

BIO MEDICAL

PHOTONICS

Том 4, № 3, 2015

В НОМЕРЕ:

- Лазерный микроскоп-спектроанализатор для исследования внутриклеточного накопления фотосенсибилизаторов ближнего инфракрасного диапазона спектра *in vitro*
- Исследование влияния неравномерности нанесения на подложку радионуклида на распределение поглощенной дозы, создаваемой решеткой микроисточников
- Эффективность фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с местным введением радахлорина
- Результаты III фазы клинических исследований препарата радахлорин для фотодинамической терапии предрака и начального рака шейки матки

BMP



Миссия ГК «ВИТАМАКС» – в продвижении инновационных лекарственных препаратов и медицинского оборудования для внедрения и развития высокотехнологичной медицинской помощи и улучшения качества жизни пациентов.

ГК «ВИТАМАКС» осуществляет деятельность в следующих направлениях:

- Формирует маркетинговую стратегию и внедряет новые методы лечения (лекарственные препараты, медицинское оборудование).
- Проводит клинические исследования.
- Мониторит побочные эффекты на лекарственные препараты, выясняет мнения врачей и ключевых лидеров мнений.
- Управляет жизненным циклом продвигаемых продуктов на рынке. Формирует и удовлетворяет спрос.
- Организует Государственную регистрацию лекарственных препаратов, медицинского оборудования, методов лечения.
- Осуществляет патентную защиту лекарственных препаратов, медицинского оборудования, методов лечения.
- Выполняет логистическую функцию (лекарственные препараты, медицинское оборудование) и в оптовом, и в розничном каналах продаж

По направлению организации и комплексного оснащения кабинета и отделения Фотодинамической терапии и Флюоресцентной диагностики в лечебно-профилактических учреждениях:



Мы рады помочь Вам в организации ФДТ и ФД в вашем учреждении в соответствии с вашими потребностями и на основании ваших приоритетов в организации оказания медицинской помощи:

- в комплексном оснащении кабинетов ФДТ и ФД
- в организации изготовления производителями (ООО «МИЛОН лазер», ЗАО «БИОСПЕК») под ваши требования лазерного оборудования и в его поставке;
- в поставке фотосенсибилизаторов (Радахлорин, Фотосенс, Аласенс);
- в организации обучения врачей-онкологов с получением сертификата по ФДТ;
- в организации круглых столов с приглашением интересных вам лидеров мнений, имеющих богатый опыт в ФДТ и ФД

Контакты ЗАО «Компания Витамакс»:

Россия, 630001, г. Новосибирск, ул. Калинина, 57

Для писем: 630001, г. Новосибирск, а/я 310

Тел./факс: 8 (383) 225-24-06, 225-53-14

E-mail: office@vitamax.biz

BIOMEDICAL PHOTONICS

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

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

Редакция:

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

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

Адрес для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 13

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

Индекс по каталогу агентства

«Роспечать» – 70249

Редакция не несет ответственности за
содержание рекламных материалов.

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

К публикации принимаются только статьи,
подготовленные в соответствии с правилами
для авторов.

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

УЧРЕДИТЕЛИ:

Национальная Фотодинамическая Ассоциация
МНИОИ им. П.А. Герцена

FOUNDERS:

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор

EDITOR-IN-CHIEF:

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Грин М.А., доктор химических наук, профессор (Москва)
Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор
(Москва)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Grin M.A., doctor of chemical sciences, professor (Moscow)
Loschenov V.B., doctor of physics and mathematics, professor (Moscow)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск)
Каприн А.Д., чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор
(Москва)
Лукьянец Е.А., доктор химических наук, профессор (Москва)
Миронов А.Ф., доктор химических наук, профессор (Москва)
Петрищев Н.Н., доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Романко Ю.С., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск)
Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Якубовская Р.И., доктор биологических наук, профессор (Москва)
Истомин Ю.П., доктор медицинских наук, профессор
(Минск, Беларусь)
Bolotine L., профессор (Нанси, Франция)
Douplik A., профессор (Торонто, Канада)
Steiner R., профессор (Ульм, Германия)

EDITORIAL BOARD:

Kaplan M.A., doctor of medical science, professor (Obninsk)
Kaprin A.D., corresponding member of RAS, doctor of medical science,
professor (Moscow)
Lukyanets E.A., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Mironov A.F., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Petrishchev N.N., doctor of medical science, professor (St. Petersburg)
Romanko Yu.S., doctor of medical science, professor (Obninsk)
Stranadko E.F., doctor of medical science, professor (Moscow)
Yakubovskaya R.I., doctor of biological sciences, professor (Moscow)
Istomin Yu.P., doctor of medical science, professor (Minsk, Belarus)
Bolotine L., professor (Nancy, France)
Douplik A., professor (Toronto, Canada)
Steiner R., professor (Ulm, Germany)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Лазерный микроскоп-спектроанализатор для исследования внутриклеточного накопления фотосенсибилизаторов ближнего инфракрасного диапазона спектра in vitro

Ю.С. Маклыгина, А.В. Бородкин,
В.Б. Лощенов

3

Исследование влияния неравномерности нанесения на подложку радионуклида на распределение поглощенной дозы, создаваемой решеткой микроисточников

Н.А. Нерозин, А.П. Пышко, В.В. Шаповалов,
А.А. Goverdovskiy

10

Эффективность фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с местным введением радахлорина

Т.Е. Сухова

24

Флуоресцентная цистоскопия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

И.Г. Русаков, А.А. Теплов, Р.В. Ульянов,
Е.В. Филоненко

29

Результаты III фазы клинических исследований препарата радахлорин для фотодинамической терапии предрака и начального рака шейки матки

Е.В. Филоненко, Л.Г. Серова,
В.И. Иванова-Радкевич

36

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Сочетанная фотодинамическая и дистанционная гамматерапия больной плоскоклеточным раком кожи

В.Л. Филинов

43

ЮБИЛЕИ

Создателю фотогема профессору

Андрею Федоровичу Миронову – 80 лет

46

Разработчику фотодитазина профессору Гелию Васильевичу Пономареву – 75 лет

47

ORIGINAL ARTICLES

Laser microscope-spectrum analyzer for studying intracellular accumulation of near infrared emitting photosensitizers in vitro

Yu.S. Maklygina, A.V. Borodkin,
V.B. Loschenov

3

The analysis of impact of irregularity in radionuclide coating of scaffold on the distribution of absorbed dose produced by grid of microsources

N.A. Nerosin, A.P. Pyshko, V.V. Shapovalov,
A.A. Goverdovskiy

10

The efficacy of photodynamic therapy for basal cell carcinoma with intralesional injection of radachlorine

T.E. Sukhova

24

Fluorescence cystoscopy in patients with non-muscle invasive bladder cancer

I.G. Rusakov, A.A. Teplov, R.V. Uljanov,
E.V. Filonenko

29

Results from phase III clinical trials with radachlorine for photodynamic therapy of pre-cancer and early cancer of cervix

E.V. Filonenko, L.G. Serova,
V.I. Ivanova-Radkevich

36

CLINICAL CASE

Photodynamic therapy combined with distant gamma-ray therapy in the patient with squamous cell carcinoma of the skin

V.L. Filinov

43

ANNIVERSARIES

Developer of fotogem, professor

Mironov Andrey Fedotovich – 80th anniversary

46

Developer of fotoditazin, professor

Ponomarev Heliy Vasilevich – 75th anniversary

47

ЛАЗЕРНЫЙ МИКРОСКОП-СПЕКТРОАНАЛИЗАТОР ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО НАКОПЛЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ БЛИЖНЕГО ИНФРАКРАСНОГО ДИАПАЗОНА СПЕКТРА IN VITRO

Ю.С. Маклыгина, А.В. Бородин, В.Б. Лощенов
ФГБУН «ИОФ им. А.М. Прохорова» РАН, Москва, Россия

Резюме

Разработан измерительный комплекс на базе бинокулярного микроскопа для анализа внутриклеточного накопления фотосенсибилизаторов ИК-диапазона, который дает возможность получить графическую информацию о состоянии исследуемых объектов, о локализации очагов флуоресценции, а также сведения о спектральном составе флуоресцирующих центров в ИК-области спектра. По картине распределения флуоресцентного сигнала можно точно определить локализацию накопления фотосенсибилизатора внутри клетки и получить спектр флуоресцентного сигнала ближнего ИК-диапазона в заданной точке. Разработанная система достаточно универсальна, поскольку дает возможность выбора технических параметров, режимов работы, методов измерения и анализа. Преимуществом разработанного микроскопа-спектроанализатора является возможность с помощью лазерного источника с малой угловой расходимостью луча сфокусировать излучение и этим создать большую плотность мощности на облучаемом участке, что позволяет проводить сверхтонкие операции на клетках. При этом перестраиваемый размер отверстия диафрагмы в дальнем поле позволяет зарегистрировать сигнал флуоресценции на отдельных органеллах клеток. При помощи разработанной системы на клеточной линии HeLa проведены исследования накопления нового фотосенсибилизатора ряда бактериохлоринов. Система позволила зафиксировать скопления раковых клеток с четко выраженными центрами избирательно накопленного фотосенсибилизатора. Очаги флуоресценции представляли собой центры накопления фотосенсибилизатора бактериохлорина, откуда можно сделать вывод, что исследуемый фотосенсибилизатор имеет тенденцию к локальному накоплению внутри органелл клеток.

Авторы предполагают, что использование разработанной системы позволит осуществлять эффективный и быстрый скрининг новых фотосенсибилизаторов, в частности ИК-фотосенсибилизаторов бактериохлоринового ряда.

Ключевые слова: микроскоп-спектроанализатор, флуоресценция, бактериохлорин, фотосенсибилизатор.

Для цитирования: Маклыгина Ю.С., Бородин А.В., Лощенов В.Б. Лазерный микроскоп-спектроанализатор для исследования внутриклеточного накопления фотосенсибилизаторов ближнего инфракрасного диапазона спектра in vitro // *Biomedical photonics*. – 2015. – № 3. – С. 3–9.

Контакты: Лощенов В.Б., e-mail: loschenov@mail.ru

LASER MICROSCOPE-SPECTRUM ANALYZER FOR STUDYING INTRACELLULAR ACCUMULATION OF NEAR INFRARED EMITTING PHOTSENSITIZERS IN VITRO

Yu.S. Maklygina, A.V. Borodkin, V.B. Loschenov
FSBIS «A.M. Prokhorov Institute of General Physics» of RAS, Moscow, Russia

Abstract

Measuring system based on the binocular microscope for analysis of intracellular accumulation of infrared IR photosensitizers allowing to obtain graphic data about state of analyzed objects, location of fluorescence foci and to obtain details of spectral profile of fluorescence emission centers in IR spectral region was developed. According to image of fluorescence signal distribution the location of photosensitizer accumulation in the cell may be detected accurately and the spectrum of fluorescence signal of near IR-range in the targeted point may be obtained. The developed system is quite comprehensive because there is an opportunity to choose technical parameters, operating modes, measuring methods and analysis. The advantage of the developed microscope-spectrum analyzer is an opportunity to focus emission and create high power intensity on the irradiated area by means of laser source with small-angle beam spreading, all this allow to perform ultra-precise operations with cells. Particularly, tunable size of the diaphragm opening in the far field allows to register fluorescence signal on certain cell organoids. By means of developed system the studies of accumulation of the new bacteriochlorine photosensitizers on HeLa cell line were performed. The system allowed to register accumulation of cancer cells with definite sites of selectively accumulated photosensitizer. The sites of fluorescence were the centers of accumulation of bacteriochlorine photosensitizer, this suggests that studied photosensitizer has a tendency for local accumulation in cellular organoids.

The authors suggested that the developed system allowed to perform the effective and rapid screening of new photosensitizers, particularly IR bacteriochlorine photosensitizers.

Keywords: microscope-spectrum analyzer, fluorescence, bacteriochlorine, photosensitizer.

For citations: Maklygina Yu.S., Borodkin A.V., Loschenov V.B. Laser microscope-spectrum analyzer for studying intracellular accumulation of near infrared emitting photosensitizers in vitro, *Biomedical photonics*, 2015, No. 3, pp. 3–9 (in Russian)

Contacts: Loschenov V.B., e-mail: loschenov@mail.ru

Введение

Фотодинамическая терапия (ФД) и флуоресцентная диагностика (ФД) в последнее время получили широкое применение в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Методы основаны на сенсибилизации пораженных участков препаратом – фотосенсибилизатором, и облучении их излучением определенных длин волн. Фотосенсибилизаторы обладают способностью к избирательному накоплению в активно пролиферирующих клетках, таких как опухолевые клетки. Обнаружение участков с повышенной интенсивностью флуоресценции, вызванной повышенной концентрацией молекул избирательно накапливаемого фотосенсибилизатора, составляет основу метода ФД. При проведении ФДТ проводят облучение тканей лазерным излучением с длиной волны, соответствующей полосе поглощения введенного фотосенсибилизатора, что приводит к возбуждению избирательно накопившегося фотосенсибилизатора, который передает энергию возбуждения присутствующему в тканях молекулярному кислороду, переводя его в химически активное состояние. Это запускает фотохимические реакции, приводящие к повреждению структур биомолекул, а впоследствии и к гибели пораженных клеток [1, 2]. Важную роль в обеспечении высокой точности и эффективности метода играет контроль уровня накопления фотосенсибилизатора в клетках [3]. Актуальной задачей является разработка фотосенсибилизаторов, тропных к опухолевым клеткам на ранней стадии развития опухолей, характеризующихся высокой селективностью накопления в них по сравнению с нормальными тканями для обеспечения избирательного и эффективного фотодинамического воздействия. Также важными характеристиками фотосенсибилизатора наряду со способностью накопления в тканях являются его флуоресцентная способность и спектральный диапазон оптического поглощения. Чем больше глубина проникновения в биологическую ткань света с длиной волны, соответствующей спектральному максимуму поглощения фотосенсибилизатора в ткани, тем больше может быть глубина фотодинамического воздействия. Наибольшую глубину могут обеспечить фотосенсибилизаторы с длиной волны спектрального максимума в ближнем инфракрасном (740–1400 нм) и инфракрасном (ИК) диапазонах, где собственное поглощение несенсибилизированной ткани минимально [4]. В связи с этим в последние годы ведется направленный поиск новых фотосенсибилизаторов с улучшенными свойствами, в том числе с наличием интенсивной полосы поглощения в дальней красной и ближней инфракрасной областях спектра [5]. К настоящему времени исследованы десятки веществ различного происхождения, относящихся к разным классам (хлоринов, бактериохлоринов, фталоцианинов и др.), которые, благодаря своим струк-

турным особенностям, физико-химическим и фотофизическим свойствам, могут рассматриваться как перспективные фотосенсибилизаторы для диагностики и лечения онкологических заболеваний [4–13]. На протяжении последних лет особое внимание уделялось фотосенсибилизаторам бактериохлоринового ряда, поглощающим и флуоресцирующим в ближней ИК-области спектра, которые обеспечивают глубокое воздействие на пораженную ткань и тем самым открывают возможности лечения объемных и глубоко залегающих опухолей. Бактериохлорин является наиболее перспективным фотосенсибилизатором ближнего ИК-диапазона [11–13]. Однако исследование наиболее перспективных соединений представляет большие сложности вследствие отсутствия единой методологии их изучения в системе *in vitro*. Несмотря на существование измерительных комплексов и установок, созданных для подобного рода задач, рабочая область большинства из них ограничена спектральной областью до 750 нм. Интерес же представляет ближняя ИК- и ИК-области спектра (от 740 нм) ввиду минимального собственного поглощения биоткани в этом диапазоне. В связи с этим, актуальной задачей на сегодняшний день является не только поиск фотосенсибилизаторов с наличием интенсивной полосы поглощения в инфракрасной области спектра, но и разработка системы скрининга новых субстанций, позволяющей адекватно оценивать свойства фотосенсибилизаторов в ИК-диапазоне.

С целью исследования характера взаимодействия фотосенсибилизатора ближнего ИК-диапазона на основе бактериохлорина с клетками рака был разработан измерительный комплекс лазерного микроскопа-спектроанализатора, который позволяет одновременно наблюдать цветное микроскопическое изображение исследуемых биологических объектов (раковых клеток), их черно-белое микроскопическое изображение с визуализацией центров накопления фотосенсибилизатора в виде очагов флуоресценции и регистрировать спектры флуоресценции с интересующих (выбранных и контролируемых визуально) точек объекта. Важно отметить, что разработанный комплекс позволяет работать практически в любой области спектра, но, что наиболее важно, это его способность работать в ИК-области спектра, которая перспективна в отношении использования фотосенсибилизаторов.

Материал и методы

В ходе работы для исследования внутриклеточного накопления фотосенсибилизатора ближнего ИК-диапазона бактериохлорина был построен измерительный комплекс на базе бинокулярного микроскопа (рис. 1).

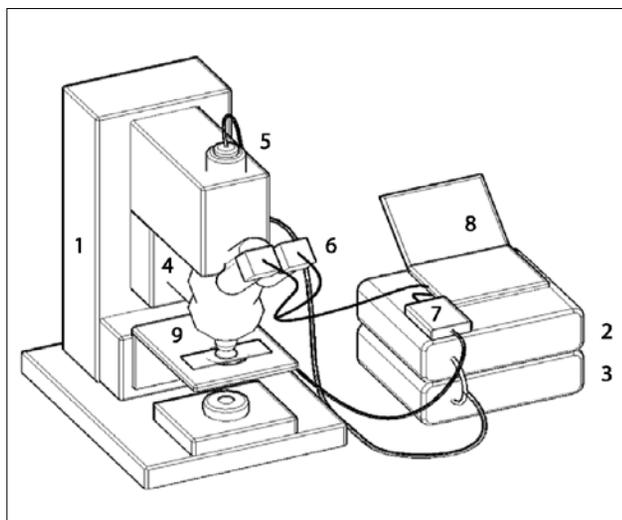


Рис. 1. Измерительный комплекс на базе бинокулярного микроскопа: 1 – бинокулярный микроскоп UMSP-50 (Zeiss), 2 – источник фильтрованного белого света, 3 – источник лазерного излучения ($\lambda = 510,6$ нм, $P = 100$ мВт/см²), 4 – конфокальная диафрагма, 5 – коллиматор, 6 – высоко чувствительные цифровые видеокамеры (цветной и флуоресцентный видеоканалы), 7 – спектрометр ЛЭСА-01-БИОСПЕК, 8 – персональный компьютер, 9 – образец

В процессе создания микроскоп был дополнен системой видеоканалов (6). Видеосистема состоит из канала цветного изображения и флуоресцентного видеоканала. Для активации обоих каналов в микроскоп с помощью Y-образного волоконно-оптического жгута заводится широкополосное излучение от источника фильтрованного белого света (2) и монохроматическое излучение от лазерного источника (3). Для возбуждения флуоресценции необходимо использовать лазерный источник с длиной волны, попадающей в спектральный максимум поглощения исследуемого фотосенсибилизатора. Стоит отметить, что существует возможность менять источники лазерного излучения, соответствующим образом подбирая его длину волны для каждой конкретной задачи, учитывая спектроскопические свойства изучаемого фотосенсибилизатора. С помощью лазерного источника с малой угловой расходимостью луча можно сфокусировать излучение и этим создать большую плотность мощности на облучаемом участке, что позволяет проводить сверхтонкие операции на клетках. Кроме того, перестраиваемый размер открытия диафрагмы в дальнем поле позволяет зарегистрировать сигнал флуоресценции на отдельных оргanelлах клеток. Флуоресцентный видеоканал позволяет получить черно-белое микроскопическое изображение исследуемого объекта и обнаружить очаги флуоресценции, вызванной повышенной концентрацией молекул избирательно накапливающегося фотосенсибилизатора. Монохромная видеокамера предназначена для регистрации флуоресценции и оснащена спектрально-селективной оптической системой, блокирующей излу-

чение источника света и выделяющей флуоресцентное излучение с помощью фильтра Long Pass (OD-4), что в сумме дает диапазон измерения $\lambda = 650-800$ нм. Разработанный комплекс также оснащен системой, которая позволяет осуществлять спектральный анализ. Для измерения спектров флуоресценции предусмотрено подключение электронно-спектральной установки ЛЭСА-01-БИОСПЕК с волоконно-оптическим входом [1, 2]. С помощью коллиматора (5) излучение, прошедшее весь оптический путь, заводится в волоконный зонд спектрометра (7). Наличие спектрометра значительно расширяет возможности созданного комплекса, поскольку дает возможность оценить спектральный состав зондируемой области и провести анализ спектра флуоресценции. Полный диапазон измерения спектров ограничен интервалом 400–1000 нм. При этом спектрометр оснащен спектрально-селективной оптической системой, блокирующей излучение источника света и выделяющей флуоресцентное излучение с помощью фильтра Long Pass (OD-4), что в сумме дает диапазон измерения $\lambda = 650-1000$ нм. Площади зондируемых участков определяются увеличением, используемого объектива и диапазоном зондируемых установкой областей, а именно выбранным размером диафрагмы. Исследования проводились с использованием иммерсионного объектива (масляная иммерсия) с 40- и 60-кратным увеличением при двух различных диаметрах открытия диафрагмы 5 и 2,5. Диаметр зондируемой области составлял от 20 до 60 мкм. При необходимости, меняя увеличение объектива в большую сторону, можно уменьшить площадь зондируемого участка. Исследуемый образец был заключен между двумя покровными стеклами (рис. 2), которые фиксировались на зеркальной поверхности; регистрировался отраженный сигнал, из которого с помощью специально подобранных фильтров выделялся флуоресцентный сигнал на фоне излучения источника возбуждающего флуоресценцию.

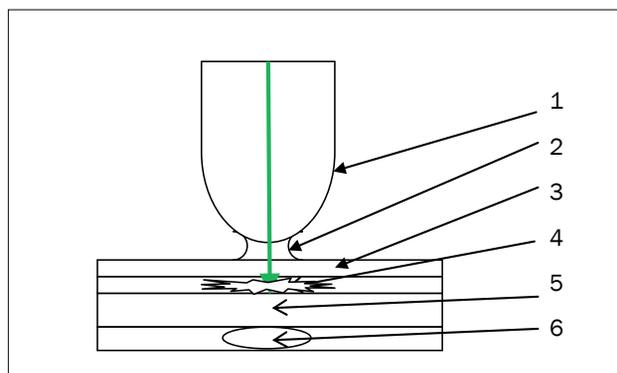


Рис. 2. Схема получения изображения образца: 1 – объектив, 2 – масляная иммерсия, 3 – тонкое покровное стекло (0,13–0,17 мм), 4 – исследуемый образец клеточной культуры и фотосенсибилизатора, 5 – толстое покровное стекло (1,2–1,5 мм), 6 – зеркало

Благодаря ранее специально разработанному программному обеспечению, видео- и спектральная информация обрабатываются компьютером и выводятся на монитор в режиме реального времени. Все эти функциональные части составляют комплекс анализа распределения флуоресцентного сигнала для исследования внутриклеточного накопления фотосенсибилизаторов.

Настоящая работа заключалась в выборе технических параметров, режимов работы, методов измерения для анализа внутриклеточного накопления ИК-фотосенсибилизатора бактериохлорина.

Основной целью в рамках данного исследования являлось изучение спектроскопических свойств, а также характера внутриклеточного накопления раствора активного ИК-фотосенсибилизатора. Объектом исследования являлся фотосенсибилизатор ближнего ИК-диапазона мезо-тетра(3-пиридил)бактериохлорин производства ФГУП «ГНЦ «НИО-ПИК», Москва (далее – бактериохлорин). Химическая формула исследуемого соединения представлена на рис. 3.

В ходе исследования с помощью компьютеризированного спектрофотометра Hitachi U-3400 был получен спектр поглощения раствора бактериохлорина с максимумами 350, 382, 525 и 749 нм

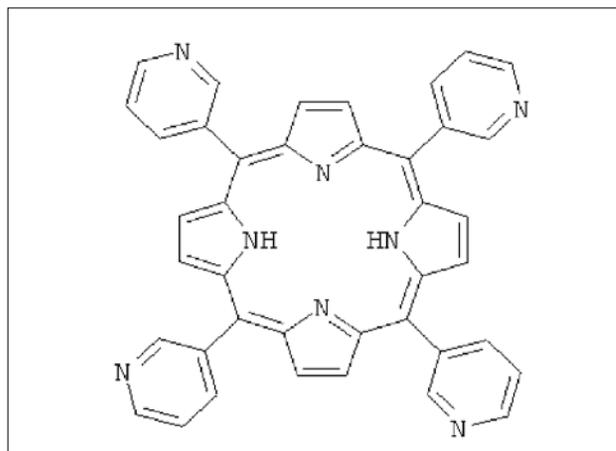


Рис. 3. Химическая формула мезо-тетра(3-пиридил)бактериохлорина

(рис. 4). С учетом полученного спектра для возбуждения флуоресценции был выбран источник лазерного излучения с длиной волны 510,6 нм ($P_{\text{вых}}/S \sim 100 \text{ мВт/см}^2$). Выбор длины волны, на которой находится меньший пик поглощения, обусловлен необходимостью снизить деструктивное воздействие на клетки, поскольку уровень плотности мощности сфокусированного возбуждающего излучения довольно высок и быстро приводит к гибели клеток.

