

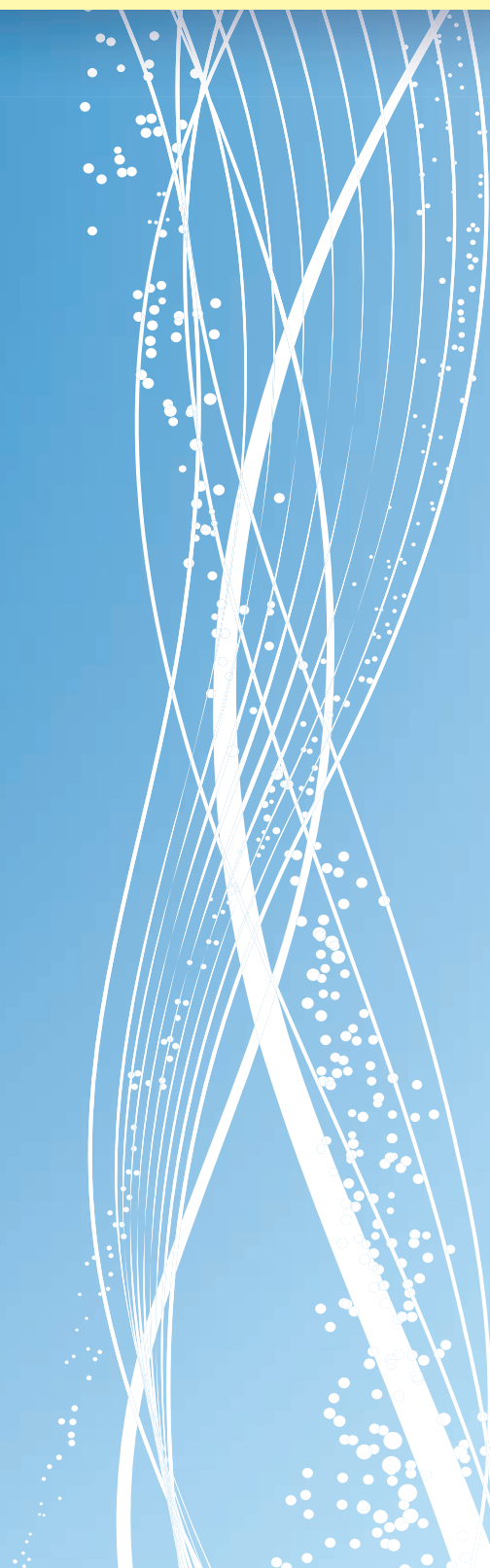
ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ терапия

И ФОТОДИАГНОСТИКА

№ 2/2015

В НОМЕРЕ:

- Фотодинамическая терапия меланомы B16 у мышей с новым фотосенсибилизатором борированным хлорином
- Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных
- Оптимизация параметров лечения при фотодинамической терапии предрака и рака шейки матки
- Фотодинамическая терапия больных с внутрикожными метастазами меланомы



РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор
Зам. главного редактора

Филоненко Е.В.
Каплан М.А.
Соколов В.В.
Странадко Е.Ф.
Иванова-Радкевич В.И.
Решетов Д.Н.
Грин М.А.
Моисеева Р.Н.
Урлова А.Н.
Ганеева И.Я.

Зав. редакцией
Научный редактор

Литературный редактор
Переводчик
Компьютерная верстка

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

Подписной индекс «Роспечать» 70249

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

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

Тираж – 1000 экз.

©Перепечатка полностью или частями возможна только с письменного разрешения редакции

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ терапия и фотодиагностика

PHOTODYNAMIC therapy and photodiagnosis

УЧРЕДИТЕЛИ:

НП «Национальная Фотодинамическая Ассоциация»
МНИОИ им. П.А. Герцена

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Акопов А.Л., доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Вельшер Л.З., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Гельфонд М.Л., доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Истомин Ю.П., доктор медицинских наук, профессор (Беларусь, Минск)
Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск) – зам. гл. редактора
Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор (Москва)
Лукиянец Е.А., доктор химических наук, профессор (Москва)
Миронов А.Ф., доктор химических наук, профессор (Москва)
Пономарев Г.В., доктор химических наук, профессор (Москва)
Романко Ю.С., доктор медицинских наук (Обнинск)
Соколов В.В., доктор медицинских наук, профессор (Москва) – зам. гл. редактора
Стаханов М.Л., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор (Москва) – зам. гл. редактора
Титова В.А., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Шахова Н.М., доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород)
Якубовская Р.И., доктор биологических наук, профессор (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Белый Ю.А., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск)
Бриль Г.Е., доктор медицинских наук, профессор (Саратов)
Владимиров Ю.А., Академик РАН, доктор биологических наук, профессор (Москва)
Ворожцов Г.Н., Чл.-корр. РАН, доктор химических наук, профессор (Москва)
Гейниц А.В., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Каприн А.Д., Чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Коробов А.М., доктор физико-математических наук, профессор (Украина, Харьков)
Махсон А.Н., доктор медицинских наук, профессор (Красногорск)
Петрищев Н.Н., доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Попучиев В.В., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск)
Сдвижков А.М., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Тучин В.В., доктор физико-математических наук, профессор (Саратов)
Чиссов В.И., Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Чойнзонов Е.Ц., Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Томск)

FOUNDERS:

Russian Photodynamic Association
P.A.Herzen Moscow Cancer Research Institute

EDITOR-IN-CHIEF:

Filonenko E.V., doctor of medical science, professor

EDITORIAL BOARD:

Akopov A.L., doctor of medical science, professor (Saint-Petersburg)
Velsher L.Z., doctor of medical science, professor (Moscow)
Gelfond M.L., doctor of medical science, professor (Saint-Petersburg)
Istomin Yu.P., doctor of medical science, professor (Belarus, Minsk)
Kaplan M.A., doctor of medical science, professor (Obninsk) – deputy chief editor
Loschenov V.B., doctor of physics and mathematics, professor (Moscow)
Lukyanets E.A., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Mironov A.F., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Ponomarev G.V., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Romanko Yu.S., doctor of medical science (Obninsk)
Sokolov V.V., doctor of medical science, professor (Moscow) – deputy chief editor
Stakhanov M.L., doctor of medical science, professor (Moscow)
Stranadko E.F., doctor of medical science, professor (Moscow) – deputy chief editor
Titova V.A., doctor of medical science, professor (Moscow)
Shakhova N.M., doctor of medical science, professor (Nizhny Novgorod)
Yakubovskaya R.I., doctor of biological sciences, professor (Moscow)

EDITORIAL COUNCIL:

Belyi Yu.A., doctor of medical science, professor (Obninsk)
Brill G.E., doctor of medical science, professor (Saratov)
Vladimirov Yu.A., Academician of RAS, doctor of biological sciences, professor (Moscow)
Vorozhtsov G.N., Corresponding member of RAS, doctor of chemistry, professor (Moscow)
Geinits A.V., doctor of medical science, professor (Moscow)
Kaprin A.D., Corresponding member of RAS, doctor of medical science, professor (Moscow)
Korobov A.M., doctor of physics and mathematics, professor (Ukraine, Kharkov)
Makhson A.N., doctor of medical science, professor (Krasnogorsk)
Petrishev N.N., doctor of medical science, professor (Saint-Petersburg)
Popuchiev V.V., doctor of medical science, professor (Obninsk)
Sdvizhkov A.M., doctor of medical science, professor (Moscow)
Tuchin V.V., doctor of physics and mathematics, professor (Saratov)
Chissov V.I., Academician of RAS, doctor of medical science, professor (Moscow)
Choinzonov E.Ts., Academician of RAS, doctor of medical science, professor (Tomsk)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Фотодинамическая терапия меланомы B16 у мышей с новым фотосенсибилизатором борированным хлорином

Ю.С. Осипчук, М.А. Каплан, В.В. Дрожжина

3

Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных

А.Л. Акопов, Н.В. Казаков, А.А. Русанов, А. Карлсон

9

Оптимизация параметров лечения при фотодинамической терапии предрака и рака шейки матки

И.П. Аминодова, С.А. Аминов

17

Фотодинамическая терапия больных с внутрикожными метастазами меланомы

Е.В. Филоненко, Л.Г. Серова, А.Н. Урлова

22

КЛИНИЧЕСКИЕ
НАБЛЮДЕНИЯ

Клиническое наблюдение сочетанной фотодинамической терапии и дистанционной гамматерапии метастазов меланомы кожи

В.А. Филинов

26

ORIGINAL ARTICLES

Photodynamic therapy of melanoma B16 in mice with the new photosensitizer boronated chlorine

Osipchuk YuS, Kaplan MA, Drozhzhina VV

3

The mechanisms of photodynamic action for treating of cancer patients

Akopov AL, Kazakov NV, Rusanov AA, Karlson A

9

Adjustment of treatment parameters for photodynamic therapy of cervical pre-cancer and cancer

Aminodova IP, Aminodov SA

17

Photodynamic therapy in patients with skin metastases of melanoma

Filonenko EV, Serova LG, Urlova AN

22

CLINICAL
CASE

Case report of combined photodynamic therapy and distant gamma-ray therapy of metastases of skin melanoma

Filinov VL

26

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ В16 У МЫШЕЙ С НОВЫМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ БОРИРОВАННЫМ ХЛОРИНОМ

Ю.С. Осипчук, М.А. Каплан, В.В. Дрожжина

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск

Резюме

Проведены пилотные исследования фармакокинетики и фармакодинамики нового фотосенсибилизатора липосомального борированного хлорина у мышей с меланомой В16. Изучена динамика накопления препарата в опухоли и здоровой ткани (уровень накопления в тканях оценивали по интенсивности флюоресценции). Показано, что при внутрибрюшинном введении в дозе 5 мг/кг препарат постепенно накапливался в опухолевых и здоровых тканях, достигая максимальных значений флюоресценции через 2–3 ч после введения. Затем интенсивность флюоресценции в тканях постепенно снижалась, достигая через 120 ч после начала исследования практически исходного фонового уровня. Фотосенсибилизатор накапливался в опухолевой ткани со средней селективностью: индекс контрастности в период максимального накопления препарата в тканях составлял 1,7–2,8. В соответствии с полученными результатами для дальнейших исследований был выбран интервал времени от введения препарата до проведения облучения – 3 ч. На втором этапе исследований была оценена зависимость эффективности фотодинамической терапии от различных параметров: дозы фотосенсибилизатора при внутрибрюшинном введении (5–10 мг/кг), световой дозы (150–300 Дж/см²) и плотности мощности (0,25–0,51 мВт/см²). Облучение проводили полупроводниковым лазером на длине волны 662±1 нм. Наибольшую эффективность показал следующий режим: доза фотосенсибилизатора 5 мг/кг, световая доза 300 Дж/см², плотность мощности 0,44 мВт/см². В этом режиме к концу срока наблюдения (21 день) полная регрессия опухоли была получена у 75% животных, а средний коэффициент абсолютного прироста опухоли составил всего 7,82.

Ключевые слова: опухоль, меланома, фотосенсибилизатор, борированный хлорин, фотодинамическая терапия, флюоресцентная диагностика.

Введение

Первоочередной задачей в развитии фотодинамической терапии (ФДТ) остается поиск новых эффективных фотосенсибилизаторов (ФС). Используемые в настоящее время для ФДТ ФС обладают большим терапевтическим потенциалом, но действие многих из них сопряжено с побочными эффектами [1, 2]. Прогресс в ФДТ опухолей связан с достижениями в создании эффективных ФС, обеспечивающих достаточный терапевтический эффект при минимальном повреждении окружающих здоровых тканей и отсутствии общетоксического действия. В течение последнего десятилетия в ФДТ злокачественных новообразований большой интерес в качестве ФС вызывают производные хлорофилла [3, 4] и ведутся активные работы по созданию структурированных (липосомальных) форм ФС с расширенным спектром возможностей [5–8]. Они проявляют на порядок большую световую токсичность, чем большинство ФС, показывают повышение селективности накопления, увеличение эффективности ФДТ, возможность лиофилизации и хранения при пониженной температуре. Благодаря своим контролируемым размерам, мембранотропности и биосовместимости липосомы являются перспективными системами доставки лекарственных веществ в органы и ткани, что существенно повышает границы

эффективности липосомальных ФС. Уровень и селективность накопления ФС в опухоли, а также скорость его выведения из нормальной ткани являются важнейшими характеристиками для ФДТ. Они влияют как на эффективность метода, так и на вероятность снижения побочных эффектов. Важнейшими условиями для достижения противоопухолевой эффективности являются также параметры лазерного облучения [9–12]. В настоящее время металлосодержащие ФС хлоринового ряда, такие как борированный хлорин и его липосомальная форма активно изучаются в связи с перспективой их использования в борнейтронозахватной терапии и ФДТ рака. В Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН был синтезирован препарат борированный хлорин (патент №2406726 от 20 декабря 2010 года). ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова на кафедре фармацевтической технологии и фармакологии была разработана и синтезирована новая лекарственная форма: борхлорин липосомальный лиофилизат, как ФС для противоопухолевой терапии.

Целью данной работы явилось изучение динамики накопления борхлорина липосомального лиофилизата в опухоли и здоровой ткани и скорости его выведения из тканей; установление оптимального сочетания

дозы ФС и дозы облучения, необходимой для воздействия на глубокие слои опухоли при ФДТ для получения максимальной регрессии опухоли.

Материал и методы

Исследования были проведены на мышах-гибридах линии F1 (CBA х C57BL6). В качестве экспериментальной модели опухоли использовали меланому B16. Опухоль перевивали под кожу в область бедра в виде суспензии в объеме 0,1 мл. За день до перевивки опухоли на том бедре, куда прививали опухоль, шерстный покров выстригали и депилировали. В опыт брали мышей на 4–5-й день после перевивки, когда максимальный диаметр опухоли составлял 5–7 мм.

В качестве ФС использовали новый лекарственный препарат борхлорин липосомальный лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 1 мг (размер частиц 200 ± 10 нм). Препарат представляет собой сухую пористую массу молочно-зеленого цвета. Непосредственно перед введением препарат растворяли в 4 мл воды для инъекций и интенсивно встряхивали в течение 1 мин до образования дисперсии молочно-зеленого цвета.

Исследование динамики накопления фотосенсибилизатора в опухоли и здоровой ткани

Для изучения динамики накопления препарат липосомальный борированный хлорин вводили мышам с меланомой B16 внутрибрюшинно в дозе 5 мг/кг. Уровень накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и здоровой тканях оценивали по интенсивности флуоресценции, которую измеряли методом локальной флуоресцентной спектроскопии на комплексе ЛЭСА-01 (ЗАО «Биоспек», Россия). Диагностический катетер подводили к коже над опухолью и в трех точках под прямым углом к объекту (центр, периферия 1 и периферия 2). Накопление в здоровой ткани определяли на здоровой ткани бедра с опухолью (контроль 1) и на противоположенном бедре (контроль 2). Перед измерением шерстный покров депилировали. Время экспозиции составляло 1–2 с. В различные сроки времени после введения ФС у каждого животного измеряли спектры опухолевой и здоровой тканей. Первое измерение проводили до введения препарата (0 ч), а затем через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 24; 48; 96 и 120 ч.

Для суждения о селективности накопления ФС в опухоли по отношению к здоровой ткани рассчитывали индекс контрастности (опухоль/здоровая ткань).

Исследование влияния на эффективность ФДТ дозы ФС и параметров облучения

Исследования влияния дозы ФС и параметров облучения на эффективность ФДТ были проведены на 9 группах животных со следующими режимами воздействия:

- 1) доза ФС 5 мг/кг, световая доза 150 Дж/см², плотность мощности 0,25 Вт/см²;
- 2) доза ФС 5 мг/кг, световая доза 150 Дж/см², плотность мощности 0,51 Вт/см²;
- 3) доза ФС 5 мг/кг, световая доза 300 Дж/см², плотность мощности 0,44 Вт/см²;
- 4) доза ФС 7,5 мг/кг, световая доза 150 Дж/см², плотность мощности 0,51 Вт/см²;
- 5) доза ФС 7,5 мг/кг, световая доза 300 Дж/см², плотность мощности 0,44 Вт/см²;
- 6) доза ФС 10 мг/кг, световая доза 150 Дж/см², плотность мощности 0,25 Вт/см²;
- 7) доза ФС 10 мг/кг, световая доза 150 Дж/см², плотность мощности 0,51 Вт/см²;
- 8) доза ФС 10 мг/кг, световая доза 300 Дж/см², плотность мощности 0,44 Вт/см²;
- 9) контроль (мышь-опухоленоситель без какого-либо воздействия).

В опытных группах облучение проводили через 3 ч после внутрибрюшинного введения ФС. Животные при облучении находились под тиопенталовым наркозом (внутрибрюшинно 1,25% раствор в объеме 0,05–0,06 мл на животное).

