

# BIOMEDICAL

# PHOTONICS

Том 4, № 4, 2015

## В НОМЕРЕ:

- Изменение объективных параметров аутофлуоресцентной картины кожи под влиянием инсоляции и возраста
- Новые технологии в диагностике преинвазивных заболеваний шейки матки
- Электрохимическое осаждение  $I^{125}$  на серебряные подложки для микроисточников
- Роль брахитерапии в лечении локализованных форм рака предстательной железы
- Комбинированное эндоскопическое лечение большого неоперабельным раком средней трети пищевода (4-летнее клиническое наблюдение)

**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

**Изменение объективных параметров аутофлуоресцентной картины кожи под влиянием инсоляции и возраста**

Е.В. Крылова, А.В. Крылов, Н.Н. Петрищев, Г.В. Папаян 3

**Новые технологии в диагностике преинвазивных заболеваний шейки матки**

И.П. Аминова 11

**Электрохимическое осаждение I<sup>125</sup> на серебряные подложки для микроисточников**

Д.А. Подсобляев, Н.А. Нерозин, В.В. Шаповалов, Ю.А. Яковщиц, А.С. Болонкин, А.В. Дунин, А.А. Goverdovskiy 17

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Роль брахитерапии в лечении локализованных форм рака предстательной железы**

А.Д. Каприн, В.Н. Галкин, С.А. Иванов 21

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**Комбинированное эндоскопическое лечение больного неоперабельным раком средней трети пищевода (4-летнее клиническое наблюдение)**

Е.В. Филоненко, А.Н. Урлова, Н.Н. Волченко 27

## ЮБИЛЕИ

**Профессору Михаилу Александровичу Каплану – 75 лет**

31

## ПРЕСС-РЕЛИЗ

**Пресс-релиз IV Всероссийской конференции «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»**

32

## ORIGINAL ARTICLES

**Autofluorescent parameters of the skin changes in accordance of age and insolation**

Krylova E.V., Krylov A.V., Petrishev N.N., Papayan G.V. 3

**New technologies in diagnosis of preinvasive cervical lesions**

Aminodova I.P. 11

**Electrochemical plating of I<sup>125</sup> on silver matrix for microsources**

Podsoblyayev D.A., Nerozin N.A., Shapovalov V.V., Yakovschits Yu.A., Bolonkin A.S., Dunin A.V., A.A. Goverdovskiy 17

## REVIEW OF LITERATURE

**Role of brachytherapy in the treatment of localized prostate cancer**

Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A. 21

## CLINICAL CASE

**Combined endoscopic treatment in the patient with inoperable middle third esophageal cancer (4-year clinical follow-up)**

Filonenko E.V., Urlova A.N., Volchenko N.N. 27

## ANNIVERSARIES

**Professor Mikhail Aleksandrovich Kaplan – 75 y.o.**

31

## PRESS RELEASE

**Press release about IV Russian international conference «Photodynamic therapy and fotodiagnosis»**

32

# ИЗМЕНЕНИЕ ОБЪЕКТИВНЫХ ПАРАМЕТРОВ АУТОФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ КАРТИНЫ КОЖИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНСОЛЯЦИИ И ВОЗРАСТА

Е.В. Крылова, А.В. Крылов, Н.Н. Петрищев, Г.В. Папаян

Центр лазерной медицины СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

## Резюме

Существует несколько ключевых факторов, в том числе возраст и инсоляция, воздействие которых приводит к изменению свойств кожи, регистрируемых с помощью метода аутофлуоресцентной дерматоскопии. В данной работе использовался принцип мультиспектральной регистрации изображений кожи в свете аутофлуоресценции при возбуждении длиной волны вблизи 400 нм. Установлено, что и на инсолируемых, и на малоинсолируемых зонах с возрастом достоверно увеличивались общий фон флуоресценции кожи, коэффициент гетерогенности и интегральный показатель аутофлуоресценции. Наиболее выраженное увеличение этих показателей отмечено в группе женщин старше 45 лет. Можно предполагать, что это связано с изменением свойств коллагена и накоплением конечных продуктов гликирования, а также неравномерным распределением адсорбирующих хромофоров кожи. Инсоляция ускоряет развитие возрастных изменений аутофлуоресценции кожи. Различия аутофлуоресценции кожи на инсолированных и неинсолированных участках, сохраняются во всех возрастных группах. Описанные возрастные особенности аутофлуоресценции надо учитывать при проведении диагностических и лечебных мероприятий.