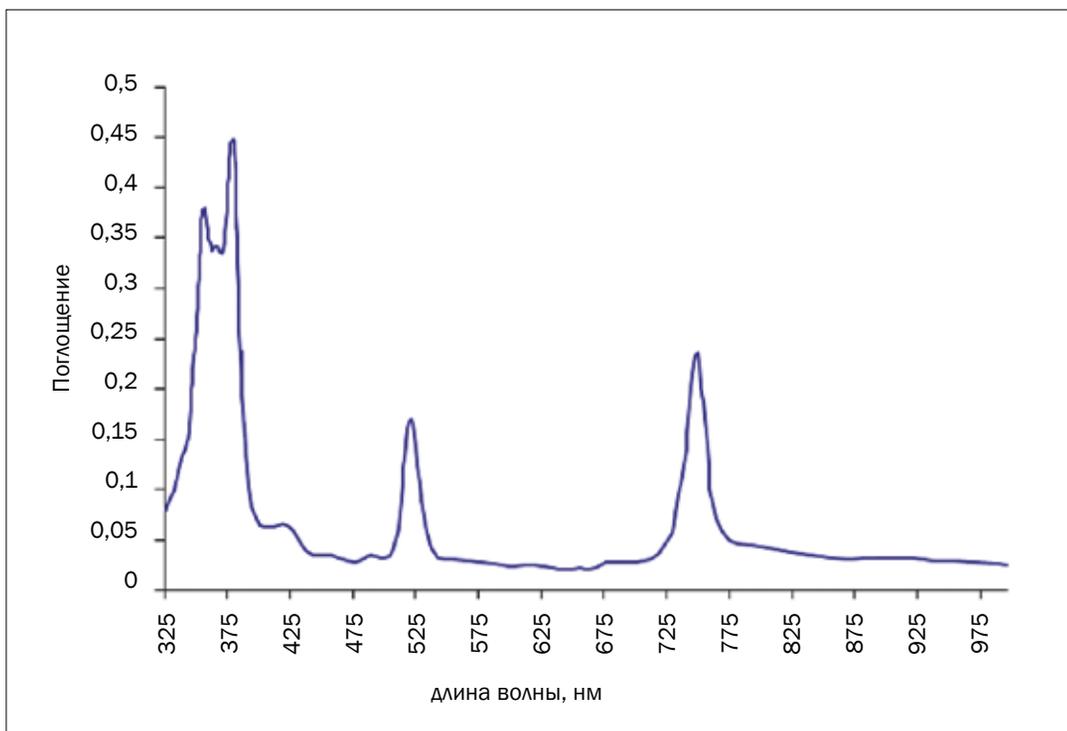


Рис. 4. Спектр поглощения раствора бактериохлорина

Для проведения экспериментов использовали линию раковых клеток HeLa, полученную из раковой опухоли шейки матки человека. Концентрация фотосенсибилизатора в клеточных суспензиях для всех экспериментов составляла 10 мг/л, что соответствует среднестатистической концентрации в экспериментальной раковой опухоли.

Результаты

На рис. 5 представлено микроскопическое изображение скопления раковых клеток линии HeLa в отсутствие фотосенсибилизатора.

На рис. 6 представлены микроскопические изображения суспензии клеток при взаимодействии с фотосенсибилизатором. Изображения имеют разную кратность увеличения (40x и 60x) и получены во флуоресцентном видеоканале во время работы лазера, предназначенного для возбуждения флуоресценции бактериохлорина ($\lambda=510,6$ нм). На этих изображениях видно скопление раковых клеток с четко выраженными центрами избирательно накопленного бактериохлорина. Поскольку очаги флуоресценции представляют собой центры накопления фотосенсибилизатора, можно сделать вывод, что исследуемый фотосенсибилизатор имеет тенденцию к локальному накоплению внутри органелл клеток.

Разработанный лазерный микроскоп-спектроанализатор позволяет получать спектральную информацию о состоянии исследуемого объекта в режиме реального времени. Спектрометр дает возможность

оценить спектральный состав зондируемой области и провести анализ спектра флуоресценции в заданной точке. Из графика (рис. 7) видно, что пик флуоресценции в выбранной точке находится на длине волны 752 нм, что соответствует пику флуоресценции бактериохлорина.

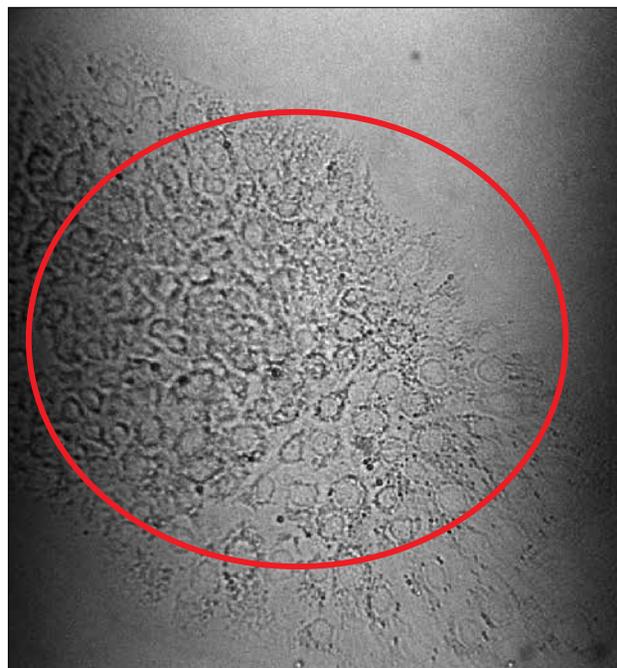
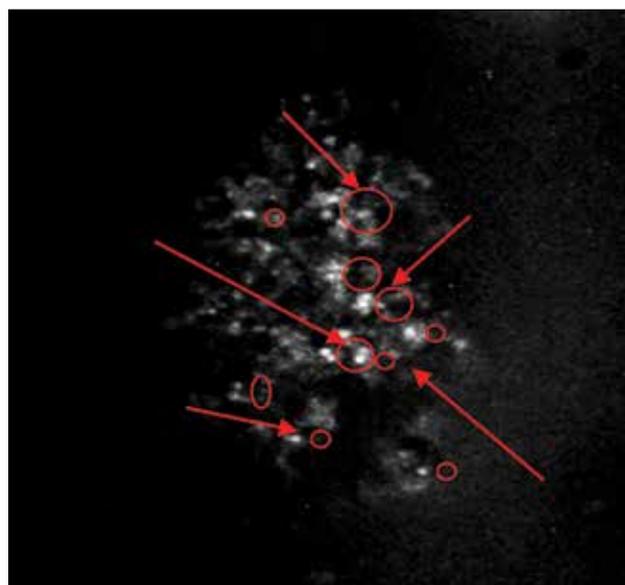
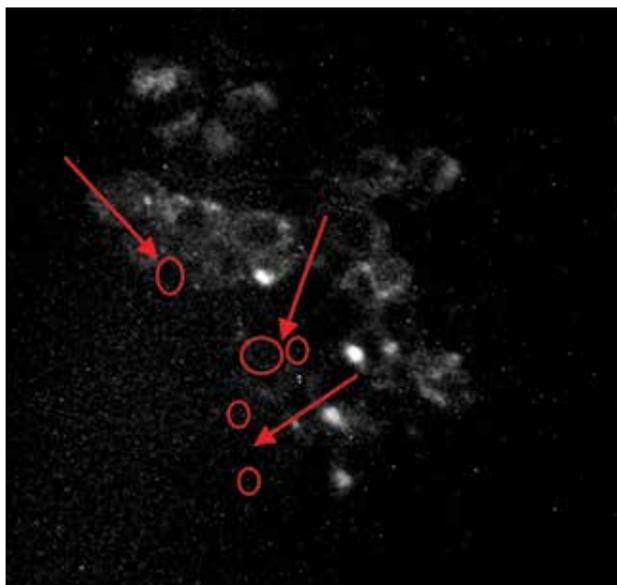


Рис. 5. Микроскопическое изображение скопления раковых клеток линии HeLa (40x) в отсутствие фотосенсибилизатора



а



б

Рис. 6. Микроскопическое изображение очагов флуоресценции, вызванной повышенной локальной концентрацией бактериохлорина в связи с его накоплением внутри органелл клеток HeLa, полученное при возбуждении лазерным излучением $\lambda=510,6$ нм

а – увеличение 40x

б – увеличение 60x

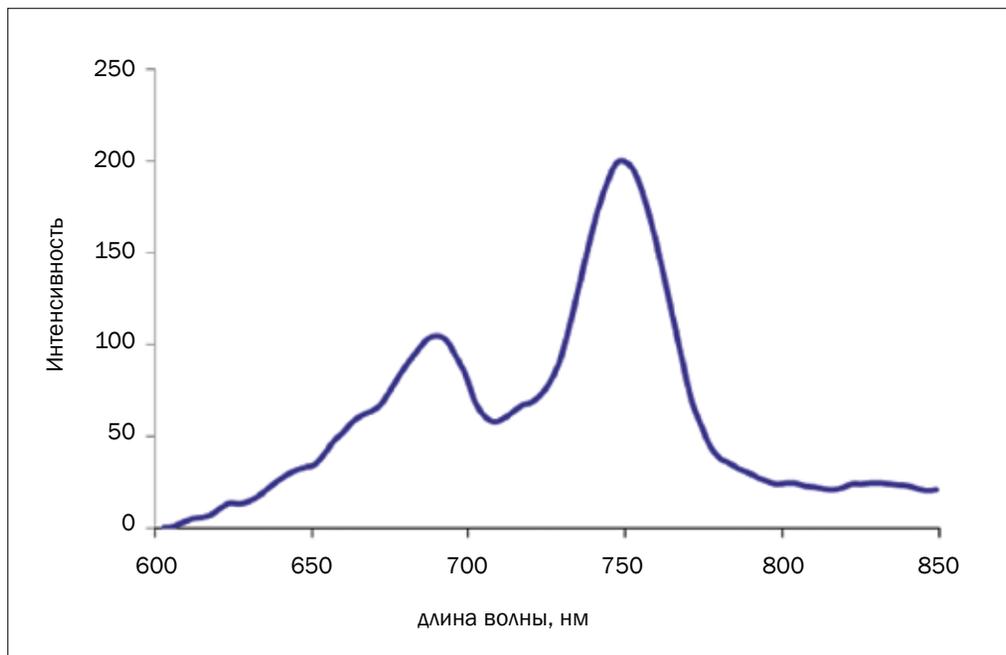


Рис. 7. Спектр флуоресценции в центре накопления фотосенсибилизатора ближнего ИК-диапазона бактериохлорина в раковых клетках HeLa

Таким образом, специально разработанный измерительный комплекс для анализа внутриклеточного накопления фотосенсибилизаторов ИК-диапазона дает возможность получить графическую информацию о состоянии исследуемых объектов, о локализации очагов флуоресценции, а также получить сведения о спектральном составе флуоресцирующих центров в ИК-области спектра.

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать выводы, что по картине распределения флуоресцентного сигнала можно точно определить локализацию

накопления фотосенсибилизатора внутри клетки и получить спектр флуоресцентного сигнала ближнего ИК-диапазона в заданной точке с помощью описываемого в данной статье комплекса анализа флуоресцентного сигнала. Поскольку система дает возможность выбора технических параметров, режимов работы, методов измерения и анализа, можно говорить о ее универсальности, что позволит осуществлять скрининг целого ряда новых субстанций, в том числе в ближней ИК- и ИК-областях спектра, позволяя оценивать важнейшие свойства фотосенсибилизаторов, в частности ИК-фотосенсибилизаторов бактериохлоринового ряда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnostics // *Laser Physics*. – 2000. – Vol. 10, No 6. – P. 1188–1207.
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. Линьков К.Г., Березин А.Н., Лощенов В.Б. Аппаратура для ФД и ФДТ // *Росс. биотерапевт. журнал*. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 54.
4. Меерович И. Г., Грин М. А., Меерович Г. А. и др. Новые фотосенсибилизаторы ближнего инфракрасного диапазоне на основе производных бактериохлорина: предварительные результаты изучения in vivo // *Росс. биотерапевт. журнал*. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 73–76.
5. Vasilchenko S.Yu., Volkova A.I., Ryabova A.V. et al. Application of aluminum phthalocyanine nanoparticles for fluorescent diagnostics in dentistry and skin autotransplantation // *J. Biophoton*. – 2010. – Т. 3, No 5–6. – P. 336–346.
6. Breymayer J., Rück A., Ryabova A.V., Loschenov V.B., Steiner R.W. Fluorescence Investigation of the Effect of Monocytes/Macrophages and Skin Cells on Aluminium Phthalocyanine Nanoparticles // *Journal Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2014 – Vol. 11(3). – P. 380–390.
7. Рябова А.В., Поминова Д.В., Климов А.И. и др. Эффективность генерации синглетного кислорода фталоцианинами Al и Zn и их фотодинамическая активность при конъюгировании с наночастицами Au, Ag, Fe2O3, Si // *Российский химический журнал*. – 2013. – Т. LVII, № 5. – С. 25–34.
8. Oertel, M., Schastak S. I., Tannapfel A. et al. Novel bacteriochlorin for high tissue-penetration: photodynamic properties in human biliary tract cancer cells in vitro and in a mouse tumour model // *J. Photochem. Photobiol.* – 2003. – Vol. 71. – P. 1–10.
9. Mazor O., Brandis A., Plaks, V., Neumark, E. et al. WST11, a novel water-soluble bacteriochlorophyll derivative; cellular uptake, pharmacokinetics, biodistribution, and vascular targeted photodynamic activity against melanoma tumors // *Photochem. Photobiol.* – 2005. – Vol. 81. – P. 342351.
10. Rovers J. P., de Jode M.L., Rezzoug H., Grahn M.F. In vivo photodynamic characteristics of the near-infrared photosensitizer 5,10,15,20-tetrakis(m-hydroxyphenyl) bacteriochlorin // *Photochem. Photobiol.* – 2000. – Vol. 72. – P. 358-364.
11. Миронов А.Ф., Грин М.А., Кармакова Т.А. и др. Новые фотосенсибилизаторы для ФДТ рака на основе природного бактериохлорофилла а // *Росс. биотерапевт. журнал*. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 33–34.
12. Якубовская Р.И., Плотникова Е.А., Морозова Н.Б., Грин М.А., Миронов А.Ф. Аминоамиды в ряду бактериохлорофилла а и их фотоиндуцированная активность в системах in vitro и in vivo // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2013. – № 3. – С. 29–30.
13. Грин М.А., Пантюшенко И.В., Плотникова Е.А. и др. Новые фотосенсибилизаторы на основе бактериопурпуринимида и их фотоиндуцированная противоопухолевая активность // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2013. – № 3. – С. 33–34.

REFERENCES

1. Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnostics, *Laser Physics*, 2000, Vol. 10, No. 6, pp. 1188–1207.
2. Filonenko E.V. Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy – justification of use and opportunities in oncology), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 3–7.
3. Lin'kov K.G., Berezin A.N., Loshchenov V.B. Apparatura dlya FD i FDT (Devices for FD and PDT), *Ross. bioterapevt. zhurnal*, 2004, T. 3, No. 2, p. 54.
4. Meerovich I. G., Grin M. A., Meerovich G. A. i dr. Noveye fotosensibilizatory blizhnego infrakrasnogo diapazone na osnove proizvodnykh bakteriochlorina: predvaritel'nye rezul'taty izucheniya in vivo (New bacteriochlorine-based photosensitizers of near infrared range: preliminary results of study in vivo), *Ross. bioterapevt. zhurnal*, 2006, T. 5, No. 2, pp. 73–76.
5. Vasilchenko S.Yu., Volkova A.I., Ryabova A.V. et al. Application of aluminum phthalocyanine nanoparticles for fluorescent diagnostics in dentistry and skin autotransplantation, *J. Biophoton.*, 2010, T. 3, No. 5–6, pp. 336–346.
6. Breymayer J., Rück A., Ryabova A.V., Loschenov V.B., Steiner R.W. Fluorescence Investigation of the Effect of Monocytes/Macrophages and Skin Cells on Aluminium Phthalocyanine Nanoparticles, *Journal Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2014, Vol. 11 (3), pp. 380–390.
7. Ryabova A.V., Pominova D.V., Klimov A.I. i dr. Effektivnost' generatsii singletnogo kisloroda ftalotsianinami Al i Zn i ikh fotodinamicheskaya aktivnost' pri kon'yugirovaniy s nanochastitsami Au, Ag, Fe2O3, Si (Efficiency of singlet oxygen generation by Al and Zn phthalocyanines and its photodynamic activity for conjugation with nanoparticles of Au, Ag, Fe2O3, Si), *Rossiiskii khimicheskii zhurnal*, 2013, T. LVII, No. 5, pp. 25–34.
8. Oertel, M., Schastak S. I., Tannapfel A. et al. Novel bacteriochlorin for high tissue-penetration: photodynamic properties in human biliary tract cancer cells in vitro and in a mouse tumour model, *J. Photochem. Photobiol.*, 2003, Vol. 71, pp. 1–10.
9. Mazor O., Brandis A., Plaks, V., Neumark, E. et al. WST11, a novel water-soluble bacteriochlorophyll derivative; cellular uptake, pharmacokinetics, biodistribution, and vascular targeted photodynamic activity against melanoma tumors, *Photochem. Photobiol.*, 2005, Vol. 81, pp. 342–351.
10. Rovers J. P., de Jode M.L., Rezzoug H., Grahn M.F. In vivo photodynamic characteristics of the near-infrared photosensitizer 5,10,15,20-tetrakis(m-hydroxyphenyl)bacteriochlorin, *Photochem. Photobiol.*, 2000, Vol. 72, pp. 358–364.
11. Mironov A.F., Grin M.A., Karmakova T.A. i dr. Noveye fotosensibilizatory dlya FDT raka na osnove prirodnogo bakteriochlorofilla a (New natural bacteriochlorophyll a based photosensitizers for PDT cancer), *Ross. bioterapevt. zhurnal*, 2003, T. 2, No. 1, pp. 33–34.
12. Yakubovskaya R.I., Plotnikova E.A., Morozova N.B., Grin M.A., Mironov A.F. Aminoamidy v ryadu bakteriochlorofilla a i ikh fotoindutsirovannaya aktivnost' v sistemakh in vitro i in vivo (Aminoamids in the range of bacteriochlorophyll a and its photoinduced activity in systems in vitro and in vivo), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 3, pp. 29–30.
13. Grin M.A., Pantyushenko I.V., Plotnikova E.A. i dr. Noveye fotosensibilizatory na osnove bakteriochlorinimida i ikh fotoindutsirovannaya protivopukhlevaya aktivnost' (New bacteriochlorinimide-based photosensitizers and its photoinduced anti-cancer activity), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 3, pp. 33–34.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НЕРАВНОМЕРНОСТИ НАНЕСЕНИЯ НА ПОДЛОЖКУ РАДИОНУКЛИДА НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ, СОЗДАВАЕМОЙ РЕШЕТКОЙ МИКРОИСТОЧНИКОВ

Н.А. Нерозин, А.П. Пышко, В.В. Шаповалов, А.А. Говердовский
АО «ГНЦ РФ – ФЭИ им. А.И. Лейпунского», Обнинск, Россия

Резюме

Изучено влияние неравномерности нанесения радионуклида на подложку на распределение поглощенной дозы, создаваемой решеткой микроисточников. На инженерном программном комплексе MATHCAD разработана программа расчета мощности поглощенной дозы, создаваемой решеткой из микроисточников. Для верификации данного алгоритма создана расчетная модель для кода MCNP, представляющая собой область, состоящую из мягкой биологической ткани или любой другой ткани, в которую введена решетка микроисточников. При помощи разработанной системы было проанализировано значение возможного систематического неравномерного нанесения активности на сердечник микроисточника. В работе моделировалось распределение активности по поверхности микроисточника для создания распределения мощности поглощенной дозы, соответствующей экспериментальным данным радиационного поражения. Полученная модель микроисточника с неравномерным распределением активности сравнивалась по основным дозиметрическим характеристикам со стандартным микроисточником, использующим сердечник с активностью, нанесенной равномерно по всей площади серебряного стержня. Полученные результаты доказывают, что даже при очень неравномерном распределении активности распределение мощности дозы, создаваемое в окрестности опухоли решеткой микроисточников, практически не отличается от поля мощности дозы, полученного для микроисточников с равномерно распределенной активностью. Различия в мощности дозы (до 10%) в ближайших к центру решетки областях существенно меньше, чем спад ее от центра к периферии решетки.

С целью получения пространственного распределения поглощенной энергии для заданной конфигурации набора микроисточников и построения кривых равного уровня по заданным срезам создана программа SEEDPLAN. Разработанная программа достаточно точно отображает пространственное распределение для заданной конфигурации набора микроисточников, используя в качестве исходных данных результаты расчетов поглощенной энергии вокруг одиночного микроисточника, и может быть использована при оптимальном планировании брахитерии, использующей микроисточники.

Ключевые слова: радионуклиды, микроисточники, распределение поглощенной дозы.

Для цитирования: Нерозин Н.А., Пышко А.П., Шаповалов В.В., Говердовский А.А. Исследование влияния неравномерности нанесения на подложку радионуклида на распределение поглощенной дозы, создаваемой решеткой микроисточников // Biomedical photonics. – 2015. – № 3. – С. 10–23.

Контакты: Нерозин Н.А., e-mail: nerozin@ippe.ru

THE ANALYSIS OF IMPACT OF IRREGULARITY IN RADIONUCLIDE COATING OF SCAFFOLD ON THE DISTRIBUTION OF ABSORBED DOSE PRODUCED BY GRID OF MICRO SOURCES

N.A. Nerosin, A.P. Pyshko, V.V. Shapovalov, A.A. Goverdovskiy
State Science Center of the Russian Federation – A.I. Leypunsky Institute of Physics and Power Engineering», Obninsk, Russia

Abstract

The impact of irregularity in radionuclide coating of scaffold on the distribution of absorbed dose produced by grid of microsources was analyzed. On engineering software MATHCAD the program for calculation of absorbed dose produced by grid of microsources was created. To verify this algorithm the calculation model for MCNP code was established and represented the area consisted of soft biological tissue or any other tissue in which the grid of microsources was incorporated. Using the developed system the value of possible systematic irregular coating of radioactivity on the microsource's core was analyzed. The distribution of activity along the surface of microsource was simulated to create distribution of absorbed dose rate corresponding to experimental data on radiation injury. The obtained model of microsource with irregular distribution of activity was compared to conventional microsource with core coated regularly along the entire area of the silver stem by main dosimetry characteristics. The results showed that even for extremely irregular distribution of activity the distribution of dose rate produced by microsource in the tumor area was not substantially different from dose-rate field obtained for microsource with regularly coated activity. The differences in dose rates (up to 10%) in areas which were the nearest to the center of the grid were significantly lower than its decline from center to periphery of the grid.

For spatial distribution of absorbed dose for specific configuration of microsource set and tracing of curves of equal level by selected cut-off the program SEEDPLAN was developed. The developed program represents precisely enough the spatial distribution of selected configuration set of microsources using results of calculation data for absorbed dose around the single microsource as basic data and may be used for optimal planning of brachytherapy with microsources.

Keywords: radionuclides, microsources, absorbed dose distribution

For citations: Nerosin N.A., Pyshko A.P., Shapovalov V.V., Goverdovskiy A.A. The analysis of impact of irregularity in radionuclide coating of scaffold on the distribution of absorbed dose produced by grid of microsources, *Biomedical photonics*, 2015, No. 3, pp. 10–23 (in Russian)

Contacts: Nerosin N.A., e-mail: nerozin@ippe.ru

Введение

При производстве и использовании микроисточников существует ряд особенностей их тестирования и контроля, обусловленных микроскопичностью размеров микроисточника и существенным вкладом различий дозиметрических характеристик в терапевтическое воздействие. Принятый на сегодняшний день в мировой практике свод рекомендаций и правил для расчета дозиметрических характеристик впервые представлен AAPM Task Group 43 [1]. Также в указанном документе представлены стандартные данные для основных типов микроисточников.

Следуя рекомендациям Task Group 43, в расчетном коде MCNP [2] были проведены расчетные исследования дозиметрических характеристик микроисточников с радионуклидом I-125, как стандартных, так и разрабатываемых в ГНЦ РФ-ФЗИ. Получены стандартные дозиметрические данные, характеризующие исследуемые типы микроисточников. Был разработан и применен метод расчета дозовой нагрузки на облучаемую ткань от множества микроисточников, сгруппированных узлами произвольной решетки. Использовалась суперпозиция расчетных данных от одного микроисточника в произвольной решетке на программном комплексе MATHCAD.

Представлены возможности расчетного кода PRIZMA для использования в моделировании терапевтических микроисточников. Описана методика расчета полей доз в опухоли и органах риска и разра-

ботанный код SEEDPLAN, который может быть использован при оптимальном планировании облучения.

Материал и методы

На инженерном программном комплексе MATHCAD был разработан алгоритм (программа) расчета мощности поглощенной дозы, создаваемой решеткой из микроисточников. Доза в интересующей точке или группе точек, рассчитывается посредством суперпозиции доз от одного микроисточника. Исходной информацией для данного алгоритма являются дозиметрические характеристики микроисточников.

Для верификации данного алгоритма была создана расчетная модель для кода MCNP. Расчетная модель представляет область, состоящую из мягкой биологической ткани или любой другой, в которую введена решетка микроисточников. Количество микроисточников может изменяться в диапазоне 8÷125 штук, расположение микроисточников в решетке допускает любой структурный порядок.

В центр шара из мягкой биологической ткани радиусом 30 см была вставлена сборка стандартных микроисточников SEED № 6711 [1–5]. Сборка представляет собой решетку размерами по сторонам куба 4×4×4 см и шагом между центрами микроисточников равным 1 см. Следовательно, одновременно рассматривались 64 микроисточника. На рис. 1 показаны сечения фрагмента сборки микроисточников для определения направления координатных осей.

