени реабилитации у больных злокачественными новообразованиями полых органов осложненных опухолевой обтурацией. Изучается возможность применения различных режимов проведения ФДТ, возможности сочетания метода с другими вариантами противоопухолевого лечения.

Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественной меланомы кожи

Козлов С.В., Морятов А.А., Каганов О.И., Орлов А.Е.Копылов А.В. Кассиров Д.А.
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Россия

Введение. Меланома кожи является одной из наиболее агрессивных опухолей при этом в большинстве стран мира и в России отмечается устойчивый рост заболеваемости ежегодно на 4-7%. Ранняя диагностика меланомы в горизонтальной фазе роста, увеличивает показатели 5-летней выживаемости до 95-98%. Учитывая ограниченные возможности инвазивной верификации меланомы кожи, существует вероятность гипо- или гипердиагностики новообразования с последующим выбором неадекватного объема хирургического лечения. Кроме того, отсутствие альтернативных видов локального паллиативного лечения существенно ухудшает прогноз и качество жизни больных местнораспространенной злокачественной меланомой.

Цель работы. Изучить возможности методов флуоресцентной диагностики (ФД) и ФДТ злокачественной меланомы кожи.

Материал и методы. Для дифференциальной диагностики пигментных новообразований кожи использовали методики флуоресцентной дерматоскопии и локальной спектрометрии. Применялись современные отечественные ФС, ФД и локальная спектрометрия выполнены у 32 больных с диагнозом «меланома кожи» и у 16 пациентов с меланоцитарными невусами.

Результаты. Индекс накопления ФС окружающей коже составил 0,6±0,07 ОЕ, а при меланоцитарных невусах – 0,8±0,06, в опухоли индекс накопления составил 2,4±0,10 отн. ед., что достоверно выше ($p<0,05$). Показатель чувствительности составил

96,88%, точность исследования – 97,83%. Дополнительную характеристику новообразования кожи можно получить при визуальном анализе флуоресцентной картины, что позволяет уточнить местное распространение меланомы, определить истинные границы опухоли. Высокий уровень накопления ФС в опухоли может служить основанием для проведения ФДТ. Критериями отбора были: невозможность выполнения радикального хирургического лечения, размер очагов – не более 3 см, пролечено 7 пациентов. У всех больных получен локальный ответ в виде стабилизации роста новообразования, частичного или полного лизиса очагов злокачественной меланомы, Максимальное время наблюдения составляет более 24 мес, у 3 больных наблюдали раннюю системную прогрессию процесса.

Выводы. Проводимое исследование определяет значимость и необходимость применения новых уточняющих методов диагностики. Полученные результаты демонстрируют высокую специфичность, точность и эффективность флуоресцентной диагностики и ФДТ.

Возможности комбинированного хирургического лечения злокачественной мезотелиомы плевры

Козлов С.В., Морятов А.А., Каганов О.И., Ляс Н.В., Шапиро С.А., Тюлюсов А.М.
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Россия

Введение. Злокачественная мезотелиома плевры – относительно редкое заболевание, ежегодно заболевают до 2 человек на 100 тыс, однако быстрое местное и системное распространение определяет низкую продолжительности жизни больных.

Цель работы. Совершенствовать хирургический этап лечения злокачественной мезотелиомы плевры применением адьювантной интраоперационной ФДТ.

Материал и методы. В отделении торакоабдоминальной хирургии СОКОД с 2011 г. было выполнено 19 комбинированных операций по поводу мезотелимы плевры II стадии 12(64,2%) и III стадии 7(35,7%). Объем операции составлял субтотальную париетальную плеврэктомию; в комбинации с пульмонэктомией и резекцией перикарда (3) и диафрагмы (2); вторым этапом проводилась интраоперационная ФДТ. Использовали отечественный ФС и фотодитазин. Последовательно облучали внутреннюю поверхность грудной клетки, а также диафрагмальный и средостенный участки; заданная плотность энергии составляла от 80, максимально до 200 Дж/см^2 оказывали на участки узлового роста злокачественной мезотелиомы. Длительность ФДТ составила от 45 до 120 мин.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде существенных осложнений не зафиксировано, у 3(17,6%) больных регистрировался более выраженный болевой синдром. Длительность нахождения дренажей в плевральной полости составила в среднем 4,3 сут, все больные выписаны домой без существенных осложнений на 8 – 15 сут после операции.

В послеоперационном периоде большая часть больных продолжали лечение в отделении химиотерапии. Сроки наблюдения больных составили от 6 до 36 мес. За время наблюдения рецидива злокачественного выпота не зафиксировано ни у одного пациента. Ремиссия заболевания по данным рентгенографии, УЗИ исследования и КТ составляла от 6 до 24 мес.

Выводы. Полученные результаты позволяют надеяться на возможность улучшения результатов лечения первичных и вторичных злокачественных плевритов.

Аутофлуоресценция в визуализации поверхностных эпителиальных новообразований толстой кишки

Дуванский В.А.[1,2], Князев М.В.[2]
[1]Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА, Москва, Россия
[2]Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Цель работы. Изучить возможности аутофлуоресценции (АФ) в визуализации поверхностных эпителиальных новообразований (ПЭН) толстой кишки.