Источником лазерного излучения служил полупроводниковый лазерный аппарат «Аткус-2» (ЗАО «Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург) с длиной волны излучения 662 ± 1 нм. Диаметр светового пятна составлял 1–1,5 см. Объем опухоли измеряли до проведения ФДТ, в 3, 7, 10, 14, и 21-е дни от начала лечения. Наблюдение за животными проводили до 50–70 дней после ФДТ.

Эффективность ФДТ оценивали по рекомендации Фармкомитета по предклинической апробации препаратов.

1. По коэффициенту абсолютного прироста опухоли (К). Для этого сначала вычисляли объем опухоли по формуле:

$$V = \frac{1}{6} \pi \cdot d_1 \cdot d_2 \cdot d_3 \quad (1),$$

где d_1, d_2, d_3 – взаимно перпендикулярные диаметры опухоли, V – объем опухоли в см³.

Коэффициент абсолютного прироста опухоли (К) рассчитывали по формуле:

$$K = \frac{V_t - V_0}{V_0} \quad (2),$$

где V_0 – объем опухоли до воздействия, V_t – объем опухоли на определенный срок наблюдения.

2. По проценту животных в группе с полной регрессией (ПР, %) опухоли ($K = -1$). За полную регрессию опухоли принимали отсутствие видимой и пальпируемой опухоли.

Результаты и обсуждение

Исследование динамики накопления фотосенсибилизатора в опухоли и здоровой ткани

В течение 3 ч после введения липосомального борированного хлорина происходило постепенное увеличение накопления препарата в опухолевой ткани. Через 2–3 ч уровень флуоресценции достигал 5-кратных значений по сравнению с исходным фоновым уровнем. После 3 ч содержание препарата в опухоли начинало незначительно снижаться и держалось примерно на одном уровне до 24 ч. В здоровой ткани мышей также наблюдалось постепенное увеличение накопления препарата в течение 3 ч и далее сохранялось примерно на одном уровне до 48 ч. Мы получили селективность накопления препарата в опухолевой ткани по всем срокам исследования (индекс контрастности от 1,7 до 2,8) (см. рисунок).

Таким образом, у мышей с меланомой В16 липосомальный борированный хлорин накапливается в значительной степени в опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью бедра во все сроки исследования (индекс контрастности от 1,7 до 2,8). Уровень максимального накопления препарата в опухоли и самый высокий индекс контрастности наблюдали через 2–3 ч, в связи с этим сделан вывод, что данный срок является оптимальным для проведения ФДТ.

Исследование влияния на эффективность ФДТ дозы ФС и параметров облучения

Результаты, полученные в ходе исследования зависимости эффективности ФДТ от дозы препарата и параметров облучения, представлены в таблице.

При введении ФС в минимальной дозе (5 мг/кг) наибольшую эффективность показал следующий режим облучения: световая доза 300 Дж/см² при плотности мощности 0,44 Вт/см². В этом режиме полная регрессия опухоли к концу срока наблюдения была получена у 75% животных, а средний коэффициент абсолютного прироста опухоли составил всего 7,82. При снижении световой дозы до 150 Дж/см² эффективность лечения заметно падала, при этом она была чуть выше при меньшей дозе плотности мощности (0,25 Вт/см²): 50,7% животных с полной регрессией и средний коэффициент абсолютного прироста опухоли к концу срока наблюдения равный 40,49 при 0,25 Вт/см² против отсутствия полных регрессий и среднего коэффициента абсолютного прироста опухоли к концу срока наблюдения равного 70,40 при 0,51 Вт/см².

Увеличение дозы фотосенсибилизатора до 7,5 мг/кг не оказало существенного влияния на эффективность лечения. При использовании низкой световой дозы при высокой плотности мощности (150 Дж/см², 0,51 Вт/см²) ни у одного животного не было зареги-

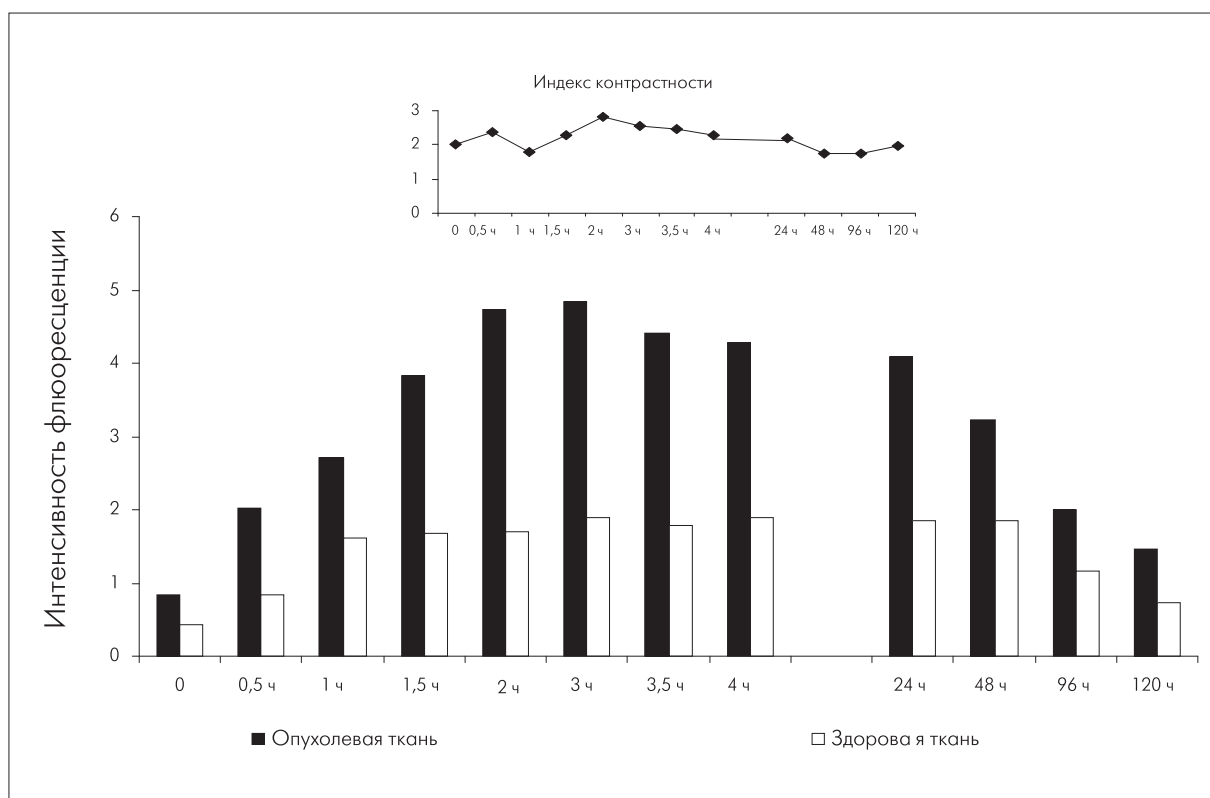


Рис. Уровень накопления и индекс контрастности борхлорина липосомального лиофилизата в опухоли и здоровой ткани мышей с меланомой В16 и скорость выведения ФС после внутрибрюшинного введения в дозе 5 мг/кг массы животного

Таблица

Эффективность ФДТ в зависимости от дозы препарата и параметров облучения

№ гр.	Схема опыта	Коэффициент абсолютного прироста опухоли в сроки наблюдения, дни					Сроки заживл. язв после ФДТ, дни
		3	7	10	14	21	
1.	5 мг/кг 150 Дж/см ² 0,25 Вт/см ² (n=7)	Полная регрессия			2,56±1,54 42,8%	40,49±13,72 50,7%	–
2.	5 мг/кг 150 Дж/см ² 0,51 Вт/см ² (n=8)	Полная регрессия	-0,07±0,65 75,0%	4,95±4,18 62,5%	14,40±6,44 37,5%	70,40±30,09 0	–
3.	5 мг/кг 300 Дж/см ² 0,44 Вт/см ² (n=8)	Полная регрессия		-0.59±0,41 85,7%	0,34±1.34 85,7%	7,82±5,83 75%	35,0±4,0
4.	7,5 мг/кг 150 Дж/см ² 0,51 Вт/см ² (n=4)	Полная регрессия	-0,67±0,33 0	-0,32±0,68 0	3,86±2,62 0	23,12±15,44 0	21,0±0,0
5.	7,5 мг/кг 300 Дж/см ² 0,44 Вт/см ² (n=3)	Полная регрессия			2,75±1,46 33,3%	16,29±3,66 33,3%	–
6.	10 мг/кг 150 Дж/см ² 0,25 Вт/см ² (n=10)	Полная регрессия		-0,46±0,37 80,0%	2,11±1,04 50%	16,35±3,60 10%	29
7.	10 мг/кг 150 Дж/см ² 0,51 Вт/см ² (n=2)	Полная регрессия					28,0±7,0
8.	10 мг/кг 300 Дж/см ² 0,44 Вт/см ² (n=1)	Полная регрессия					70
Контроль (n=11)		0,57±0,20 0	2,01±0,54 0	4,74±1,02 0	12,89±4,58 0	53,17±13,06 0	–

стрировано к концу срока наблюдения полной регрессии опухоли, а средний коэффициент абсолютного прироста опухоли составил 23,12. При использовании режима облучения со световой дозой 300 Дж/см² эффективность лечения была даже чуть ниже, чем для дозы ФС 5 мг/кг: 33,3% животных с полной регрессией и коэффициент абсолютного прироста опухоли 16,29 к концу срока наблюдения.

При увеличении дозы ФС до 10 мг/кг (световая доза облучения 150 Дж/см², плотность мощности 0,25 Вт/см²) полная регрессия была получена всего

у 10% животных. В группах с другими параметрами облучения результаты статистически недостоверны, поскольку объем выборки составлял всего 1–2 животных. Оценка эффективности этих режимов требует проведения дополнительных экспериментов.

У части животных после проведения ФДТ на коже в зоне облучения образовывались язвы, зажившие в среднем от 20 до 35 дней. У мыши, получившей максимальную дозу ФС (10 мг/кг) и максимальную световую дозу облучения (300 Дж/см²) язвы заживали в течение 70 дней после сеанса ФДТ.

Заключение

Оптимальное время проведения ФДТ после введения борированного хлорина наступает через 2–3 ч, когда уровень накопления ФС в опухоли и индекс контрастности достигают своих максимальных значений. Практически полное выведение ФС из опухолевой и здоровой тканей мышей наступает через 5 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №3. – С. 3–16.
2. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – №1 – С. 3–7.
3. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Фотосенсибилизаторы хлориновой группы – шаг вперед в развитии фотодинамической терапии // Альманах клинической медицины. – 2006. – Т. XII. – С. 36–37.
4. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. 5-летний опыт фотодинамической терапии с производными хлорина е6 // Росс. биотер. журнал. – 2004. – Т.3, № 2. – С.58
5. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №4. – С. 19–23.
6. Меерович И.Г., Оборотова Н.А. Применение липосом в фотохимиотерапии: 1. Липосомы в фотодинамической терапии // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2. – № 4. – С. 3–8.
7. Меерович И.Г., Оборотова Н.А. Применение липосом в фотохимиотерапии: 2. Липосомальные формы для создания фотоактивируемых липосомальных препаратов и в качестве моделей для фотобиологических исследований // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3. – № 1. – С. 7–13.
8. Оборотова Н.А. Липосомальные лекарственные формы противоопухолевых препаратов (обзор) // Хим. фарм. журнал. – 2001. – Т. 35. – № 4. – С. 32–38.
9. Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии от плотности световой энергии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139. – №4. – С. 456–461.
10. Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.В. Современные возможности и перспективы эндоскопической хирургии и фотодинамической терапии злокачественных опухолей // Рос. онкол. журнал. – 1998. – № 4. – С. 4–12.
11. Каплан М.А., Никитина Р.Г., Ольшевская В.А. и соавт. Эффективность фотодинамической терапии меланомы при различных условиях ее облучения (экспериментальное исследование) // Российский вестник фотобиологии и фотомедицины. – 2010. – № 2. – С. 84–89.
12. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // Рос. онкол. журнал. – 2000. – №4. – С. 52–56.

Максимальная эффективность ФДТ была достигнута при введении липосомального борированного хлорина в дозе 5 мг/кг с последующим облучением опухоли при световой дозе 300 Дж/см² и плотности мощности 0,44 Вт/см².

REFERENCES

1. Lukyanets E.A. Poisk novykh fotosensibilizatorov dlya fotodinamicheskoi terapii (Search for new photosensitizers for photodynamic therapy), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 3, pp. 3–16.
2. Filonenko E.V. Flyuorescentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya – obosnovanie primeneniya i vozmozhnosti v onkologii (Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 3–7.
3. Stranadko E.F., Ryabov M.V. Fotosensibilizatory khlorinovoi gruppy – shag vpered v razvitiy fotodinamicheskoi terapii (Chlorine photosensitizers – Step forward in development of photodynamic therapy), *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 2006, T. XII, pp. 36–37.
4. Stranadko E.F., Ryabov M.V. 5-letnii opyt fotodinamicheskoi terapii s proizvodnymi khlorina e6 (5-year experience on photodynamic therapy with chlorine e6 derivatives), *Ross. bioter. zhurnal*, 2004, T. 3, No. 2, p. 58.
5. Machinskaya E.A., Ivanova-Radkevich V.I. Obzor mekhanizmov selektivnogo nakopleniya fotosensibilizatorov razlichnoi khimicheskoi struktury v opukholevoi tkani (Review of selective accumulation of photosensitizers with different chemical structure in tumor tissue), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 4, pp. 19–23.
6. Meerovich I.G., Oborotova N.A. Primenenie liposom v fotokhimioterapii: 1. Liposomy v fotodinamicheskoi terapii (Use of liposomas in photochemotherapy: 1. Liposomas in photodynamic therapy), *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2003, T. 2, No. 4, pp. 3–8.
7. Meerovich I.G., Oborotova N.A. Primenenie liposom v fotokhimioterapii: 2. Liposomal'nye formy dlya sozdaniya fotoaktiviruemyykh liposomal'nykh preparatov i v kachestve modelei dlya fotobiologicheskikh issledovaniy (Use of liposomas in photochemotherapy: 2. Liposomal forms for development of photoactive liposomal agents and as models for photobiological studies), *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2004, T. 3, No. 1, pp. 7–13.
8. Oborotova N.A. Liposomal'nye lekarstvennyye formy protivopukholevykh preparatov (obzor) (Liposomal drug forms of anti-cancer drugs (review)), *Khim. farm. Zhurnal*, 2001, T. 35, No. 4, pp. 32–38.
9. Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Zavisimost' protivopukholevoi effektivnosti fotodinamicheskoi terapii ot plotnosti svetovoi energii (Dependence of anti-cancer efficiency of photodynamic therapy on light dose), *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2005, T. 139, No. 4, pp. 456–461.
10. Chissov V.I., Sokolov V.V., Filonenko E.V. Sovremennyye vozmozhnosti i perspektivy endoskopicheskoi khirurgii i fotodinamicheskoi terapii zlokachestvennykh opukholei (Contemporary capabilities and opportunities of endoscopic surgery and photodynamic therapy of malignant tumors), *Ros. onkol. zhurnal*, 1998, No. 4, pp. 4–12.
11. Kaplan M.A., Nikitina R.G., Ol'shevskaya V.A. i soavt. Effektivnost' fotodinamicheskoi terapii melanomy pri razlichnykh usloviyakh ee oblucheniya (eksperimental'noe issledovanie) (Efficacy of photodynamic therapy for melanoma under different modes of its irradiation), *Rossiiskii vestnik fotobiologii i fotomeditsiny*, 2010, No. 2, pp. 84–89.
12. Stranadko E.F. Mekhanizmy deistviya fotodinamicheskoi terapii (Mechanisms of photodynamic therapy), *Ros. onkol. Zhurnal*, 2000, No. 4, pp. 52–56.