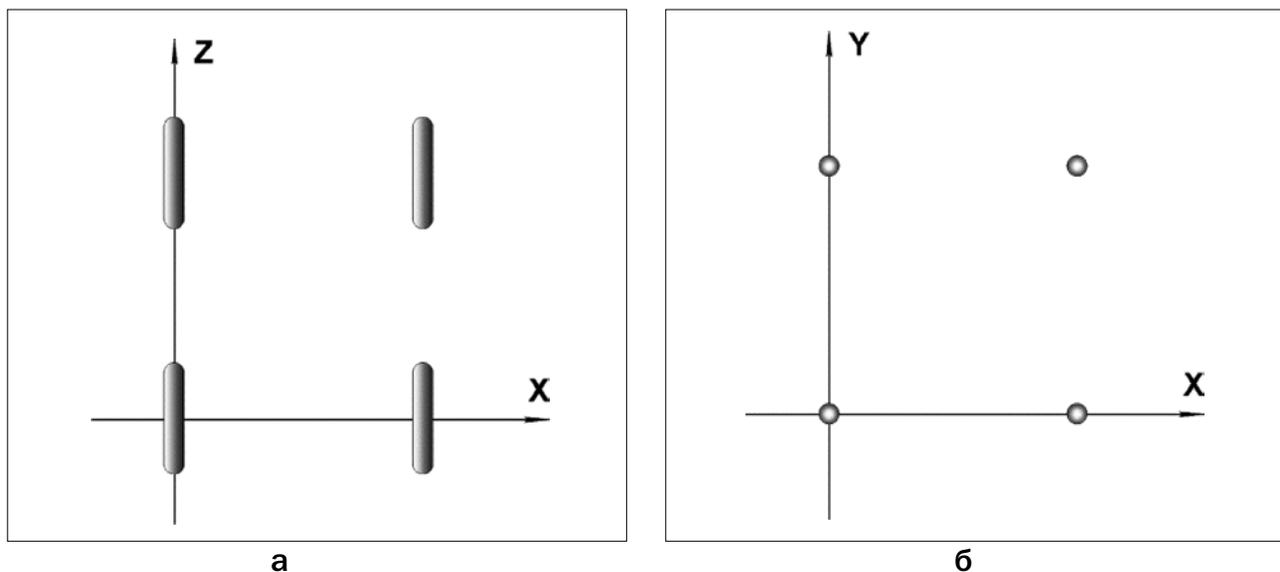


Рис. 1. Сечения решетки микроисточников с расположением детекторов: а – параллельно собственной оси микроисточника б – перпендикулярно собственной оси микроисточника

Детекторы располагались на линии параллельной оси Z (параллельно собственной оси микроисточника, рис. 1а), и линии параллельной оси Y (перпендикулярно оси микроисточника, рис. 1б). Для получения характерной картины распределения мощности поглощенной дозы внутри решетки микроисточников рассматривались значения между центральными парами микроисточников. Детекторы располагались от центра куба решетки микроисточников до периферии, вплоть до дистанции 2 см от поверхности куба.

Идентичная композиция, была рассчитана по методу суперпозиции на основе дозиметрических характеристик базового микроисточника в мягкой биологической ткани.

На рис. 2 представлено распределение мощности поглощенной дозы по линии, проходящей параллельно оси Z с расстояния в 2 см от стороны кубической решетки до центра сборки на глубине 1,5 см между двумя центральными равноудаленными направляющими микроисточников.

На рис. 3 представлено распределение мощности поглощенной дозы между двумя центральными равноудаленными направляющими микроисточников параллельно оси Y, по линии, проходящей над торцами микроисточников.

Результаты алгоритма, использующего принцип суперпозиции, несколько выше данных, полученных в прямых расчетах решетки микроисточников по коду MCNP. Это различие обусловлено тем, что в алгоритме суперпозиции при расчете мощности дозы в ближайшей окрестности микроисточников не учитывается экранировка излучений соседних микроисточников. Однако из-за обтекания излучения вокруг микроисточника, эти различия достаточно малы.

Полученная разница в результатах не превышает 5%, за исключением случаев расположения расчетной точки в непосредственной близости от микроисточника, вплоть до пересечения с ним. Однако эта область не представляет практического интереса, так как находится внутри микроисточника или на пренебрежимо малых расстояниях от него (рис. 4).

Комплексная методика с применением программы оперативного расчета посредством суперпозиции микроисточников и полного воспроизведения решетки микроисточников в коде MCNP позволяет объединить преимущества приближенного и точного подхода, повысить надежность определения дозиметрических характеристик. При использовании на практике методика предполагает высокую оперативность получения данных о дозо-

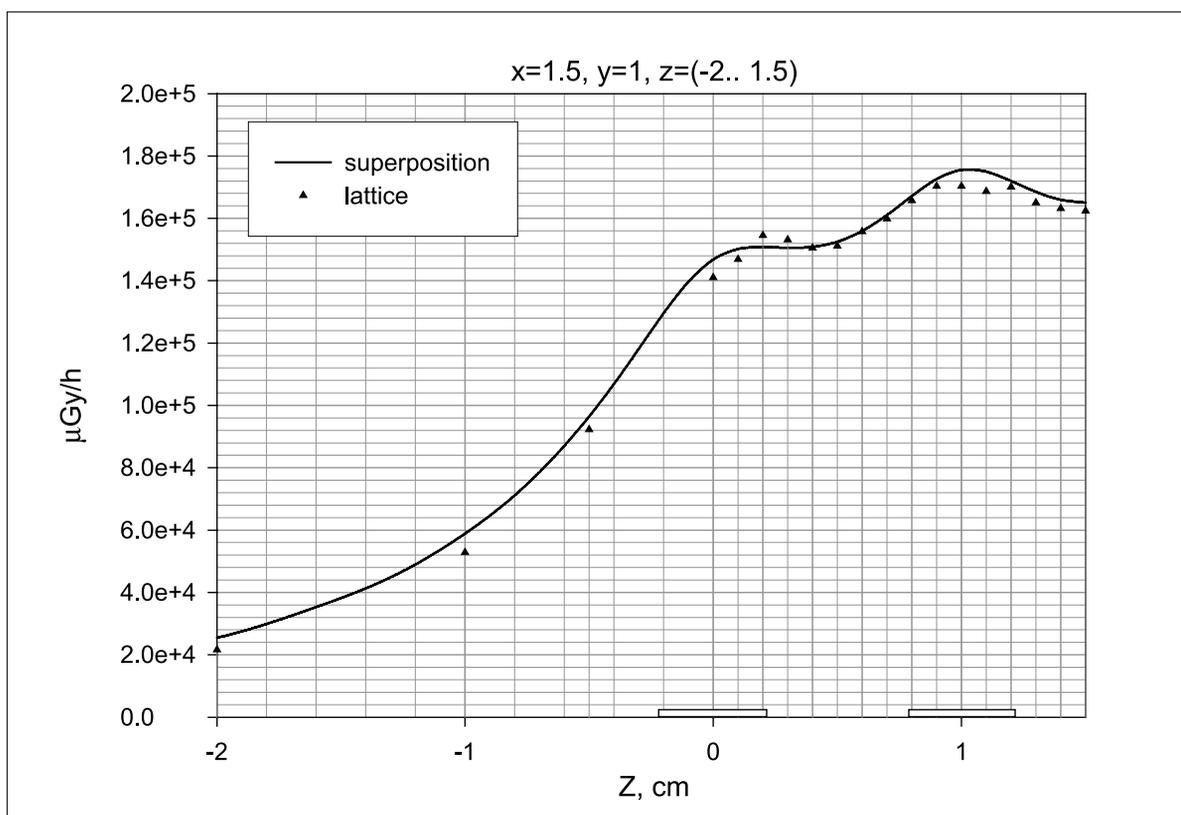


Рис. 2. Распределение мощности дозы вдоль оси источника между микроисточниками

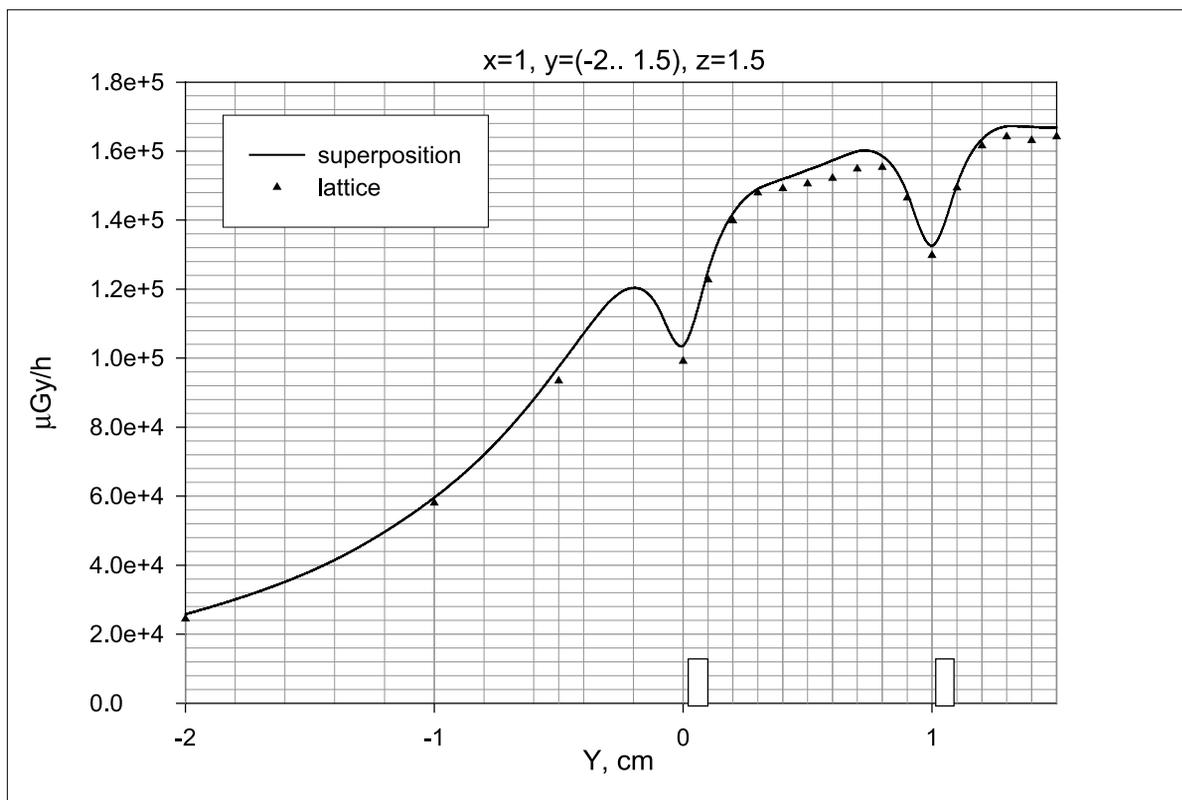


Рис. 3. Распределение мощности дозы между торцами микроисточников перпендикулярно оси источника

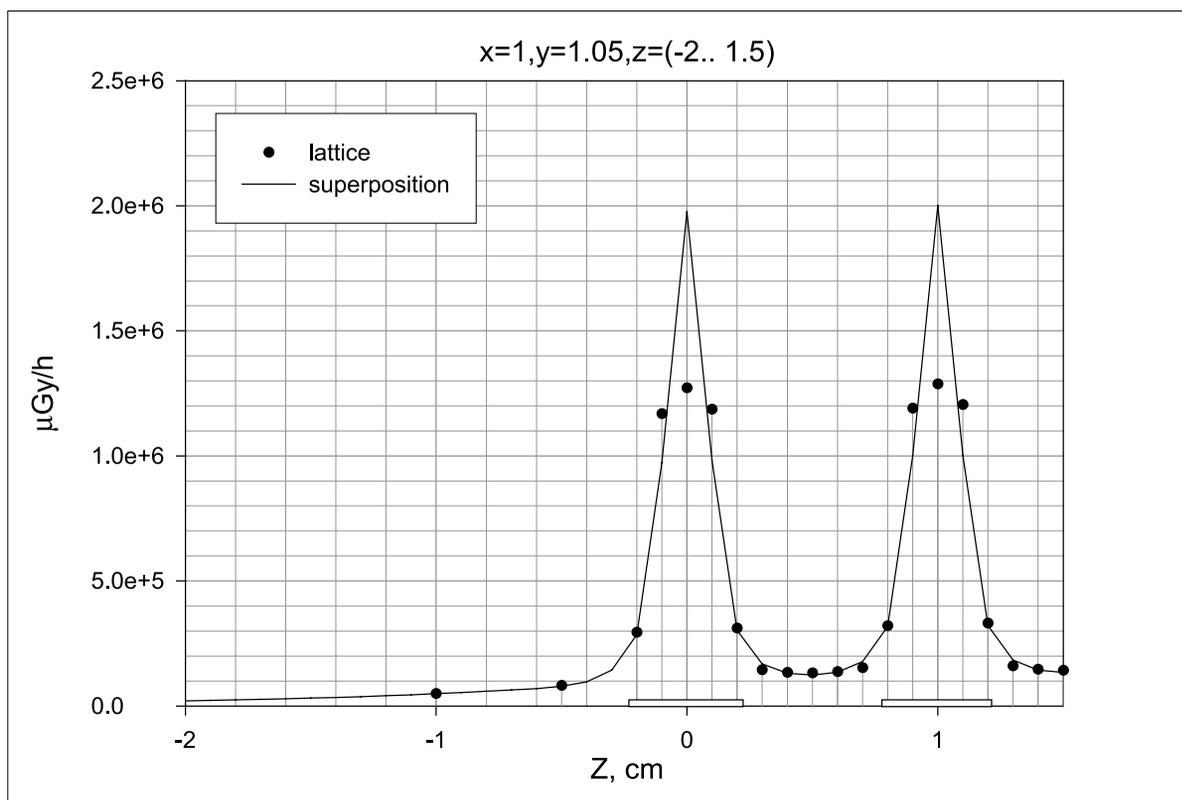


Рис. 4. Распределение мощности дозы между микроисточниками, вдоль оси источника на расстоянии в 0,1 мм от стенки микроисточника

вых характеристиках в конкретной области облучения и может быть использована при планировании оптимального облучения.

В ходе медико-биологических исследований опытных образцов микроисточников на основе I-125, производимых в ГНЦ РФ – ФЭИ был проведен анализ радиационного воздействия вживленного микроисточника на ближайшие ткани. В эксперименте использовалась мышечная ткань крысы. По окончании терапевтического периода на основе извлеченных образцов ткани была получена качественная зависимость радиационного поражения на дистанции в 1 мм по длине введенного микроисточника. Максимальное поражение живой ткани было зарегистрировано в окрестности торцов микроисточника со спадом до 40% к центру микроисточника.

Предполагая, что существует прямая связь мощности поглощенной дозы с радиационным поражением, был сделан вывод о возможном неравномерном нанесении активности на сердечник микроисточника. В связи с этим появилась необходимость проанализировать значение подобной систематической неравномерности для одного микроисточника и для комплекта микроисточников.

Результаты

В данной работе моделировалось распределение активности по поверхности микроисточника для создания распределения мощности поглощенной дозы, соответствующей экспериментальным данным радиационного поражения. Полученная модель микроисточника с неравномерным распределением активности (модель В на рис. 5) сравнивалась по основным дозиметрическим характеристикам со стандартным микроисточником (модель А на рис. 5), использующим сердечник с активностью, нанесенной равномерно по всей площади серебряного стержня.

Нанесенная на сердечник микроисточника активность располагалась в восьми областях, включающих в себя две торцевые поверхности и поделенную на шесть равных частей боковую поверхность (табл. 1).

Для учета вклада каждой из областей неравномерности нанесения активности рассчитывались восемь вариантов заданий с расположением активности только в одной области. Далее, было получено распределение активности между указанными областями, создающее распределение мощности дозы. Расчеты долей активности выполнены в программном комплексе MATHCAD посредством минимизации

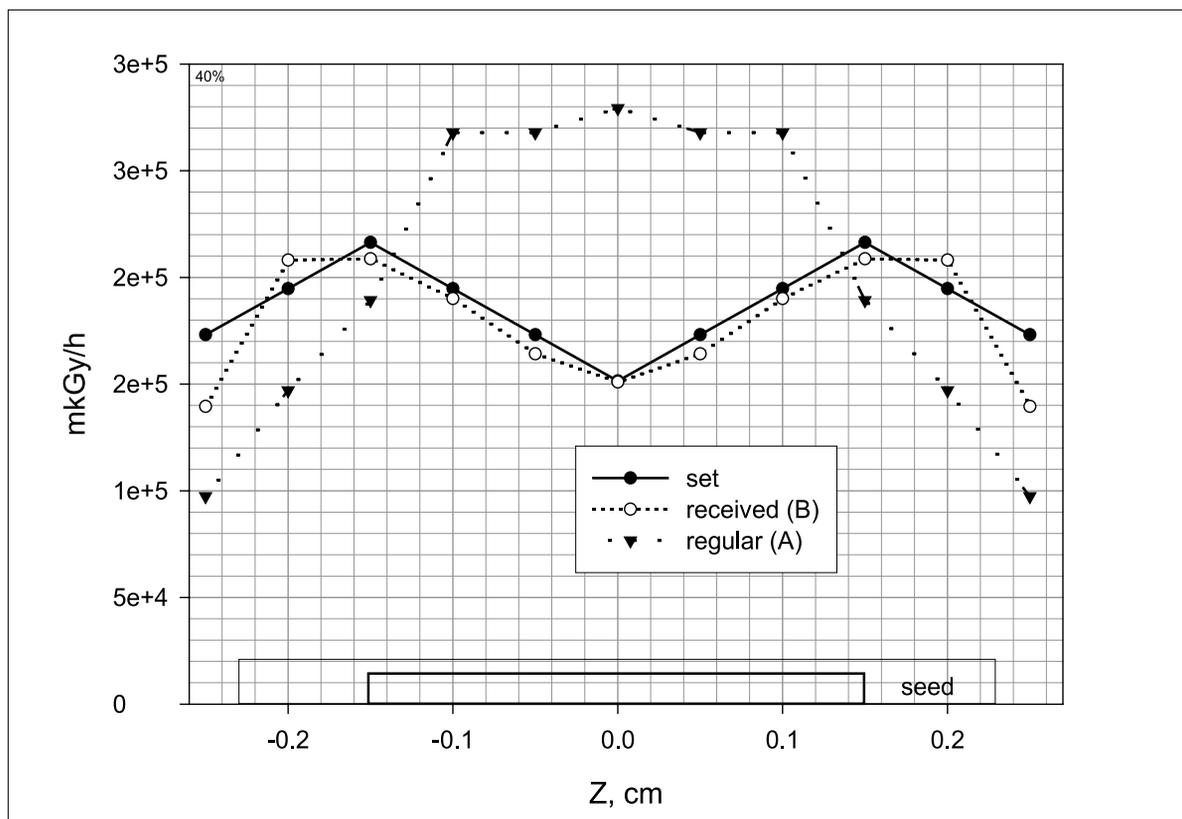


Рис. 5. Распределение мощности поглощенной дозы вдоль оси микроисточника на дистанции 1 мм от его поверхности

Таблица 1.
 Распределение активности по областям на сердечнике

Номер области	1	2	3	4	5	6	7	8
Доля активности, отн. ед.	0,129	0,371	0	0	0	0	0,371	0,129

ции суммы среднеквадратичных отклонений значений поглощенной дозы.

На рис. 5 представлены: заданное распределение – «set», полученное после оптимизации долей активности по областям – «received» и вариант с равномерной нанесенной активностью – «regular». С помощью разработанной на предыдущих этапах методики суперпозиции, использующей расчетные дозиметрические характеристики seed, был проведен расчет распределений поглощенной дозы в опухоли, создаваемой решеткой из 64 микроисточников типа В. Распределения поглощенной дозы по глубине решетки в различных направлениях были сопоставлены с результатами, полученными для А-микроисточника

На рис. 6–9 представлены распределения мощности поглощенной дозы для разных направлений между узлами решетки микроисточников.

Распределение мощности поглощенной дозы по двум направлениям: из центра вдоль оси микроисточников (рис. 7) и напротив торцов (рис. 8), показывает, что эти два направления компенсируют друг друга в общей картине дозового распределения. Термин «компенсируют», в данном случае означает, что если вдоль осевого направления мощность дозы от источника В превышает мощность дозы от источника А, то в перпендикулярном направлении наблюдается противоположная закономерность.

Максимальное различие в мощности поглощенной дозы в отдельных точках внутри центральной части решетки для микроисточников двух типов достигает 10%.

В ближайшей окрестности решетки значения мощности поглощенной дозы близки, лишь в направлении перпендикулярном оси микроисточников различие может достигать 3% (рис. 9).

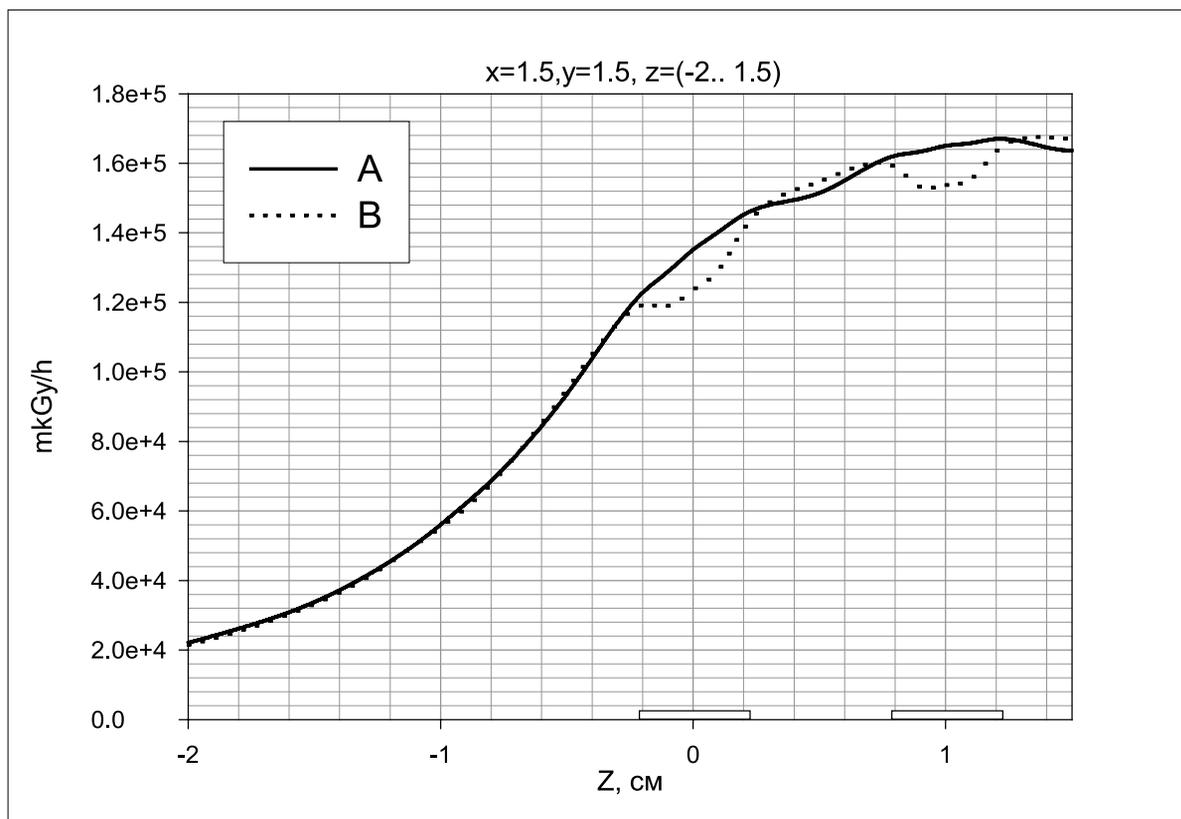


Рис. 6. Распределение мощности дозы вдоль оси источника с расстояния 2 см до центра решетки