Материал и методы. ПЭН толстой кишки обнаружено у 269 пациентов. Использовали видеосистему Olympus Lucera CV-260, с функцией аутофлуоресценции AFI. Определяли частоту пурпурного или зеленого аутофлуоресцентного окрашивания ПЭН толстой кишки в зависимости от гистоморфологического строения.

Результаты. Поверхностные эпителиальные новообразования были разделены на 4 группы, 1 группа негативные по диспластическим изменениям, 2 неопределенная по дисплазии и включала аденоматозно-гиперпластические неоплазии, 3 неинвазивные, все типы аденом с дисплазией 1-3 степени, 4 –неинвазивные, все типы аденом с дисплазией 1-3 степени, 4 инвазивные и неинвазивные карциномы. Диагностические возможности аутофлуоресцентного окрашивания эпителиальных образований толстой кишки оценены с помощью показателей: Чувствительность – 0,84, показывает, что в 84% эпителиальные образований толстой кишки окрашиваются в пурпурный цвет. Специфичность – 0,62 показывает, что в 62% случаев

слизистая толстой кишки без эпителиальных образований (контроль) имеет зеленое АФ окрашивание. Прогностическая ценность положительного результата – 0,9. Прогностическая ценность отрицательного результата – 0,46. Отношение правдоподобия – +LR-2,21 и -LR-0,25. Из вычисленных показателей видно, что пурпурное АФ окрашивание эпителиальных образований толстой кишки в 2,21 раза вероятнее, чем в контрольной группе. На основании построения характеристической кривой (A_{ROC}) графика зависимости чувствительности (Se) от процента ложноположительных результатов (1-Sp), получено что интервал AUC 0,7-0,8, что соответствует хорошему качеству теста.

Выводы. Вероятность окрашивания поверхностных эпителиальных новообразований толстой кишки в пурпурный цвет при канцероматозных и аденоматозных изменениях выше по сравнению с контрольной группой. Аутофлуоресцентная эндоскопия является эффективным методом в визуализации поверхностных эпителиальных новообразований толстой кишки.

Лечение дисплазии шейки матки с применением фотодинамической терапии

Дуванский Р.А.[1], Странадко Е.Ф.[1], Ковалев М.И.[2], Дуванский В.А.[1,3], Ковалева А.М.[4]
[1]Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА, Москва, Россия
[2]Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
[3]Российский университет дружбы народов, Москва, Россия
[4]Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнёва, Москва, Россия

Цель работы. Изучить эффективность лечения дисплазией шейки матки методом ФДТ с ФС хлоринового ряда.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 92 пациенток с дисплазией шейки матки различной степени тяжести: легкая (CIN I) – у 30 (32,6%) больных, умеренная (CIN II) – 43 (46,7%) пациентки и тяжелая (CIN III) – 19 (20,7%) обследованных. Лечили: диатермоэлектроконизация (ДЭК) – 21 больная (CIN II –12, с CIN III –9); радиолечение – 17 (CIN I–11, CIN II–6); ФДТ с применением ФС фотодитазин – 18 пациенток (CIN I-9, CIN II–9); ФДТ с применением ФС радахлорин – 36 пациенткам (10 – с CIN I, в 16 – с CIN II, в 10 наблюдениях – с CIN III); экстирпация матки сделана 1 пациентке в возрасте 50 лет с дисплазией тяжелой степени (с интрацервикальным поражением).

Результаты. Эффективность при использовании ДЭК (95%), радиолечения – 94% и ФДТ с радахлорином – 94% и более низкий – при применении ФДТ с фотодитазином – 89%. Сравнительная оценка послеоперационных осложнений свидетельствует высокой частоте осложнений при ДЭК (9,5%), в 1,5 раза реже при радиолечении (5,9%), при ФДТ (2,8-5,6%) они представлены зудом кожных покровов, не требующих медикаментозного лечения. при дисплазии шейки матки эффективность использованных нами методов лечения существенно не различалась и составила 89-95%.

Выводы. Метод ФДТ эффективен в лечении дисплазии шейки матки, не сочетающейся с рубцовой деформацией ткани шейки матки и является методом выбора у нерожавших женщин.

Фотодинамическая терапия как метод лечения неопухолевых заболеваний шейки матки

Дуванский Р.А.[1], Странадко Е.Ф., Ковалев М.И.[2], Дуванский В.А.[1,3], Ковалева А.М.[4]
[1]Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА, Москва, Россия
[2]Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
[3]Российский университет дружбы народов, Москва, Россия
[4]Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва, Москва, Россия

Цель работы. Оценить эффективность лазерной ФДТ в лечении неопухолевых заболеваний шейки матки.

Материал и методы. Обследовано 115 женщин. Выявлена следующая патология шейки матки: эктопия у 63 пациенток, лейкоплакия – у 36, эндометриоз – у 9, плоская кондилома шейки матки – у 7. Обследование больных включало в себя: клиническое обследование; кольпоскопическое, микробиологическое, цитологическое и гистологическое исследования. Флуоресцентное детектирование проводилось методом локальной спектроскопии, использовали спектрально-флуоресцентную диагностическую установку «Спектр-Кластер» (ООО «Кластер», ИОФ РАН, Москва). Основную группу составили 57 пациенток, которым проводилась ФДТ (в качестве ФС применялся гель радахлорин). Группу сравнения составили 58 пациенток, которым в качестве лечения использовался диатермохирургический (ДХ) метод лечения. ФДТ с ФС радагель (гель для наружного применения, 0,1%) проводили с использованием лазерного аппарата МИЛОН ЛАХТА в непрерывном режиме, длиной волны на выходе 662 нм, мощностью на выходе – 1 Вт, плотностью – 80-250 Дж/см^2. ФДТ проводили в I фазу менструального цикла.