PHOTODYNAMIC THERAPY OF MELANOMA B16 IN MICE WITH THE NEW PHOTSENSITIZER BORONATED CHLORINE

Osipchuk YuS, Kaplan MA, Drozhzhina VV

A.F.Tsyb MRRC – branch of FSI «NMRRС» of Russian Ministry of Health, Obninsk

Pilot studies of pharmacokinetics and pharmacodynamics of new photosensitizer liposomal boronated chlorine in mice with melanoma B16 were performed. Dynamics of drug accumulation in tumor and normal tissue (level of accumulation in tissues was assessed by means of fluorescence) was studied. For intraperitoneal injection at a dose of 5 mg/kg the drug was shown to accumulate gradually in tumor and normal tissues with maximal fluorescence values in 2–3 h after injection. Then fluorescence intensity in tissues gradually decreased, achieving nearly initial base-line in 120 h after beginning of the study. The photosensitizer accumulated in tumor tissue with average selectivity: contrast index for maximal drug accumulation in tissues accounted for 1.7–2.8. According to obtained data for following research the time interval between drug injection and irradiation of 3h was chosen. On the second stage of the study dependence of photodynamic therapy efficacy on different parameters including photosensitizer dose for intraperitoneal injection (5–10 mg/kg), light dose (150–300 J/cm²) and power density (0.25–0.51 mW/m²). The irradiation was performed by semiconductor laser on wavelength of 662±1 nm. The efficacy was maximal for following regimen: photosensitizer dose of 5 mg/kg, light dose of 300 J/m², power intensity of 0.44 mW/cm². For this regimen at the end of follow-up (21 days) complete tumor regression was obtained in 75% of animals and average coefficient of absolute tumor growth accounted for only 7.82.

Keywords: photodynamic therapy, fotogem, photosens, alasens, fotoditazin, radachlorine.

Контакты: Осипчук Ю.С., e-mail: 270886sokol@mail.ru

МЕХАНИЗМЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.Л. Акопов, Н.В. Казаков, А.А. Русанов, А. Карлсон

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Резюме

Представлены современные взгляды на механизмы терапевтического эффекта фотодинамической терапии при лечении онкологических больных. Описана история возникновения и развития метода. Перечислены основные требования, предъявляемые к веществам, используемым в качестве фотосенсибилизаторов. Проведен детальный обзор основных, применяемых в клинической практике в России и за рубежом, фотосенсибилизаторов, их химическая структура, основные спектральные характеристики. Кратко описаны методики их применения, диапазоны терапевтических доз, показания к применению, фармакокинетические особенности и побочные эффекты. Рассмотрены преимущества и недостатки наиболее популярных современных фотосенсибилизаторов, основные механизмы проникновения фотосенсибилизаторов разной химической структуры в опухолевые клетки. Показаны и подробно обсуждены три основных возможных звена противоопухолевого эффекта: прямое повреждение опухолевых клеток, нарушение сосудистой стромы опухолей и элиминация опухоли под воздействием иммунных клеток. Уделено внимание некрозу и апоптозу неоваскулярной сети – основным путям развития противоопухолевого действия при проведении фотодинамической терапии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, световое воздействие, фотодинамическая реакция.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это лечебный метод, основанный на взаимодействии фотосенсибилизатора (ФС) и светового излучения, имеющего определенную длину волны. В результате развивается фотодинамическая реакция (ФДР), следствием чего является разрушение опухоли [1]. Несмотря на то, что метод ФДТ все шире применяется в различных областях медицины, информации о нем недостаточно [2].

Эффект фотодинамического воздействия на живые ткани был открыт случайно студентом-медиком Oscar Raab более 100 лет назад [3]. Изучая влияние флюоресцирующих веществ на инфузорию, Raab обнаружил, что интенсивный свет, направленный на краситель, приводит к быстрой гибели микроорганизмов. Более подробно описать это явление и дать объяснения происходящему удалось учителю и наставнику О. Raab – профессору Н. von Tappeiner, который ввел понятие «фотодинамический эффект». Так зародилась ФДТ.

В начале XX века с той или иной степенью успеха было пролечено значительное количество пациентов с разными формами рака, в частности рака кожи. Однако, несмотря на определенный успех данной методики, ФДТ не получила дальнейшего развития и была неоправданно забыта. Второе рождение ФДТ состоялось лишь спустя почти 50 лет, когда она привлекла внимание R.L. Lipson и E.J. Schwartz. Исследования в 50–60-е годы прошлого столетия выявили не только

возможность абляции раковых клеток, но и, благодаря флюоресцентным качествам ФС, позволили визуализировать границы опухолевого процесса и определить его распространенность [4, 5]. В 1970-е годы, изучая соединения порфирина, T.J. Dougherty отметил важность применения ФДТ в лечении рака [6]. Он предъявил онкологическому сообществу ФС и приборы, используемые в качестве источника света, подкрепил свои выводы соответствующими клиническими испытаниями, что создало благоприятные условия для развития ФДТ.

Фотосенсибилизирующие вещества

ФС – это природные или синтетические вещества, которые обладают способностью модифицировать энергию света путем поглощения света в видимой или ближней ультрафиолетовой или инфракрасной области спектра [7]. Основопологающим для проведения ФДТ является введение ФС, который активируется под воздействием светового излучения, имеющего определенную длину волны. Этот процесс напоминает фотосинтез, который, являясь одной из форм переноса световой энергии, лежит в основе формирования жизни на Земле [2, 8, 9]. ФС встречаются в природе довольно часто. Они входят в состав растений и бактерий в виде хлорофилла, а также содержатся в организме человека и животных в качестве компонентов гемоглобина и других белков – порфиринов и промежуточные продукты их синтеза.

Известно более тысячи веществ, обладающих фотосенсибилизирующими свойствами, из них около двух десятков были детально изучены и лишь единицы прошли необходимые клинические испытания [9]. Опыт клинического применения ФДТ позволил сформулировать некоторые требования, предъявляемые к «идеальному» ФС:

- отсутствие токсичности в инертном состоянии;
- гидрофильность для легкости системного введения;
- поглощение в длинноволновой красной части видимого спектра более (700 нм), поскольку именно такой свет лучше (глубже) проникает в биологические ткани;
- высокая фотохимическая активность, характеризующаяся максимальным выходом токсических метаболитов кислорода;
- высокая аффинность и селективность накопления в патологических клетках-мишенях с минимальной задержкой в окружающих здоровых тканях;
- быстрая фармакодинамика и элиминация из организма больного;
- отсутствие фототоксичности продуктов распада.

Проводимая ФДТ должна быть комфортна и безопасна для пациента и, что не менее важно, коммерчески доступна. Некоторые ФС с доказанной эффективностью и безопасностью одобрены для применения в клинической практике только на территории производителя, в то время как отсутствие лицензии в других странах делает их использование невозможным просто потому, что их нет в продаже. В настоящее время на мировом и отечественном фармацевтическом рынке имеется несколько препаратов, применяемых для ФДТ, обладающих различными плюсами и минусами (см. таблицу).

Производные гематопорфирина (HPD)

Фотофрин (HPD) – первый препарат-фотосенсибилизатор, разработанный в конце 1970 г. группой ученых из Канады и США под руководством T.J. Dougherty. Оте-

чественный аналог – фотогем. За многие годы в мире накоплен богатый опыт применения этого препарата для флюоресцентной диагностики и ФДТ. HPD представляет собой смесь различных мономеров, димеров и полимеров гематопорфирина. Этот ФС нетоксичен, не вызывает у пациентов болезненных ощущений при фотоактивации, что делает возможным его применение в амбулаторном лечении [10]. Однако препарат обладает сравнительно невысоким пиком поглощения света в красном диапазоне (при длине волны 630 нм) и неглубоким проникновением в ткани, что приходится компенсировать высокими дозами препарата и мощностью источника света. Поэтому время воздействия источником света может составлять от 20 мин и более. Кроме того, препарат сохраняется в различных органах, включая глаза, кожу до 4–6 нед после введения, что может привести к серьезным ожогам от солнечного света глаз и открытых участков тела. Стоимость оригинального препарата составляет более 3000 USD для одной процедуры.

Производные хлорина

M-tetrahydroxyphenyl chlorine (mTHPC). Торговое название фоскан («Biolitec Фарма Лтд», Дублин, Ирландия). Фоскан – синтетическое производное хлорина – является активным ФС. Для получения цитотоксического эффекта достаточно применение низкой дозы препарата (0,1 мг/кг) и света (10–20 Дж/см²). Время воздействия источником света измеряется в секундах. Однако препарат обладает существенной кожной фототоксичностью. После введения ФС пациент должен оставаться в темной комнате 24 ч, т.к. даже комнатное освещение может вызвать сильный ожог, а период повышенной фоточувствительности достигает 7 нед [9]. Кроме того, лечение очень болезненное, в связи с чем сама ФДТ выполняется под наркозом. Несмотря на недостатки, препарат обладает высокой эффективностью, что позволило занять свою нишу в лечении рака верхних отделов дыхатель-

Таблица

Препараты, применяемые для ФДТ в онкологической практике

Препарат	Длина волны, нм	Доза, мг/кг	Интервал между введением ФС и облучением, часы
<u>Производные гематопорфирина</u> Фотофрин, Фотогем	630	2	48
<u>Аминолевулиновая кислота</u> Аласенс, Левулан	630	30	3
<u>Производные хлорина</u> M-tetrahydroxyphenyl chlorine (mTHPC) Фоскан	660	0,15	96
Mono-L-aspartyl chlorine e ₆ (NPe ₆) Радахлорин, Фотодитазин, Фотолон	662	1	2,5
<u>Производные фталоцианина</u> Фотосенс	675	1	24

ной системы и пищеварительного тракта, первичных и рецидивирующих опухолей головы и шеи. Фоскан – очень дорогой препарат, стоимость его для одной процедуры составляет около 6000 английских фунтов.

Mono-L-aspartyl chlorine e_6 (NPe_6) имеет ряд торговых названий: MACE, LS11, NPe_6 , фотодитазин («Вета-гранд», Россия), радахлорин («Рада-фарма», Россия), фотолон («Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Эти препараты – растительные производные хлорина, с высокой эффективностью и низкой темновой фототоксичностью. Лечение может проводиться через несколько часов после введения, что представляется наиболее удобным для пациента и врача [11].

5-Аминолевулиновая кислота (5-АЛК)

Ряд торговых названий: левулан в США, аласенс в России, и др. 5-АЛК сама по себе не является ФС, однако введение в организм экзогенной 5-АЛК индуцирует синтез и накопление эндогенного протопорфирина IX, который обладает выраженной фотодинамической активностью. Основным преимуществом 5-АЛК является быстрый метаболизм, вследствие чего препарат имеет короткий период повышенной светочувствительности. К настоящему времени в клинике 5-АЛК применяется наружно и перорально. Однако при системном применении отмечен ряд побочных эффектов – тошнота, рвота, головная боль, нарушение кровообращения, транзиторное повышение уровня аминотрансфераз крови, а также удлинение периода повышенной светочувствительности. Поэтому 5-АЛК применяется в основном в дерматологии с использованием наружных форм препарата (мазь, липосомный гель) [12]. И хотя 5-АЛК вызывает дискомфортные ощущения при местном использовании, системная фототоксичность обычно не развивается. Особые показания к применению 5-АЛК связаны с возможностью флуоресцентной (фотодинамической) диагностики злокачественных новообразований.

Производные фталоцианина

Фотосенс – синтетический ФС на основе фталоцианина алюминия, обладающий химической однородностью, гидрофильностью, поглощает свет в более длинноволновой части спектра (675–680 нм) и имеет высокий коэффициент выхода цитотоксичных соединений кислорода. В России клинические испытания препарата проводятся с 1994 г., имеются данные о его высокой терапевтической эффективности в лечении рака различной локализации, в том числе рака кожи, орофарингеальной локализации, бронхов, пищевода [2]. К недостаткам фотосенсибилизаторов этой группы следует отнести замедленное выведение из организма больных. Так, при использовании фотосенса период повышенной светочувствительности составляет 8 нед.

Световое воздействие

Любой ФС активируется воздействием света определенной длины волны, соответствующей пику поглощения препарата. Чем больше длина волны

возбуждения ФС, обуславливающая развитие фотодинамической реакции, тем больше глубина проникновения света, а значит, глубина лечебного воздействия [7, 13]. Путем подбора ФС и соответствующей ему длины волны можно регулировать проникающую способность света в биологические ткани. На поверхностные поражения кожи глубиной до 1 мм можно воздействовать синим светом (450–480 нм) [14, 15]. Красный свет с длиной волны 660–740 нм способен проникать в подкожные ткани на глубину до 1 см, что делает возможным его использование при лечении как поверхностных очагов, так и опухолей, расположенных глубже [16]. Используемые в клинике препараты имеют спектр фотодинамического воздействия с максимумами в области 620–690 нм. Так, широко применяемая в дерматологии 5-АЛК при проведении ФДТ позволяет воздействовать на пораженные участки кожи, не затрагивая базальную мембрану [12]. Клинически это проявляется в успешном лечении рака кожи без дальнейшего грубого рубцевания тканей. Современные ФС под воздействием видимого излучения с разной длиной волны (от синего до зеленого и красного) позволяют селективно подходить к лечению опухолевых образований на различной глубине залегания.

Достичь большей спектральной яркости излучения в нужном диапазоне позволяет применение лазерных источников для ФДТ. В качестве источников света используют различные типы лазеров. Помимо лазеров могут применяться источники некогерентного света с высокой плотностью светового потока или светодиоды. В отличие от лазеров они менее дорогостоящи.

Повышение эффективности внутриполостного облучения осуществляется путем использования волоконно-оптических методов доставки к облучаемым тканям, позволяя реализовать принцип селективности фотодинамической деструкции, сохраняя интактными окружающие нормальные ткани [17].

Оптоволоконно или световод подводят к опухоли эндоскопически или во время проведения хирургической операции [17]. В качестве дополнительной визуализации могут использоваться такие методы, как ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерная томография (КТ). Учитывая уровень развития современных технологий, источник света может быть надежно подведен практически к любой структуре человеческого тела.

Фотодинамическая реакция

Под действием света определенной длины волны, соответствующей максимуму поглощения данного ФС, в облученной опухоли развиваются высокотоксичные ФДР, которые приводят к повреждению раковых клеток. При этом соседние, здоровые клетки, сохраняются неповрежденными.

При поглощении фотонов света атомы ФС переходят из основного состояния в возбужденное. Последующая потеря атомом ФС полученной энергии может

осуществляться несколькими путями. Один из возможных путей, обратный переход в инертное состояние, сопровождается излучением света – флуоресценцией. Способность ФС флуоресцировать под действием света определенной длины волны положило начало флуоресцентной диагностике (ФД), превращая ФС в маркер злокачественной ткани, помогая визуализировать опухолевое ложе и определять распространенность опухолевого процесса.

В другом случае возбужденная молекула ФС реагирует с окружающими химическими веществами, образуя свободные радикалы – так называемая реакция Фентона I. Наиболее же важной для реализации клинического фотодинамического эффекта является реакция Фентона II, при которой возбужденная молекула ФС взаимодействует с кислородом, в результате чего выделяется активная синглетная форма кислорода [18]. Именно синглетному кислороду приписывают основную роль в разрушении опухоли и питающих ее сосудов.

Механизмы повреждающего действия ФДТ

В фотохимических превращениях, возникающих под воздействием света определенной длины волны на ФС, остается еще много неизученного. Продолжительность жизни синглетного кислорода в биологических системах составляет менее 0,04 мс, а радиус цитотоксического действия около 20 нм [19]. И хотя приведенные показатели активного вещества кажутся незначительными, даже этого достаточно для выраженного клинического эффекта. При этом происходит запуск целого каскада событий, приводящих к локальным, регионарным и системным изменениям в организме. В настоящее время известно три основных механизма противоопухолевого эффекта ФДТ: прямое повреждение опухолевых клеток, нарушение сосудистой стромы опухолей, элиминация опухоли под действием иммунных клеток [20]. Рассмотрим последовательно каждый из них, принимая во внимание тот факт, что *in vivo* эти события протекают одновременно.

Клетки опухоли

Имеющиеся данные литературы позволяют предположить, что проникновение ФС в опухолевые клетки возможно как пассивным, диффузным путем, так и посредством рецепторно-опосредованного эндоцитоза (фагоцитоза), а также с помощью рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), обладающего внутренней тирозинкиназной активностью [21–23]. Также значительная роль в транспорте ФС к клеткам-мишеням отводится липопротеидам плазмы крови, особенно их низкомолекулярной фракции. Наибольшее число рецепторов к липопротеидам имеют активно пролиферирующие клетки, включая опухолевые и эндотелий сосудов, чем и объясняется селективность накопления ФС.

Однако механизмы, обеспечивающие преимущественное распределение ФС в опухоли, остаются не

до конца изученными. Каждый ФС может иметь свой предпочтительный метод проникновения в клетки опухоли [24, 25]. Так, фотофрин и фотогем, состоящие из разнокалиберных олигомеров порфирина, попадая в клетку-мишень, избирательно фиксируются на мембранах опухолевых клеток и внутриклеточных оргanelл, в частности митохондрий [26]. Есть сведения, что амфифильные производные хлорина e_6 (радахлорин, фотодитазин, фотолон) накапливаются в матриксе митохондрий, а фоскан в аппарате Гольджи и цитоплазматическом ретикулуме [27].