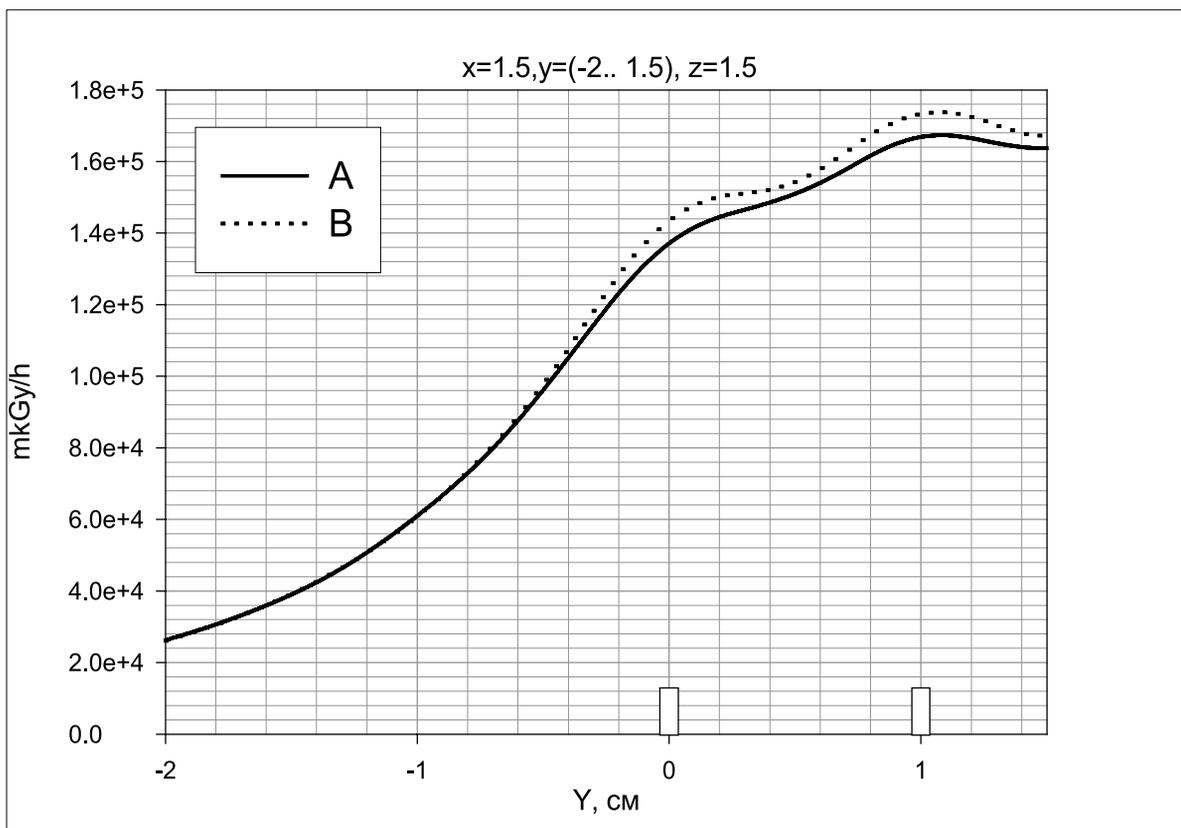


Рис. 7. Распределение мощности дозы в перпендикулярном оси источника направлении

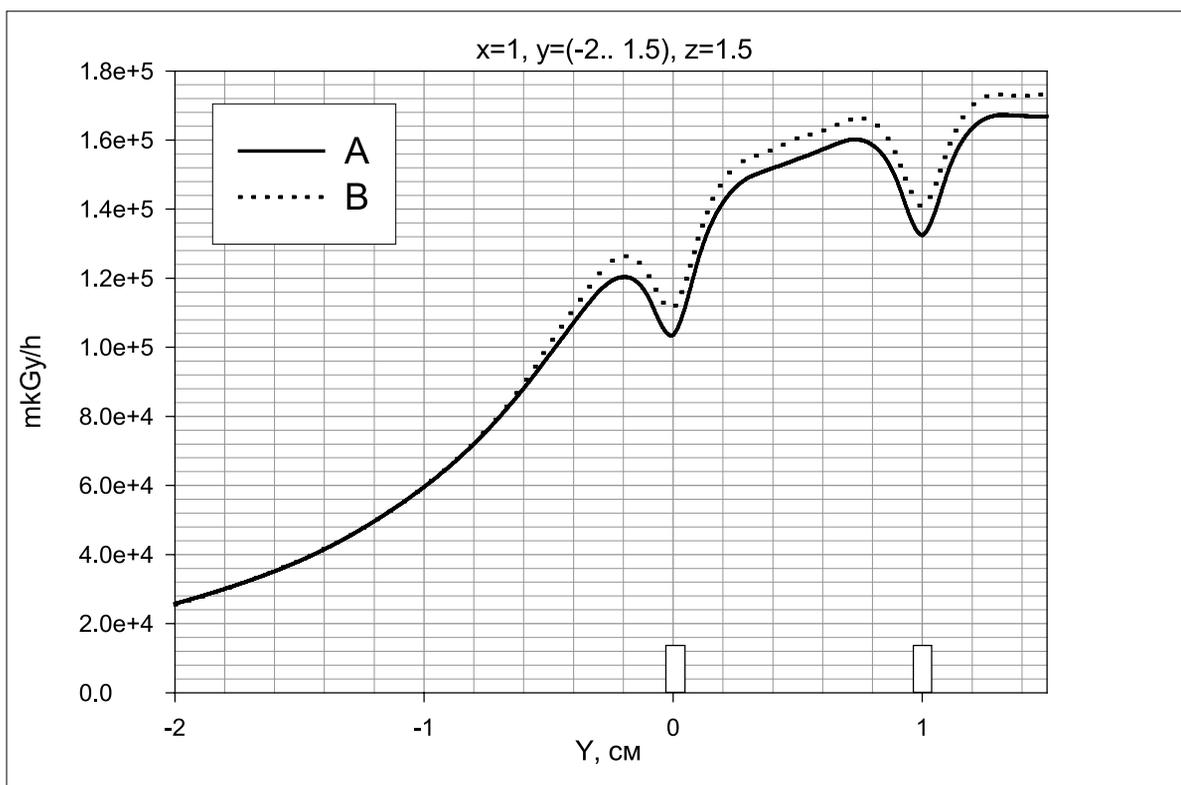


Рис. 8. Распределение мощности дозы между торцами микроисточников

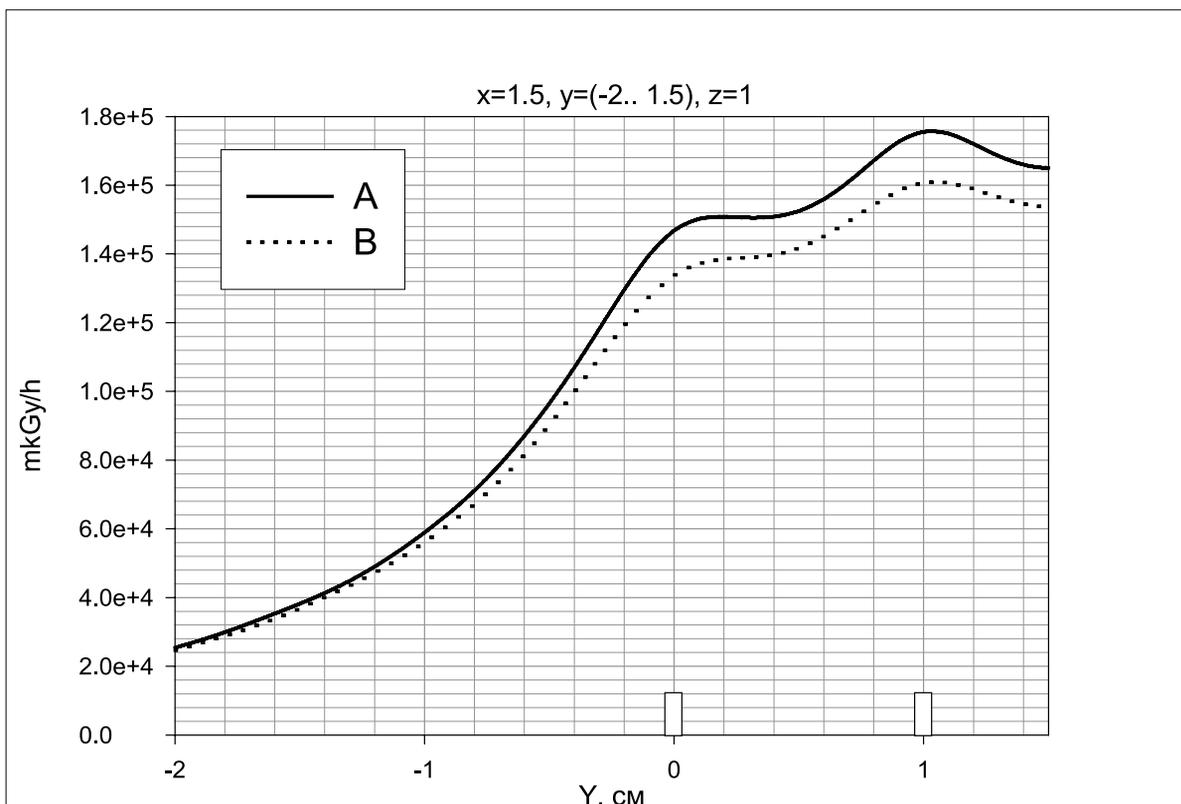


Рис. 9. Распределение мощности дозы между центрами микроисточников

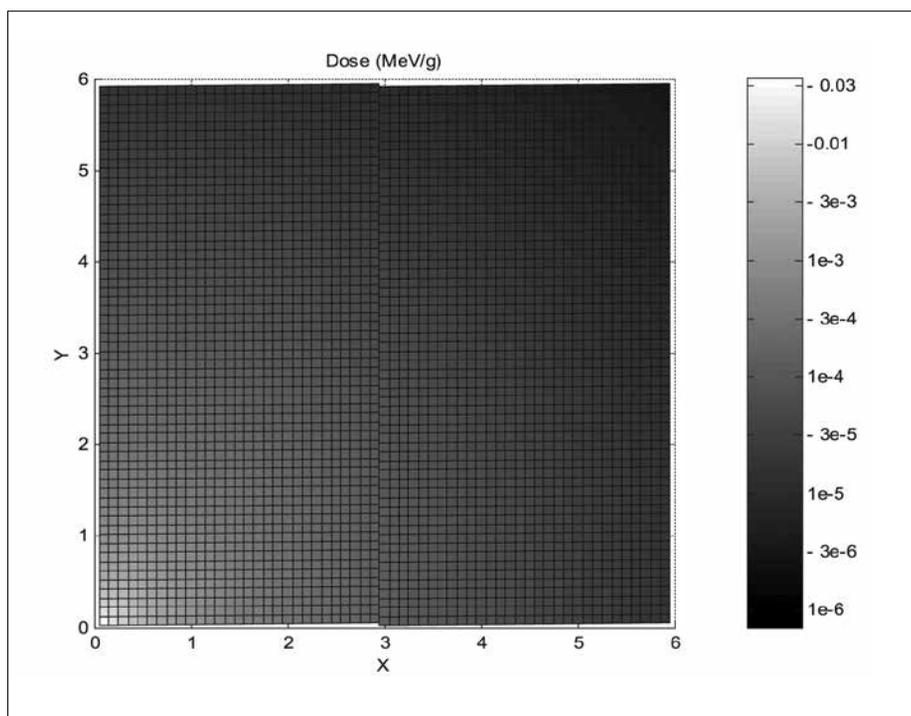


Рис. 10. Распределение доз вокруг микроисточника Модель №6711 (центр координат – центр микроисточника; ориентация вдоль оси OZ; срез в точке $Z=0$)

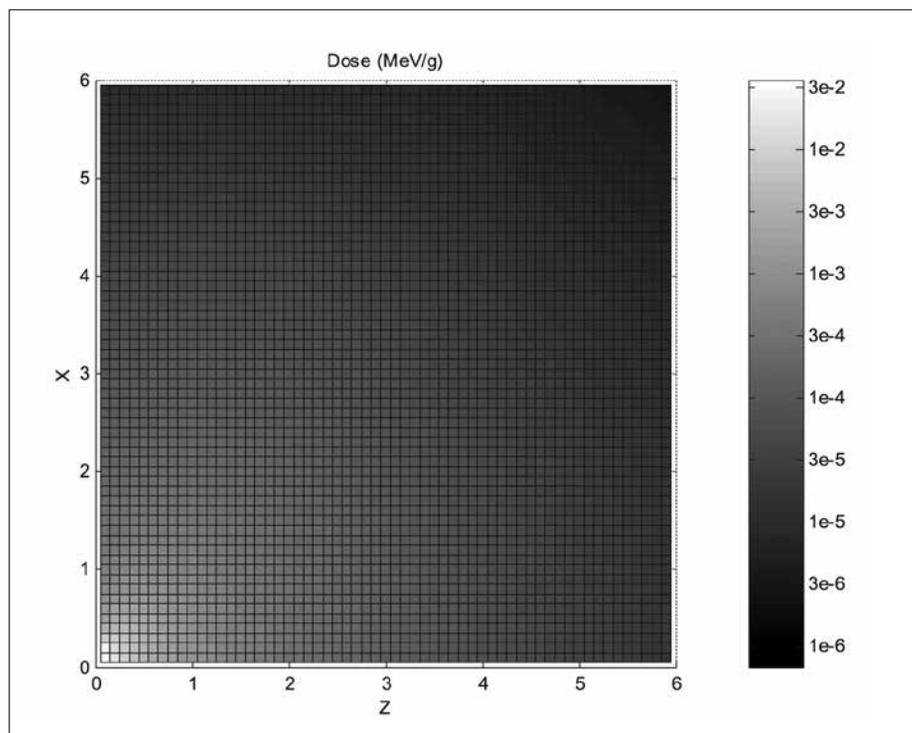


Рис. 11. Распределение доз вокруг микроисточника Модель №6711 (центр координат – центр микроисточника; ориентация вдоль оси OZ; срез в точке Y=0)

Таким образом, можно отметить, что даже при очень неравномерном распределении активности распределение мощности дозы, создаваемое в окрестности опухоли решеткой микроисточников, мало отличается от поля мощности дозы, полученного для микроисточников с равномерно распределенной активностью. Различия в мощности дозы (до 10%) в ближайших к центру решетки областях существенно меньше, чем спад ее от центра к периферии решетки.

Были проведены расчетные исследования пространственного распределения поглощенной энергии в мягкой биологической ткани вокруг одиночного микроисточника, расположенного в центре системы. Расчеты проводились для Модели №6711 (титановый корпус, источник – тонкий слой I-125, нанесенный на серебряный стержень).

Рассматривалась система: куб размером 40×40×40 см, заполненный мягкой биологической тканью (МБТ), в центре помещался микроисточник. Состав МБТ – азот (2,6%), кислород (76,2%), водород (10,1%), углерод (11,1%); плотность равна 1,0. Как и в ранее рассматриваемых задачах, энергетическое

распределение источника было взято в виде дискретной таблицы (табл. 2).

Результаты снимались с разбиением по пространству в виде кубической решетки размером 12×12×12 см с шагом равным 1 мм по всем направлениям осей OX, OY и OZ. Центр решетки находился в центре системы. Микроисточник располагался вдоль оси OZ. Расчеты проводились по программе ПРИЗМА.

Все результаты расчетов приводятся в MeV/g на один распад. Например, по результатам проведенных расчетов для одиночного микроисточника Модель №6711, проиллюстрируем пространственное распределение поглощенной энергии в МБТ (рис. 10 и рис. 11) и кривые равного уровня в плоскости сечения Z=0 (рис. 12). Ввиду симметричности системы, результаты приводятся для 1/8 части пространства, которое образовано положительными направлениями осей координат.

Программа SEEDPLAN

Была создана программа SEEDPLAN, позволяющая получать пространственное распределение погло-

Таблица 2.
Энергетическое распределение источника I-125

E(MeV)	3,770e-3	4,090e-3	2,20e-2	2,750e-2	3,090e-2	3,100e-2	3,120e-2	3,170e-2	3,550e-2
F	6,140e-2	5,930e-2	3,980e-1	7,410e-1	7,200e-2	1,400e-1	1,440e-3	4,300e-2	6,670e-2

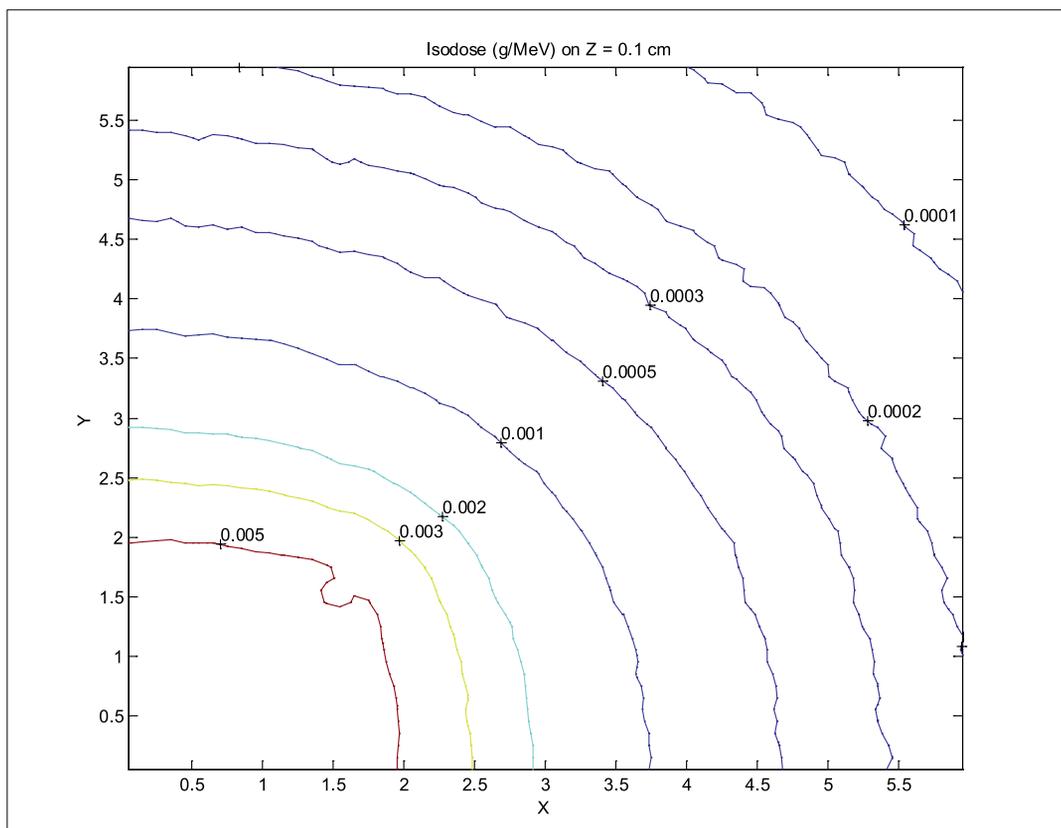


Рис. 13. Изолинии поглощенной дозы для плоскости сечения $Z=0,1$ см

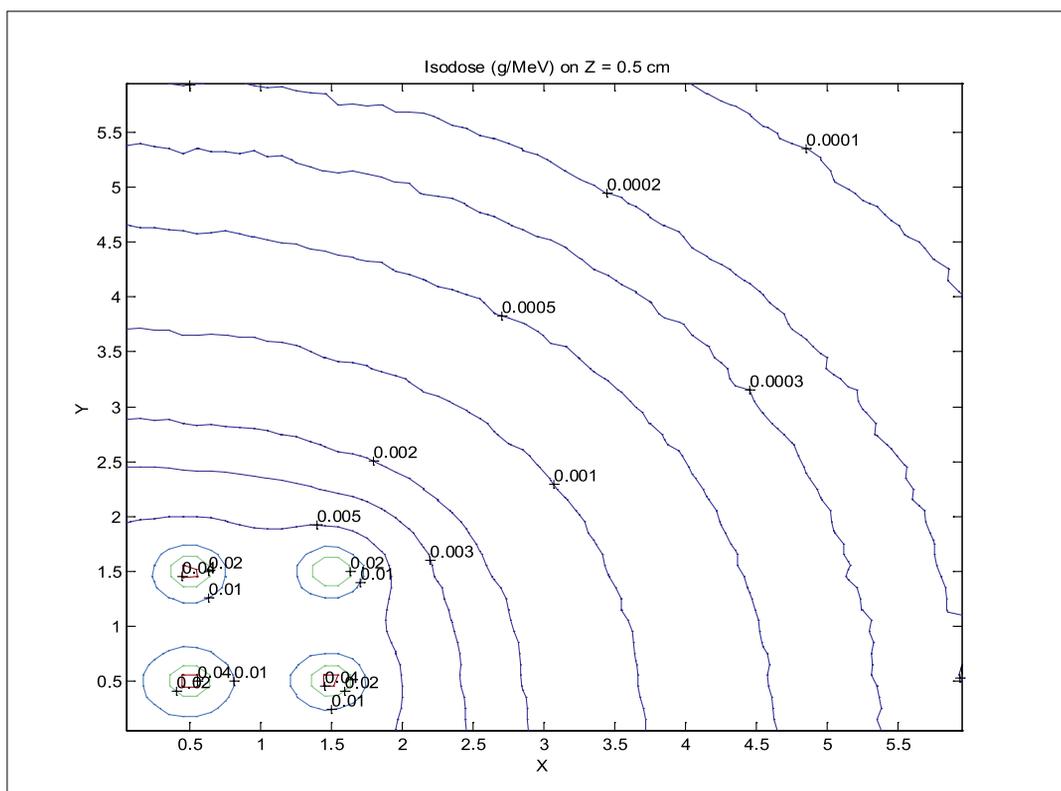


Рис. 14. Изолинии поглощенной дозы для плоскости сечения $Z=0,5$ см

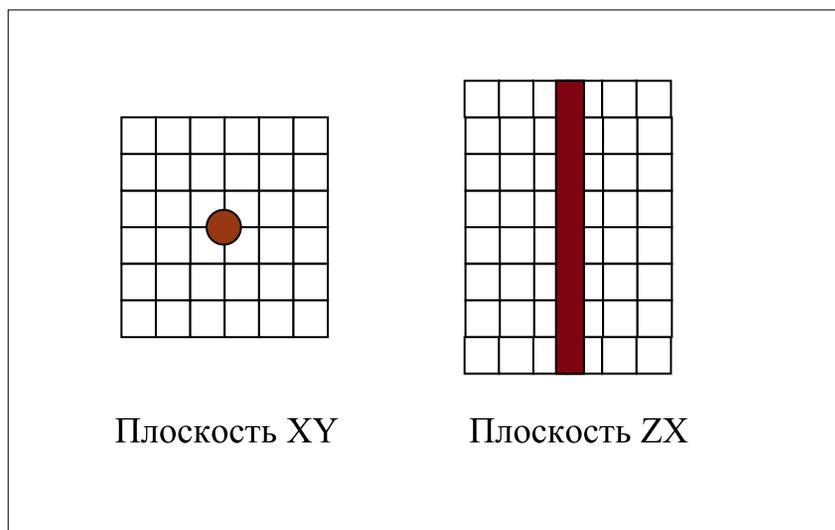


Рис. 15. Схема расположения микроисточников

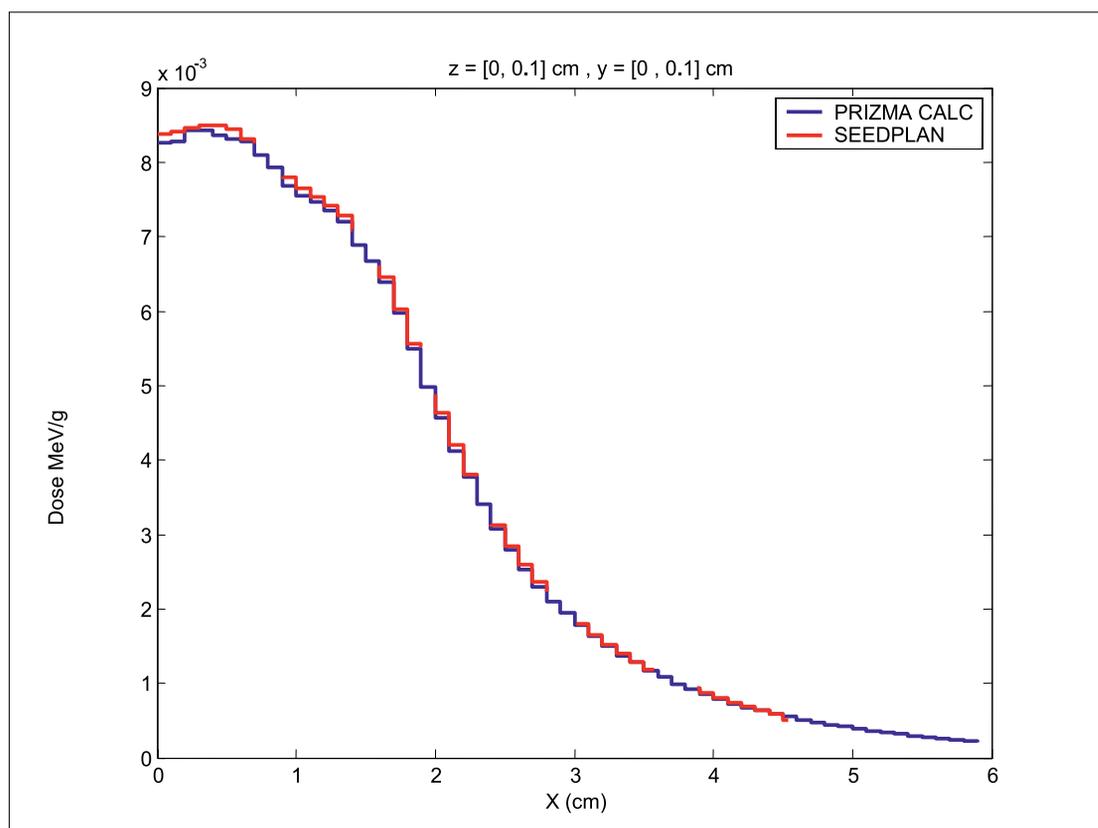


Рис. 16. Сравнительный график величины поглощенной энергии моделей PRIZMA CALC и SEEDPLAN

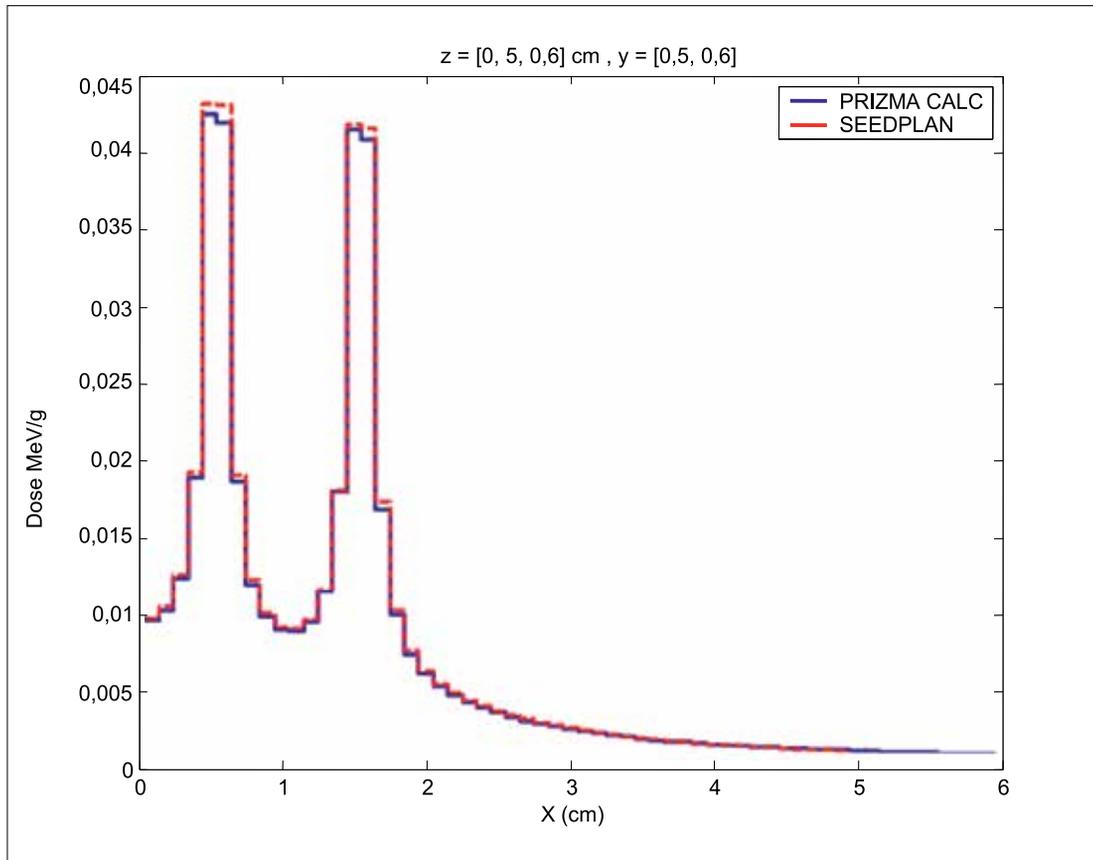


Рис. 17. Сравнительный график величины поглощенной энергии моделей PRIZMA CALC и SEEDPLAN

Дозовые поля от нескольких микроисточников рассчитываются для каждого пикселя суммированием доз от всех микроисточников. Таким образом, используется аддитивное приближение.