**Ключевые слова:** аутофлуоресцентная дерматоскопия, возрастные изменения, фотостарение.

**Для цитирования:** Крылова Е.В., Крылов А. В., Петрищев Н.Н., Папаян Г.В. Изменение объективных параметров аутофлуоресцентной картины кожи под влиянием инсоляции и возраста // *Biomedical Photonics*. – 2015. – Т. 4, № 4. – С. 3–10.

**Контакты:** Крылова Е.В., e-mail: dr.kryl@mail.ru

## AUTOFLUORESCENT PARAMETERS OF THE SKIN CHANGES IN ACCORDANCE OF AGE AND INSOLATION

Krylova E.V., Krylov A.V., Petrishchev N.N., Papayan G.V.

First St-Petersburg I. P. Pavlov State Medical University, St-Petersburg, Russia

## Abstract

There are several key factors, such as age and sun exposure, the effects of which leads to a change in the properties of the skin, detected by the method of autofluorescent dermoscopy. In this paper we used the principle of multispectral imaging of the skin in the light of autofluorescence at excitation wavelength of about 400 nm. It was found that, the background skin glow, the coefficient of heterogeneity and the integral index of autofluorescence significantly increases in a low insolated areas. The most pronounced increase of these parameters observed in the group of women older than 45 years. We can assume that this is due to changes in the properties of collagen and accumulation of advanced glycation end products, and the uneven distribution of absorbent skin chromophores. Insolation accelerates the development of age-related changes of skin AF. According to the literature, in people aged 50–70 years increased NADH (external NADH oxidase) and AGEs compared with age 20–40 years. The differences in the autofluorescence of the skin between high and low insolated sites saved in all age groups. Autofluorescence age-related features described above should be considered for diagnostic and therapeutic measures.

**Keywords:** autofluorescent dermoscopy, age-related changes, photoaging.

**For citations:** Krylova E.V., Krylov A.V., Petrishchev N.N., Papayan G.V. Autofluorescent parameters of the skin changes in accordance of age and insolation, *Biomedical Photonics*, 2015, T. 4, No. 4, pp. 3–10 (in Russian).

**Contacts:** Krylova S.V., e-mail: dr.kryl@mail.ru

## Введение

Активное развитие дерматологии и косметологии в последние годы во многом предопределило интерес к проблеме фото- и хроностарения кожи. Эффективность коррекции инволюционных изменений традиционно подтверждалась гистологическими исследованиями. Однако обращающиеся к косметологам

здоровые люди неохотно идут на такие травмирующие процедуры, как биопсия кожи. При этом определение вклада фотостарения в процессе возрастных изменений кожи имеет не только научный, но и практический интерес. Фотостарение является следствием длительного воздействия УФ-излучения и рассматри-