В настоящее время ведутся исследования по использованию вирусов направленной доставки ФС к клеткам-мишеням. Суть данного метода заключается в использовании неспособных к размножению вирусных частиц, несущих в своем составе ген ФС, что и обеспечивает фототоксичность при ФДТ. Эти частицы имеют на своей поверхности специфические антитела к антигенам, присутствующим на плазматической мембране только раковых клеток, что обеспечивает направленность действия [28]. Однако следует отметить, что в настоящее время не для каждой формы рака известен специфический антиген, и обнаружить его не так просто. Данный метод имеет большие шансы на успех, но необходимо более точное и тонкое изучение, прежде чем его можно будет внедрить в практику ФДТ.

Способность опухолевых клеток накапливать большие количества ФС по сравнению с нормальными клетками и возможность локального облучения позволяют вызывать селективную гибель именно опухолевых клеток. Существует несколько способов клеточной гибели, приводящей к деструкции опухоли при проведении ФДТ: запрограммированное клеточное «самоубийство» (апоптоз) и незапрограммированная клеточная гибель с последующим развитием некроза [29, 30]. Особо следует отметить те случаи, когда в результате генных мутаций реализация апоптоза невозможна или сведена к минимуму.

Тип гибели клеток (апоптоз/некроз) может зависеть не только от природы и концентрации ФС, но и от дозы облучения [29]. Использование высоких доз световой энергии приводит к некрозу, в результате которого клетка набухает [31, 32], теряется целостность цитоплазматической мембраны, и содержимое некротических клеток может попадать на соседние клетки, что приводит к развитию воспалительного процесса и их гибели («эффект свидетеля») [33, 34]. Некротические изменения в клетках провоцируют регионарную и системную реакцию, которая описана ниже.

При проведении ФДТ низкими дозами световой энергии запускается механизм апоптоза [35]. При этом клетка перестает функционировать, и происходит упорядоченная самоликвидация без «эффекта свидетеля» и иммунной реакции, поскольку нет высвобождения внутриклеточных цитотоксических веществ.

Апоптоз характерен не только для патологически измененных, но и для нормальных клеток многих живых организмов, включая бактерии. Это генетически регулируемый процесс, посредством которого осуществляются многие важные процессы организма, такие как образование тканей, элиминация потенциально опасных клеток, борьба с патогенами, удаление органов или структур не нужных организму после определенной стадии развития или не нужных определенному полу. И ФДТ способна активизировать механизм апоптоза.

Следует отметить, что ФС, по данным многих исследований, селективно накапливаются в активно пролиферирующих клетках опухоли, вследствие чего для ФДТ характерна высокая избирательность поражения опухоли при минимальном травмировании здоровых тканей. Однако клинически установлено, что любая клетка, содержащая активированный ФС, может претерпевать некротические или апоптотические изменения, а в случае, когда в здоровой клетке концентрация возбужденного ФС достаточно высока, вероятно развитие побочных реакций ФДТ, например, кожной фототоксичности [7, 36].

Сосуды

Кроме прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки при ФДТ важную роль играет нарушение кровоснабжения за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов опухолевой ткани [24, 25]. По данным флюоресцентной и радионуклидной диагностики, ФС накапливается в сосудистой строме опухоли и периваскулярных тканях [37]. Известно, что сосудистая сеть злокачественных опухолей представлена сосудами капиллярного типа с несовершенной базальной мембраной, измененным эндотелием с повышенной проницаемостью, что может являться дополнительным основанием для накопления ФС в опухолевой ткани [38]. Напротив, здоровая ткань вне патологического очага с полноценными кровеносными сосудами остается практически интактной.

В результате ФДР происходят значительные изменения эндотелиальных клеток, которые приводят к активации циркулирующих тромбоцитов и других гемостатических механизмов и, как следствие, к тромбогенному эффекту и остановке кровотока [39, 40]. Под действием высоких доз световой энергии в фотосенсибилизированных клетках происходит высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов, таких как простагландины, лимфокины и тромбоксаны, которые активируют иммунную систему и играют важнейшую роль в сосудистых повреждениях стромы опухоли, что наряду с острой гипоксией тканей приводит к повреждению новообразования.

Под воздействием световой энергии в меньших дозах также возможна ФДР, однако менее выраженная. В этом случае запускается механизм апоптоза сосудистой стромы опухоли, ведущий к ее гибели,

но без выработки цитокинов и активации иммунной системы [22].

Клинические исследования показали, что и некроз, и апоптоз играют решающую роль в приостановлении опухолевого процесса. Более глубокое изучение этого вопроса, возможно, позволит в дальнейшем управлять лечебным процессом на клеточном уровне, заменяя некротический путь ФДТ на апоптотический.

Иммунный ответ

Важным фактором индукции ФДТ-опосредованного иммунного ответа является повреждение клеточных мембран и сосудов опухоли [41]. Фотоокислительные нарушения индуцируют выделение медиаторов (факторов роста, протеинов) и цитокинов, провоцирующих местную иммунную реакцию [42, 43]. Следствием этих процессов является окклюзия сосудов опухоли и индуцированная цитотоксическая активность в отношении опухолевых клеток. Активированные лейкоциты, в том числе нейтрофилы и макрофаги, активно мигрируют к месту лечебного воздействия. Макрофаги фагоцитируют поврежденные раковые клетки, презентуя специфические белки этой опухоли CD4 Т-хелперам, которые в свою очередь распознаются CD8 Т-киллерами. Эта иммунная реакция может происходить не только в месте воздействия ФДТ, но и в регионарных лимфатических узлах и отдаленных опухолевых очагах.

Хотя специфическая иммунная реакция может быть менее значимой, чем другие эффекты ФДТ на ранних стадиях процесса, она важна для долгосрочного контроля роста опухоли. Активированные Т-киллеры, реализующие некроз опухолевой ткани во время лечения, могут индуцировать механизмы апоптоза клеток опухоли даже после завершения ФДТ [44].

Клинические исследования показывают, что в крови пациентов, получивших ФДТ, обнаруживаются повышенные концентрации цитокинов, а на гистологическом срезе биоптата опухоли определяется стойкая инфильтрация иммунными клетками [9]. Оба эти факта свидетельствуют в пользу иммуностимулирующего действия ФДТ. Доказанное наличие иммунологического компонента фотодинамического воздействия позволяет свидетельствовать не только о перспективности сочетания методов ФДТ и иммунотерапии для улучшения результатов лечения онкологических заболеваний, но и о возможном применении ФДТ с целью коррекции иммунологических реакций.

Заключение

ФДТ заняла надлежащее место в системе противораковых лечебных воздействий, однако еще остаются нерешенные вопросы о механизмах действия ФДТ [28]. Возможность использовать такой подход открывает большие перспективы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic therapy // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 889–905.
2. Филоненко Е. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии // *Наука в России.* – 2012. – № 4. – С. 4–9.
3. Allison R.R., Mota H.C., Sibata C.H. Clinical PD/PDT in North America: an historical review // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2004. – No 1. – P. 263–277.
4. Kurohane K, Tominaga A, Sato K, North JR, Namba Y, Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels // *Cancer Lett.* – 2001. – Vol. 167. – P. 49–56.
5. Lipson R.L., Baldes E.J. Photosensitivity and heat // *Arch. Dermatol.* – 1960. – Vol. 82. – P. 517–520.
6. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic therapy // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 889–905.
7. Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., Hu X.H., Childs C.J., Sibata C.H. Photosensitizers in clinical PDT // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2004. – No 1. – P. 27–42.
8. Странадко Е.Ф., Каменская В.Н. Фотодинамическая терапия: наукометрическое исследование // *Лазерная медицина.* – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 44–49.
9. Allison R.R., Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms // *Clin. Endosc.* – 2013. – Vol. 46 – P. 24–29.
10. Соколов В.В., Телегина Л.В., Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Пикин О.В., Франк Г.А. Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при первично-множественном раке легкого // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2010. – № 7. – С. 28–31.
11. McMahon K.S., Wieman T.J., Moore P.H., Finger V.H. Effects of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e_6 on vessel constriction, vessel leakage, and tumor response // *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 5374–5379.
12. Allison R.R., Sibata C.H. Photodiagnosis for cutaneous malignancy: a brief clinical and technical review // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2008. – Vol. 5. – P. 247–250.
13. Mang T.S. Lasers and light sources for PDT: past, present and future // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2004. – No 1. – P. 43–48.
14. Brancalion L., Moseley H. Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy // *Lasers Med. Sci.* – 2002. – Vol. 17. – P. 173–186.
15. Sibata C.H., Colussi V.C., Oleinick N.L., Kinsella T.J. Photodynamic therapy in oncology // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2001. – Vol. 2. – P. 917–927.
16. Akopov A., Rusanov A., Gerasin A., Kazakov N., Urtenova M., Chistakov I. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially irresectable (inoperable) locally advanced non-small cell lung cancer // *Photodiagnosis and photodynamic therapy.* – 2014. – №3. – P. 259–264.
17. Акопов А.Л., Русанов А.А., Чистяков И.В., Уртенова М.А., Казаков Н.В., Герасин А.В., Папаян Г.В. Применение фотодинамической терапии с целью уменьшения объема резекции при немелкоклеточном раке легкого // *Вопросы онкологии.* – 2013. – №6. – С.740–744.
18. Hamblin M.R., Newman E.L. On the mechanism of the tumour-localising effect in photodynamic therapy // *J. Photochem. Photobiol.* – 1994. – Vol. 23. – P. 3–8.
19. Moan J., Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. // *Photochem. Photobiol.* – 1991. – Vol. 53. – P. 549–553.
20. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Hamblin M.R. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer // *Cancers.* – 2011. – Vol. 3. – P. 2516–2539.
21. Boyle R.W., Dolphin D. Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers // *Photochem. Photobiol.* – 1996. – Vol. 64. – P. 469–485.
22. Hamblin M.R., Rajadhyaksha M., Momma T., Soukos N.S., Hasan T. In vivo fluorescence imaging of the transport of charged

REFERENCES

1. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic therapy, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, Vol. 90, pp. 889–905.
2. Filonenko E. Fluorescent diagnosis and photodynamic therapy in oncology, *Nauka v Rossii*, 2012, No. 4, pp. 4–9.
3. Allison R.R., Mota H.C., Sibata C.H. Clinical PD/PDT in North America: an historical review, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2004, No. 1, pp. 263–277.
4. Kurohane K, Tominaga A, Sato K, North JR, Namba Y, Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels, *Cancer Lett.*, 2001, Vol. 167, pp. 49–56.
5. Lipson R.L., Baldes E.J. Photosensitivity and heat, *Arch. Dermatol.*, 1960, Vol. 82, pp. 517–520.
6. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic therapy, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, Vol. 90, pp. 889–905.
7. Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., Hu X.H., Childs C.J., Sibata C.H. Photosensitizers in clinical PDT, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2004, No. 1, pp. 27–42.
8. Strnadko E.F., Kamenskaya V.N. Fotodinamicheskaya terapiya: naukoimetricheskoe issledovanie (Photodynamic therapy: a scientometric study), *Lazernaya meditsina*, 2013, T. 17, No. 2, pp. 44–49.
9. Allison R.R., Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms, *Clin. Endosc.*, 2013, Vol. 46, pp. 24–29.
10. Sokolov V.V., Telegina L.V., Trakhtenberg A.Kh., Kolbanov K.I., Pikin O.V., Frank G.A. Endobronkhial'naya khirurgiya i fotodinamicheskaya terapiya pri pervichno-mnozhestvennom rake legkogo (Endobronchial surgery and fotodynamic therapy for the treatment of multiple primary lung cancer), *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 2010, No. 7, pp. 28–31.
11. McMahon K.S., Wieman T.J., Moore P.H., Finger V.H. Effects of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e_6 on vessel constriction, vessel leakage, and tumor response, *Cancer Res*, 1994, Vol. 54, pp. 5374–5379.
12. Allison R.R., Sibata C.H. Photodiagnosis for cutaneous malignancy: a brief clinical and technical review, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2008, Vol. 5, pp. 247–250.
13. Mang T.S. Lasers and light sources for PDT: past, present and future, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2004, No. 1, pp. 43–48.
14. Brancalion L., Moseley H. Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy, *Lasers Med. Sci.*, 2002, Vol. 17, pp. 173–186.
15. Sibata C.H., Colussi V.C., Oleinick N.L., Kinsella T.J. Photodynamic therapy in oncology, *Expert Opin. Pharmacother*, 2001, Vol. 2, pp. 917–927.
16. Akopov A., Rusanov A., Gerasin A., Kazakov N., Urtenova M., Chistakov I. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially irresectable (inoperable) locally advanced non-small cell lung cancer // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 2014, No. 3, pp. 259–264.
17. Akopov A.L., Rusanov A.A., Chistyakov I.V., Urtenova M.A., Kazakov N.V., Gerasin A.V., Papayan G.V. Primenenie fotodinamicheskoi terapii s tsel'yu umen'sheniya ob'ema rezeksii pri nemelkokletochnom rake legkogo (Application of photodynamic therapy to reduce the amount of resection for non-small cell lung cancer), *Voprosy onkologii*, 2013, No. 6, pp. 740–744.
18. Hamblin M.R., Newman E.L. On the mechanism of the tumour-localising effect in photodynamic therapy, *J. Photochem. Photobiol.*, 1994, Vol. 23, pp. 3–8.
19. Moan J., Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen, *Photochem. Photobiol.*, 1991, Vol. 53, pp. 549–553.
20. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Hamblin M.R. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer, *Cancers*, 2011, Vol. 3, pp. 2516–2539.
21. Boyle R.W., Dolphin D. Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers, *Photochem. Photobiol.*, 1996, Vol. 64, pp. 469–485.