На рис. 16 и рис. 17 приводятся сравнительные графики доз для двух моделей набора, где PRIZMA CALC – модель набора, рассчитанная по программе ПРИЗМА, а SEEDPLAN – модель набора, созданная из результатов расчета пространственного распределения поглощенной энергии для одиночного микроисточника.

Заключение

Оценен вклад в общую дозу на мягкую биологическую ткань от микроисточника с выраженной неравномерностью нанесения активности. Оценка выполнена с помощью метода суперпозиции дозовых полей от одиночного микроисточника. Разработанный метод реализован в программном комплексе MATHCAD.

Производство и экспериментальные исследования микроисточников дополнительно обеспечивались расчетной информацией, полученной

с помощью программы ПРИЗМА. Показано удовлетворительное согласие результатов программы ПРИЗМА с другими расчетными кодами, признанными в качестве стандартных.

Создана обладающая широкими возможностями работающая версия компьютерной программы (SEEDPLAN), которая может быть использована при оптимальном планировании брахитерии, использующей микроисточники.

В результате проведенных работ можно сделать заключение, что созданная программа SEEDPLAN достаточно точно отображает пространственное распределение для заданной конфигурации набора микроисточников, используя в качестве исходных данных результаты расчетов поглощенной энергии вокруг одиночного микроисточника. Это позволит, используя созданную программу по результатам расчетов поглощенной энергии в окружении одиночного микроисточника, моделировать наборы микроисточников (их количество на спице, подбор интенсивности для каждого, взаиморасположения спиц) так, чтобы в пораженной области доза была максимально допустимой, а в здоровой – минимально возможной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nath R., Anderson L.L., Luxton G., Weaver K.A., Williamson J.F., Meigooni A.S. Dosimetry of Interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43 // *Med. Phys.* – 1995. – Vol. 22. – P. 209–233.
2. Briesmeister Ed. MCNP4A – A General Monte Carlo N – Particle Transport code. Los Alamos National Laboratory report, LA-12625-M. – Los-Alamos, 1993.
3. Rivard M.J., Coursey B.M., DeWerd L.A. et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations // *Med. Phys.* – 2004. – Vol. 31(3). – P. 633–674.
4. Seltzer S.M., Lamperti P.J., Loevinger R. et al. New National Air-Kerma-Strength Standards for 125I and 103Pd Brachytherapy Seeds // *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology.* – 2003. – Vol. 108, No 5. – P. 337–358.
5. Arnautova M.A., Kandiev Ya.Z., Lukhminsky B.E., Malishkin G.N. Monte-Carlo simulation in nuclear geophysics. In comparison of the PRIZMA Monte-Carlo program and benchmark experiments // *Nucl.Geophys.* – 1993. – № 3. – P. 407–418.
6. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): СП 2.6.1.758-99. – Минздрав России, 1999.

REFERENCES

1. Nath R., Anderson L.L., Luxton G., Weaver K.A., Williamson J.F., Meigooni A.S. Dosimetry of Interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43, *Med. Phys.*, 1995, Vol. 22, pp. 209–233.
2. Briesmeister Ed. MCNP4A – A General Monte Carlo N – Particle Transport code. Los Alamos National Laboratory report, LA-12625-M, Los-Alamos, 1993.
3. Rivard M.J., Coursey B.M., DeWerd L.A. et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations, *Med. Phys.*, 2004, Vol. 31(3), pp. 633–674.
4. Seltzer S.M., Lamperti P.J., Loevinger R. et al. New National Air-Kerma-Strength Standards for 125I and 103Pd Brachytherapy Seeds, *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*, 2003, Vol. 108, No. 5, pp. 337–358.
5. Arnautova M.A., Kandiev Ya.Z., Lukhminsky B.E., Malishkin G.N. Monte-Carlo simulation in nuclear geophysics. In comparison of the PRIZMA Monte-Carlo program and benchmark experiments, *Nucl. Geophys.*, 1993, No. 3, pp. 407–418.
6. Ioniziruyushchee izluchenie, radiatsionnaya bezopasnost'. Normy radiatsionnoi bezopasnosti (Ionizing radiation, radiation safety. Radiation safety standards) (NRB-99/2009): SP 2.6.1.758–99, Minzdrav Rossii, 1999.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ С МЕСТНЫМ ВВЕДЕНИЕМ РАДАХЛОРИНА

Т.Е. Сухова

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Резюме

В работе представлены результаты оценки эффективности фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором радахлорин. В исследование были включены пациенты с первичным и рецидивным раком, с солитарными или множественными очагами различного гистологического подтипа. Все опухоли были в стадии T1-2NOMO. Раствор радахлорина вводили инъекционно внутрь патологического очага в дозе 1,75–3,50 мг/см² опухоли за 15 мин до начала облучения (длина волны облучения 662 нм, световая доза 300 Дж/см²). Оценку эффективности непосредственных и отдаленных результатов осуществляли на основании клинических и цитологических данных. При оценке непосредственных результатов лечения полная регрессия установлена у 43 (95,5%) больных в отношении 47 (95,9%) опухолей. Частичная регрессия получена у 2 (4,5%) больных, которым впоследствии было проведено по одному повторному курсу фотодинамической терапии, после чего непосредственный результат лечения был оценен, как полная регрессия. У всех больных с множественной, поверхностной и нодулярными формами базальноклеточного рака полная регрессия новообразований отмечена в 100% случаев, с язвенной формой – в 94,4%, склеродермоподобной формой – в 83,3%. При динамическом наблюдении за пациентами, участвовавшими в исследовании, у 44 (97,7%) больных зарегистрирован 5-летний безрецидивный период. Рецидив опухоли выявлен у 1 (2,3%) пациента после ФДТ первичного рака кожи крыла носа стадии T2NOMO солидно-аденоидного гистологического подтипа. Таким образом, фотодинамическая терапия с внутриочаговым применением радахлорина показала высокую эффективность в лечении всех существующих клинических форм и гистологических подтипов базальноклеточного рака кожи.

Ключевые слова: базальноклеточный рак, фотодинамическая терапия, местное применение фотосенсибилизатора.

Для цитирования: Сухова Т.Е. Эффективность фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с местным введением радахлорина // Biomedical photonics. – 2015. – № 3. – С. 24–28.

Контакты: Сухова Т.Е., e-mail: tats64@mail.ru

THE EFFICACY OF PHOTODYNAMIC THERAPY FOR BASAL CELL CARCINOMA WITH INTRALESIONAL INJECTION OF RADACHLORINE

T.E. Sukhova

The State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region «M.F. Vladimirovskiy Moscow regional research clinical institute», Moscow, Russia

Abstract

The results of evaluation of the efficiency of photodynamic therapy with photosensitizer radachlorine for basal cell carcinoma are represented. The study included patients with primary and recurrent cancer, solitary and multiple foci of different histological subtypes. All tumors corresponded stages T1-2NOMO. The radachlorine solution was injected into pathological focus at dose of 1.75-3.50 mg/cm² of tumor 15 min before the onset of irradiation (wavelength of 662 nm, light dose of 300 J/cm²). The evaluation of efficiency by means of short-term and long-term outcomes was performed on the basis of clinical and cytological data. According to short-term outcomes evaluation, the total tumor regression was in 43 (95,5%) patients for 47 (95,9%) tumors. The partial regression was achieved in 2 (4,5%) patients, who subsequently had one repeated course of photodynamic therapy with short-term outcome as total tumor regression. All patients with multiple, superficial and nodal forms of basal cell carcinoma had total tumor regression in 100% of cases, with ulcerated form – in 94,4%, with morphea-like form – in 83,3%. During follow-up in subjects, 44 (97,7%) patients had 5-year recurrence-free period. The relapse of tumor was detected in 1 (2,3%) patient after PDT for primary cancer of nasal ala stage T2NOMO of solid and adenoid histological subtype. Thus, photodynamic therapy with intralesional injection of radachlorine showed high efficiency for treating all existent clinical forms and histological subtypes of basal cell carcinoma.

Keywords: basal cell carcinoma, photodynamic therapy, local use of photosensitizer.

For citations: Sukhova T.E. The efficacy of photodynamic therapy for basal cell carcinoma with intralesional injection of radachlorine, *Biomedical photonics*, 2015, No. 3, pp. 24–28 (in Russian)

Contacts: Sukhova T.E., e-mail: tats64@mail.ru

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) в последние годы приобрела широкое распространение благодаря своим несомненным достоинствам – малой инвазивности, высокой избирательности поражения опухоли, низкой токсичности вводимых препаратов и отсутствию риска тяжелых местных и системных осложнений. К настоящему времени разрешен к клиническому применению в России ряд фотосенсибилизаторов (ФС), в числе которых фотогем, фотосенс, аласенс, радахлорин и фотодитазин [1]. Опубликованы последние данные по эффективности радикальной, паллиативной, интраоперационной, противорецидивной, пролонгированной, а также сочетанной с химиотерапией ФДТ [2]. Определение клеточных и тканевых мишеней фотодинамического повреждения, а также механизмы действия ФДТ постоянно являются объектами многочисленных исследований [3–7].

Подавляющее большинство современных исследований посвящено ФДТ онкологических заболеваний [8, 9], в том числе злокачественных опухолей кожи [10–15]. Наряду с этим многочисленные исследования последних лет доказали возможность использования ФДТ и в лечении неонкологических заболеваний кожи и других органов [16–18]. Наиболее распространенный путь введения препарата в организм – внутривенный. В последние годы особенно хорошо зарекомендовал себя малоинвазивный вариант ФДТ с внутриопухолевым введением ФС [19–22], что объясняется расширением показаний для лечения базальноклеточного рака труднодоступных локализаций и рецидивных форм, с возможностью селективного лечения опухолей и тканесохраняющим эффектом. В данной работе проведена предварительная оценка эффективности ФДТ с применением радахлорина при лечении различных клинических форм и гистологических подтипов базальноклеточного рака кожи (БКР).

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено на основании анализа данных клинического, лабораторного обследования и результатов лечения 45 больных (49 очагов) БКР (T1-2N0M0), находившихся на лечении в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (г. Москва). У 19 (42,2%) пациентов была язвенная форма заболевания, у 15 (33,3%) – поверхностная, у 6 (13,3%) – склеродермоподобная и у 5 (11,2%) – нодулярная форма БКР. Средний возраст пациентов составил 61 год. Рецидивные новообразования были у 6 пациентов, из них: у 2 – после криодеструкции, у 2 – после однократной ФДТ с локальным введением ФС фотолонна, у 1 – после четырех курсов иммунотерапии (внутриочагового введения интерферона $\alpha 2b$ и

однократного ФДТ с локальным введением фотолонна), у 1 – после одного курса рентгенотерапии (в суммарной дозе облучения – 6000 R). У 34 (75,6%) больных очаги БКР имели труднодоступную для других методов лечения локализацию: 29 (64,4%) опухолей – в центре лица; 5 (11,2%) – на волосистой части головы, ушной раковине, в околоушной области, в 3 случаях (6,7%) – на виске, у 8 (17,7%) больных 11 новообразований располагались в других частях тела.

Всем пациентам проводили клинико-лабораторное обследование, включавшее исследование периферической крови, плазмы крови (печеночные пробы, коагулограмма), мочи, ЭКГ.

У всех больных диагноз БКР устанавливали на основании анамнестических данных, клинической картины патологического процесса, результатов гистологического или цитологического исследований.

Критерии отбора пациентов для ФДТ включали: наличие у больного солитарных и множественных форм базальноклеточного рака кожи T1-2N0M0; опухоли труднодоступной локализации; отказ пациентов от лучевого и хирургического лечения; пожилой и старческий возраст больных.

При проведении ФДТ в качестве источника светового излучения использовали полупроводниковый лазерный аппарат «ЛАМИ» с длиной волны лазерного излучения 662 нм, что соответствует максимуму спектрального поглощения радахлорина, и мощностью излучения на конце световода 1,3 Вт.

Радахлорин (ООО «РАДА-ФАРМА», регистрационное удостоверение №ЛС-001868 от 16.12.2011) представляет собой композицию из трех циклических тетрапирролов хлориновой природы (с гидрированным кольцом D), основной из которых – хлорин е₆ (70,0–90,0%), обладает интенсивной полосой поглощения в длинноволновой части спектра, с пиком поглощения 662 нм.

Внутриопухолевое введение радахлорина проводили под наблюдением врача с последующим мониторингом состояния больного с помощью общеклинических и лабораторных методов. После обработки поверхности опухоли 70% этиловым спиртом, радахлорин вводили внутрь опухолевого очага в дозе 1,75–3,50 мг/см² опухоли (объем: 0,5–1,0 мл на 1 см²) путем 1 или нескольких инъекций (максимально до 3) в зависимости от размера и клинической формы опухоли, за 15 мин до начала лазерного облучения. После местного введения ФС соблюдения светового режима не требовалось. Радахлорин, введенный непосредственно в опухоль и в окружающие ее 0,5–1 см здоровой кожи, определяли визуально по насыщенному темно-синему цвету.

Перед сеансом облучения использовали местные анестетики (2%-ый раствор лидокаина). Световая энергия подводилась перпендикулярно поверхности

новообразования, диаметр светового пятна охватывал всю поверхность новообразования и 0,5–1,0 см окружающей здоровой кожи. В зависимости от размера опухоли облучение проводили одним или несколькими полями диаметром до 3 см. При облучении новообразований сложной, в силу анатомического расположения, конфигурации (ушная раковина, нососщечная складка, скат носа и др.) использовали дополнительные перекрывающиеся друг друга поля. Подводимая с дополнительных полей на одну опухоль световая энергия суммировалась. Близкорасположенные небольшие новообразования облучали одним полем. Множественные очаги опухоли облучали последовательно в течение одного сеанса. Плотность мощности лазерного излучения составила от 0,141 до 0,390 Вт/см². Плотность энергии облучения – 300 Дж/см².

После ФДТ пациенты получали антиоксиданты (витамины С, А, Е, бета-каротин). Очаги деструкции обрабатывались 5%-ым раствором перманганата калия, мазью левомеколь, окружающая здоровая кожа – 20%-ым спиртом. В случае развития вторичной инфекции больным назначали антибиотики (доксцилин – 0,1 г 2 раза в день, в течение 7 дней).

Оценивали непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты лечения на протяжении 5 лет.

Результаты и обсуждение

Все больные лечение переносили удовлетворительно, без ухудшения общего состояния, нарушения функции сердечно-сосудистой системы и обострения сопутствующих заболеваний. У 1 (2,2%) пациента, не страдающего гипертонической болезнью, и у 3 (6,7%) больных с сопутствующей гипертонической болезнью во время ФДТ отмечалось повышение артериального давления, восстановленное до нормальных значений применением гипотензивных средств (дибазола, папаверина). На 2–4-е сутки на месте деструкции очагов формировались некротические корки, самопроизвольное отторжение которых происходило на 28–41-е сутки с формированием удовлетворительного в косметическом отношении бледно-розового не спяянного с подлежащими тканями, рубца.

При оценке непосредственных результатов лечения полная регрессия БКР установлена у 43 (95,5%) больных в 47 (95,9%) опухолевых очагах. Частичная регрессия получена у 2 (4,5%) больных в 2 (4,1%) очагах. Впоследствии для лечения данным больным были проведены дополнительно по одному сеансу ФДТ, после чего была зарегистрирована полная регрессия опухолевых очагов.

У всех больных с множественной, поверхностной и нодулярными формами БКР полная регрессия новообразований получена в 100% случаев, с язвенной формой – в 94,4%, склеродермоподобной формой – в 83,3% случаев.

Полная регрессия зарегистрирована у 19 (100%) пациентов в 20 опухолях стадии T1N0M0, и у 24 (92,3%) больных в 27 (93,1%) опухолях в стадии T2N0M0.

Отмечена высокая эффективность ФДТ с внутриочаговым применением радахлорина при лечении всех клинических форм БКР стадии T1N0M0. При оценке эффективности ФДТ различных клинических форм БКР стадии T2N0M0 полная регрессия получена при лечении поверхностной и нодулярной форм БКР в 100% наблюдений, при лечении язвенной формы – в 92,8%, склеродермоподобной формы – в 66,7%.

Не получили статистически значимых различий при сравнении эффективности ФДТ БКР различных гистологических подтипов. При однотипном гистологическом строении полная регрессия достигнута в 97% случаев, при сложном – в 91%, при гистологическом подтипе Морфеа – в 93%.

При оценке отдаленных результатов ФДТ с местным применением радахлорина рецидив БКР выявлен у 1 (2,3%) пациента. Наблюдаются без рецидива в течение 5 лет 97,7% больных.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность местного применения фотосенсибилизатора радахлорина при лечении различных клинических форм БКР, как в отношении ближайших, так и отдаленных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 1. – С. 3–10.
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. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Южаков В.В., Бандурко Л.Н. Морфофункциональные особенности саркомы М-1 при фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 52.
4. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Южаков В.В., Бандурко Л.Н., Михина Л.Н., Фомина Н.К., Малыгина А.И., Ингель И.Э. Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую эффективность фотодинамической терапии с фотодитазином // Лазерная медицина. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 46–54.
5. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Южаков В.В., Бандурко Л.Н., Фомина Н.К., Михина Л.Н., Малыгина А.И., Ингель И.Э. Действие фотодинамической терапии на рост и функциональную морфологию саркомы М-1 // Лазерная медицина. – 2005. – Т. 9, № 4. – С. 41–47.
6. Молочков В.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Сухова Т.В., Таранец Т.А., Каплан М.А. Влияние фотодинамической терапии с фотодитазином на морфофункциональные характеристики саркомы М-1 // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 5. – С. 58–63.
7. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Романко Ю.С., Сокол Н.И. Разработка методики фотодинамической терапии экспериментальной опухоли (саркома М-1) при локальном введении фотосенсибилизатора // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 19–22.
8. Гребёнкина 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.
9. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Аполихин О.И., Ворожцов Г.Н., Словоходов Е.К., Иванова-Радкевич В.И., Мачинская Е.А. Интраоперационная фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря с препаратом аласенс (результаты многоцветного клинического исследования) // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 4. – С. 23–25.
10. Каплан М.А., Капинус В.Н., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В. Фотодитазин – эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 50.
11. Капинус В.К., Романко Ю.С., Каплан М.А., Пономарев Г.В., Сокол Н.И. Эффективность флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотодитазин у больных раком кожи // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 69–75.
12. Романко Ю.С., Коренев С.В., Попучиев В.В., Вайсбейн И.З., Сухова Т.Е. Основы фотодинамической терапии. Калининград, 2010. 136 с.
13. Молочков А.В., Сухова Т.Е., Третьякова Е.И., Аكوпова К.В., Королева Л.П., Прокофьев А.А., Румянцев С.А., Алиева П.М., Романко Ю.С., Молочков В.А. Сравнительные результаты эффективности лазероиндуцированной термотерапии и фотодинамической терапии поверхностной и микронодулярной базалиомы // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 4. – С. 30–36.
14. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Боргуль О.В., Горанская Е.В. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // Радиация и риск. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 115–123.

REFERENCES

1. Stranadko E.F. Osnovnye etapy razvitiya fotodinamicheskoi terapii v Rossii (Main stages of development of photodynamic therapy in Russia), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2015, No. 1, pp. 3–10.
2. Filonenko E.V. Flyuoretsentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya – obosnovanie primeneniya i vozmozhnosti v onkologii (Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy – justification of use and opportunities in oncology), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 3–7.
3. Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N. Morfofunktsional'nye osobennosti sarkomy M-1 pri fotodinamicheskoi terapii s ispol'zovaniem fotosensibilizatora fotoditazin (Morphological and functional specifics of sarcoma M-1 for photodynamic therapy with photosensitizer fotoditazin), *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2004, T. 3, No. 2, p. 52.
4. Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N., Mikhina L.N., Fomina N.K., Malygina A.I., Ingel' I.E. Vliyanie plotnosti svetovoi energii na protivopukholevuyu effektivnost' fotodinamicheskoi terapii s fotoditazinom (Impact of light energy intensity on anti-tumor efficiency of photodynamic therapy with fotoditazin), *Lazernaya meditsina*, 2005, T. 9, No. 2, pp. 46–54.
5. Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N., Fomina N.K., Mikhina L.N., Malygina A.I., Ingel' I.E. Deistvie fotodinamicheskoi terapii na rost i funktsional'nyuyu morfologiyu sarkomy M-1 (The action of photodynamic therapy on growth and functional morphology of sarcoma M-1), *Lazernaya meditsina*, 2005, T. 9, No. 4, pp. 41–47.
6. Molochkov V.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Sukhova T.V., Taranets T.A., Kaplan M.A. Vliyanie fotodinamicheskoi terapii s fotoditazinom na morfofunktsional'nye kharakteristiki sarkomy M-1 (Impact of photodynamic therapy with fotoditazin on functional and morphological characteristics of sarcoma M-1), *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2005, No. 5, pp. 58–63.
7. Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Sokol N.I. Razrabotka metodiki fotodinamicheskoi terapii eksperimental'noi opukholi (sarkoma M-1) pri lokal'nom vvedenii fotosensibilizatora (Development of method of photodynamic therapy for experimental tumor (sarcoma M-1) for local injection of photosensitizer), *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2003, T. 2, No. 4, pp. 19–22.
8. Grebenkina E.V., Gamayunov S.V., Kuznetsov S.S., Onoprienko O.V., Illarionova N.A., Shakhova N.M. Fotodinamicheskaya terapiya zabelevanii sheiki matki (Photodynamic therapy for cervical diseases), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 2, pp. 12–14.
9. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Vorozhtsov G.N., Slovochodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Machinskaya E.A. Intraoperatsionnaya fotodinamicheskaya terapiya raka mochevogo puzrya s preparatom alasens (rezul'taty mnogotsetrovogo klinicheskogo issledovaniya) (Intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer with alasens (results of multicenter trial)), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 4, pp. 23–25.
10. Kaplan M.A., Kapinus V.N., Romanko Yu.S., Yaroslavtseva-Isaeva E.V. Fotoditazin – effektivnyi fotosensibilizator dlya fotodinamicheskoi terapii (Fotoditazin – an effective photosensitizer for photodynamic therapy), *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2004, T. 3, No. 2, p. 50.
11. Kapinus V.K., Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Ponomarev G.V., Sokol N.I. Effektivnost' flyuoretsentnoi diagnostiki i fotodinamicheskoi terapii s fotosensibilizatorom fotoditazin u bol'nykh rakom kozhi (Efficiency of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with photosensitizer fotoditazin in patients with skin cancer), *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2005, T. 4, No. 3, pp. 69–75.