Результаты. Эффективность ДХ составила 72,4%, неполная эпителизация была отмечена у 16 (27,6%) пациенток, рецидив эктопии был отмечен у 12 (20,7%) пациенток. Эффективность ФДТ–89,5%, частичная эпителизация была отмечена у 6 (10,5%) пациенток, рецидив заболевания – у 5 (8,8%) пациенток с эктопией, что вероятно было связано с инфицированием половых путей.

Выводы. ФДТ с использованием ФС радахлорин эффективна в лечении больных с неопухолевыми заболеваниями шейки матки.

Фокальная фотодинамическая терапия у больных раком предстательной железы

Корякин А.В., Алексеев Б.Я., Умяров Т.Р., Филоненко Е.В., Каприн А.Д.
НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина, Москва, Россия

Введение. Активное развитие методов ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ) привело к все более частому выявлению локализованных форм заболевания с низким риском прогрессии опухолевого процесса. Следствием этого феномена стало широкое распространение выжидательной тактики для больных с РПЖ низкого риска, однако не все пациенты готовы жить с онкологическим заболеванием в ожидании прогрессирования и применения радикальной, зачастую агрессивной, терапии. Одним из вариантов лечения пациентов РПЖ низкого риска является фокальная терапия, когда лечебному воздействию подвергается не вся железа, а только пораженная её часть.

Материал и методы. С ноября 2016 г в НИИ урологии им Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, выполнено 12 операций фокальной ФДТ РПЖ как при первичном заболевании, так и в качестве сальважной процедуры пациентам с гистологически верифицированным местным рецидивом после радикальной простатэктомии или дистанционной лучевой терапии. Возраст пациентов составил от 55 до 83 лет. Уровень ПСА составлял от 2,49 до 12,23 нг/мл. Стадия заболевания в случае первичного лечения T1cNoMo – у 1 пациента, T2aNoMo – у 7 пациентов. Размер предстательной железы – до 46 см^3. Всем пациентам из первичной группы выполнялась промежностная топирующая биопсия для картирования предстательной железы и четкой локализации опухолевых очагов в пределах органа. В качестве фотосенсибилизирующего агента использовался фотосенс, лазерный излучатель производства компании «Биоспек» (Россия).

Результаты. Время операции составило от 30 до 180 мини зависело от размеров предстательной железы и опухолевого очага. Средний срок госпитализации – 2,4 койко-дня. Протокол наблюдения пациентов предполагает расширенную диагностику с включением лучевых методов и повторной биопсии, однако, в связи с небольшими сроками наблюдения, в настоящее время имеются данные по послеоперационным показателям ПСА и ТРУЗИ. Максимальный период наблюдения составил 8 мес, минимальный – 1 мес. Снижение уровня ПСА через 3 мес составило от 0,59 до 6,66 нг/мл (от 23,6% до 54,4%). У одного пациента отмечено повышение уровня ПСА с 4,48 нг/мл до 5,25 нг/мл через мес после лечения. Данное повышение уровня маркера обусловлено воспалительным процессом (острый простатит), не связанным с проведением ФДТ. Серьезные осложнения, такие как острая задержка мочеиспускания, или инфекционно-воспалительный процесс, не встречались, однако у 2 пациентов отмечалось недержание мочи в ортостазе, развившееся через 2 недели после операции и купировавшиеся в течение 2 мес. Обоим пациентам ФДТ выполнялась в спасительном режиме – (один из пациентов ранее перенес радикальную простатэктомию, другой – дистанционную лучевую терапию). У одного пациента, не соблюдавшего световой режим, через неделю после операции, после прогулки в солнечный день отмечена отечность лица, шеи, кистей, которые были купированы консервативно.

Выводы. Малые сроки наблюдения не позволяют оценивать показатели эффективности, так как для этого требуется биопсия из очага, подвергшегося ФДТ, однако, стоит отметить снижение уровня ПСА, низкую частоту осложнений и побочных эффектов у первичных пациентов.

Результаты фотодинамической терапии преинвазивного рака шейки матки

Неродо Г.А., Вереникина Е.В., Иванова В.А., Черкасова А.А., Зыкова Т.А.
Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

Цель работы. Изучить непосредственные результаты ФДТ преинвазивного рака шейки матки отечественными ФС.

Материал и методы. В основу исследований положен сравнительный анализ клинико-морфологических результатов ФДТ 32 больных с преинвазивным раком шейки матки, локализованным на эктоцервиксе. Все пациентки были в репродуктивном возрасте от 20 до 40 лет, 14 (43,75%) 20-30 лет и 18 (56,25%) – 31-40 лет. Из 32 женщин в анамнезе беременностей не было у 12 (37,5%), у остальных 20 (62,5%) было по 1-2 беременности, которые закончились срочными

родами у 8, а у 12 – искусственным прерыванием беременности. Начало половой жизни отмечено с 16 – 18 лет. Обязательно проводилась кольпоскопия, цитология, морфология и ВПЧ тестирование методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР). У большинства – 93% идентифицированы высокоонкогенные генотипы ВПЧ (16,18,31,33,45), в 95% выявлены ДНК ВПЧ 16 и 18 генотипов. ФДТ проводилась препаратом фотодитазин из расчёта 1 мл на 1 кг на отечественном аппарате «Латус». Противопухолевая и противовирусная эффективность ФДТ оценивалась на основании кольпоскопического, цитологического и вирусологического исследований каждые 3 мес и углублённого обследования шейки матки через 1 г. с кюретажом цервикального канала и, по необходимости, биопсий шейки матки. Сроки наблюдения 18 мес.