- chlorin e_6 conjugates in a rat orthotopic prostate tumour // *Br. J. Cancer*. – 1999. – Vol. 81. – P. 261-268.
23. Jori G., Reddi E. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photosensitizers // *Int. J. Biochem.* – 1993. – Vol. 25. – P. 1369-1375.
24. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part three: photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2005. – Vol. 2. – P. 91-106.
25. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part two: cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2005. – Vol. 2. – P. 1-23.
26. Oleinick N.L., Evans H.H. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms // *Radiat. Res.* – 1998. – Vol. 150 (5 Suppl.). – P. 146-156.
27. Moghissi, K., Dixon, K., Thorpe J.A.C. and Stringer M.R. Photodynamic therapy in early central lung cancer: a treatment option for patients ineligible for surgical resection // *Thorax*. – 2007. – Vol. 65. – P. 391-395
28. Allison R.R. Future PDT. // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2009. – Vol. 6. – P. 231-234.
29. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2002. – 1. – P. 1-21.
30. Igney F.H., Krammer P.H. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis // *Nat. Rev. Cancer*. – 2002. – Vol. 2. – P. 277-288.
31. Ding X., Xu Q., Liu F., et al. Hematoporphyrin monomethyl ether photodynamic damage on HeLa cells by means of reactive oxygen species production and cytosolic free calcium concentration elevation // *Cancer Lett.* – 2004. – Vol. 216. – P. 43-54.
32. Henderson B.W., Donovan J.M. Release of prostaglandin E2 from cells by photodynamic treatment in vitro // *Cancer Res.* – 1989. – Vol. 49 (24 Pt 1). – P. 6896-6900.
33. Dahle J., Kaalhus O., Moan J., Steen H.B. Cooperative effects of photodynamic treatment of cells in microcolonies // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1997. – Vol. 94. – 1773-1778.
34. Henderson B.W., Owczarczak B., Sweeney J., Gessner T. Effects of photodynamic treatment of platelets or endothelial cells in vitro on platelet aggregation // *Photochem. Photobiol.* – 1992. – Vol. 56. – P. 513-521.
35. Agarwal M.L., Clay M.E., Harvey E.J., Evans H.H., Antunez A.R., Oleinick N.L. Photodynamic therapy induces rapid cell death by apoptosis in L5178Y mouse lymphoma cells // *Cancer Res.* – 1991. – Vol. 51. – P. 5993-5996.
36. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2013. – №4. – С. 19-23.
37. Chen B., Roskams T., de Witte P.A. Antivascular tumor eradication by hypericin-mediated photodynamic therapy // *Photochem. Photobiol.* – 2002. – Vol. 76. – P. 509-513.
38. Kurohane K., Tominaga A., Sato K., North J.R., Namba Y., Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels // *Cancer Lett.* – 2001. – Vol. 167. – P. 49-56.
39. Chen B., Pogue B.W., Goodwin I.A., et al. Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor // *Radiat. Res.* – 2003. – Vol. 160. – P. 452-459.
40. Fingar V.H., Wieman T.J., Doak K.W. Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy-induced tumor destruction // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 2599-2603.
41. Krosi G., Korbek M. Potentiation of photodynamic therapy by immunotherapy: the effect of schizophyllan (SPG) // *Cancer Lett.* – 1994. – Vol. 84. – P. 43-49.
42. Gollnick S.O., Evans S.S., Baumann H., et al. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation // *Br. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 88. – P. 1772-1779.
22. Hamblin M.R., Rajadhyaksha M., Momma T., Soukos N.S., Hasan T. In vivo fluorescence imaging of the transport of charged chlorin e_6 conjugates in a rat orthotopic prostate tumour, *Br. J. Cancer*, 1999, Vol. 81, pp. 261-268.
23. Jori G., Reddi E. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photosensitizers, *Int. J. Biochem.*, 1993, Vol. 25, pp. 1369-1375.
24. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part three: photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2005, Vol. 2, pp. 91-106.
25. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part two: cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2005, Vol. 2, pp. 1-23.
26. Oleinick N.L., Evans H.H. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms, *Radiat. Res.*, 1998, Vol. 150 (5 Suppl.), pp. 146-156.
27. Moghissi, K., Dixon, K., Thorpe J.A.C. and Stringer M.R. Photodynamic therapy in early central lung cancer: a treatment option for patients ineligible for surgical resection, *Thorax*, 2007, Vol. 65, pp. 391-395
28. Allison R.R. Future PDT, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2009, Vol. 6, pp. 231-234.
29. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2002, No. 1, pp. 1-21.
30. Igney F.H., Krammer P.H. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis, *Nat. Rev. Cancer*, 2002, Vol. 2, pp. 277-288.
31. Ding X., Xu Q., Liu F., et al. Hematoporphyrin monomethyl ether photodynamic damage on HeLa cells by means of reactive oxygen species production and cytosolic free calcium concentration elevation, *Cancer Lett.*, 2004, Vol. 216, pp. 43-54.
32. Henderson B.W., Donovan J.M. Release of prostaglandin E2 from cells by photodynamic treatment in vitro, *Cancer Res.*, 1989, Vol. 49 (24 Pt 1), pp. 6896-6900.
33. Dahle J., Kaalhus O., Moan J., Steen H.B. Cooperative effects of photodynamic treatment of cells in microcolonies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, Vol. 94, pp. 1773-1778.
34. Henderson B.W., Owczarczak B., Sweeney J., Gessner T. Effects of photodynamic treatment of platelets or endothelial cells in vitro on platelet aggregation, *Photochem. Photobiol.*, 1992, Vol. 56, pp. 513-521.
35. Agarwal M.L., Clay M.E., Harvey E.J., Evans H.H., Antunez A.R., Oleinick N.L. Photodynamic therapy induces rapid cell death by apoptosis in L5178Y mouse lymphoma cells, *Cancer Res.*, 1991, Vol. 51, pp. 5993-5996.
36. Machinskaya E.A., Ivanova-Radkevich V.I. Obzor mekhanizmov selektivnogo nakopleniya fotosensibilizatorov razlichnoi khimicheskoi struktury v opukholevoi tkani (Review of selective accumulation of photosensitizers with different chemical structure in tumor tissue), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnosticska*, 2013, No. 4, pp. 19-23.
37. Chen B., Roskams T., de Witte P.A. Antivascular tumor eradication by hypericin-mediated photodynamic therapy, *Photochem. Photobiol.*, 2002, Vol. 76, pp. 509-513.
38. Kurohane K., Tominaga A., Sato K., North J.R., Namba Y., Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels, *Cancer Lett.*, 2001, Vol. 167, pp. 49-56.
39. Chen B., Pogue B.W., Goodwin I.A., et al. Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor, *Radiat. Res.*, 2003, Vol. 160, pp. 452-459.
40. Fingar V.H., Wieman T.J., Doak K.W. Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy-induced tumor destruction, *Cancer Res.*, 1990, Vol. 50, pp. 2599-2603.
41. Krosi G., Korbek M. Potentiation of photodynamic therapy by immunotherapy: the effect of schizophyllan (SPG), *Cancer Lett.*, 1994, Vol. 84, pp. 43-49.

43. Gollnick S.O., Liu X., Owczarczak B., Musser D.A., Henderson B.W. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of photodynamic therapy in vivo // *Cancer Res.* – 1997. – Vol. 57. – P. 3904–3909.
44. Coutier S., Bezdetnaya L., Marchal S., et al. Foscan (mTHPC) photosensitized macrophage activation: enhancement of phagocytosis, nitric oxide release and tumour necrosis factor-alpha-mediated cytolytic activity // *Br. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 81. – P. 37–42.
42. Gollnick S.O., Evans S.S., Baumann H., et al. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation, *Br. J. Cancer*, 2003, Vol. 88, pp. 1772–1779.
43. Gollnick S.O., Liu X., Owczarczak B., Musser D.A., Henderson B.W. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of photodynamic therapy in vivo, *Cancer Res.*, 1997, Vol. 57, pp. 3904–3909.
44. Coutier S., Bezdetnaya L., Marchal S., et al. Foscan (mTHPC) photosensitized macrophage activation: enhancement of phagocytosis, nitric oxide release and tumour necrosis factor-alpha-mediated cytolytic activity, *Br. J. Cancer*, 1999, Vol. 81, pp. 37–42.

THE MECHANISMS OF PHOTODYNAMIC ACTION FOR TREATING OF CANCER PATIENTS

Akopov AL, Kazakov NV, Rusanov AA, Karlson A

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg

Current views on mechanisms of therapeutic effect of photodynamic therapy for treating of cancer patients are represented. The history of formation and development of the method is described. The main requirements for agents used as photosensitizers are listed. Detailed review of main photosensitizers used in clinical practice in Russia and in foreign countries with their chemical structure, main spectral characteristics was performed. Methods of its application, therapeutic dose ranges, indications, specific pharmacokinetic properties and side-effects are briefly outlined. Advantages and disadvantages of the most popular modern photosensitizers, main mechanisms of entry of photosensitizers of different chemical structure into cancer cells are observed. Three main possible component of anti-tumor effect: direct damage of cancer cells, impairment of vascular stroma of tumor and elimination of tumor due to immune cells are shown and closely discussed. Necrosis and apoptosis of neovascular net which are main development trends of anti-tumor action for photodynamic therapy are noticed.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, light exposure, photodynamic reaction.

Контакты: Акопов А.Л., e-mail: akopovand@mail.ru

ОПТИМИЗАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРЕДРАКА И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

И.П. Аминова, С.А. Аминов

ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново

ООО «Клиника современной медицины», Иваново

Резюме

Проведено комплексное исследование с целью оптимизации параметров фотодинамического воздействия с препаратом фотодитазин у пациенток с опухолевой и предопухолевой патологией шейки матки. В исследование включены 52 пациентки: у 34 диагностированы преинвазивные заболевания шейки матки (CIN I – у 9, CIN II – у 13, CIN III – у 12), у 11 – верифицирован рак шейки матки (у 8 – плоскоклеточный рак, у 3 – аденокарцинома цервикального канала), у 7 – хронический цервицит. Исследуемый препарат в виде 0,5% геля наносили на шейку матки в объеме 1 мл. С целью определения оптимального интервала времени от нанесения геля до проведения фотодинамического воздействия изучали динамику накопления и выведения фотосенсибилизатора по его флуоресценции. Показано, что фотодитазин хорошо накапливается в патологических тканях. Максимум накопления препарата был отмечен через 30 мин, сохранялся около 15 мин, а затем постепенно снижался. Максимальный уровень флуоресценции фотосенсибилизатора отмечен в очагах злокачественной опухоли и тяжелой интраэпителиальной неоплазии. Для определения оптимальной световой дозы при облучении проведено цитологическое исследование мазков отпечатков с биопсийного материала после светового воздействия в различных световых дозах. Показано, что минимальная световая доза, необходимая для активации каскада фотохимических реакций, составляет 100 Дж/см², а оптимальная – 250 Дж/см². Эта доза позволила уничтожить все атипические клетки, находящиеся в зоне светового воздействия после нанесения геля фотодитазина. Полученные данные позволили сделать вывод, что наиболее эффективным режимом фотодинамической терапии с местной аппликацией препарата фотодитазин-гель для лечения дисплазии и преинвазивного рака шейки матки является доза лазерного облучения 250 Дж/см² при продолжительности времени аппликации 30–45 мин.

Ключевые слова: рак шейки матки, флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия, фотодитазин.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из самых актуальных проблем в онкогинекологии. В общей структуре онкологической заболеваемости женщин злокачественные опухоли шейки матки составляют около 20% и стабильно занимают 2-е место среди поражений органов репродуктивной системы после рака эндометрия. В России в течение последних десятилетий ежегодно выявляют до 15 тыс. больных РШМ, что составляет около 6–7% от общего числа онкологических больных [1–3].

Четко прослеживается рост заболеваемости РШМ среди женщин в возрастной группе до 40 лет. Увеличение числа заболевших женщин является тревожным фактом, так как данный контингент пациенток представляет собой не только репродуктивно значимую часть женского населения, но и активную в социальном отношении группу [4, 5].

Показатели заболеваемости в отдельных регионах России имеют некоторые различия. Так, заболеваемость РШМ в Ивановской области превышает среднестатистический показатель по стране и имеет устойчивую тенденцию к росту. Заболеваемость РШМ в Ивановской области в 2009 г. составила 24,8 случаев на 100 000 женского населения. В 2010 г. было

отмечено некоторое его снижение до 22,3 случаев на 100 000 женского населения, в 2011 г. – 22,2, однако у 38,7% женщин диагностированы распространенные (III–IV) стадии опухолевого процесса. Показатели запущенности РШМ по Российской Федерации за исследуемый период были достоверно ниже и составили 29,5% в 2008 г., и 29,0% в 2010 г. [6].

Считается, что инициирующим фактором развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и РШМ является инфицирование онкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ – эпителиотропный вирус, способный поражать клетки эпителия эктодермального происхождения (кожа, слизистые оболочки половых органов, ротовой полости) [6]. По данным разных авторов [8], вирус обнаруживается в 97,8–100% образцов опухоли. На основании вероятности вызывать предраковые изменения и инвазивный рак, типы ВПЧ были сгруппированы следующим образом: высокого, умеренного и низкого онкологического риска [9].

Развитие опухолевого процесса происходит в течение довольно длительного промежутка времени с момента инфицирования женщины ВПЧ и занимает от 5 до 10 лет, однако, при воздействии дополнитель-

ных неблагоприятных факторов может значительно сокращаться вплоть до нескольких месяцев [10].

В связи с актуальностью данной проблемы назрела первостепенная необходимость свести к минимуму заболеваемость и смертность от РШМ за счет усовершенствования методов лечения дисплазий и преинвазивного рака на ранних этапах развития, избегая тем самым возникновения инвазивного рака.

Приоритетным направлением развития науки в настоящее время является поиск новых методов лечения злокачественных опухолей, основанных на использовании последних достижений медицинских технологий в области химии, биологии и квантовой физики. Одним из перспективных направлений для решения данных задач является разработка метода фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных опухолей с применением природных и синтетических фотосенсибилизаторов. Принцип действия ФДТ состоит во взаимодействии фотосенсибилизатора (ФС), предварительно введенного в организм пациентки, со световым излучением определенной длины волны, в результате чего происходит образование синглетного кислорода и других цитотоксических продуктов. Процесс протекает следующим образом: ФС аккумулируется преимущественно в неопластических тканях или в сосудах в области неопластически измененных тканей и активируется под воздействием света. В результате поглощения фотонов ФС переходит из своего основного состояния в возбужденное, более высокое энергетическое состояние. При взаимодействии ФС, находящегося в возбужденном состоянии, с кислородом образуются высокоактивные формы кислорода, как, например, крайне цитотоксичный продукт – синглетный кислород. Наряду с ним могут образовываться такие активные формы кислорода, как супероксид и гидроксирадикалы, которые также вносят существенный цитотоксический эффект [11–12].

Возможности применения ФДТ при лечении опухолевых и предопухолевых заболеваний шейки матки активно исследуются как в России, так и за рубежом [13–15].

Таким образом, ФДТ является перспективным функционально-щадящим методом лечения, который требует тщательного всестороннего изучения возможностей применения в онкогинекологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение накопления фотосенсибилизатора фотодитазина в патологических новообразованиях шейки матки при использовании локальной флуоресцентной спектроскопии, которая позволяет детектировать уровень накопления фотосенсибилизатора в тканях шейки матки.

Материал и методы

На первом этапе нами проведено исследование динамики накопления и выведения препарата фотодитазин при нанесении его в виде геля у 52 пациенток, которым в последующем выполняли эксцизионную

биопсию шейки матки с выскабливанием цервикального канала. Все больные давали информированное согласие на проведение исследования.

Фотодитазин наносили на шейку матки в объеме 1 мл 0,5% геля за 30, 45, 60 и 120 мин до проведения биопсии шейки матки. Производили биопсию, а затем проводили спектроскопию биопсийного материала.

Для проведения локальной флуоресцентной спектроскопии использовали спектрально-флуоресцентную установку «Спектр-Кластер» для диагностики злокачественных новообразований, которая позволяет регистрировать спектр экзогенной флуоресценции введенного препарата. В состав устройства входит: спектрометр, лазерный источник, гибкий волоконно-оптический катетер для доставки лазерного излучения и сбора флуоресценции, He-Ne лазер «Алок», персональный компьютер с программным обеспечением LightView-Med. Для возбуждения флуоресценции фотодитазина применяли лазерное излучение длиной волны 636,5 нм. Мощность лазерного излучения с конца волоконно-оптического катетера составляла 3 мВт, время экспозиции – 60 мс, пространственное разрешение при сканировании поверхности ткани с помощью волоконно-оптического катетера – 1 мм.

В процессе исследования измеряли нормированные спектры флуоресценции (FN) биологических тканей по методике для непигментированных мягких тканей при терапевтических концентрациях экзогенного флуоресцентного маркера. При этом уровень флуоресценции определялся отношением интегральной интенсивности излучения флуоресценции фотосенсибилизатора (для фотодитазина 655–780 нм) к интегральной интенсивности обратного диффузно-рассеянного сигнала возбуждающего лазерного излучения, который в нашей работе составил 636,5 нм.

При проведении измерений экзогенной флуоресценции удаленных тканей проводили сканирование возбуждающим флуоресценцию лазером по поверхности тканей, а также вдоль разрезов. При этом, измеряли до 40 спектров флуоресценции, на основании которых рассчитывали среднюю величину нормированной флуоресценции FN для каждого типа тканей.

Результаты и обсуждение

С учетом данных гистологического исследования нозологические формы распределились следующим образом: у 34 пациенток диагностированы преинвазивные заболевания шейки матки: CIN I – у 9, CIN II – у 13, CIN III – у 12 женщин. У 11 обследованных больных верифицирован РШМ: у 8 – плоскоклеточный рак, у 3 – аденокарцинома цервикального канала. У 7 пациенток выявлен хронический цервицит.

При анализе флуоресценции препарата выявлено, что при местном нанесении в виде геля фотосенсибилизатор накапливается в тканях, достигая максимума накопления через 30 мин независимо от гистологической формы заболевания. В участках воспаления

отмечается незначительное колебание показателей нормированной флуоресценции в зависимости от времени измерения. Максимальный уровень флуоресценции фотосенсибилизатора отмечается в очагах злокачественной опухоли и тяжелой интраэпителиальной неоплазии. Участки CIN II–III и рака максимально накапливают фотодитазин через 30 мин и наиболее высокие показатели концентрации сохраняются через 45 мин. Затем величина нормированной флуоресценции начинает снижаться (см. таблицу).

Динамика накопления и выведения препарата при плоскоклеточном раке и аденокарциноме достоверно не различалась.

На втором этапе работы мы провели цитологическое исследование мазков отпечатков с биопсийного материала пациенток с тяжелой дисплазией (CIN II–III) и РШМ после светового воздействия в различных дозах.

Минимальная световая доза, необходимая для активации каскада фотохимических реакций при CIN II–III отмечена при плотности энергии 100 Дж/см². При этом в цитограмме регистрировались изменения, сходные с проявлениями лучевого патоморфоза. Наиболее отчетливые изменения отмечались в ядрах клеток. Они характеризовались увеличением размера

ядер, неравномерном уплотнении ядерного края, побледнении и вакуолизации ядер. При увеличении времени воздействия и повышении плотности энергии эффективность фотодинамического воздействия возрастала. Наряду с появлением пикноза и фрагментации ядер регистрировалась лейкоцитарная инфильтрация цитоплазмы, возрастание ядерно-плазматического отношения, многоядерность клеток. При плотности энергии 150 Дж/см² отмечена деструкция более чем половины атипических клеток, при увеличении параметров воздействия до 200 Дж/см² – разрушение большинства атипических клеточных элементов. При цитологическом исследовании обнаруживались дисконтактация клеток, появление большого числа клеток-гигантов с вакуолизированной цитоплазмой и резко выраженным полиморфизмом ядер. Оптимальной световой дозой при дисплазии являлась плотность энергии 250 Дж/см². Эта доза позволяла уничтожить все атипические клетки, находящиеся в зоне светового воздействия на фоне введенного фотодитазина (рис. 1).