15. Кузнецов В.В. Применение лазерных технологий в отечественной дерматоонкологии (обзор литературы) // Радиация и риск. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 132–144.
16. Молочков В.А., Молочков А.В., Сухова Т.Е., Хлебникова А.Н., Кунцевич Ж.С., Романко Ю.С., Дибирова С.Д., Бочкарева Е.В. Местная фотодинамическая терапия кератоакантомы // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 4. – С. 21–24.
17. Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В., Сурова Л.В., Эпатова Т.В. Фотодинамическая терапия ревматоидного артрита // Радиация и риск. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 66–77.
18. Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С., Чанглян К.А., Третьякова Е.И. Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением «Фотодитазина» // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 5. – С. 4–8.
19. Таранец Т.А., Сухова Т.Е., Романко Ю.С. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлороинового ряда «Фотолон» // Альманах клинической медицины. – 2007. – № 15. – С. 283–288.
20. Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С., Матвеева О.В., Решетников А.В. Лечение базальноклеточного рака кожи на современном этапе // Альманах клинической медицины. – 2008. – № 18. – С. 14–21.
21. Сухова Т.Е., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Корнев С.В., Прокофьев А.А. Внутритканевой вариант введения фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи (сообщение 1) // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 2. – С. 4–10.
22. Молочков А.В., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Молочков В.А., Каплан М.А., Сухова Т.Е., Иванов С.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Эпатова Т.В. Лечение базальноклеточной карциномы с использованием фотодинамической терапии и локальным применением фотосенсибилизатора фотолон // Радиация и риск. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 108–117.
22. Romanko Yu.S., Korenev S.V., Popuchiev V.V., Vaisbein I.Z., Sukhova T.E. Osnovy fotodinamicheskoi terapii (Fundamentals of photodynamic therapy), Kaliningrad, 2010, pp. 1–136.
13. Molochkov A.V., Sukhova T.E., Tret'yakova E.I., Akopova K.V., Koroleva L.P., Prokof'ev A.A., Rummyantsev S.A., Alieva P.M., Romanko Yu.S., Molochkov V.A. Sravnitel'nye rezultaty effektivnosti lazeroindutsirovannoi termoterapii i fotodinamicheskoi terapii poverkhnostnoi i mikronodulyarnoi bazaliom (Comparative results for efficiency of laser-induced thermotherapy and photodynamic therapy for superficial and multimodal basal cell carcinomas), *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2012, No. 4, pp. 30–36.
14. Kaplan M.A., Kapinus V.N., Popuchiev V.V., Romanko Yu.S., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Borgul' O.V., Goranskaya E.V. Fotodinamicheskaya terapiya: rezultaty i perspektivy (Photodynamic therapy: results and opportunities), *Radiatsiya i risk*, 2013, T. 22, No. 3, pp. 115–123.
15. Kuznetsov V.V. Primenenie lazernykh tekhnologii v otechestvennoi dermatoonkologii (obzor literatury) (Use of laser technologies in domestic dermatooncology (literature review), *Radiatsiya i risk*, 2015, T. 24, No. 1, pp. 132–144.
16. Molochkov V.A., Molochkov A.V., Sukhova T.E., Khlebnikova A.N., Kuntsevich Zh.S., Romanko Yu.S., Dibirova S.D., Bochkareva E.V. Mestnaya fotodinamicheskaya terapiya keratoakantomy (Local photodynamic therapy for keratoacanthoma), *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2012, No. 4, pp. 21–24.
17. Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Popuchiev V.V., Surova L.V., Epatova T.V. Fotodinamicheskaya terapiya revmatoidnogo artrita (Photodynamic therapy for rheumatoid arthritis), *Radiatsiya i risk*, 2014, T. 23, No. 1, pp. 66–77.
18. Sukhova T.E., Molochkov V.A., Romanko Yu.S., Changlyan K.A., Tret'yakova E.I. Fotodinamicheskaya terapiya aktinicheskogo keratoza s applikatsionnym primeneniem «Fotoditazina» (Photodynamic therapy for actinic keratosis with application of "Fotoditazin"), *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2010, No. 5, pp. 4–8.
19. Taranets T.A., Sukhova T.E., Romanko Yu.S. Fotodinamicheskaya terapiya bazal'nokletochnogo raka kozhi s lokal'nym i vnutrivennym ispol'zovaniem fotosensibilizatora khlorinovogo ryada «Fotolon» (Photodynamic therapy for basal cell carcinoma of the skin with local and systemic use of chlorine photosensitizer "Photolon"), *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 2007, No. 15, pp. 283–288.
20. Sukhova T.E., Molochkov V.A., Romanko Yu.S., Matveeva O.V., Reshetnikov A.V. Lechenie bazal'nokletochnogo raka kozhi na sovremennom etape (Treating basal cell cancer of the skin at the modern stage), *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 2008, No. 18, pp. 14–21.
21. Sukhova T.E., Romanko Yu.S., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Korenev S.V., Prokof'ev A.A. Vnutritkanevoi variant vvedeniya fotosensibilizatora pri fotodinamicheskoi terapii bazal'nokletochnogo raka kozhi (soobshchenie 1) (Interstitial mode of photosensitizer injection for photodynamic therapy of basal cell skin cancer), *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2010, No. 2, pp. 4–10.
22. Molochkov A.V., Kaprin A.D., Galkin V.N., Molochkov V.A., Kaplan M.A., Sukhova T.E., Ivanov S.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Epatova T.V. Lechenie bazal'nokletochnoi kartsinomy s ispol'zovaniem fotodinamicheskoi terapii i lokal'nym primeneniem fotosensibilizatora fotolon (Treating basal cell carcinoma with photodynamic therapy and local use of photosensitizer Photolon), *Radiatsiya i risk*, 2015, T. 24, No. 1, pp. 108–117.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ЦИСТОСКОПИЯ У БОЛЬНЫХ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

И.Г. Русаков², А.А. Теплов³, Р.В. Ульянов¹, Е.В. Филоненко^{1,2}

¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Москва, Россия

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

³ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского», Москва, Россия

Резюме

Основной проблемой лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является мультицентричный рост опухоли. Современные методы диагностики не позволяют выявить все поверхностные плоские опухолевые очаги в слизистой мочевого пузыря. Применение визуализационной флуоресцентной диагностики с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) позволяет повысить чувствительность рутинной цистоскопии, но невысокая специфичность метода снижает его диагностическую точность. В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана методика, сочетающая флуоресцентную визуализацию с локальной флуоресцентной спектроскопией, что позволило повысить специфичность метода с 71% до 84%. Таким образом, применение локальной флуоресцентной спектроскопии в очагах визуально определяемой флуоресценции 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX позволяет выполнять прицельные биопсии и снизить число диагностических ошибок.

Ключевые слова: флуоресцентная диагностика, локальная флуоресцентная спектроскопия, рак мочевого пузыря, 5-аминолевулиновая кислота.

Для цитирования: Русаков И.Г., Теплов А.А., Ульянов Р.В., Филоненко Е.В. Флуоресцентная цистоскопия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря // *Biomedical photonics*. – 2015. – № 3. – С. 29–35.

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

FLUORESCENCE CYSTOSCOPY IN PATIENTS WITH NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

I.G. Rusakov², A.A. Teplov³, R.V. Uljanov¹, E.V. Filonenko^{1,2}

¹P.A. Herzen MCRI (branch of FSBI «NMRRС» of the Ministry of Health of the Russian Federation), Moscow, Russia

²SBEI of HPE «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University», Moscow, Russia

³FSBI «A.V. Vishnevsky Institute of Surgery», Moscow, Russia

Abstract

The main challenge of treating non-muscle invasive bladder cancer is multifocal tumors. Current methods of diagnosis are failed to detect all superficial flat tumor lesions in bladder mucosa. The use of fluorescence imaging with 5-aminolevulinic acid (5-ALA) allows to improve the sensibility of routine cystoscopy, but low specificity decreases its diagnostic accuracy. The method of fluorescence imaging combined with local fluorescence spectroscopy developed in P.A. Herzen MCRI has been shown to increase the specificity from 71% to 84%. Thus, local fluorescence spectroscopy in visible fluorescence of 5-ALA-induced protoporphyrin allows to perform guided biopsy and decrease the rate of diagnostic mistakes.

Keywords: fluorescence diagnosis, local fluorescence spectroscopy, bladder cancer, 5-aminolevulinic acid.

For citations: Rusakov I.G., Teplov A.A., Uljanov R.V., Filonenko E.V. Fluorescence cystoscopy in patients with non-muscle invasive bladder cancer, *Biomedical photonics*, 2015, No. 3, pp. 29-35 (in Russian)

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 70% всех опухолей мочевого тракта и около 4% всех онкологических заболеваний. Ежегодно в нашей стране регистрируют свыше 13 тысяч больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака мочевого пузыря. На момент установления диагноза более чем у 2/3 больных данное заболевание обнаруживается в форме поверхностного рака мочевого пузыря,

то есть с инвазией не глубже слизисто-подслизистого слоев (Ta, Tis, T1) [1].

В настоящее время диагностика немышечно-инвазивного (НМИ) РМП остается одной из наиболее актуальных проблем онкоурологии в связи с высокой частотой развития ранних рецидивов (70–80%) из-за мультицентричного характера поражения слизистой мочевого пузыря, наличия не выявленных до опера-

ции очагов carcinoma in situ и возможностью имплантации опухолевых клеток во время проведения трансуретральной резекции. Затраты на лечение данной группы больных растут вследствие высокой частоты рецидивов при низкой летальности и длительной продолжительности жизни, а также потребности в повторных курсах лечения [2, 3].

Таким образом, основной проблемой лечения НМИ РМП является мультицентричный рост уротелиальных карцином. Современные методы диагностики (обычная цистоскопия в белом свете, множественные слепые биопсии, цитология мочи) не позволяют выявить все поверхностные плоские опухолевые очаги в слизистой мочевого пузыря.

При диагностике НМИ РМП ставятся следующие задачи: определение глубины инвазии, выявление очагов carcinoma in situ и комплексное определение факторов прогноза. Для их решения в большинстве клиник нашей страны используют рутинную цистоскопию с гистологическим исследованием и ультразвуковое трансректальное (трансвагинальное) исследование, что, как правило, не позволяет выявить очаги carcinoma in situ, не дает достаточно полной количественной и прогностической характеристик опухоли Ta и T1 и в ряде случаев не позволяет определить истинные границы опухолевого поражения. Неадекватная оценка опухолевого поражения слизистой мочевого пузыря при использовании обычной цистоскопии в белом свете приводит к частым рецидивам после трансуретральной резекции и продолженному росту опухоли ввиду последующего нерадикально проведенного лечения, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию опухолевого процесса.

В последнее десятилетие в нашей стране и за рубежом широко изучаются возможности применения фотосенсибилизаторов для флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных опухолей основных локализаций, в том числе при РМП [4, 5]. В настоящее время наибольшие перспективы ФД в выявлении поверхностных опухолей мочевого пузыря связаны с применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и ее производных. При внутривезикулярном введении экзогенной 5-АЛК в клетках переходноклеточного РМП синтезируется в несколько раз большее количество эндогенного фотоактивного протопорфирина IX (ППИХ), чем в нормальной слизистой мочевого пузыря [6]. 5-АЛК не является флуоресцирующим соединением, в то время как ППИХ интенсивно флуоресцирует в красной области спектра. Результатом его индукции в опухолевых клетках является возможность выявления очагов РМП по специфической флуоресценции ППИХ.

Как показали зарубежные клинические исследования, чувствительность метода ФД рака мочевого пузыря достигает более 90%, что намного превышает

максимальную чувствительность рутинной цистоскопии (до 50%) [7]. Однако высокая чувствительность метода сопровождается существенно более низкой специфичностью (50–65%), что снижает его диагностическую точность. Для повышения специфичности метода разрабатываются различные подходы. Изучалось сочетание 5-АЛК-индуцированных и аутофлуоресцентных изображений очагов РМП [8]. Для контроля 5-АЛК-индуцированной флуоресценции был использован спектрально-флуоресцентный анализ биоптатов *ex vivo* [2].

В МНИОИ им. П.А. Герцена для повышения эффективности ФД злокачественных опухолей мочевого пузыря разработан методологический подход, сочетающий флуоресцентную визуализацию с локальной флуоресцентной спектроскопией, что повышает эффективность ФД опухолей различных локализаций.

Материал и методы

В исследование включены 219 больных НМИ РМП. Обсуждаемая группа пациентов состояла из 171 мужчин и 48 женщин. Количество пациентов в возрасте до 40 лет составило 12%, от 40 до 60 лет – 36%, старше 60 лет – 52%. В исследуемую группу были включены 74 больных первичным НМИ РМП и 145 больной с рецидивом НМИ РМП после ранее проведенного противоопухолевого лечения. Предыдущее лечение большинства пациентов в группе рецидивных опухолей заключалось в проведении трансуретральной резекции мочевого пузыря. Пациенты с carcinoma in situ (стадия Tis) составляли 3,3%, с неинвазивной папиллярной карциномой (стадия Ta) – 29,5%, РМП с инвазией в подслизистый слой стенки мочевого пузыря (стадия T1) – 67,2%. Опухоли стадии Ta–T1 по степени дифференцировки распределились следующим образом: высокая степень дифференцировки опухоли (G1) диагностирована в 54,9% наблюдений, умеренная степень дифференцировки (G2) – в 34,3%, низкая степень дифференцировки (G3) – в 10,8%. У 88 (40,1%) больных была диагностирована единичная опухоль, из них у 41 (46,7%) она представляла собой первичный РМП и у 47 (53,3%) – рецидивный РМП, у 131 (59,9%) зарегистрированы множественные опухоли, среди которых 33 (25,4%) пациента с первичным РМП и 98 (74,6%) – с рецидивным РМП.

По степени агрессивности опухоли низкий риск развития рецидива был у 45 (20,5%) пациентов, умеренный – у 61 (27,9%) пациента и высокий – у 113 (51,6%) пациента. Таким образом, у большинства пациентов наблюдали умеренный и высокий риск развития РМП, что требует проведения тщательного исследования состояния слизистой оболочки мочевого пузыря до лечения и в процессе мониторинга за пациентами.

Для проведения ФД использовали инстилляцию в мочевой пузырь 50 мл 3%-го раствора 5-АЛК. Флуоресцентное исследование проводили через 1,5–2 ч после инстилляции 5-АЛК. Для флуоресцентной цистоскопии была использована аппаратура производства «Karl Storz GmbH» (Германия).

Для проведения локальной флуоресцентной спектроскопии применяли спектрально-флуоресцентную диагностическую установку «Спектр-Кластер» (ООО «Кластер», Россия). Для возбуждения флуоресценции использовали две длины волны лазерного излучения: $\lambda_{\text{ex}}=442$ нм (He-Cd лазер) и $\lambda_{\text{ex}}=532$ нм (диодный лазер), при которых возбуждается как аутофлуоресценция, так и флуоресценция ППХ. Спектры флуоресценции регистрировали в диапазоне 460–900 нм при возбуждении с длиной волны 442 нм, и в диапазоне 550–900 нм при возбуждении с длиной волны 532 нм. Для доставки возбуждающего лазерного излучения к поверхности уротелия и регистрируемого излучения флуоресценции – к фотоприемнику использовали совместимый со стандартными эндоскопами Y-образный кольцевой волоконно-оптический катетер.

Методика флуоресцентной цистоскопии

Методика проведения флуоресцентного исследования состояла в следующем. На первом этапе проводили рутинное цистоскопическое исследование поверхности мочевого пузыря в белом свете. Оценивали состояние уротелия, выявляли наличие патологических участков и подозрительных на рак очагов. На втором этапе источник освещения переключали на синий свет и проводили осмотр во флуоресцентном режиме: либо аутофлуоресцентном режиме, либо в режиме изучения 5-АЛК индуцированной флуоресценции. При этом аутофлуоресцентную диагностику выполняли без введения лекарственных средств в мочевой пузырь. Во втором варианте флуоресцентную диагностику проводили через 1,5–2 ч после инстилляции в мочевой пузырь 5-АЛК. На третьем этапе исследования в очагах патологической флуоресценции, выявленных при панорамном обследовании, проводили измерения спектров при контакте торца диагностического катетера и поверхности слизистой оболочки или опухоли мочевого пузыря. В зависимости от размеров флуоресцирующих зон и их количества при каждом обследовании записывали в среднем 25–30 спектров. Биопсию проводили из всех очагов флуоресценции и из нефлуоресцирующих участков.

Результаты и обсуждение

Результаты аутофлуоресцентной диагностики

Без введения 5-АЛК было измерено 392 спектра аутофлуоресценции, в том числе в участках неизменной слизистой – 172 спектров, в очагах воспаления – 59, в очагах тяжелой дисплазии – 13, в очагах РМП – 148 спектров.

Оценку интенсивности аутофлуоресценции проводили по мониторингу диагностического параметра. Было показано, что в спектрах лазер-индуцированной аутофлуоресценции нормальной слизистой его величина составляет $0,3 \pm 0,1$ при $\lambda_{\text{ex}}=442$ нм и $1,0 \pm 0,2$ при $\lambda_{\text{ex}}=532$ нм.

Интенсивность аутофлуоресценции нормальной слизистой мочевого пузыря зависит от концентрации в ткани эндогенных флуорохромов. В целом, зарегистрирован значительный разброс интенсивности аутофлуоресценции при измерениях в различных точках нормального уротелия при $\lambda_{\text{ex}}=532$ нм. В очагах метаплазии, фолликулярного цистита и воспаления интенсивность аутофлуоресценции была сравнима с интенсивностью флуоресценции нормального уротелия. В 82% поверхностных очагов РМП регистрировалось резкое (от 5 до 20 раз) падение интенсивности аутофлуоресценции в спектральном диапазоне 550–900 нм ($p < 0,0001$) (рис. 1). Достоверное уменьшение интенсивности аутофлуоресценции наблюдалось также в очагах тяжелой дисплазии.

В других 18% очагов у 9 пациентов при длине волны возбуждения 532 нм в спектрах аутофлуоресценции очагов РМП с экзофитной формой роста регистрировалось достоверное возрастание диагностического параметра ($p < 0,05$). В спектре аутофлуоресценции экзофитной опухоли возрастает фоновая интенсивность в красной и ближней инфракрасной области спектра (580–715 нм), что отражается на изменении величины диагностического параметра. Поскольку лазерное излучение с $\lambda_{\text{ex}}=532$ попадает в полосу поглощения порфиринов и эффективно возбуждает их флуоресценцию, можно предположить, что возрастание фоновой аутофлуоресценции в красной области спектра отражает стадию начала процесса формирования сосудистой системы и связанного с этим повышением количества предшественников гема в очагах неоплазии (рис. 2).

Результаты флуоресцентной диагностики с 5-АЛК

После внутривезикулярного введения 5-АЛК было измерено 584 спектра флуоресценции, из них в точках нормальной слизистой оболочки мочевого пузыря – 196 спектров, в очагах воспаления слизистой оболочки – 102 спектра, в очагах carcinoma in situ и тяжелой дисплазии – 46 спектра, в очагах переходо-клеточного РМП – 240 спектров.

Через 1,5–2 ч после инстилляции 5-АЛК в очагах воспаления, дисплазии и рака происходила индукция ППХ, о чем свидетельствовало появление на фоне нормального уротелия очаговой красной флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППХ. Флуоресцентная визуализация очагов поверхностного РМП варьирует в цветовом восприятии и ее интенсивность субъективно можно описать в различных оттенках от «слабой» до «сильной».

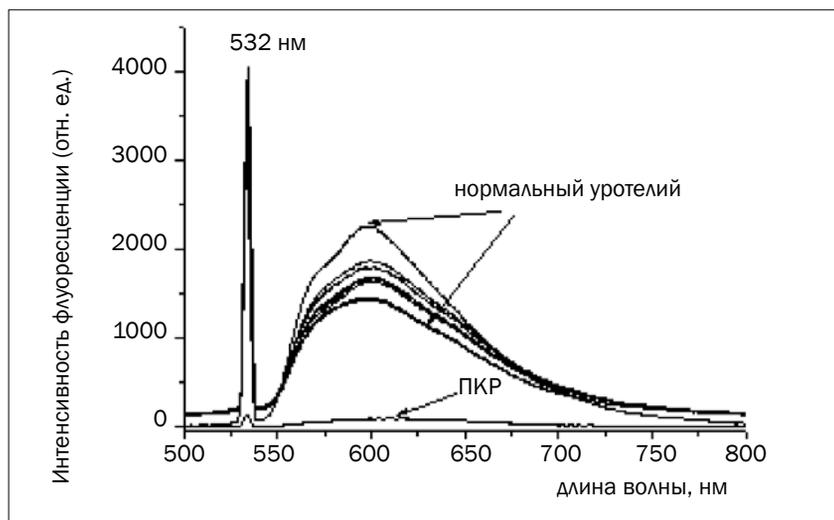


Рис. 1. Спектры аутофлуоресценции, измеренные в нормальной слизистой и очаге РМП, измеренные при возбуждении 532 нм

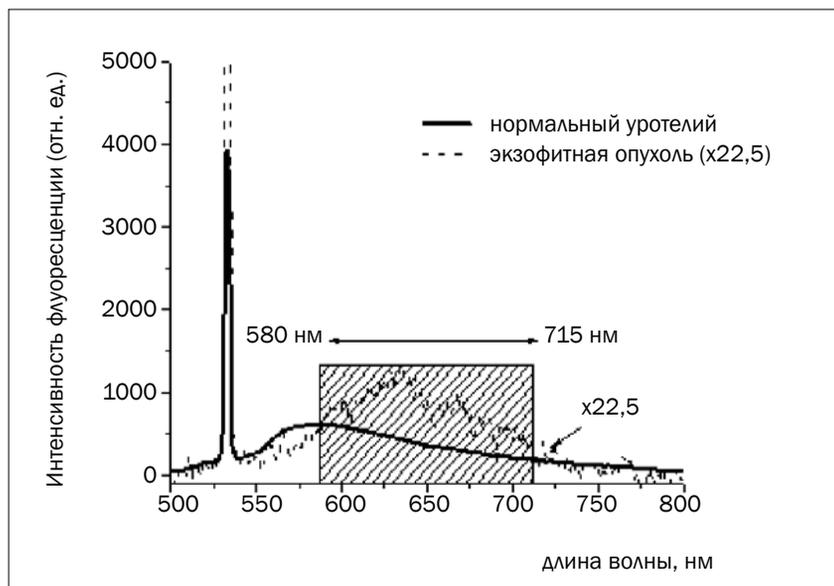


Рис. 2. Спектры аутофлуоресценции нормального уротелия и РМП, измеренные при возбуждении 532 нм

Распределение 5-АЛК-индуцированного ППХ по поверхности патологических очагов являлось неоднородным, что отражалось в диффузном характере распределения интенсивности индуцированной красной флуоресценции и подтверждалось как при анализе изображений, так и по данным локальной флуоресцентной спектроскопии.

Проведение количественных измерений методом локальной флуоресцентной спектроскопии показало, что в нормальном уротелии величина диагностического параметра практически остается на уровне, характерном для аутофлуоресценции, и равна $0,4 \pm 0,1$ при $\lambda_{ex} = 442$ нм и $1,3 \pm 0,4$ при $\lambda_{ex} = 532$ нм. Это согласуется с результатами других

авторов о том, что при инстилляции 5-АЛК ППХ практически не индуцируется в нормальной слизистой оболочке мочевого пузыря [8]. Наибольшие значения величины диагностического параметра регистрировались в спектрах, измеренных в очагах РМП, подтвержденных морфологически (рис. 3, 4). Флуоресцентная контрастность очагов РМП относительно нормального уротелия была максимальной при $\lambda_{ex} = 408$ нм и варьировала от 10 до 35 (в среднем 15), при $\lambda_{ex} = 532$ нм – варьировала от 2 до 20 (в среднем 6).

Измерения спектров в очагах неспецифической визуальной флуоресценции (воспаление, умеренная дисплазия, переходо-клеточные папилломы) пока-

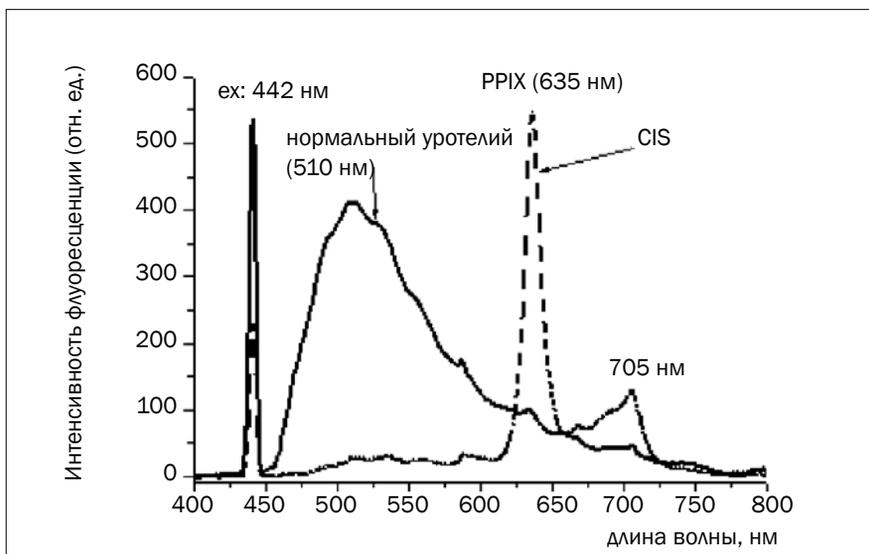


Рис. 3. Спектры флуоресценции нормального уротелия и РМП, измеренные при возбуждении 442 нм

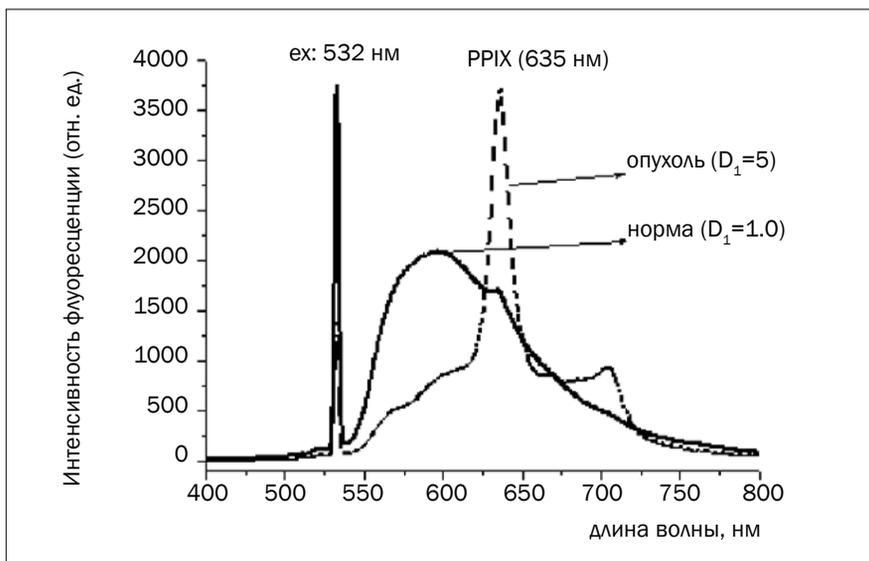


Рис. 4. Спектры флуоресценции нормального уротелия и РМП, измеренные при возбуждении 532 нм

зали значительно меньшую флуоресцентную контрастность этих очагов относительно нормального уротелия – менее 4 при $\lambda_{ex} = 442$ нм и менее 2 при $\lambda_{ex} = 532$ нм.

Проведение ФД позволило выявить в ходе исследования 53 скрытых опухолевых очага, которые визуализировались по слабой красной флуоресценции. Морфологически в этих очагах была подтверждена тяжелая дисплазия (3%), carcinoma in situ (95%) и РМП (2%).