Результаты. Всем 32 больным с преинвазивным раком шейки матки проведено от 3 до 6 сеансов ФДТ до подтверждения эффекта выздоровления (УЗИ, контрольная кольпоскопия с цитологией или биопсией шейки матки, выскабливание цервикального канала). У 31 больной (96,8%) отмечена полная регрессия, у 1 больной (3,2%) при контрольном обследовании выявлен преинвазивный рак эндоцервикса. Данной больной выполнена конизация шейки матки. За период наблюдения рецидивов опухоли обнаружено не было. Противовирусный эффект при исследовании на ДНК ВПЧ был отмечен у 97% больных.

Выводы. ФДТ является альтернативным методом органосохранного лечения преинвазивного рака шейки матки.

Фотодинамическая терапия в лечении постмастэктомических сером

Демин М.Н., Горин А.А., Коган Д.Л.
Новомосковская городская клиническая больница, Новомосковск, Россия

Введение. В структуре онкологической заболеваемости женского населения РФ в 2016 г. рак молочной железы стоит на первом месте (В.В. Старинский). Радикальная мастэктомия (РМЭ), не смотря на тенденцию увеличения органосохраняющих оперативных вмешательств, остается наиболее часто выполняемой операцией. Лимфорея и образование сером является одним из самых распространенных осложнений после РМЭ и развивается, по данным разных авторов, у 40-80% пациенток.

Цель работы. Разработка и клиническое применение метода лечения послеоперационных сером с использованием фотодинамической реакции.

Материал и методы. Проведена ФДТ трем пациенткам с раком молочных желез, которым на первом этапе лечения выполнялась радикальная мастэктомия и послеоперационный период осложнился формированием сером. Срок наблюдения от 2 до 4 мес. Возраст больных составил 58, 67 и 80 лет. Объем молочных желез – 500 см^3, 650 см^3 и 900 см^3. Форма полости серомы была условно принята за цилиндр. Объем полостей составил 150 см^3, 310 см^3 и 500 см^3, соответственно. В полость вводился ФС радахлорин в дозе 10 мг, растворенный в растворе 0,9% NaCl. Время экспозиции – 2 ч. Для проведения процедуры использовались лазер медицинский «Латус Т» с длиной излучаемой волны 662 нм и световод с цилиндрическим диффузором длиной рассеивающей части 2 см. Параметры облучения: плотность энергии (Ws) – 100 Дж/см^2, плотность мощности (Ps) – от 160 до 400 мВт/см^2, общее время облучения – от 20 до 60 мин.

Результаты. У 2 пациенток с объемами полостей 150 и 310 см^3 на 2-3 сут после процедуры отмечалось значительное уменьшение объема отделяемой жидкости с 60 до 20 мл и со 100 до 40 мл соответственно. На 7-8 сут лимфорея прекратилась у обеих пациенток. У 1 пациентки (с объемом полости 500 см^3) лимфорея уменьшилась со 140 мл до 100 мл. Таким образом, положительный эффект в виде прекращения экссудации достигнут у двух пациенток. Частичный эффект – у одной.

Выводы. Полученные результаты следует расценивать как предварительные. Однако полученные положительные эффекты дают основание считать возможным проведение внутриполостной ФДТ для лечения постмастэктомических сером.

Лечение заболеваний вульвы с помощью фотодинамической терапии

Левченко В.С., Финагина Е.С., Илларионова Н.А.
Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, Нижний Новгород, Россия

Цель работы. Изучить эффективность метода ФДТ в лечении доброкачественных заболеваний вульвы.

Материал и методы. ФДТ проведена 11 пациенткам в возрасте от 45-62 лет. У 8 пациенток лейкоплакия вульвы, и у 3 дисплазия вульвы тяжелой и умеренной степени тяжести. У 3 пациенток с дисплазией вульвы диагностирована ВПЧ- инфекция тип 16-18, с помощью ПЦР диагностики. Воздействие осуществлялось через 1,5-2 ч после в/в введения ФС фотодитазин доза подбиралась индивидуально исходя из массы тела, а именно 10 мг на 10 кг массы тела, при помощи лазерного аппарата «Лахта-Милон», длинна волны 660 нм при плотности энергии 150 Дж/см^2, при мощности лазерного излучения 1 Вт и времени воздействия от 5 мин (при лейкоплакии вульвы) и 8 мин при дисплазии.

Результаты. Эффективность данного метода оценивалась на основании визуальных данных, вульвоскопии, и подтверждалось с помощью контрольной цитологии. У всех пациенток в данном исследовании отмечался полный клинический эффект в течении от 4-6 мес: исчезновения симптомов зуда, дискомфорта в области промежности, боли, исчезновения трещин в области вульвы. При проведении контрольного ПЦР – исследования (через 1,5-2 мес, после лечения), ВПЧ- инфекция не определялась.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что ФДТ является высокоэффективным методом лечения и может быть широко использована в лечении доброкачественных заболеваний вульвы.