Морфологические изменения в структуре ткани CIN II при подведении световой дозы 250 Дж/см² характеризовались резким нарушением структуры атипических клеток за счет некроза и резких дис-

Таблица

Динамика накопления фотосенсибилизатора при внутривенном введении

Время, мин	Нозологическая форма				
	Воспаление (n=7)	CIN I (n=9)	CIN II (n=13)	CIN III (n=12)	РШМ (n=11)
До введения	0,6±0,1	0,7±0,1	0,8±0,2	0,8±0,1	1,1±0,1
30	1,7±0,2	2,1±0,3	14,5±3,7	22,8±6,3	23,6±2,2
45	1,7±0,1	2,0±0,5	14,1±4,1	23,1±4,7	23,3±1,4
60	1,3±0,3	1,7±0,4	11,9±1,7	21,4±2,9	22,5±0,8
120	0,9±0,1	1,2±0,2	7,4±2,4	15,4±3,1	19,4±0,8

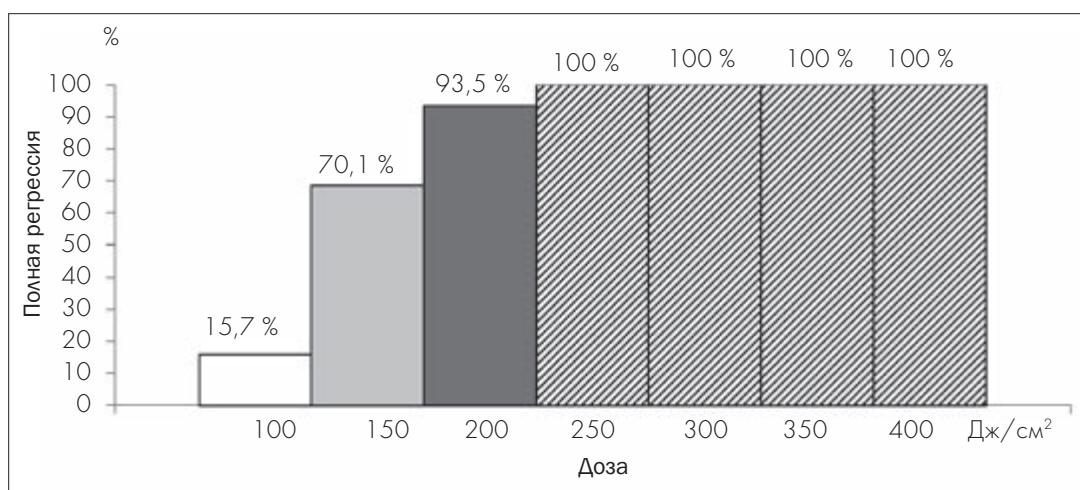


Рис. 1. Эффективность ФДТ больных с умеренной интраэпителиальной неоплазией (CIN II) в зависимости от дозы света

трофических изменений опухолевых клеток. В большинстве клеток отмечалось появление клеточного детрита, тотальной вакуолизации ядер, их фрагментации и разрывов ядерной мембраны; большинство клеток становились многоядерными. Большие дозы света оказались эффективными, но приводили к повреждению нормальных клеток. При повышении дозы световой энергии до 300 Дж/см² и выше отмечена полная гибель атипических клеток, однако при этом выраженные дистрофические и некротические процессы развивались и в окружающих клетках.

Проведение эксперимента по оценке дозы световой энергии, необходимой для полноценной активации фотосенсибилизатора в опухолевых клетках, выявило необходимую минимальную плотность энергии в дозе 100 Дж/см² (рис. 2). При этом, явления пикноза ядер, возрастание ядерно-плазматического отношения, побледнение цитоплазмы и дисконтакт клеточных структур отмечались в 47,4% клеток. При плотности световой энергии 150 Дж/см²

отмечались изменения в 76,3% клеток по типу лучевого патоморфоза. При увеличении плотности энергии до 200 Дж/см² в 82,7% облученных клеток отмечены выраженный полиморфизм ядер, их вакуолизация, изменения в структуре ядрышек и цитоплазмы, резкие дистрофические изменения. Морфологические изменения опухолевых клеток при дозе световой энергии 250 Дж/см² характеризовались тотальным некрозом. Последующее повышение дозы световой энергии не увеличивало эффективность ФДТ, но приводило к увеличению времени воздействия и повреждению здоровых клеток.

Результаты

Полученные данные позволяют сделать вывод, что наиболее эффективным режимом ФДТ с местной аппликацией препарата фотодитазин-гель для лечения дисплазии и преинвазивного РШМ является доза лазерного облучения 250 Дж/см² при продолжительности времени аппликации 30–45 мин.

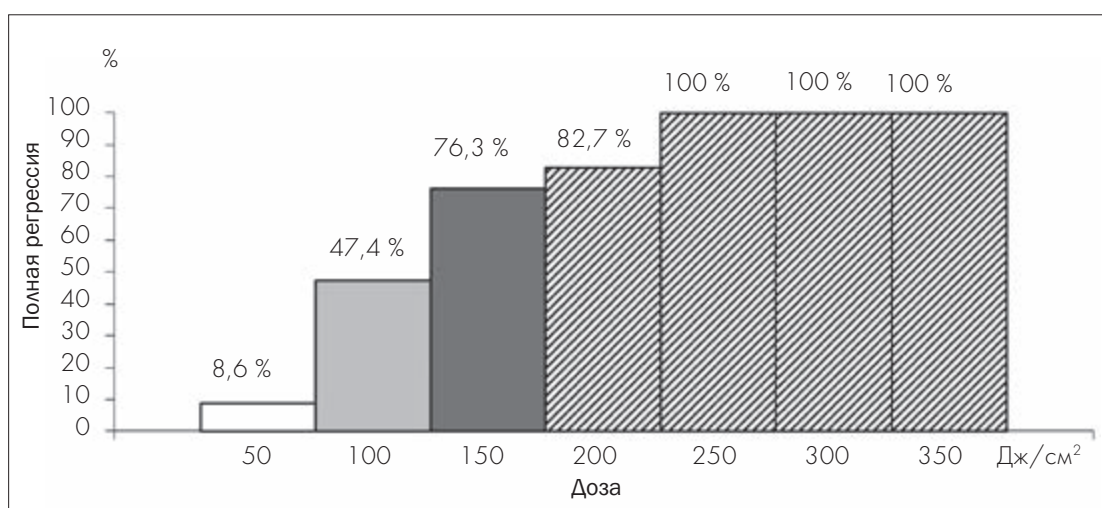


Рис. 2. Эффективность ФДТ больных с CIN III и CIS в зависимости от дозы света

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Прилепская В.И., Минкина Г.Н., Роговская С.И. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2007. – 48 с.
2. Михайлов И.Г., Максимов С.Я., Новик В.И. и др. Сравнительная оценка некоторых способов лечения генитальной ВПЧ-инфекции у женщин с различными генотипами вируса // Вопр. Онколог. – 2000. – Т. 46 (3). – С. 340–343.
3. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, №3 (11). – С. 145–155.
4. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol. 55. – P. 244–265.
5. Dougherty T.J. Photodynamic therapy // Photochem. Photobiol. – 1993. – Vol. 58. – P. 895–900.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году // Под редакцией Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2012. – 240 с.

REFERENCES

1. Kulakov V.I., Prilepskaya V.I., Minkina G.N., Rogovskaya S.I. Profilaktika raka sheiki matki: rukovodstvo dlya vrachei (Prevention of cervical cancer: guidelines for physicians), M.: Meditsina, 2007, pp. 48.
2. Mikhailov I.G., Maksimov S.Ya., Novik V.I. i dr. Sravnitel'naya otsenka nekotorykh sposobov lecheniya genital'noi VPCh-infektsii u zhenshchin s razlichnymi genotipami virusa (Comparative analysis of certain methods of treating of genital HPV-infection in women with different virus genotypes), *Voпр. Onkolog.*, 2000, T.46 (3), pp. 340–343.
3. Khanson K.P., Imyanitov E.N. Sovremennye predstavleniya o kantserogeneze raka sheiki matki (Contemporary conceptions of cancerogenesis of cervical cancer), *Prakticheskaya onkologiya*, 2002, T.3, No. 3 (11), pp. 145–155.
4. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer, *J. Clin. Pathol.*, 2002, Vol. 55, pp. 244–265.
5. Dougherty T.J. Photodynamic therapy, *Photochem. Photobiol.*, 1993, Vol. 58, pp. 895–900.
6. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2011 godu Pod redaktsiei Chissova V.I., Starinskogo V.V., Petrovoi G.V.

7. Сопко Н.И., Максимов В.В. Современные представления о папилломавирусной инфекции // Медицинские аспекты женского здоровья. – 2006. – № 3. – С. 23–25.
8. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Роль папилломавирусной инфекции в генезе РШМ // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 45–52.
9. Левин М. Скрытые инфекции: будьте бдительны. – СПб.: Невский проспект, 2000. – 160 с.
10. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application // *Nat. Rev. Cancer*. – 2002. – Vol. 2. – P. 342–350.
11. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 3–7.
12. Красновский А.А. Первичные механизмы фотоактивации молекулярного кислорода. История развития и современное состояние исследований // Биохимия. – 2007. – Т. 72, вып. 10. – С. 1311–1331.
13. Гребенкина Е.В., Гамаюнов С.В., Кузнецов С.С., Оноприенко О.В., Илларионова Н.А., Шахова Н.М. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 2. – С. 12–14.
14. Полсачев В.И., Зыков А.Е., Словоходов Е.К., Басанов Р.В., Смирнов А.Б., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия у гинекологических больных с предопухолевой и опухолевой патологией шейки матки // Хирург. – 2011. – № 7. – С. 19.
15. Зыков А.Е., Полсачев В.И., Словоходов Е.К., Басанов Р.В., Иванова-Радкевич В.И. Флюоресцентная диагностика у гинекологических больных предопухолевой и опухолевой патологией шейки матки // Хирург. – 2011. – № 6. – С. 47–50.
- (Status of cancer care for Russian population in 2011/ edited by Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V.), M.: FGBU «MNIIOI im. P.A. Gertsena» Minzdravotsrazvitiya Rossii, 2012, p. 240.
7. Sopko N.I., Maksimov V.V. Sovremennye predstavleniya o papillomavirusnoi infektsii (Contemporary conceptions of papillomavirus infection), *Meditsinskie aspekty zhenskogo zdorov'ya*, 2006, No. 3, pp. 23–25.
8. Trushina O.I., Novikova E.G. Rol' papillomavirusnoi infektsii v geneze RshM (Role of papillomavirus infection in cervical cancer origin), *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*, 2005, No. 1, pp. 45–52.
9. Levin M. Skrytye infektsii: bud'te bditel'ny (Occult infections: stay alert), SPb.: Nevskii prospekt, 2000, p.160.
10. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application, *Nat. Rev. Cancer*, 2002, Vol. 2, pp. 342–350.
11. Filonenko E.V. Flyuoretsentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya – obosnovanie primeneniya i vozmozhnosti v onkologii (Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of application and opportunities in oncology), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 3–7.
12. Krasnovskii A.A. Pervichnye mekhanizmy fotoaktivatsii molekulyarnogo kisloroda. Istoriya razvitiya i sovremennoe sostoyanie issledovaniy (Primary Mechanisms of Photoactivation of Molecular Oxygen. The History of the Development of Research and the Modern state of the Art), *Biokhimiya*, 2007, T. 72, vyp. 10, pp. 1311–1331.
13. Grebenkina E.V., Gamayunov S.V., Kuznetsov S.S., Onoprienko O.V., Illarionova N.A., Shakhova N.M. Fotodinamicheskaya terapiya zabol'evanii sheiki matki (Photodynamic therapy for cervical lesions), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 2, pp. 12–14.
14. Polsachev V.I., Zykov A.E., Slovkhodov E.K., Basanov R.V., Smirnov A.B., Ivanova-Radkevich V.I. Fotodinamicheskaya terapiya u ginekologicheskikh bol'nykh s predopukholevoi i opukholevoi patologiei sheiki matki (Photodynamic therapy in gynecologic patients with precancerous and malignant cervical pathology), *Khirurg*, 2011, No. 7, p. 19.
15. Zykov A.E., Polsachev V.I., Slovkhodov E.K., Basanov R.V., Ivanova-Radkevich V.I. Flyuoretsentnaya diagnostika u ginekologicheskikh bol'nykh predopukholevoi i opukholevoi patologiei sheiki matki (Fluorescent diagnostics at gynecologic patients with pretumoral and tumoral pathology of cervix uteri), *Khirurg*, 2011, No. 6, pp. 47–50.

ADJUSTMENT OF TREATMENT PARAMETERS FOR PHOTODYNAMIC THERAPY OF CERVICAL PRE-CANCER AND CANCER

Aminodova IP, Aminodov SA

Ivanovskiy regional oncological dispensary, LLC «Klinika sovremennoy meditsiny», Ivanovo

Comprehensive study for optimization of parameters of photodynamic action with fotoditazin in patients with tumor and pre-tumor cervical diseases was conducted. The study included 52 female patients: pre-invasive cervical diseases were diagnosed in 34 (CIN I – in 9, CIN II – in 13, CIN III – in 12), cervical cancer – in 11 (8 had squamous cell cancer, 3 – adenocarcinoma of cervical canal), chronic cervicitis – in 7. The study agent in the form of 0,5% gel was applied on cervix in dose of 1 ml. To detect optimal interval between gel application and conduction of photodynamic therapy dynamics of accumulation and elimination of photosensitizer by means of its fluorescence was studied. Fotoditazin was shown to have good accumulation in pathological tissues. The maximal agent accumulation was noticed in 30 min, continued about 15 min, and then gradually decreased. Maximal fluorescence of photosensitizer was observed in foci of malignant tumor and severe intraepithelial neoplasia. To detect optimal light dose for irradiation cytological study of cell smear from specimen after light exposure with different light doses was performed. The minimal light dose necessary for activation of photochemical reaction pathway was 100 J/cm², and optimal – 250 J/cm². This dose allowed to destroy all atypical cells in the area of light exposure after application of gel fotoditazin. According to obtain data we suppose that the most efficient regimen of photodynamic therapy with local application of fotoditazin-gel for treating dysplasia and pre-invasive cervical cancer was a dose of laser irradiation of 250 J/cm² with duration of application of 30–45 min.

Keywords: cervical cancer, fluorescence diagnosis, photodynamic therapy, fotoditazin.

Контакты: Аминодова И.П., e-mail: aminodovsi@mail.ru

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ВНУТРИКОЖНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ МЕЛАНОМЫ

Е.В. Филоненко, Л.Г. Серова, А.Н. Урлова

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва

Резюме

Представлены результаты лечения 114 метастатических очагов меланомы в кожу у 21 пациента. У всех больных было диагностировано прогрессирование меланомы с метастазированием в кожу после предшествующего противоопухолевого лечения. В исследовании использована разработанная авторами методика пролонгированной фотодинамической терапии с препаратом фотосенс, который вводили внутривенно в дозе 0,4 мг/кг массы тела больного. Первый сеанс облучения опухолевых очагов проводили через 2 ч после введения фотосенсибилизатора. Пациентам выполняли поверхностное или контактное облучение в зависимости от топографии и характера роста метастатического узла. Курс лечения – 7–10 сеансов фотодинамической терапии с интервалом в 24 ч, плотность энергии лазерного излучения, подводимой к опухоли за один сеанс – 350 Дж/см². При применении разработанной методики получен объективный клинический эффект (полная и частичная регрессия опухоли) в 89% наблюдений.

Ключевые слова: внутрикожные метастазы меланомы, фотодинамическая терапия, фотосенс.

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи меланома занимает особое место [1]. Она относится к разряду высокозлокачественных опухолей и составляет 1–4% всех онкологических заболеваний [2]. За последние 40 лет заболеваемость меланомой кожи в мире возросла примерно в 3 раза. В России за последние 15 лет также отмечается неуклонный рост заболеваемости (на 70%) [1]. Так, структурно составляя не более 4% всех форм злокачественных новообразований кожи, на ее долю приходится от 65 до 79% всех летальных исходов в группе злокачественных опухолей кожи [3–6]. Это объясняется способностью данного вида опухоли не только к местному рецидивированию или проявлению регионарных лимфогенных метастазов, но и в значительно большей степени, к развитию отдаленных гематогенных метастазов [3, 4, 6, 7]. По данным С. Balch и соавт. [6], к моменту выявления заболевания у каждого четвертого пациента уже регистрируют метастазы.