Изучена корреляция данных локальной флуоресцентной спектроскопии и результатов морфологического исследования биоптатов. Анализ распределения величины диагностического параметра был проведен

в нормальной слизистой оболочке мочевого пузыря и при различной патологии: воспалительные изменения слизистой оболочки, тяжелая дисплазия, carcinoma in situ и поверхностный РМП (рис. 5, 6).

Статистический анализ результатов проведен у 70 пациентов.

На основании полученных данных была проведена оценка максимальных пороговых значений диагностического параметра, характеризующих нормальный уротелий; очаги воспаления, легкой и умеренной дисплазии; очаги тяжелой дисплазии и РМП (табл. 1).

При дискриминационном уровне, равном 4 усл. ед. (для $\lambda_{ex} = 532$ нм) и 3,5 усл. ед. (для $\lambda_{ex} = 442$ нм), полу-

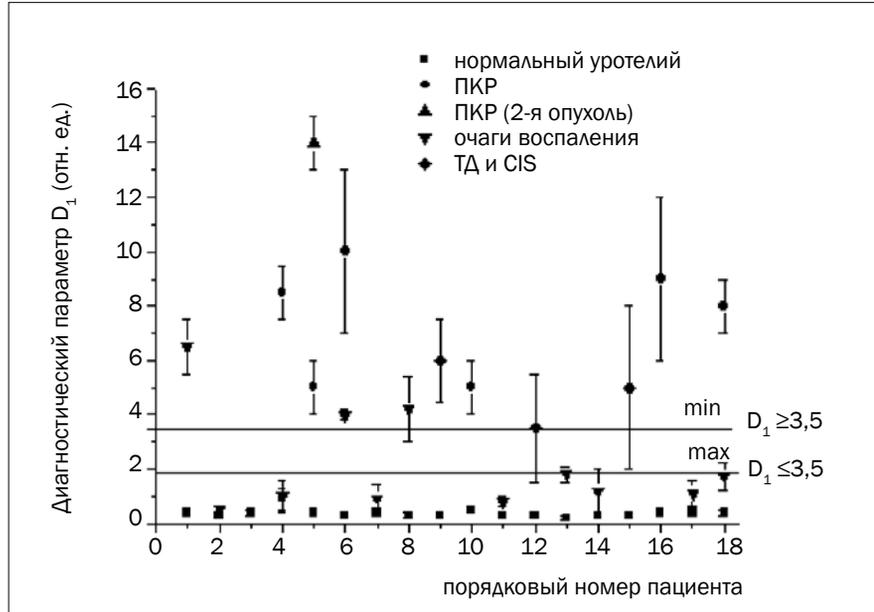


Рис. 5. Распределение диагностического параметра в соответствии с данными морфологического исследования при $\lambda_{ex}=532$ нм (ПКР – плоскоклеточный рак; ТД – тяжелая дисплазия)

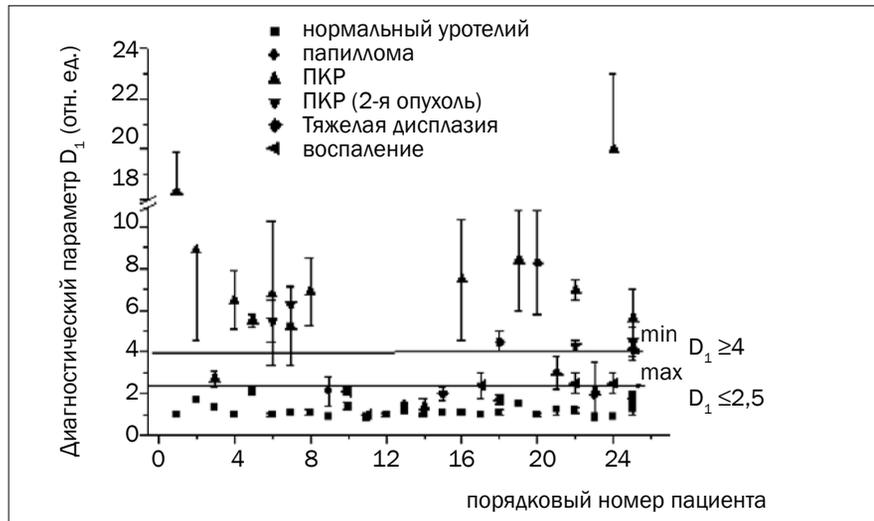


Рис. 6. Распределение диагностического параметра в соответствии с данными морфологического исследования при $\lambda_{ex}=442$ нм (ПКР – плоскоклеточный рак)

чен: 37 истинно-положительный результат, 21 истинно-отрицательных, 3 ложноположительных и 6 ложноотрицательных. Чувствительность метода составила 86%, специфичность – 84% (табл. 2).

Заключение

Таким образом, применение локальной флуоресцентной спектроскопии в комбинации с методикой визуального определения флуоресцентного изображения, повышает специфичность диагностики с 71% до 84% ($p \leq 0,05$), при этом общая точность метода возрастает с 80% до 85%, а предсказательная ценность положительного результата флуоресцентной цистоско-

пии возрастает с 0,67 до 0,90. Полученные результаты коррелируют с данными, полученными в работе, посвященной исследованиям по другим локализациям [9].

Комбинированный метод флуоресцентной диагностики с использованием визуального определения флуоресцентного изображения и локальной флуоресцентной спектроскопии является малоинвазивным чувствительным методом. Применение локальной флуоресцентной спектроскопии в очагах визуально определяемой флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППХ позволяет выполнять прицельные биопсии и снизить число диагностических ошибок.

Таблица 1.

Пороговые значения диагностического параметра для нормальной слизистой, воспалительных изменений и рака мочевого пузыря

Длина волны возбуждения	Пороговые значения диагностического параметра при различной патологии		
	Дисплазия III, рак	Воспалительные изменения	Нормальная слизистая
532 нм	≥ 4	≤ 2,5	1,3 ± 0,4
442 нм	≥ 3,5	≤ 2	0,4 ± 0,1

Таблица 2.

Оценка эффективности комплексного флуоресцентного исследования в диагностике очагов поверхностного РМП

Метод исследования	Результат флуоресцентной диагностики							
	ИП	ИО	ЛО	ЛП	СП	ЧВ	ПЦРП	ОТМ
Флуоресцентная цистоскопия	41	49	2	20	71%	95%	0,67	80%
Флуоресцентная цистоскопия с ЛФС	37	21	6	4	84%	86%	0,90	85%

ИП – истинноположительный результат; ИО – истинноотрицательный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЧВ – чувствительность; СП – специфичность; ПЦРП – предсказательная ценность положительного результата; ОТМ – общая точность метода; ЛФС – локальная флуоресцентная спектроскопия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 250 с.
2. Inoue K., Fukuhara H., Shimamoto T. et al. Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer // *Cancer*. – 2012. – 118 (4). – P. 1062–74.
3. Dindyal S., Nitkunan T., Bunce C.J. The economic benefit of photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2008. – 5(2). – P. 153–158.
4. Bordiera B., Mazerollesb C., Malavaud B. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer // *J. Clin. Laser. Med. Surg.* – 1998. – Vol. 16. – P. 61–8.
5. Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2014. – №1. – С.3-7.
6. Datta S.N., Loh C.S., MacRobert A.J. et.al. Quantitative studies of the kinetics of 5- aminolaevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma // *Br. J. Cancer*. – 1998. – Vol. 78. – P. 1113–1118.
7. Zaak D., Frimberger D., Stepp H. et al. Quantification of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence improves the specificity of bladder cancer detection // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 1665–1669.
8. Frimberger D., Zaak D., Stepp H. et.al. Autofluorescence imaging to optimize 5-ALA-induced fluorescence endoscopy of bladder carcinoma // *Urology*. – 2001. – Vol. 58. – P. 372–375.
9. Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии. Дис. д.м.н. М.: 2006. – 195 с.

REFERENCES

1. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2012 (incidence and mortality)), pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Petrovoi G.V., M. FGBU «MNI OI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2014, pp. 1–250.
2. Inoue K., Fukuhara H., Shimamoto T. et al. Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer, *Cancer*, 2012, No. 118 (4), pp. 1062–1074.
3. Dindyal S., Nitkunan T., Bunce C.J. The economic benefit of photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 2008, No. 5 (2), pp. 153–158.
4. Bordiera B., Mazerollesb C., Malavaud B. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer, *J. Clin. Laser. Med. Surg.*, 1998, Vol. 16, pp. 61–8.
5. Filonenko E.V. Fluorescentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya – obosnovanie primeneniya i vozmozhnosti v onkologii (Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy – justification of use and opportunities in oncology), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 3–7.
6. Datta S.N., Loh C.S., MacRobert A.J. et.al. Quantitative studies of the kinetics of 5- aminolaevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma, *Br. J. Cancer*, 1998, Vol. 78, pp. 1113–1118.
7. Zaak D., Frimberger D., Stepp H. et al. Quantification of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence improves the specificity of bladder cancer detection, *J. Urol.*, 2001, Vol. 166, pp. 1665–1669.
8. Frimberger D., Zaak D., Stepp H. et.al. Autofluorescence imaging to optimize 5-ALA-induced fluorescence endoscopy of bladder carcinoma, *Urology*, 2001, Vol. 58, pp. 372–375.
9. Filonenko E.V. Fluorescentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya v onkologii (Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in oncology). Dis. d.m.n. M., 2006, pp. 1–195.

РЕЗУЛЬТАТЫ III ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТА РАДАХЛОРИН ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРЕДРАКА И НАЧАЛЬНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Е.В. Филоненко¹, Л.Г. Серова¹, В.И. Иванова-Радкевич²

¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия

Резюме

Приведены результаты клинического исследования эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом радахлорин у пациенток с предопухоловой и опухоловой патологией шейки матки. В исследование включено 30 пациенток, в том числе с эрозией шейки матки – 4 пациентки, с дисплазией II ст. – 5 пациенток, с дисплазией III ст. – 13 пациенток, с сарцинома in situ – 4 пациентки и с диагнозом рак шейки матки Ia ст. – 4 пациентки. Радахлорин вводили однократно внутривенно посредством 30-минутной инфузии в дозе 1,0 мг/кг массы тела за 3 ч до проведения облучения (длина волны 662 нм, плотность энергии 300–350 Дж/см²). Результат лечения у 26 (86,7%) пациенток оценен, как полная регрессия опухоли, у 4 (13,3%) – как частичная регрессия. В группах с клиническим диагнозом эрозия шейки матки, дисплазия II ст. и сарцинома in situ полная регрессия отмечена во всех наблюдениях. В группах с дисплазией III ст. полная регрессия после первого курса ФДТ достигнута у 77% пациенток, с диагнозом рак шейки матки Ia ст. – у 75% больных. У всех больных с частичной регрессией был проведен второй курс ФДТ в срок от 3 до 6 мес после первого курса, после чего была зарегистрирована полная регрессия. В процессе лечения и при последующем наблюдении не было зарегистрировано каких-либо нежелательных реакций, связанных с применением радахлорина или проведением ФДТ. Таким образом, ФДТ с отечественным фотосенсибилизатором радахлорин показала высокую эффективность в лечении предопухоловой и опухоловой патологии шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, фотосенсибилизатор радахлорин, фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Серова Л.Г., Иванова-Радкевич В.И. Результаты III фазы клинических исследований препарата радахлорин для фотодинамической терапии предрака и начального рака шейки матки // *Biomedical photonics*. – 2015. – № 3. – С. 36–42.

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

RESULTS FROM PHASE III CLINICAL TRIALS WITH RADACHLORINE FOR PHOTODYNAMIC THERAPY OF PRE-CANCER AND EARLY CANCER OF CERVIX

E.V. Filonenko¹, L.G. Serova¹, V.I. Ivanova-Radkevich²

¹P.A. Herzen MCRI (branch of FSBI «NMRRС» of the Ministry of Health of the Russian Federation), Moscow, Russia

²FSAEI of HPE «PFUR», Moscow, Russia

Abstract

The results of clinical study for efficacy of photodynamic therapy (PDT) with radachlorine in patients with pre-cancer and cancer of cervix are represented. The study enrolled 30 patients including 4 patients with cervical erosion, 5 patients with cervical intraepithelial neoplasia II, 13 patients with cervical intraepithelial neoplasia III, 4 patients with carcinoma in situ and 4 patients with cervical cancer stage Ia. Radachlorine was administrated as single 30 minute intravenous injection at dose of 1,0 mg/kg of body weight 3 h before irradiation (wavelength of 662 nm, light dose of 300–350 J/cm²). The results of treatment in 26 (86,7%) patients was assessed as complete tumor regression and in 4 (13,3%) patients – as partial regression. In cervical erosion, intraepithelial neoplasia II and carcinoma in situ groups total regression was in all cases. In the cervical intraepithelial neoplasia III group total regression after first course of PDT was achieved in 77% of patients, in cervical cancer stage Ia group – in 75% of patients. From 3 to 6 months after first course of treatment all patients with partial tumor regression underwent the second course of PDT with complete regression. There were no side-effects due to radachlorine or PDT in the course of treatment and during follow-up. Thus, PDT with Russian photosensitizer radachlorine showed high efficiency for treatment of pre-cancer and cancer of cervix.

Keywords: cervical cancer, photosensitizer radachlorine, photodynamic therapy.

For citations: Filonenko E.V., Serova L.G., Ivanova-Radkevich V.I. Results from phase III clinical trials with radachlorine for photodynamic therapy of pre-cancer and early cancer of cervix, *Biomedical photonics*, 2015, No. 3, pp. 36–42 (in Russian)

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

Введение

Рак шейки матки (РШМ) до сегодняшнего дня остается одной из самых актуальных проблем в онкогинекологии и занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости женской половой сферы [1, 2]. Четко прослеживается рост заболеваемости раком шейки матки среди молодых 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 [3–5].

В связи с актуальностью данной проблемы существует необходимость в решении следующей задачи – свести к минимуму заболеваемость и смертность от рака шейки матки за счет усовершенствования методов лечения фоновых и предраковых заболеваний, избегая тем самым возникновения инвазивного рака [6].

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 [4, 7].

Принцип действия ФДТ состоит во взаимодействии фотосенсибилизатора, предварительно введенного в организм пациента, со светом определенной длины волны, в результате чего происходит образование синглетного кислорода и других цитотоксических продуктов, приводящее к разрушению опухоли [8].

Процесс протекает следующим образом: фотосенсибилизатор аккумулируется преимущественно в неопластических тканях или в сосудах опухоли и активируется под воздействием света. В результате поглощения фотонов фотосенсибилизатор переходит из своего основного состояния в возбужденное, более высокое энергетическое состояние. При взаимодействии фотосенсибилизатора, 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 гидроксидрадикалы, которые также вносят существенный вклад в цитотоксический эффект [7].

Возможности ФДТ в лечении заболеваний шейки матки стали изучаться с 90-х гг. прошлого столетия. Анализ литературы за последние годы свидетельствует о возрастающем интересе гинекологов и онкологов всего мира к возможностям данного метода в лечении заболеваний шейки матки. В 1997 г. В. Monk проводил ФДТ предрака и начального рака шейки матки при

местном нанесении фотофрина со временем экспозиции 24 ч и плотностью энергии 100–140 Дж/см². Из 11 пациенток у 8 (73%) выявлена полная регрессия патологических изменений [9]. В 1998 г. М. Löning провел флуоресцентную диагностику у 22 больных с оценкой накопления препарата на измененной слизистой шейки матки и цервикального канала. Пациенткам была проведена предоперационная четырехчасовая локальная аппликация 10%-ой мази 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) на слизистую шейки матки. В результате воздействия светом длиной волны 400–450 нм была обнаружена макроскопически четкая флуоресценция патологических изменений в области слизистой шейки матки [10].

В 1998 г. S. Pahernik исследовал с помощью флуоресцентной микроскопии фармакокинетику и селективность накопления 5-АЛК *in vivo* на препаратах, полученных от 14 пациенток в ходе конизации шейки матки. При экспозиции 3%-ой мази 5-АЛК в течение 150–250 мин была получена в 2 раза более интенсивная флуоресценция протопорфирина IX (ППИХ) в участках дисплазии III ст. по сравнению с участками нормального плоского эпителия. Интенсивность же флуоресценции ППИХ в участках дисплазии I и II ст. была лишь в 1,3 раза выше [11]. В 1999 г. P. Hillemanns проводил исследования с аппликацией 20%-ой мази 5-АЛК на шейку матки при времени экспозиции 4–5 ч. При этом наблюдалась интенсивная флуоресценция ППИХ экзо- и эндоцервикса. Как правило, флуоресцентная контрастность между диспластическими участками и неизменным эпителием была небольшой. При этом интенсивность флуоресценции ППИХ не коррелировала с результатами кольпоскопического исследования. При применении аппликации 1%-ой мази 5-АЛК с экспозицией в течение 60–90 мин P. Hillemanns наблюдал специфическую флуоресценцию ППИХ в очагах дисплазии и рака слизистой шейки матки. Результаты этого исследования показали высокую чувствительность в диагностике дисплазии II–III ст. по сравнению с расширенной кольпоскопией [12]. В 2004 г. V. Andikyan диагностировал максимальное накопление ППИХ в очагах дисплазии слизистой шейки матки при местном использовании 10%-го геля 5-АЛК при экспозиции 4–6 ч [13].

Несмотря на проводимые исследования, многие вопросы, связанные с разработкой методологических аспектов ФДТ предрака и начального рака шейки матки, оценкой противоопухолевой эффективности метода и определением перспектив развития этого направления в органосохраняющем лечении данной патологии, требуют дальнейшего изучения для применения его в онкогинекологии.

Представляется актуальным поиск новых фотосенсибилизаторов и методик ФДТ у больных с фоновыми

заболеваниями, предопухолевой патологией и ранним раком шейки матки.

Материал и методы

Проведен анализ результатов ФДТ с препаратом радахлорин (ООО «РАДА-ФАРМА», Москва) у 30 пациенток с фоновыми заболеваниями (эрозия), предраком (дисплазия II–III ст.), преинвазивным (сr in situ) и начальным (Ia ст.) раком шейки матки. Возраст больных был от 21 до 75 лет, из них 86,7% больных были в возрасте до 40 лет. Средний возраст составил 36±2 лет (табл. 1).

При морфологическом исследовании соскобов из цервикального канала и биоптатов шейки матки перед проведением ФДТ у 4 пациенток диагностирована эрозия шейки матки, у 5 – дисплазия II ст., у 13 – дисплазия III ст., у 4 – carcinoma in situ и у 4 – рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0) (табл. 2).

Исследование было выполнено в рамках проведения III фазы клинических испытаний препарата радахлорин, в соответствии с протоколом № 01-(Рада-ФДТ-РШМ)-2012, одобренным Минздравом России. Все больные, включенные в протокол, соответствовали критериям включения. Критериями исключения из исследования являлись: воспалительные заболевания гениталий с подострым и острым течением, выраженная деформация шейки матки, стеноз цервикального канала, сопутствующие заболевания печени, сопровождающиеся повышением активности трансаминаз, заболевания почек, с повышением показателей мочевины и креатинина.

Наиболее часто фоновые, предопухолевые и начальные опухолевые изменения были локализованы только в экзоцервиксе: у 100% больных с эрозией шейки матки, у 80% больных с дисплазией II ст., у 61,5% больных с дисплазией III ст. и у 25% больных с carcinoma in situ. Поражение только эндоцервикса отмечено в 30,8% наблюдений в группе больных с дисплазией III ст. и в 25% – с carcinoma in situ. Пато-

Таблица 1.
Характеристика больных в зависимости от возраста

Возраст пациентов	Число пациентов
До 25 лет	1 (3,3%)
25–30 лет	8 (26,7%)
31–35 лет	12 (40%)
36–40 лет	5 (16,7%)
41–45 лет	2 (6,7%)
46–50 лет	1 (3,3%)
Старше 50 лет	1 (3,3%)
Всего	30 (100%)

Таблица 2.
Характеристика больных в зависимости от морфологического диагноза

Диагноз	Число больных (%)
Эрозия шейки матки	4 (13,3%)
Дисплазия II ст.	5 (16,7%)
Дисплазия III ст.	13 (43,4%)
Carcinoma in situ	4 (13,3%)
Рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0)	4 (13,3%)
ВСЕГО	30 (100%)

логический процесс с локализацией в экзо- и эндоцервиксе был диагностирован у пациенток с дисплазией II ст. в 20% наблюдений, с дисплазией III ст. – в 7,7%, с carcinoma in situ – в 50%, с диагнозом рак шейки матки Ia ст. – в 100% (табл. 3).

Таблица 3.
Характеристика больных в зависимости от локализации заболевания в шейке матки

Диагноз	Число больных (%)	Локализация изменений в шейке матки		
		Экзоцервикс	Эндоцервикс	Экзо- и эндоцервикс
Эрозия шейки матки	4 (100%)	4 (100%)	-	-
Дисплазия II ст.	5 (100%)	4 (80%)	-	1 (20%)
Дисплазия III ст.	13 (100%)	8 (61,5%)	4 (30,8%)	1 (7,7%)
Carcinoma in situ	4 (100%)	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)
Рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0)	4 (100%)	-	-	4 (100%)
ВСЕГО	30 (100%)	17 (56,6%)	5 (16,7%)	8 (26,7%)

Таблица 4.
 Характеристика больных в зависимости от характера заболевания шейки матки

Диагноз	Число больных (%)	Характер заболевания шейки матки	
		Первичный процесс	Рецидив заболевания
Эрозия шейки матки	4 (100%)	4 (100%)	-
Дисплазия II ст.	5 (100%)	5 (100%)	-
Дисплазия III ст.	13 (100%)	7 (53,8%)	6 (46,2%)
Carcinoma in situ	4 (100%)	1 (25%)	3 (75%)
Рак шейки матки Ia ст. (T1aNOMO)	4 (100%)	2 (50%)	2 (50%)
ВСЕГО	30 (100%)	19 (63,3%)	11(36,7%)

ФДТ в качестве единственного метода лечения выполнена у 19 (63,3%) больных. Из них у 4 женщин была диагностирована эрозия шейки матки, у 5 – дисплазия II ст., у 7 – дисплазия III ст., у 1 – carcinoma in situ и у 2 – рак шейки матки Ia ст. (T1aNOMO).

У других 11 (36,7%) пациенток ФДТ была выполнена по поводу рецидива заболевания после ранее выполненного хирургического лечения в объеме конизации шейки матки. Из них у 6 пациенток был клинический диагноз дисплазия III ст., у 3 – carcinoma in situ и у 2 – рак шейки матки Ia ст. (T1aNOMO) (табл. 4). Во всех наблюдениях диагноз рецидива заболевания был подтвержден морфологически.

Для ФДТ был использован фотосенсибилизатор радахлорин. Препарат вводили однократно внутривенно посредством 30-минутной инфузии в дозе 1,0 мг/кг массы тела в условиях полутемного помещения. Сеанс ФДТ осуществляли с использованием диодного лазера «Лакта-Милон» (ООО «Милон», Россия) с длиной волны 662 нм через 3 ч после введения препарата. Независимо от локализации патологических изменений в шейке матки облучение выполнялось как на всем протяжении цервикального канала, так и всей площади влагалищной порции шейки матки. Сеанс лазерного облучения цервикального канала проводили с исполь-

зованием кварцевого световода с цилиндрическим диффузором длиной от 1 до 3 см по всей длине цервикального канала. При использовании диффузора длиной 3 см выполняли 1 позицию облучения, при использовании диффузора длиной 1 см – 3 позиции облучения. В случае укорочения длины цервикального канала после хирургического лечения шейки матки использовали диффузоры длиной 1 или 2 см с применением 1 или 2 позиций облучения, соответственно. Облучение влагалищной порции шейки матки осуществляли с использованием макролинзы. Диаметр светового пятна был от 2,0 до 3,0 см в зависимости от анатомических особенностей органа. Плотность энергии лазерного излучения составляла 300–350 Дж/см².

Противоопухолевую эффективность ФДТ оценивали на основании данных кольпоскопического и цитологического исследования каждые 3 мес на протяжении первого года и каждые 6 мес в последующие годы динамического наблюдения.

Результаты и обсуждение

Оценка непосредственного результата лечения производилась через 3 мес после проведения ФДТ. Полная регрессия опухоли после выполнения одного курса ФДТ получена у 26 (86,7%) женщин, частичная – у 4 (13,3%)

Таблица 5.
 Результат однокурсовой ФДТ

Диагноз	Число больных (%)	Результат ФДТ	
		Полная регрессия	Частичная регрессия
Эрозия шейки матки	4 (100%)	4 (100%)	-
Дисплазия II ст.	5 (100%)	5 (100%)	-
Дисплазия III ст.	13 (100%)	10 (77%)	3 (23%)
Carcinoma in situ	4 (100%)	4 (100%)	-
Рак шейки матки Ia ст. (T1aNOMO)	4 (100%)	3 (75%)	1 (25%)
Всего	30 (100%)	26 (86,7%)	4 (13,3%)

(табл. 5). В группах женщин с клиническим диагнозом эрозия шейки матки, дисплазия II ст. и carcinoma in situ полная регрессия отмечена во всех наблюдениях. В группе женщин с дисплазией III ст. полная регрессия достигнута у 10 (77%) пациенток, частичная регрессия до дисплазии II ст. – у 3 (23%). В группе женщин с диагнозом рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0) полная регрессия установлена у 3 (75%) больных, частичная регрессия до дисплазии II ст. – у 1 (25%). У всех больных с частичной регрессией был с успехом проведен второй курс ФДТ в срок от 3 до 6 мес после первого курса.

Больные с полной регрессией наблюдались в срок от 6 мес до 1,5 лет без признаков рецидива заболевания.

Проанализирована эффективность фотодинамического воздействия в зависимости от локализации

патологических изменений в шейке матки. При локализации патологического процесса в экзоцервиксе полная регрессия достигнута после проведения 1 курса ФДТ у всех больных данной группы: у 4 (100%) больных с эрозией шейки матки, у 4 (100%) – с дисплазией II ст., у 8 (100%) – с дисплазией III ст. и у 1 (100%) – с carcinoma in situ (табл. 6).