Опыт комбинированной фотодинамической терапии при лечении неопухолевых ЛОР-заболеваний

Лихачева Е.В.[1], Пономарев Г.В.[2]
[1]ООО «Медионика», Москва, Россия
[2]Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия

Цель работы. В терапии неопухолевых ЛОР-заболеваний постоянно ведутся поиски новых методов, повышающих эффективность и ускоряющих положительные результаты лечения.

Материал и методы. Мы применяли комбинированную ФДТ у 23 взрослых пациентов в лечении острых, затяжных и обострений хронических ЛОР-заболеваний. Показания к применению: различные формы ринитов и синуситов, фарингитов и тонзиллитов, инфекционно-аллергической этиологии, преимущественно бактериально-вирусно ассоциированных. В качестве источников излучения применялись светодиодные матричные терапевтические аппараты «Спектр» в красном и синем диапазоне (λ=405 и 660 нм), а также лазерный аппарат для ФДТ «Лахта-милон» (λ=662 нм). Также использовались гелевые формы ФС гелеофор, фотодитазин (хлоринового ряда) и димегин (порфиринового ряда) в смеси. В контрольных группах наблюдались по 10 пациентов, получающих ФДТ только с ФС хлоринового ряда (гелеофор, фотодитазин), и получающих стандартные методы лечения (антибактериальные препараты и местные антисептики). Лечение проводилось по разработанным методикам.

Результаты. В основной группе – отличные (быстрые сроки выздоровления, отсутствие осложнений, реактивных явлений) – у 19 (82,6%), хорошие (длительная ремиссия при быстром выздоровлении при хронических заболеваниях) – 3 (13%), удовлетварительные, по нашему мнению (частичное улучшение состояния пациента с хроническим фарингитом на фоне ГЭРБ) – 1 (4,3%). В контрольных группах – с ФДТ – соответственно –отличные результаты у 5 пациентов (50%), хорошие – 4 (40%), удовлетварительные – у 1 (10%). При стандартных методах лечения – отличные у 3(30%), хорошие – у 4 пациентов (40%), удовлетврительные – у 3 (30%). Ухудшения не наблюдалось ни у кого.

Выводы. По предварительным результатам можно сделать заключение, что для повышения результатов эффективно использовать ФДТ с комбинацией ФС, что имеет хорошие перспективы в амбулаторной оториноларингологии.

Фотодинамическая терапия немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Перетрухин А.А. , Карнаух П.А., Гюлов Х.Я., Золотых М.А., Кудряшов Г.Ю., Важенин А.В., Яйцев С.В.
Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Челябинск, Россия
Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет, Челябинск, Россия

Цель работы. Оценить эффективность комбинированной терапии трансуретральной резекции (ТУР)-мочевого пузыря с ФДТ.

Материал и методы. В онкоурологической клинике ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ» с 2012 г. существует комбинированный метод ТУР- мочевого пузыря и ФДТ немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИ РМП). Проведен анализ лечения 273 пациентов. Гендерный состав – 90,8% (248) – мужчины, 9,2%(25) – женщины. Средний возраст – 60 (±7) лет. Распределение больных на прогностические группы: состав – низкий риск 3% (n=7), состав – средний риск 92% (n=252), состав – высокий риск 5% (n=14). Диагноз у всех пациентов верифицирован морфологически – в 100% НМИ переходно-клеточный рак.

Результаты. Оценка результатов лечения производится по общепринятым стандартам через 3, 6,12, 18, 24 мес. Интраоперационные осложнения – непосредственных осложнений ФДТ не отмечено. Кровотечения 10 случаев, перфорации 3 случая – связаны с ТУР, не с ФДТ. Ранний послеоперационный период – у 32,1%, дизурия. Поздние осложнения: у 4-х больных сморщивание мочевого пузыря при наблюдении 3 г., 2 – некроз стенки. Онкоспецифическая выживаемость. Медианы нет, т.к. выживаемость выше 50%. На 1 г. – 95,9±1,3%, на 3 г. – 80±3,4%, на 5 лет – 75,5±5,4 . Безрецидивная

выживаемость. Медиана 39 мес. На 1 г. – 95,8±1,3%, на 3 г. – 50,9±4,5%, на 5 лет – 15,5±7,6.

Выводы. В большинстве исследований ФДТ относится ко второй линии лечения РМП, при отсутствие эффекта от внутрипузырной иммуно- химиотерапии. Мы используем как самостоятельный метод адъювантной терапии и получаем удовлетворительные онкологические результаты (высокие значения 1-годичной безрецидивной и онкоспецифической выживаемости). Имея такие результаты можно предположить и разработать схемы поддерживающей ФДТ – 1 раз в 6 мес, или 12 мес.

Опыт применения фотодинамической терапии в условиях Томского областного онкологического диспансера

Кудяков Л.А., Ена И.И., Шкатов Д.А., Ховари Л.А., Ковальский С.В., Ли Н.А., Трубченко А.А., Воронов В.А.
Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

Введение. В настоящее время использование ФДТ позволяет существенно расширить спектр воздействий на опухоли различных локализаций.