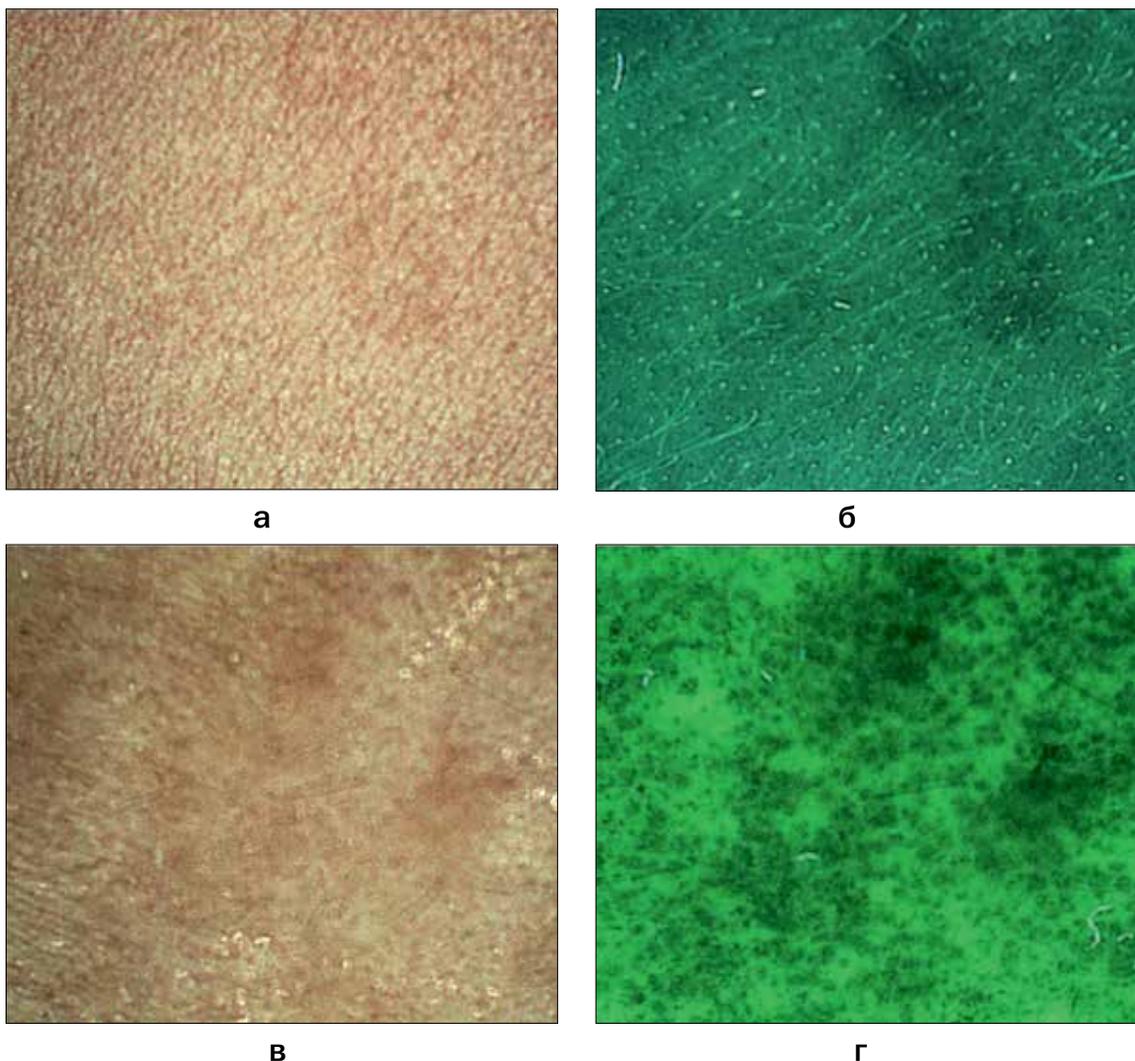
вается как процесс, дополняющий хроностарение [1–3]. Интересным представляется использование метода флуоресцентной дерматоскопии для неинвазивного оперативного контроля изменений кожи *in vivo*. Аутофлуоресцентная дерматоскопия – метод исследования, основанный на оценке картины флуоресценции ткани, получаемой при освещении кожи и возбуждении различных эндогенных фотоактивных веществ. Флуоресценция обусловлена наличием эндогенных флуорофоров (коллагена, конечных продуктов гликирования коллагена и эластина, пиридиннуклеотидов, флавопротеинов и порфиринов). По данным литературы у людей в возрасте 50–70 лет увеличивается NADH (external NADH oxidase) и AGEs по сравнению с возрастом 20–40 лет [4].

Классическим примером оценки флуоресценции кожи в дерматологической диагностике является использование лампы с фильтром Вуда [5], представ-

ляющей источник УФ света с длиной волны около 360 нм. В настоящее время разработан ряд специальных аппаратов для проведения флуоресцентных исследований кожи, в которых применяют различные длины волн возбуждения и принципы регистрации.

### Материал и методы

В данной работе использовался принцип мультиспектральной регистрации изображений кожи в свете аутофлуоресценции при возбуждении длиной волны вблизи 400 нм, реализованный с помощью флуоресцентного видеодерматоскопа «EcoSkin». Использованное оборудование позволяет получать цветные флуоресцентные изображения кожи с высоким пространственным разрешением и контрастом. Пример получаемых с его помощью аутофлуоресцентных изображений кожи разного возраста показан на рис. 1.