При локализации патологического процесса в эндоцервиксе полная регрессия достигнута после проведения 1 курса ФДТ у 3 (60%) из 5 больных: у 2 (50%) из 4 пациенток с дисплазией III ст. и у 1 (100%) пациентки с диагнозом carcinoma in situ. Частичная регрессия до дисплазии II ст. установлена у 2 из 4 пациенток с дисплазией III ст. (табл. 7).

Таблица 6.
 Результат ФДТ при локализации заболевания в экзоцервиксе

Диагноз	Число больных (%)	Результат ФДТ	
		Полная регрессия	Частичная регрессия
Эрозия шейки матки	4 (100%)	4 (100%)	-
Дисплазия II ст.	4 (100%)	4 (100%)	-
Дисплазия III ст.	8 (100%)	8 (100%)	-
Carcinoma in situ	1 (100%)	1 (100%)	-
Всего	17 (100%)	17 (100%)	-

Таблица 7.
 Результат ФДТ при локализации заболевания в эндоцервиксе

Диагноз	Число больных (%)	Результат ФДТ	
		Полная регрессия	Частичная регрессия
Дисплазия III ст.	4 (100%)	2 (50%)	2 (50%)
Carcinoma in situ	1 (100%)	1 (100%)	-
Всего	5 (100%)	3 (60%)	2 (40%)

Таблица 8.
 Результат ФДТ при локализации заболевания в экзо- и эндоцервиксе

Диагноз	Число больных (%)	Результат ФДТ	
		Полная регрессия	Частичная регрессия
Дисплазия II ст	1 (100%)	1 (100%)	-
Дисплазия III ст	1 (100%)	-	1 (100%)
Carcinoma in situ	2 (100%)	2 (100%)	-
Рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0)	4 (100%)	3 (75%)	1 (25%)
Всего	8 (100%)	6 (75%)	2 (25%)

При локализации патологического процесса в экзо- и эндоцервиксе полная регрессия достигнута после проведения 1 курса ФДТ у 6 (75%) из 8 больных: у 1 (100%) пациентки с дисплазией II ст, у 2 (100%) – с carcinoma in situ и у 3 (75%) – с диагнозом рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0). Частичная регрессия (по данным морфологического исследования после проведения 1 курса ФДТ диагностирована дисплазия II ст.) зарегистрирована у других 2 (25%) больных: у 1 – с дисплазией III ст. и у 1 – с диагнозом рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0) (табл. 8).

Проанализирована эффективность фотодинамического воздействия в зависимости от характера заболевания шейки матки. В группе больных с первичным, ранее не леченным патологическим процессом полная регрессия получена у 18 (94,7%) из 19 больных после проведения 1 курса ФДТ: у 4 пациенток с эрозией шейки матки, у 5 – с дисплазией II ст, у 6 – с дисплазией III ст., у 1 – с carcinoma in situ и у 2 пациенток с диагнозом рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0). Частичная регрессия получена у 1 (7,7%) пациентки с диагнозом дисплазия III ст. (табл. 9).

В группе больных с рецидивными опухолями полная регрессия зарегистрирована у 8 (72,7%) из 11 пациенток: у 4 пациенток с диагнозом дисплазия III ст,

у 3 – с carcinoma in situ и у 1 – с диагнозом рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0). Частичная регрессия (по данным морфологического исследования после проведения 1 курса ФДТ диагностирована дисплазия II ст.) получена у 3 больных (27,3%): у 2 пациенток с диагнозом дисплазия III ст. и у 1 – с диагнозом рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0) (табл. 10).

Заключение

ФДТ с отечественным фотосенсибилизатором радахлорин показала высокую эффективность в лечении не только фоновых заболеваний, но и предрака и начального рака шейки матки. ФДТ является альтернативным методом лечения предопухолевой и начальной опухолевой патологии шейки матки с сохранением анатомической и функциональной целостности органа, что немаловажно у женщин в реализации репродуктивной функции. В процессе и после лечения не было выявлено каких-либо нежелательных реакций на введение препарата радахлорин и проведение фотодинамической терапии.

Предложенная методика ФДТ с препаратом радахлорин может быть рекомендована для практического применения у пациенток с фоновыми заболеваниями, предраком и начальным раком шейки матки.

Таблица 9.
Результаты ФДТ больных с первичным патологическим процессом после 1 курса ФДТ

Диагноз	Число больных (%)	Первичные опухоли	
		Полная регрессия	Частичная регрессия
Эрозия шейки матки	4 (100%)	4 (100%)	-
Дисплазия II ст	5 (100%)	5 (100%)	-
Дисплазия III ст	7(100%)	6 (85,7%)	1(14,3%)
Carcinoma in situ	1 (100%)	1 (100%)	-
Рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0)	2 (100%)	2 (100%)	-
Всего	19 (100%)	18 (94,7%)	1 (5,3%)

Таблица 10.
Результаты ФДТ больных с рецидивным патологическим процессом после 1 курса ФДТ

Диагноз	Число больных (%)	Рецидивные опухоли	
		Полная регрессия	Частичная регрессия
Эрозия шейки матки	-	-	-
Дисплазия II ст	-	-	-
Дисплазия III ст	6 (100%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)
Carcinoma in situ	3 (100%)	3 (100%)	-
Рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0)	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)
Всего	11 (100%)	8 (72,7%)	3 (27,3%)

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, №3. – С. 146–155.
2. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Возможности ФДТ для вторичной профилактики вирус-ассоциированного предрака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – №3. – С. 45.
3. 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.
4. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударшина С.О. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Гинекология. – 2004. – Т.6, №4. – С. 174–180.
5. 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.
6. Кулаков В.И., Прилепская В.И., Паавонен Й. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 56 с.
7. Dougherty T.J. Photodynamic therapy // *Photohem Photobiol.* – 1993. – Vol. 58. – P. 895–900
8. Sibata C. H. et al. Photodynamic therapy in oncology // *J. Expert. Opin. Pharmacother.* – 2001. – Vol. 2, № 6 – P. 917–927.
9. Monk A., Brewer C., Van Nostrand K., Bems M. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia // *Gynecol Oncol.* – 1997. – Vol. 64 (1). – P.70–5.
10. Löning M., Diddens H, Friedrich M. et al. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX in gynecology: an overview // *Zentralbl. Gynakol.* – 2006. – Vol. 128 (6). – P. 311–7.
11. Pahernik S.A., Botzlar A., Hillemanns P. et al. Pharmacokinetics and selectivity of aminolevulinic acid-induced porphyrin synthesis in patients with cervical intra-epithelial neoplasia // *Int. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 78(3). – P. 310–4.
12. Hillemanns P., Wang X., Hertel H. et al. Pharmacokinetics and selectivity of porphyrin synthesis after topical application of hexaminolevulinate in patients with cervical intraepithelial neoplasia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 198 (3). – P. 301–7.
13. Andikyan V., Kronschnabl M., Hillemanns M. et al. Fluorescence diagnosis with 5-ALA thermogel of cervical intraepithelial neoplasia // *Gynakol. Geburtshilfliche. Rundsch.* – 2004. – Vol. 44(1). – P. 31–7.

REFERENCES

1. Ashrafyan L.A. Sovremennye predstavleniya o kantserogeneze raka sheiki matki (Contemporary conceptions of cancerogenesis of cervical cancer), *Prakticheskaya onkologiya*, 2002, T. 3, No. 3, pp. 146–155.
2. Trushina O.I., Novikova E.G. Vozmozhnosti FDT dlya vtorichnoi profilaktiki virus-assotsirovannogo predraka sheiki matki (Capabilities of PDT for secondary prevention of virus-associated pre-cancer of the cervix), *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2011. – №3. – S. 45.
3. 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.
4. Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Budarshina S.O. Etiologicheskaya rol' virusa papillomy cheloveka v razvitii raka sheiki matki: geneticheskie i patogeneticheskie mekhanizmy, vozmozhnosti terapii i profilaktiki (An etiologic role for human papillomavirus in a subset of cervical cancer: genetic and pathological mechanisms, possibilities for therapy and prevention), *Ginekologiya*, 2004, T. 6, No. 4, pp. 174–180.
5. 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), *Vopr. Onkol.*, 2000, T. 46 (3), pp. 340–343.
6. Kulakov V.I., Prilepskaya V.I., Paavonen I. Profilaktika raka sheiki matki. Rukovodstvo dlya vrachei (Prevention of cervical cancer: guidelines for physicians), M.: MEDpress-inform, 2008, pp. 1–56.
7. Dougherty T.J. Photodynamic therapy, *Photohem Photobiol*, 1993, Vol. 58, pp. 895–900.
8. Sibata C. H. et al. Photodynamic therapy in oncology, *J. Expert. Opin. Pharmacother.*, 2001, Vol. 2, No. 6, pp. 917–927.
9. Monk A., Brewer C., Van Nostrand K., Bems M. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia, *Gynecol Oncol.*, 1997, Vol. 64 (1), pp. 70–75.
10. Löning M., Diddens H, Friedrich M. et al. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX in gynecology: an overview, *Zentralbl. Gynakol.*, 2006, Vol. 12 (6), pp. 311–317.
11. Pahernik S.A., Botzlar A., Hillemanns P. et al. Pharmacokinetics and selectivity of aminolevulinic acid-induced porphyrin synthesis in patients with cervical intra-epithelial neoplasia, *Int. J. Cancer*, 1998, Vol. 78(3), pp. 310–314.
12. Hillemanns P., Wang X., Hertel H. et al. Pharmacokinetics and selectivity of porphyrin synthesis after topical application of hexaminolevulinate in patients with cervical intraepithelial neoplasia, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, Vol. 198(3), pp. 301–317.
13. Andikyan V., Kronschnabl M., Hillemanns M. et al. Fluorescence diagnosis with 5-ALA thermogel of cervical intraepithelial neoplasia, *Gynakol. Geburtshilfliche. Rundsch.*, 2004, Vol. 44 (1), pp. 31–37.

СОЧЕТАННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ И ДИСТАНЦИОННАЯ ГАММАТЕРАПИЯ БОЛЬНОЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ

В.Л. Филинов

ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер №1», Москва, Россия

Резюме

Приведены результаты клинического наблюдения за пациенткой с плоскоклеточным раком кожи спинки носа. Пациентке проведен курс сочетанной фотодинамической терапии (ФДТ) и дистанционной гамматерапии. Дистанционную гамматерапию проводили ежедневно в течение 12 дней (РОД 3 Гр, СОД 36 Гр), первый сеанс выполняли через 24 ч после введения фотосенсибилизатора. Для ФДТ использовали фотосенсибилизатор фотосенс в дозе 0,3 мг/кг. Применяли методику пролонгированной ФДТ, сеансы лазерного облучения выполняли ежедневно в течение 7 сут. Сеансы ФДТ выполняли через 2 ч после сеанса гамматерапии с использованием дистанционной (150 Дж/см², 40 мВт/см²) и контактной (500 Дж/см², 100 мВт/см²) методик. При многократных цитологических исследованиях после проведенного лечения – без признаков опухоли, элементы воспаления. Через 4 мес после лечения по данным цитологического исследования зарегистрирован продолженный рост заболевания. Пациентке дополнительно проведен курс фотодинамической терапии. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением: в течение 8 мес после повторного лечения без рецидива.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенс, дистанционная гамматерапия, сочетанное лечение, плоскоклеточный рак кожи.

Для цитирования: Филинов В.Л. Сочетанная фотодинамическая и дистанционная гамматерапия больной плоскоклеточным раком кожи // *Biomedical photonics*. – 2015. – № 3. – С. 43–45.

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

PHOTODYNAMIC THERAPY COMBINED WITH DISTANT GAMMA-RAY THERAPY IN THE PATIENT WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE SKIN

V.L. Filinov

Oncological clinical dispensary №1, Moscow, Russia

Abstract

Results of clinical follow-up of the patient with squamous cell skin carcinoma of the nasal dorsum are represented. The patient underwent a course of combined photodynamic therapy (PDT) with distant gamma-ray therapy. Distant gamma-ray therapy was performed daily during 12 days (single dose of 3 Gy, total dose of 36 Gy) with the first session 24 h after injection of the photosensitizer. For PDT the photosensitizer photosens at dose of 0,3 mg/kg was used. The method of prolonged PDT was applied, sessions of laser irradiation were performed daily during 7 days. The PDT sessions were carried out 2 h after session of gamma-ray therapy using distant (150 J/cm², 40 mW/cm²) and contact (500 J/cm², 100 mW/cm²) modalities. According to multiple cytological studies after treatment there were no signs of tumor, but inflammation. Four months after treatment according to cytological data continued tumor growth was detected. The patient underwent an additional course of PDT. Currently the patient is under follow-up: no recurrence during 8 months after repeated treatment.

Keywords: photodynamic therapy, photosens, distant gamma-ray therapy, combined modality treatment, squamous cell carcinoma of the skin.

For citations: Filinov V.L. Photodynamic therapy combined with distant gamma-ray therapy in the patients with squamous cell carcinoma of the skin, *Biomedical photonics*, 2015, No. 3, pp. 43–45 (in Russian)

Contacts: Filinov V.L., e-mail: filinow.v@yandex.ru

Лечение больных злокачественными опухолями кожи лица представляет определенные трудности, зачастую связанные с анатомическими особенностями расположения опухоли. Известно, что синергизм фотодинамической терапии (ФДТ) и дистанционной гамматерапии (ДГТ) приводит к хорошим результатам лечения больных с опухолями большого объема.

Приводим клиническое наблюдение за пациенткой с плоскоклеточным раком кожи, получившей сочетанное лечение ФДТ и ДГТ. Возраст пациентки – 75 лет. 12 февраля 2014 г. у пациентки был диагностирован плоскоклеточный рак кожи спинки носа в стадии T2N0M0. На момент начала лечения определялась бугристая экзофитная опухоль площадью 3х3 см, с признаками распада, инфильтрацией подлежащих тканей, неподвижная, с распространением от левого до правого угла глаза. Опухоль располагалась в области кожи спинки носа (рис. 1а).

03 марта 2014 г. пациентке был внутривенно введен фотосенсибилизатор фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия) в дозе 0,3 мг/кг веса тела. Первый сеанс ДГТ был выполнен через 1 сут после введения фотосенсибилизатора. Всего было проведено 12 сеансов ДГТ. Сеансы проводили ежедневно, РОД – 3 Гр, СОД – 36 Гр. Через 2 ч после каждого сеанса ДГТ проводили сеанс дистанцион-

ной и контактной ФДТ на опухоль. Всего было проведено 7 сеансов ФДТ. Суммарная световая доза одного сеанса дистанционного лазерного облучения составила 150 Дж/см² при плотности мощности 40 мВт/см². Суммарная световая доза одного сеанса контактного облучения – 500 Дж/см² при мощности 100 мВт/см².

В дальнейшем после отторжения некротических тканей наблюдалась полная эпителизация на месте опухолевого очага (рис. 1б).

Однако после завершения курса лечения имелись участки гиперемии кожи с подлежащим уплотнением тканей. В процессе последующего наблюдения у пациентки было выявлено появление эрозий в зоне расположения опухоли. Неоднократное цитологическое исследование показывало элементы воспаления. Биопсия, проведенная через 4 мес после курса лечения, выявила остаточную опухоль – плоскоклеточный рак. Пациентке был проведен второй курс контактной ФДТ на зону остаточной опухоли (рис. 2). Суммарная световая доза одного сеанса облучения составила 500 Дж/см² при мощности облучения 100 мВт/см².

При последующем наблюдении в течение 8 мес не было выявлено рецидива опухоли (рис. 3). Динамическое наблюдение за пациенткой продолжается.



а



б

Рис. 1. Опухоль кожи носа:

а – до лечения;

б – через 3 мес после курса сочетанного лечения (ФДТ+ДГТ)

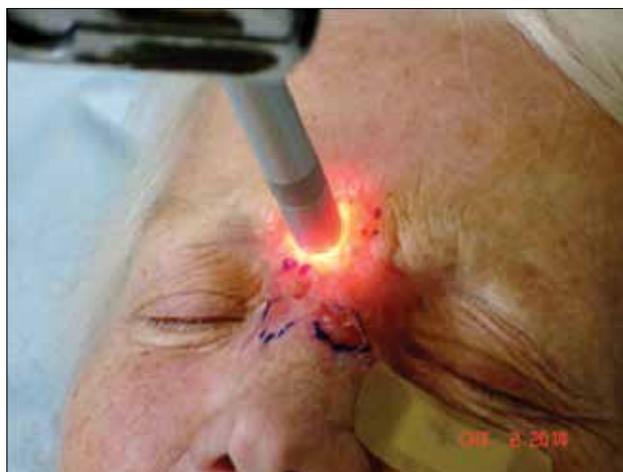


Рис. 2. Сеанс контактной ФДТ



Рис. 3. Полная регрессия опухоли через 12 мес после курса сочетанного лечения (ФДТ+ДГТ)

СОЗДАТЕЛЮ ФОТОГЕМА ПРОФЕССОРУ АНДРЕЮ ФЕДОРОВИЧУ МИРОНОВУ – 80 ЛЕТ

10 июля 2015 г. исполнилось 80 лет известному ученому в области природных биологически активных веществ академику Российской инженерной академии, заведующему кафедрой Химии и технологии биологически активных соединений (ХТБАС) Московского государственного университета тонких химических технологий (МИТХТ) им. М.В. Ломоносова профессору Андрею Федоровичу Миронову.

Годы обучения А.Ф. Миронова связаны с двумя вузами – МИТХТ (1–3 курсы) и Пражским химико-технологическим институтом (4–5 курсы), куда он был направлен Минвузом РФ для завершения учебы. После окончания института он в течение года проходил стажировку в институте природных соединений ЧССР под руководством академика Ф. Шорма. Результаты исследований в области азуленовых красителей были опубликованы в престижном международном журнале «Tetrahedron Letters».

После возвращения в Советский Союз А.Ф. Мионов начал работать на кафедре Химии и технологии тонких органических соединений (теперь ХТБАС), где прошел путь от аспиранта до профессора и заведующего кафедрой. В 1965 г. он защитил кандидатскую и в 1980 г. докторскую диссертации.

Научные исследования А.Ф. Миронова связаны с химией порфиринов и хромопротеидов животного и растительного происхождения. Совместно с сотрудниками кафедры им были разработаны методы выделения и очистки цитохрома с и цитохромоксидазы из сердечной мышцы быка, химические и ферментативные методы расщепления цитохрома с, осуществлен синтез и изучены свойства гемпептидов цитохрома с. На Харьковском заводе медпрепаратов совместно с академиком В.И. Швецом разработана современная схема промышленного получения кардиолипина и цитохрома с животного происхождения.

Андреем Федоровичем предложены новые оригинальные методы получения природных порфиринов путем ступенчатого наращивания полипиррольной цепи через трипиррены и биледиены. Эффективность метода подтверждена синтезом большой группы природных порфиринов, включая аналоги порфирина а, железный комплекс которого входит в состав цитохромоксидазы.



Имя профессора А.Ф. Миронова тесно связано с появлением и развитием в нашей стране метода фотодинамической терапии (ФДТ). Им был разработан первый отечественный фотосенсибилизатор фотогем, а на основе природного бактериохлорофилла а синтезирована группа соединений с интенсивным поглощением в ближней ИК области спектра. Выполненные биологические испытания позволили отобрать наиболее перспективные соединения для дальнейшей разработки фотосенсибилизаторов третьего поколения для антимикробной и противораковой ФДТ.

В составе авторского коллектива А.Ф. Мионов участвовал в написании многотомной энциклопедии «Handbook of Porphyrin Science», он является автором свыше 350 научных статей, более 40 патентов на изобретения. Работы А.Ф. Миронова широко цитируются у нас в стране и за рубежом. Под руководством Андрея Федоровича подготовлено более 40 диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора химических наук. Научные исследования профессор А.Ф. Мионов успешно сочетает с организационной и учебно-воспитательной работой. Свыше 20 лет в качестве декана он возглавлял факультет химической технологии и биотехнологии, а с 1991 г. руководит кафедрой ХТБАС.

А.Ф. Мионов является заместителем председателя Диссертационного совета Д 212.120.01, членом Ученого совета МИТХТ, членом международного редакционного совета журнала «Macroheterocycles», членом редколлегии журнала «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» и «Биофармацевтического журнала».

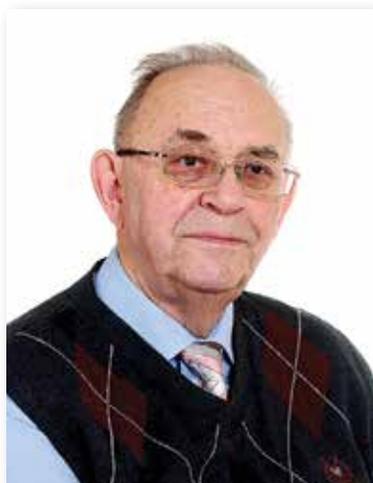
А.Ф. Мионов является почетным работником высшего образования России (1996 г.), Заслуженным деятелем науки РФ (2002 г.), Почетным профессором МИТХТ (2005 г.), лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники (2003 г.) и в области образования (2007 г.).

Редакция журнала, друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Андрея Федоровича с юбилеем, желают долгих лет плодотворной творческой жизни, крепкого здоровья, успехов в науке и педагогической деятельности.

РАЗРАБОТЧИКУ ФОТОДИТАЗИНА ПРОФЕССОРУ ГЕЛИЮ ВАСИЛЬЕВИЧУ ПОНОМАРЕВУ – 75 ЛЕТ

В этом году 13 мая отпраздновал свой юбилей Гелий Васильевич Пономарев, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Института биомедицинской химии РАН им. В.Н. Ореховича, разработчик фотосенсибилизатора фотодитазин.

Гелий Васильевич окончил институт МИТХТ им. М.В. Ломоносова в 1963 г. и был оставлен в аспирантуре на кафедре ХТТОС (химия и технология тонких органических соединений), где под руководством проф. Н.А. Преображенского и проф. Р.П. Евстигнеевой выполнил диссертационную работу по исследованию порфиринов, которую защитил в 1967 г. После окончания аспирантуры работал на кафедре ХТТОС в должности ассистента, где выполнил ряд работ по синтезу природных порфиринов, в частности, протопорфирина IX. В 1969 г. был принят в Институт биофизики Минздрава СССР (ИБФ) на должность старшего научного сотрудника, где занимался синтетическими исследованиями в области создания радиопротекторов на основе порфиринов и других физиологически активных соединений. В процессе работы было впервые установлено, что целый ряд порфиринов обладают не только заметными радиопротекторными, но также и лечебными свойствами при пострadiационном использовании. При изучении физико-химических и биологических свойств порфиринов было обнаружено их исключительно сильное фотохимическое воздействие на живые организмы и клеточные структуры, которое можно использовать в практических целях. Главной особенностью некоторых порфиринов, а их в процессе работы было синтезировано много десятков, была способность накапливаться в раковых клетках опухолей в значительно больших количествах, чем в соседних тканях, что было в дальнейшем использовано для их применения в качестве фотосенсибилизатора (ФС) при флуоресцентной диагностике (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) рака и других заболеваний. В 70–80 гг. прошлого столетия в ИБФ, исходя из природного протогемина, под руководством профессора Г.В. Пономарева был разработан эффективный препарат димегин для ФД и ФДТ, который обладал также и высокой антибактериальной и противовирусной активностью. В 1984 г. по результатам работ в области синтеза и исследования



физико-химических свойств порфиринов и их металлокомплексов Гелий Васильевич защитил докторскую диссертацию, а в 2001 г. ему было присвоено ученое звание профессора по специальности «органическая химия». В 1994 г. поступил на работу в Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН (ИБМХ), где и работает по настоящее время в должности гл. н. сотрудника.

Основной круг научных интересов профессора Г.В. Пономарева составляют различные аспекты изучения порфиринов и хлоринов и их металлокомплексов. Уже более 15 лет совместно с компанией «ВЕТА-ГРАНД» Гелий Васильевич участвует в создании и внедрении в широкую медицинскую практику препарата фотодитазин. Совместно с Ивановским химико-технологическим университетом (руководитель проф. О.И. Койфман) Гелием Васильевичем разработан и внедрен новый метод получения ключевого для всей химии производных природного хлорофилла — метилфеофорбида а, который способствует решению проблемы создания разнообразных ФС хлороинового ряда.

Гелий Васильевич является автором или соавтором более 300 научных статей, в основном посвященных химии и реакционной способности порфиринов и хлоринов, в том числе их практическому использованию в различных областях химической науки и медицины, а также более 40 отечественных и иностранных патентов. Главной задачей он считает передачу своего многолетнего (более 50 лет) научного опыта молодежи и специалистам, которые имеют желание пополнить свои знания в исследовании порфиринов и родственных соединений.

Пономарев Гелий Васильевич – один из тех, кто стоял у истоков применения в отечественной практике методологии фотодинамической терапии. Его энергия, верность принципам, высокие человеческие качества, умение видеть новое и воплощать в жизнь задуманное, целеустремленность в сочетании с активной позицией и высочайшим профессионализмом снискали всеобщее уважение и признательность.

Редакция журнала, друзья, коллеги и ученики от всей души желают Гелию Васильевичу крепкого здоровья, счастья, вдохновения, новых идей и долгих-долгих лет плодотворной работы!

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 Сур, 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 А4. 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 разреше-

нием 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. Искользованные 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 // Соросовский 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 протопорфина 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 флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний различных нозологических форм, а так же патологий не онкологического характера в следующих областях медицины:

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

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г.

«Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

Приказ № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»

ООО «ВЕТА-ГРАНД» 

123056, Россия, г.Москва, ул. Красина, д.27, стр.2

тел.: +7(499)253-61-81, +7(499)250-40-00

e-mail: fotoditazin@mail.ru

 www.fotoditazin.com
www.фотодитазин.рф