Цель работы. Появилась возможность не только выполнять удаление опухоли но и запустить резервы иммунитета онкологического пациента, что в конечном счете позволяет увеличить выживаемость пациентов. При раке кожи особенно актуален и косметический эффект, который порой тяжело достичь с помощью скальпеля.

Материал и методы. Настоящее исследование основано на ретроспективном анализе лечения с применением ФДТ 397 пациентов с опухолями кожи, 344 пациента, из них при меланоме – 14, плоскоклеточном раке – 6, при раке мочевого пузыря – 53, 5 пациентов с интраоперационной ФДТ. Возраст пациентов от 56 до 84 лет. Использовался лазерный аппарат для ФДТ ЛАХТА-МИЛОН с длиной волны 662±3 нм, ФС второго поколения радахлорин. Из побочных эффектов препарата – у пациентов старше 70 лет в 10% случаев при стандартном введении отмечалось повышение АД до 180/100 мм.рт.ст. Купировалось гипотензивной терапией в течение 10 мин на фоне снижения темпа инфузии. Интраоперационная ФДТ была начата в 2017 г. и проведена 5 пациентам. Начата внутрипросветная ФДТ 1 пациенту проведено 2 курса .

Результаты. При опухолях кожи повторное применение ФДТ понадобилось в 14 случаях, при меланоме кожи повторное применение ФДТ потребовалось в 4 случаях, в 1 случае при меланоме ушной раковины удалось добиться полной регрессии сателлитов. При раке мочевого пузыря ТУР в сочетании с ФДТ и флуоресцентной диагностикой при мультифокальном росте позволил снизить количество рецидивов на 12%.

Выводы. ФДТ при раке кожи свободно конкурирует с близкофокусной лучевой терапией и не имеет альтернативы при мультифокальном росте опухоли, а также поражении кожи большой площади. ФДТ при меланоме пока вызывает вопросы, которые скорее всего связаны с биологическими свойствами опухоли. Отдаленные результаты интраоперационной ФДТ пока оценивать сложно из-за малого количества пациентов и малых сроков наблюдения.

Фотодинамическая терапия – альтернативный метод лечения ВПЧ-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки

Трушина О.И., Филоненко Е.В., Новикова Е.Г.
Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

Цель работы. Улучшение результатов органосохраняющего лечения ВПЧ-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки путем разработки и внедрения научно-обоснованных методологических подходов к ФДТ с отечественными ФС.

Материал и методы. ФДТ шейки матки с использованием ФС фотогем (2,5-3,0 мг/кг) и фотосенс (0,3 мг/кг) проведена 194 женщинам в возрасте от 22 до 76 лет. Результаты исследования проанализированы у 25 женщин с дисплазией шейки матки II ст, у 103 больных с дисплазией III ст и у 40 пациенток с *cr in situ*. В 26 клинических наблюдениях после органосохраного лечения начального РШМ (*cr in situ*, 1А1ст) на втором этапе лечения с противовирусной целью выполнена ФДТ культи шейки матки с препаратом аласенс (20% мазь). Высокоонкогенные генотипы ВПЧ идентифицированы в 91,7% цервикальных соскобов. Практически во всех наблюдениях с дисплазией III ст и *cr in situ* идентифицированы сверхпороговые концентрации ДНК ВПЧ. Сроки наблюдения составили от 6 мес до 15 лет.

Результаты. В группе больных с дисплазией II ст излечение достигнуто во всех клинических наблюдениях, В группе пациенток с дисплазией III ст полная регрессия отмечена у 93% женщин, неполная регрессия – у 3%, стабилизация и прогрессирование до начального РШМ – у 2% в каждой группе. В третьей группе полная регрессия очагов начального рака установлена у 84,2% женщин. Ни в одном наблюдении данных за рецидив заболевания, продолженный рост и реинфекцию не получено. Противовирусный эффект установ-

лен в 95,1% клинических наблюдениях. Максимальный срок противоопухолевой эффективности лечения и полной эрадикации ПВИ составил 15 лет.

Выводы. ФДТ является минимальным вариантом органосохраняющего лечения с одновременным противоопухолевым и противовирусным воздействием, что позволяет излечить больную и провести профилактику рецидивов цервикальной вирус-ассоциированной патологии.

Эндоскопическая комбинированная терапия (фотодинамическая терапия и аргоноплазменная коагуляция) центрального плоскоклеточного рака легкого (клиническое наблюдение)

Распереза Д.В., Накатис Я.А., Кащенко В.А., Сишкова Е.А., Творогов Д.А.
Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Рак легкого (РЛ) – самое распространенное в мировой популяции злокачественное новообразование, которое стабильно занимает 1-е место. По данным Международного агентства по изучению рака в мире ежегодно диагностируют более 1 млн новых случаев рака легкого. Несмотря на совершенствование методов лечения, на протяжении последних десятилетий в мире сохраняется неутешительный прогноз для лиц, заболевших РЛ: менее 15% больных живут 5 лет и более после установления диагноза.

С 80-х годов прошлого столетия в торакальной онкологии стала применяться ФДТ. По данным Y. Hayata и соавт. (1992), эффективность ФДТ при раннем ЦРЛ зависит от формы роста и размера первичного рака бронха. Так, при поверхностном типе опухоли (до 5 мм) полная регрессия при ФДТ достигается в 91% наблюдений, от 5 до 10 мм – в 89,4%. При узелковом и полиповидном типах опухоли диаметром до 5 мм полная регрессия отмечена в 93,7% наблюдений, а при опухоли от 5 до 10 мм – в 62,0%.