Меланома – третья по частоте причина метастазов в коже после рака молочной железы и рака легкого [9–12]. Кожные и подкожные метастазы появляются примерно в 2–10% случаев [13], в некоторых исследованиях эта цифра выше и составляет 18% [14].

Метастазы могут быть первыми клиническими признаками заболевания, на которые обращает внимание врач [10, 15]. По данным некоторых авторов [16–18], у 2% больных с метастазами меланомы первичный очаг остается невыявленным. По мнению других авторов, этот процент более высок, достигая 5,7% у мужчин и 2,5% у женщин [19]. Метастазы чаще всего встречаются у мужчин в возрасте 30–50 лет в первые два года

от начала заболевания. Как правило, отдаленные метастазы появляются сравнительно быстро от момента начала заболевания, однако у отдельных больных метастазы в коже могут возникнуть через длительные сроки. В подобных редких случаях не исключена и возможность длительного постепенного развития уже возникшего метастатического процесса [16].

Метастазы в коже могут быть единичными или множественными, располагаться вблизи первичного очага или вдали от него. Окраска, величина и консистенция их различны. Проблемой, с которой сталкивается врач-онколог при лечении пациентов с данной нозологией, является множественный характер поражения узловых форм роста, при этом метастазирование происходит, как правило, в различные анатомические области. Узловые метастазы реализуются как лимфогенным, так и гематогенным путем и представляют собой внутри- или подкожные узлы круглой или овальной формы величиной от 0,5 до 2–4 см в диаметре. Развивается кожный метастатический процесс, как правило, постепенно [20].

Несмотря на возможность радикального хирургического иссечения таких метастазов, отдаленная выживаемость этой категории больных не превышает 30% [21]. После появления метастазов в коже большинство больных погибают в первые два года, лишь в 3,6% случаев пациенты проживают более 5 лет. Медиана времени жизни больных с гематогенными метастазами составляет 7 мес, только 25% пациентов переживают 1 год [22], а 5-летняя выживаемость не превышает 5% [8, 23].

При лечении внутрикожных метастазов рака молочной железы возможно применение различных

вариантов, включающих хирургическое лечение, лучевую терапию, лазерную хирургию, комбинированное лечение, однако при появлении новых очагов болезни в коже их применение становится сомнительным. Применение вышеописанных традиционных методов, таких как лучевая терапия и химиотерапия, при лечении множественного метастатического поражения приводит к снижению эффективности при каждом последующем курсе лечения, при этом риск развития тяжелых осложнений оказывается значительным. Применение же хирургического лечения при внутрикожных метастазах меланомы зачастую оказывается невозможным. Рост метастазов на фоне неэффективности традиционных методов лечения ухудшает прогноз жизни больных, способствует появлению впоследствии болевого синдрома, отека, интоксикации, что отрицательно сказывается на общем и психоэмоциональном состоянии больных и снижению качества их жизни. В последнее время в литературе все больше стало появляться работ о применении фотодинамической терапии в лечении данной группы больных.

Материал и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана методика пролонгированной фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения больных с внутрикожными метастазами меланомы.

Методика пролонгированной ФДТ позволяет воздействовать на внутрикожные метастатические опухолевые очаги меланомы без разрушения окружающей нормальной кожи. Подведение световой энергии к опухолевому очагу осуществляется с помощью гибкого волоконно-оптического световода – макролинзы в дистанционном или контактном положении относительно поверхности опухоли. Выбор способа облучения зависит от топографии и характера роста метастатического узла. Поверхностное облучение осуществляется дистанционно с захватом окружающих здоровых тканей вокруг опухолевого очага. Контактное облучение проводится больным с внутрикожным и подкожным расположением опухолевых очагов, у которых над поверхностью метастатического узла имеется неизменная нормальная кожа. Облучение осуществляется с компрессией тканей над опухолевым узлом, тем самым уменьшается расстояние между опухолевым очагом и источником лазерного излучения со сдавливанием кровеносных сосудов, что делает здоровые ткани над опухолевым очагом более «прозрачными» для лазерного излучения.

В качестве источника лазерного излучения используется отечественная лазерная терапевтическая установка «ЛФТ-675-БИОСПЕК» (ООО «Биоспек», Россия) с длиной волны 675 нм. При проведении лечения используется отечественный фотосенсибилизатор фотосенс – сульфированный фталоцианин алюминия,

производства ФГУ «ГНЦ НИОПИК».

Перед началом лечения больным внутривенно капельно вводят фотосенс в дозе 0,4 мг/кг массы тела больного в условиях полутемного помещения. Первый сеанс лазерного облучения опухолевых очагов проводится через 2 ч после введения фотосенсибилизатора с использованием дистанционной или контактной методики. В последующем проводят повторные сеансы ФДТ с интервалом в 24 ч. Курс лечения включает 7–10 сеансов облучения.

Расчет параметров лазерного облучения происходит с помощью разработанных оригинальных таблиц, с учетом размера и топографии опухолевых узлов. Плотность энергии лазерного излучения, подводимой к опухоли за один сеанс ФДТ, составляет 350 Дж/см².

Проведено лечение 21 больного с 114 внутрикожными метастатическими опухолевыми очагами. Из них женщин было 13 (61,9%), мужчин – 8 (38,1%). Возраст больных варьировал от 38 до 73 лет. Средний возраст больных составил 51 год. У всех пациентов зарегистрированы множественные внутрикожные метастазы меланомы: у 15 больных выявлено от 3 до 5 опухолевых очагов, у 4 больных – от 6 до 10, у 2 больных – от 11 до 15. Локализация опухолей на коже туловища и верхних конечностей была у 9, нижних конечностей – у 7, головы – у 5 пациентов.

Во всех наблюдениях диагностированы пигментные внутрикожные очаги от 2 до 10 мм после ранее проведенного хирургического лечения (21 больной) и последующих курсов иммунотерапии (6 больных) и/или химиотерапии (18 больных). У 17 больных опухолевые очаги имели размер от 2 до 5 мм, у 4 больных – от 5 до 10 мм. У всех больных на фоне проводимого стандартного лечения отмечалось прогрессирование опухолевого процесса в виде увеличения имеющихся метастатических узлов и появления новых.

Результаты и обсуждение

Результат лечения оценивали через 1 и 2 мес после проведения ФДТ (см. таблицу). Частота полных регрессий опухолей составила 48%, частичных регрессий – 41%, ограниченных регрессий – 11%.

Всем больным после проведения ФДТ было предложено проведение химиотерапии по стандартным схемам.

Заключение

Применение ФДТ позволило получить объективный клинический эффект (полная и частичная регрессия опухоли) в 89% наблюдений в группе больных с внутрикожно и подкожно расположенными метастазами меланомы, у которых на фоне ранее проводимой традиционной терапии отмечена резистентность опухолей к проводимому лекарственному лечению.

Таблица

Результаты пролонгированной ФДТ с препаратом фотосенс

Показатель	Полная регрессия		Частичная регрессия		Ограниченная регрессия		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные	8	38	11	52,4	2	9,6	21	100
Опухоли	55	48,2	47	41,2	12	10,6	114	100

ЛИТЕРАТУРА

1. Константинова М.М., Савкова Р.Ф., Демидов Л.В. и др. Оценка эффективности и безопасности фотемустина в монорежиме и в комбинации с производными платины (карбоплатином или исплатином) при лечении диссеминированной меланомы // Современная онкология. – 2009. – Т. 11. – №3. – С. 56–62.
2. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи: Практическое пособие для врачей. – Мн.: Беларусь, 2000. – 221 с.
3. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Адьювантное лечение больных меланомой кожи // Практическая онкология. – 2001. – № 4. – С. 42–46.
4. Носов Д.А. Лекарственное лечение диссеминированной меланомы // Практическая онкология. – 2001. – № 4. – С. 50–55.
5. Носов Д.А., Гарин А.М. Возможности химиотерапии диссеминированной меланомы // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 22. – С. 58–63.
6. Balch C.M., Reintgen D.S., Kirkwood J.M. et al. Cutaneous melanoma. In De Vita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds): Cancer Principles and Practice of Oncology (ed.5). // Philadelphia, PA, Lippincott-Raven. – 1997. – Vol. 2. – P. 1947–1994.
7. Барчук А. С. Хирургическое лечение меланомы // Практическая онкология. – 2001. – № 4. – С. 30–36.
8. Tilgen W. Malignant melanoma current therapeutic concepts // Oncologie. – 2000. – Vol. 18. – P. 534–547.
9. Brownstein M.H., Helwig E.B. Patterns of cutaneous metastasis // Arch. Dermatol. – 1972. – Vol. 105. – № 5. – P. 862–868.
10. Brownstein M.H., Helwig E.B. Metastatic tumors of the skin // Cancer. – 1972. – Vol. 29. – № 5. – P. 1298–1307.
11. Brownstein M.H., Helwig E.B. Spread of tumors to the skin // Arch. Dermatol. – 1973. – Vol. 107. – № 1. – P. 80–86.
12. Schwartz R.A. Cutaneous metastatic disease // J. Am. Acad. Dermatol. – 1995. – № 33. – P. 161–182.
13. Soyer H.P., Argenziano G., Hofmann-Wellenhof R. et al. I Color Atlas of Melanocyte Lesions of the skin. – 2007. – P. 260–264.
14. Savoia P., Fava P., Nardm T. et al. Skin metastases of malignant melanoma: a clinical and prognostic survey // Melanoma Res. – 2009. – Vol. 19, № 5. – P. 321–326.
15. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение // Пер. с англ.; Под общ. ред. Акад. РАМН, проф. А.А. Кубановой. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 2-е изд. – С. 466–469.
16. Нивинская М.М. Клиника и лечение меланом. – М.: Медицина, 1970. – 184 с.
17. Онкология / Под ред. Трапезникова Н.Н. и Экхардта Ш.. – М.: Медицина, 1981. – 480 с.
18. Фалилеев Ю.В. Опухоли кожи // Клиническая онкология / Под ред. Блохина Н.Н., Петерсона Б.Е. – М.: Медицина, 1971. – Т. 1. – С. 194–217.
19. Milton G. W., Shaw KM., McCarthy W.N. Occult primary malignant melanoma factors influencing survival // Brit. J. Surg. – 1977. – Vol. 64, № 11. – P. 805–808.
20. Ламоткин И.А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи. // Атлас. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – С. 152–156.
21. Mackie R.M., Cascinelli K, Kirkwood et al. Особенности заболевания и общие принципы ведения больных с меланомой кожи

REFERENCES

1. Konstantinova M.M., Savkova R.F., Demidov L.V. i dr. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti fotemustina v monorezhime i v kombinatsii s proizvodnymi platiny (karboplatinom ili isplatinom) pri lechenii disseminirovannoi melanom (Assessment of efficacy and safety of fotemustin in monoregimen and in combination with platinum derivatives (carboplatin or cisplatin)), *Sovremennaya onkologiya*, 2009, T. 11, No. 3, pp. 56–62.
2. Fradkin S.Z., Zalutskii I.V. Melanoma kozhi: Prakticheskoe posobie dlya vrachei (Skin melanoma: practice guidelines for physicians), Mn. Belarus', 2000, pp. 221.
3. Demidov L.V., Kharkevich G.Yu. Ad'yuvantnoe lechenie bol'nykh melanomoi kozhi (Adjuvant therapy of patients with skin melanoma), *Prakticheskaya onkologiya*, 2001, No. 4, pp. 42–46.
4. Nosov D.A. Lekarstvennoe lechenie disseminirovannoi melanomy (Drug therapy for disseminated melanoma), *Prakticheskaya onkologiya*, 2001, No. 4, pp. 50–55.
5. Nosov D.A., Garin A.M. Vozmozhnosti khimioterapii disseminirovannoi melanomy (Capabilities of chemotherapy of disseminated melanoma), *Russkii meditsinskii zhurnal*, 2001, T. 9, No. 22, pp. 58–63.
6. Balch C.M., Reintgen D.S., Kirkwood J.M. et al. Cutaneous melanoma. In De Vita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds): Cancer Principles and Practice of Oncology (ed.5), Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997, Vol. 2, pp. 1947–1994.
7. Barchuk A. S. Khirurgicheskoe lechenie melanomy (Surgical treatment of melanoma), *Prakticheskaya onkologiya*, 2001, No. 4, pp. 30–36.
8. Tilgen W. Malignant melanoma current therapeutic concepts, *Oncologie*, 2000, Vol. 18, pp. 534–547.
9. Brownstein M.H., Helwig E.B. Patterns of cutaneous metastasis, *Arch. Dermatol*, 1972, Vol. 105, No. 5, pp. 862–868.
10. Brownstein M.H., Helwig E.B. Metastatic tumors of the skin, *Cancer*, 1972, Vol. 29, No. 5, pp. 1298–1307.
11. Brownstein M.H., Helwig E.B. Spread of tumors to the skin, *Arch. Dermatol*, 1973, Vol. 107, No. 1, pp. 80–86.
12. Schwartz R.A. Cutaneous metastatic disease // *J. Am. Acad. Dermatol*, 1995, No. 33, pp. 161–182.
13. Soyer H.P., Argenziano G., Hofmann-Wellenhof R. et al. I Color Atlas of Melanocyte Lesions of the skin, 2007, pp. 260–264.
14. Savoia P., Fava P., Nardm T. et al. Skin metastases of malignant melanoma: a clinical and prognostic survey, *Melanoma Res.*, 2009, Vol. 19, No. 5, pp. 321–326.
15. Khebib T.P. Kozhnye bolezni: Diagnostika i lechenie (Skin diseases: Diagnosis and treatment), Per. s angl.; Pod obshch. red. Akad. RAMN, prof. A.A. Kubanovoi, M.: MEDpress-inform, 2007, 2-e izd., pp. 466–469.
16. Nivinskaya M.M. Klinika i lechenie melanom (Clinical presentation and treatment of melanoma), M.: Meditsina, 1970, pp. 184.
17. Onkologiya / Pod red. Trapeznikova N.N. i Ekkhardtta Sh. (Oncology/ Edited by Trapeznikov NN and Ekkhardt Sh), M.: Meditsina, 1981, pp. 480.
18. Falileev Yu.V. Opukholi kozhi, Klinicheskaya onkologiya / Pod red. Blokhina N.N., Petersona B.E. (Skin tumors, Clinical oncology), M.: Meditsina, 1971, T. 1, pp. 194–217.

- (МК) // Меланомная программа ВОЗ // Научный редактор русской версии проф. Демидов Л.В. – 2004. – 24 с.
22. Bagley F.H., Cady B., Zee A. et al. Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma // *Cancer*. – 1981. – Vol. 47, № 9. – P. 2126–2134.
23. Stevens M.F., Hickman J.A., Langdon S.P. et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of S-carbomoyl-2-methylimidazo 5, 1-d, 2, 3, 5- tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; MSiB39831), anovel drug with potential as an alternative to dacarbazine // *Cancer Res.* – 1987. – Vol. 47, № 22. – P. 5846–5852.
19. Milton G. W., Shaw KM., McCarthy W.N. Occult primary malignant melanoma factors influencing survival, *Brit. J. Surg.* 1977, Vol. 64, No. 11, pp. 805–808.
20. Lamotkin I.A. Opukholi i opukholepodobnye porazheniya kozhi (Tumors and tumor-like skin lesions), *Atlas, BINOM. Laboratoriya znanii*, 2006, pp. 152–156.
21. Mackie R.M., Cascinelli K, Kirkwood et al. Osobennosti zabol-evaniya i obshchie printsipy vedeniya bol'nykh s melanomoi kozhi (МК) (Features of disease and general principles of management of patients with skin melanoma (SM)), *Melanomnaya programma VOZ*, 2004, pp. 24.
22. Bagley F.H., Cady B., Zee A. et al. Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma, *Cancer*, 1981, Vol. 47, No. 9, pp. 2126–2134.
23. Stevens M.F., Hickman J.A., Langdon S.P. et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of S-carbomoyl-2-methylimidazo 5, 1-d, 2, 3, 5- tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; MSiB39831), anovel drug with potential as an alternative to dacarbazine, *Cancer Res.*, 1987, Vol. 47, No. 22, pp. 5846–5852.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN PATIENTS WITH SKIN METASTASES OF MELANOMA

Filonenko EV, Serova LG, Urlova AN

P.A. Herzen MCRI – branch of FSI « NMRRC» of Russian Ministry of Health, Moscow

Results of treating 114 skin metastases of melanoma in 21 patients are represented. Melanoma progression with cutaneous metastases after previous treatment was diagnosed in all patients. The method of prolonged photodynamic therapy developed by authors with fotosens administrated intravenously at dose of 0.4 mg/kg of body weight was used in the study. First session of tumor irradiation was performed 2 h after injection of photosensitizer. Patients underwent superficial or contact irradiation depending on topography and type of growth of metastatic foci. Course of treatment accounted for 7–10 sessions of photodynamic therapy with 24 h interval, light dose delivered to tumor for one session – 350 J/cm². Significant clinical effect (complete and partial tumor regression) was obtained in 89% of cases for developed method.