Цель работы. В отделении эндоскопии КБ №122 с 2014 года внедрена методика внутрипросветной ФДТ и получен первый опыт ее применения при центральном раке легкого.

Материал и методы. Пациент Т., 76 лет, поступил в отделение торакальной хирургии с жалобами на кашель, слабость, похудание. При бронхоскопии выявлено экзофитное мелкобугристое белесоватое образование В9 левого легкого, около 5 мм Д, обтурирующее его просвет. При гистологическом исследовании биоптатов опухоли установлен умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак. Из сопутствующих заболеваний отмечались ИБС, острый инфаркт миокарда от 2015 г., ГБ 2 ст., ФК III по NYHA, сахарный диабет 2 типа. После дополнительного лабораторно-инструментального обследования (КТ грудной клетки и брюшной полости,) уточнена стадия заболевания T1N0M0. Учитывая высокий риск хирургического лечения, выставлены показания для паллиативного эндоскопического лечения. Выполнен сеанс эндоскопически ассистированной внутрипросветной ФДТ в сочетании с аргоно-плазменной коагуляцией образования. Для ФДТ применяли ФС хлоринового ряда – радахлорин. Препарат из расчета 1-1,2 мг/кг массы тела растворяли в 200 мл физиологического раствора и вводили в/в капельно в течение 30 мин. Через 3 ч после введения ФС проводили сеанс ФДТ с помощью лазерного аппарата, генерирующего излучение с длиной волны 662 нм и мощностью излучения на выходе 0,8 Вт. Последовательное локальное облучение опухоли проводили под прямым визуальным контролем световодом с торцевым излучением на конце, проведенным через инструментальный канал эндоскопа. После сеанса ФДТ выполнена деструкция опухоли коагуляцией аргоновой плазмой при мощности 50 Вт с реканализацией просвета бронха.

Результаты. После проведенного лечения осложнения не наблюдались. При эндоскопическом исследовании через 3 дня отмечен регресс опухоли на 85% с расширением просвета бронха.

Выводы. Внутрипросветная ФДТ центрального рака легкого под эндоскопическим контролем является перспективным, эффективным и безопасным методом лечения. При одномоментном сочетании с аргоно-плазменной коагуляцией отмечается комбинированный потенциирующий эффект воздействия на опухоль с непосредственным некрозом после коагулирующего эффекта аргоновой плазмы с отдаленным пролонгированным эффектом ФДТ.

Фотодинамическая терапия при базально-клеточном раке наружного уха

Творогов Д.А., Акимов В.П., Кащенко В.А., Накатис Я.А., Тоидзе В.В., Распереза Д.В., Дваладзе Л.Г.
Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА, Санкт-Петербург, Россия
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Злокачественные опухоли уха составляют до 2% от всех злокачественных опухолей и от 5 до 12% – от всех опухолей ЛОР-органов. Из них, на ушную раковину приходится 85%. Базальноклеточный рак наружного уха обычно возникает на коже ушной раковины и хрящевого отдела наружного слухового прохода. Характерной особенностью является то, что эта опухоль обладает местнодеструирующим ростом,

а также имеет место высокая частота возникновения рецидивов заболевания. Одним из возможных путей решения данной проблемы является применение ФДТ, которая успешно внедряется в различных областях современной клинической медицины.

Цель работы. Изучение эффективности ФДТ при лечении базальноклеточного рака кожи (БКРК) наружного уха. Применить ФДТ при лечении БКРК наружного уха.

Материал и методы. Для ФДТ применяли ФС хлоринового ряда – радахлорин. Препарат из расчета 1-1,2 мг/кг массы тела растворяли в 200 мл физиологического раствора и вводили в/в капельно в течение 30 мин. Через 3 ч после введения ФС проводили сеанс ФДТ с помощью лазерного аппарата, генерирующего излучение с длиной волны 662 нм.

Результаты. В ФГБУЗ КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России находились на лечении 8 пациентов с БКРК наружного уха. Большинство из них составили женщины в возрасте от 41 до 79 лет– 6 пациенток (75%). Все случаи БКРК были подтверждены при гистологическом и цитологическом исследовании. Непосредственная эффективность ФДТ при сроках наблюдения до 12 мес составила 100%.

Выводы. ФДТ является перспективным и эффективным методом лечения БКРК наружного уха.

Фотодинамическая терапия дистрофических заболеваний вульвы

Хашукоева А.З.[1], Сухова Т.Н.[2], Ермилова К.А.[1]
[1]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
[2]Российский геронтологический научно-клинического центр Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Цель работы. Изучение эффективности ФДТ с использованием ФС фотодитазин у пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы.

Материал и методы. ФДТ проведена 50 пациентам с дистрофическими заболеваниями вульвы: у 32 пациенток (64,0%) верифицирован склеротический лишай вульвы, у 10 (20,0%) – плоскоклеточная гиперплазия вульвы, у 8 (16,0%) – смешанная дистрофия. У 26 пациенток был выявлен ВПЧ 16,18 типа (52,0%), у 9 пациенток ВПЧ 31,33 типа (18,0%), у 5 пациенток – носительство низкоонкогенных типов ВПЧ (10,0%), у 10 пациенток ВПЧ не выявлено (20,0%). ФДТ была проведена с использованием ФС фотодитазин в дозе 1 мг/кг. Световое воздействие проводили в непрерывном или фракционном режиме, с длиной волны 662 нм, длительность облучения составила 30-40 мин в зависимости от характера патологического процесса, при плотности энергии 100-250 Дж/см^2 для вульвы.

Результаты. Полная клиническая ремиссия отмечена у 47 (94,0%) из 50 больных с патологией вульвы. У 3 (6,0%) пациенток со склеротическим лишаем вульвы потребовалось проведение повторного сеанса ФДТ, после чего было диагностировано клиническое излечение. Противовирусный эффект ФДТ оценивался после повторной ПЦР с ДНК-типированием ВПЧ с поверхности вульвы, в результате полученных нами данных ВПЧ не был обнаружен ни у одной пациентки. Побочные реакции были отмечены во всех случаях и заключались лишь в незначительном болевом синдроме после проведения процедуры ФДТ, что купировалось приемом нестероидных противовоспалительных средств.

Выводы. Метод ФДТ вульвы представляет собой новый перспективный способ лечения и может служить существенной профилактикой развития рака вульвы. Полученные результаты лечения методом ФДТ с использованием ФС фотодитазин у пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы показали его высокую лечебную активность, минимальное количество побочных эффектов и осложнений, методическую простоту исполнения, что делает возможным использование ФДТ для лечения дистрофических заболеваний вульвы, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Фотодинамическая терапия цервикальной диспластической патологии как метод выбора у женщин репродуктивного возраста

Гюлова С.М., Гюлов Х.Я., Султанбутова С.А.
Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Челябинск, Россия

Цель работы. Состояла в оценке непосредственных результатов лечения комплексного ФДТ и воздействия УЗ кавитации у женщин репродуктивного возраста с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки.

Материал и методы. В центре ФДТ ЧОКОД с 2008-2016 гг. пролечено 83 женщин в возрасте от 20 до 59 лет. Больных с лейкоплакий – 14, дисплазией I-III ст.-65 с эрозией шейки матки – 4. Все пациентки были обследованы клинически, прошли кольпоскопическое, микробиологическое, цитологическое исследование, ПЦР- диагностику на выявление ВПЧ онкогенных серотипов. Диагноз был верифицирован гистологически. У 58 из 83 человек выявлены разные

серотипы ВПЧ 16,18,31,33. Нами использовались ФС II поколения: фотолон в дозе 2,0-2,5 мг/кг массы тела в/в капельно за 2,5-3,0 ч до проведения лазерного облучения.

Радахлорин в дозе 1,0-1,2 мг/кг массы тела в/в или -0,5% водный раствор на основе хлорина e_6-ООО «РАДА-ФАРМА» импрегнировался местно за 20 мин до процедуры с помощью аппарата аэрозольной терапии сочетанного воздействия струйным мелкодисперсным орошением и УЗ кавитацией УЗОЛ-01-«Ч», разработанный ЗАО НПО «Медприбор» г. Челябинск. С амплитудой колебаний 25 мкм, частотой акустических колебаний УЗ колебаний 29 кГц. В качестве лазерного излучения использовались аппараты: «Латус» 662 нм и выходной мощностью 2,5 Вт, «Лахта-Милон» 662 нм и выходная мощность 3 Вт. Время лазерного облучения зависело от площади диспластического поражения и его глубины и составляло 10-20 мин при плотности мощности 100-300 Вт/см^2.

Результаты. Полная и частичная регрессия очагов тяжелой дисплазии достигнута у 71 (86%) пациенток. У 7 больных зарегистрирована стабилизация, в связи, с чем через 3 мес после лечения проведен 2-ой сеанс ФДТ. В 5 случаях по поводу прогрессирования дисплазии через 6 мес после лечения выполнены диатермоконизации шейки матки. У 14 пациенток после клинического выздоровления наступила беременность, протекавшая без осложнений. У 12 из них родоразрешение произведено через естественные родовые пути.

Выводы. Таким образом, метод является достаточно радикальным и органосберегающим. Может служить выбором при лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

ЗАМЕТКИ

ЗАМЕТКИ

ЗАМЕТКИ

РУП "БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ"

ФОТОЛОН®

СОВРЕМЕННЫЙ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ООО "Медфармхим"

119285, г. Москва,
ул. Мосфильмовская, д.4
8-499-726-26-98
fotolon2007@yandex.ru

КАЧЕСТВО. НАДЕЖНОСТЬ. ГАРАНТИЯ.

ВСЕ, ЧТО НЕОБХОДИМО ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ОБОРУДОВАНИЕ

ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ЛАЗЕРНЫЕ ДИОДНЫЕ АППАРАТЫ ЛАХТА-МИЛОН (662нм, 635нм, 670нм)

ПРЕПАРАТЫ

ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

MILON GROUP

Группа компаний МИЛОН
ООО «Квалитек»
ООО «МИЛОН лазер»
+7 (812) 9-700-900
info@milon.ru
www.milon.ru

RadaPharma

ООО «РАДА-ФАРМА®»
тел.: +7 (495) 980-13-05
office@radapharma.ru
www.radapharma.ru