Keywords: skin metastases of melanoma, photodynamic therapy, fotosens.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СОЧЕТАННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММАТЕРАПИИ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

В.Л. Филинов

ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер №1», Москва

Резюме

Приведены результаты клинического наблюдения за пациентом с метастазами меланомы в паховые лимфатические узлы (два опухолевых очага). Пациенту проведен курс сочетанной фотодинамической терапии и дистанционной гамматерапии. В качестве фотосенсибилизатора пациенту однократно внутривенно был введен препарат фотосенс в дозе 0,3 мг/кг. Дистанционную гамматерапию проводили ежедневно в течение 12 дней (РОД 3 Гр, СОД 36 Гр), начиная через сутки после введения фотосенсибилизатора. Через 2 ч после сеанса гамматерапии проводили сеанс контактной фотодинамической терапии на обе метастатические опухоли. Всего было проведено 7 сеансов фотодинамической терапии, суммарная световая доза облучения на каждую опухоль составила 1800 Дж. Через 3 нед после окончания сочетанной терапии проведен второй этап лучевого лечения на паховую область, включающий 12 ежедневных сеансов облучения (РОД 3 Гр, СОД 36 Гр). Через 1 год после завершения лечения у пациента зарегистрирована полная резорбция опухолевых узлов, подтвержденная через полгода. Дополнительного лечения за этот период больной не получал. Пациент находится под динамическим наблюдением.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенс, дистанционная гамматерапия, сочетанное лечение, метастазы, меланома кожи.

Меланома кожи и метастазы меланомы – это радиорезистентные опухоли [1]. Известно, что метастазы меланомы в лимфатических узлах и мягких тканях хорошо реагируют на фотодинамическое воздействие, особенно с применением контактного облучения [2]. Замечено также, что при сочетании фотодинамической терапии (ФДТ) и дистанционной гамматерапии (ДГТ) метастазы меланомы отвечают на ионизирующее излучение, что приводит к положительным результатам лечения [3].

Приводим клиническое наблюдение за пациентом с метастазами меланомы, получившим сочетанное лечение ФДТ и ДГТ. Возраст пациента – 76 лет. В 2009 г. пациенту было проведено хирургическое лечение – иссечение пигментной меланомы кожи правой стопы в стадии Т3N0M0. В 2011 г. при ультразвуковом исследовании (УЗИ) были выявлены два метастатически пораженных паховых лимфатических узла размером 25x20x11 и 14x8x5 мм, расположенные на глубине 1 см от поверхности кожи (рис. 1).

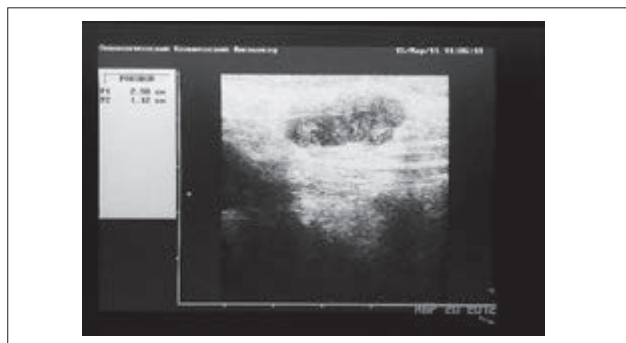


Рис. 1. До ФДТ. Ткань лимфатического узла полностью замещена опухолью

Пациенту был проведен курс сочетанной (ФДТ+ДГТ) терапии. Для проведения ФДТ использован препарат фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия), который вводили внутривенно капельно в дозе 0,3 мг/кг. Первый сеанс гамматерапии проводили через 1 сут после введения фотосенсибилизатора. Далее сеансы проводили ежедневно, всего в течение 12 дней (РОД 3 Гр, СОД 36 Гр). Через 2 ч после сеанса ДГТ выполняли сеанс контактной ФДТ на обе метастатические опухоли. Всего проведено 7 сеансов ФДТ, суммарная световая доза облучения на каждую опухоль составила 1800 Дж.

Через 3 нед после окончания сочетанной (ФДТ+ДГТ) терапии проведен второй этап лучевого лечения на паховую область: 12 ежедневных сеансов (РОД 3 Гр, СОД 36 Гр).

При контрольном УЗИ через 4 мес после окончания курса лечения определяются две опухоли размером 15x10x7 мм и 10x7 мм (рис. 2).

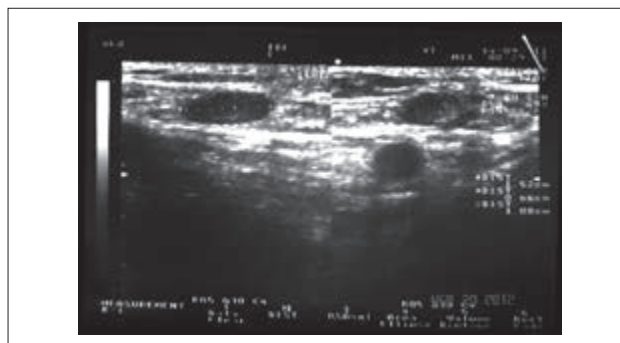


Рис. 2. Через 4 мес после лечения

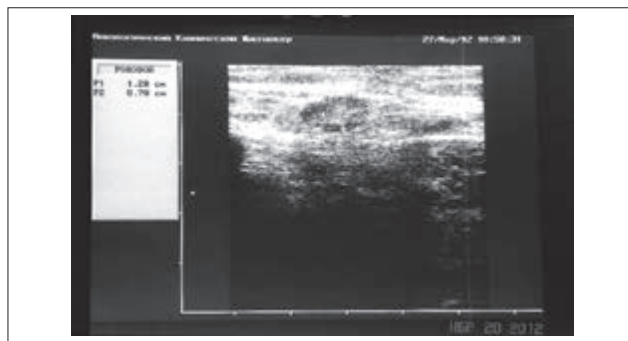


Рис. 3. Через 1 год после лечения

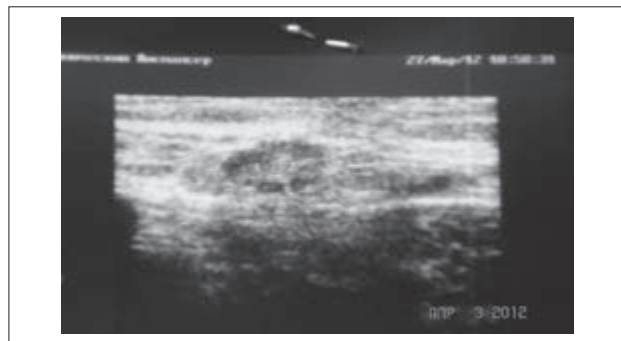


Рис. 4. Через 1,5 года после лечения

При контрольном УЗИ через 1 год после проведенной сочетанной терапии определяется лимфатический узел размером 13x7 мм с кортико-медуллярной дифференцировкой, вторая опухоль не определяется (рис. 3).

При контрольном УЗИ через 1 год 6 мес после курса лечения также определяется лимфатический узел 13x4

мм с сохраненной кортико-медуллярной дифференцировкой, вторая опухоль не определяется (рис. 4).

После проведения курса сочетанного лечения ФДТ и ДГТ дополнительного противоопухолевого лечения больному не проводилось.

Пациент находится под динамическим наблюдением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gorayski P., Burmeister B., Foote M. Radiotherapy for cutaneous melanoma: current and future applications // *Future Oncol.* – 2015. – № 11 (3). – pp. 525–34.
2. Филоненко Е.В., Окушко А.Н., Сухин Д.Г., Яникова А.Г. Фотодинамическая терапия больных с внутрикожными метастазами меланомы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* – 2012. – № 3. – С. 52–54.
3. Закурдяева И. Г. Лучевая терапия в лечении метастазов меланомы в коже, мягких тканях и висцеральных органах // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* – 2013. – № 5. – С. 40–44.

REFERENCES

1. Gorayski P., Burmeister B., Foote M. Radiotherapy for cutaneous melanoma: current and future applications // *Future Oncol.* – 2015. – № 11 (3). – pp. 525–34.
2. Filonenko E.V., Okushko A.N., Sukhin D.G., Yanikova A.G. Fotodinamicheskaya terapiya bolnykh s vnutrikozhnymi metastazami melanomy (Photodynamic therapy in patients with intradermal melanoma metastases) // *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena*, 2012, No.3, pp. 52–54.
3. Zakurdiaeva I.G. Luchevaya terapiya v lechenii metastazov melanomy v kozhe, myagkikh tkanyah i vistseralnykh organakh (Radiotherapy in the treatment of melanoma metastases to the skin, soft tissues, and visceral organs) // *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena*, 2013, No.5, pp. 40–44.

CASE REPORT OF COMBINED PHOTODYNAMIC THERAPY AND DISTANT GAMMA-RAY THERAPY OF METASTASES OF SKIN MELANOMA

Filinov VL

Oncological clinical dispensary #1, Moscow

Results of follow-up of patient with melanoma metastases to inguinal lymph nodes (two tumor foci) are represented. The patient underwent a course of combined photodynamic therapy and distant gamma-ray therapy. Single intravenous injection of fotosens as photosensitizer at dose of 0.3 mg/kg was administered to the patient. Distant gamma-ray therapy was performed daily during 12 days (single dose of 3 Gy, total dose of 36 Gy), beginning in a day after injection of photosensitizer. Two hours after gamma-ray therapy session contact photodynamic therapy on both metastatic tumors was performed. There were 7 sessions of photodynamic therapy in all, total light dose on each tumor accounted for 1800 J. Three weeks after combined modality treatment the second step of radiotherapy on inguinal region including 12 daily irradiation sessions (single dose of 3 Gy, total dose of 36 Gy) was performed. One year after treatment the patient had complete tumor resorption proved in 6 months. There were no additional treatment during this period in this patient. The patient is still under follow-up.

Keywords: photodynamic therapy, fotosens, distant gamma-ray therapy, combined modality treatment, metastasis, skin melanoma.

Контакты: Филинов В.Л., e-mail: filinow.v@yandex.ru

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Настоящие правила разработаны в соответствии с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», которые разработаны Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Каждая статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции.

Рукопись представляется в редакцию в распечатанном виде в 2-х экземплярах (статья должна быть напечатана на одной стороне листа и подписана всеми авторами) и в электронном виде на носителе типа CD-R (RW), DVD-R (RW), USB-flash или по e-mail (в последнем случае к материалам, подаваемым в редакцию, должна быть приложена распечатка отправленного письма). Представляемая в редакцию распечатка статьи, включая иллюстративный материал, должна быть полностью идентичной электронному варианту. Носители автору не возвращаются.

Текст статьи набирается в текстовом редакторе (тип файла формата MS Word 97/2003/XP/2007) с расширением «.doc» кеглем 12 пунктов через 1,5 интервала, желательным шрифтом Times New Roman Cyr, перенос слов не делается. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы и литературу – в пределах 12 страниц формата A4. Все страницы должны быть пронумерованы (нумерация страниц начинается с титульной).

Оригинальные статьи согласно общепринятым международным правилам должны содержать следующие разделы: титульная страница, вступление, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, литература.

Титульная страница должна содержать: название статьи; фамилию и инициалы каждого автора с указанием должности, ученой степени и звания, названия организации, а также отделения, кафедры или лаборатории, города и страны; контактную информацию для общения читателей с автором для публикации в свободном доступе (почтовый адрес, телефон, e-mail); аннотацию объемом до 150 слов; ключевые слова на русском языке. На английском языке необходимо продублировать: фамилию и инициалы автора(ов), название статьи, аннотацию, ключевые слова.

Дополнительно следует указать фамилию, имя и отчество автора, ответственного за контакты с редакцией, его телефон и адрес электронной почты.

В тексте следует использовать только общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуют расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

При представлении результатов статистического анализа данных обязательным является указание использованного программного пакета и его версии, названий использованных статистических методов, приведение описательной статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

Единицы измерения физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – СИ). При названии различных соединений необходимо использовать терминологию ИЮПАК.

Таблицы, рисунки и текст должны дополнять друг друга, а не дублировать.

Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) представляются в 2-х экземплярах, каждый – на отдельном листе. Приемлемыми для верстки журнала являются форматы – TIFF,

EPS, CDR или JPEG с коэффициентом сжатия не менее 8 с разрешением 300 dpi при размере не менее 6 x 9 см. Если рисунки подготовлены в CorelDraw, шрифты необходимо перевести в кривые. Единой считается версия CorelDraw 9.0 со шрифтами в кривых. Фотографии должны быть контрастными, рисунки – четкими. На микрофотографиях необходимо указать метод окраски, увеличение. На оборотной стороне каждого рисунка ставится его номер, фамилия первого автора статьи и название статьи. Подписи к рисункам приводятся на отдельном листе (также 2 экземпляра) с указанием названия статьи и фамилии автора.

Таблицы нумеруются в соответствии с порядком их цитирования в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название и иметь ссылки в тексте. Заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Использованные в таблице сокращения подлежат расшифровке в конце таблицы.

Библиография должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008, в самом же тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. В список литературы не включают неопубликованные работы. Не допускаются ссылки на диссертации, тезисы, сборники конференций и авторефераты диссертаций.

За точность библиографии несет ответственность автор. Не рекомендуется указывать более 30 источников.

Пример оформления списка литературы:

1. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Сороковский образовательный журнал. – 1996. – № 8. – С. 32–40.
2. Кармакова Т.А., Филоненко Е.В., Феофанов А.В. и соавт. Динамика накопления и распределение АЛК-индуцированного протопорфирина IX в ткани базальноклеточного рака // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 26.
3. Фут К. Свободные радикалы в биологии // пер. с англ. – М.: Мир, 1979. – Т. 2. – С. 96–150.
4. Castano A.P. et al. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2004. – Vol. 1. – P. 279–293.
5. Redmond R.W. and Kocheva I.E. Symposium-in-print: singlet oxygen invited review spatially resolved cellular responses to singlet oxygen // Photochemistry and photobiology. – 2006. – 82. – P. 1178–1186.

Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

Редакция оставляет за собой право отклонить статью с направлением автору мотивированного отказа в письменной форме. Отклоненные рукописи авторам не возвращаются. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Публикация статей в журнале бесплатная.

Обращаем внимание авторов: аннотации и ключевые слова публикуются в переводе на английский язык и распространяются в российских и международных информационных базах.

Статьи следует направлять по адресу:

pdt-journal@mail.ru

Примечание. Представление статьи для публикации в журнале подразумевает согласие автора(ов) с опубликованными правилами.

Кабинет для проведения фотодинамической терапии*

ЛЭСА-01-"БИОСПЕК"

Установка для локальной спектроскопии

Установка лазерная электронно-спектральная для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии

- Позволяет локально определять степень накопления фотосенсибилизатора в любых органах пациента, доступных для волоконно-оптического зонда
- Диаметр стандартного зонда 1.8 мм, подходит для эндоскопического и лапароскопического оборудования



Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03784 от 12.12.2008

Сертификат соответствия РОСС RU.ИМ32.Н00344 от 24.12.2012

ЛФТ-630/675-01-"БИОСПЕК"

Лазерная терапевтическая установка для фотодинамической терапии

Установка лазерная фото динамической терапии

- Длина волны 635, 662, или 675 нм оптимизирована для проведения терапии с использованием применяемых в РФ фотосенсибилизаторов.
- Установка комплектуется набором световодов для различных локализаций.



Регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04649 от 26.03.2009

Сертификат соответствия РОСС RU.ИМ32.Н00345 от 24.12.2012

Видеоэндоскопические комплексы

Расширяем функциональность ваших видеоэндоскопических систем (эндоскопов, лапароскопов) с помощью адаптации к ним одной или нескольких сертифицированных установок собственного производства для наблюдения и анализа цифрового флуоресцентного изображения. Предлагаем аналогичные варианты дооснащения операционных микроскопов, кольпоскопов, щелевых ламп.

* - Соответствует Стандарту оснащения диагностических отделений онкологического диспансера (онкологической больницы) по Приложению № 12 к Порядку оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 915н от 15 ноября 2012 г. (оснащение других медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, осуществляется с учетом данного стандарта).

ЗАО "БИОСПЕК"
Россия, 119991, Москва,
ул. Вавилова, д. 38, корп. 5



Тел./факс: 8-499-135-1489
E-mail: biospec@nsc.gpi.ru
<http://www.biospec.ru>



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 флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии* злокачественных опухолей** различных локализаций и патологий неонкологического характера в следующих областях медицины:

- ▶ гинекология
- ▶ урология
- ▶ травматология
- ▶ офтальмология
- ▶ дерматология
- ▶ стоматология

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 «БЕТА-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