**Рис. 1.** Фотографии кожи:  
а – девушки (13 лет) в белом свете, б – девушки (13 лет) в свете флуоресценции  
в – женщины (93 года) в белом свете, г – женщины (93 года) в свете флуоресценции

Представленные фотографии демонстрируют основные изменения картины аутофлуоресценции с возрастом: усиление яркости флуоресценции и увеличение пространственной неоднородности изображения. Эти наблюдения послужили основой для разработки метода оценки биологического возраста кожи. Наиболее устойчивыми параметрами, количественно описывающими степень увядания кожи, являются стандартизированный по образцу сравнения сигнал в зеленом канале  $g$  и коэффициент гетерогенности  $H$ , характеризующий степень неравномерности пигментации в эпидермисе. На основании указанных параметров методом множественной линейной регрессии сформированы интегральные показатели, которые обобщают возрастные зависимости каждого из признаков с учетом их весомости.

Задачей данной работы являлось определение на основе большого статистического материала объективных параметров аутофлуоресценции кожи, которые наиболее достоверно связывают наблюдаемую картину с протекающими в ней физиологическими и патологическими процессами, обусловленными возрастными изменениями и изменениями вследствие инсоляции.

В исследуемую группу вошли 106 женщин в возрасте от 18 до 93 лет. Из них 59 женщин имели второй фототип кожи по Фицпатрику, 47 – третий фототип. Оценивались участки кожи наиболее подверженные инсоляции (участок щеки) и наименее подверженные инсоляции (участок кожи на внутренней поверхности плеча). В исследование не включали пациенток с 1 и 4 фототипом кожи по Фицпатрику, с наличием свежего загара, беременных, кормящих женщин, больных диабетом. Для анализа были выбраны участки кожи без новообразований, травм (гематом, эскориаций), рубцовых изменений, татуировок и перманентного макияжа. В работе был использован флуоресцентный видеодерматоскоп «EcoSkin», разработанный в процессе российско-корейского научно-технического сотрудничества в «SOI-KOREA Center. KERI». Возбуждение флуоресценции производилось фиолетовыми лучами вблизи 400 нм с помощью светодиодов, а регистрация флуоресцентной картины осуществлялась с помощью телевизионного RGB детектора. Программа «Skin-Matrix» позволила получать цифровые значения – общего фона флуоресценции ( $G$ ), соотношение интенсивности флуоресценции по цветовым каналам: красному ( $r$ ) и зеленому ( $g$ ), зеленому ( $g$ ) и синему ( $b$ ). Измерения коэффициента гетерогенности флуоресценции ( $H$ ) осуществлялись при помощи специализированной программы Fit.exe, а обработка результатов измерений производилась в программе Microsoft Excel. Соответствующие спектральные кривые соответствуют полосам излучения флуорофоров кожи: в зону

кривой  $r$  попадают порфирины, в зону  $g$  – флавины, липопигменты и конечные продукты гликирования (advanced glycation end-products – AGEs), в зону  $b$  – пиридиннуклеотиды, а так же видимая часть излучения коллагена и эластина.

Для количественной оценки состояния кожи использовали интегральный показатель возрастных изменений аутофлуоресценции кожи  $A$ , учитывающий изменения следующих параметров: величины сигналов  $r$ ,  $g$  и  $b$  по отношению к выбранному стандарту флуоресценции и отношения  $r/g$  и  $b/g$  ( $A=f(H,G,r/g,b/g)$ ). Полученные данные подвергали статистической обработке при помощи программ MS Excel 2003 и STATISTICA 8.0. Анализ экспериментальных данных показал отсутствие значимых отличий их распределений от нормального закона (критерий Колмогорова–Смирнова), поэтому результаты представлены средним арифметическим значением ( $M$ ) и его стандартной ошибкой ( $m$ ) в виде  $M\pm m$ . При статистическом сравнении 3 и более групп проводился параметрический дисперсионный анализ по Фишеру (ANOVA), при парных сравнениях применялся двухвыборочный критерий Стьюдента. При оценке корреляционных взаимосвязей вычислялся параметрический коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

## Результаты

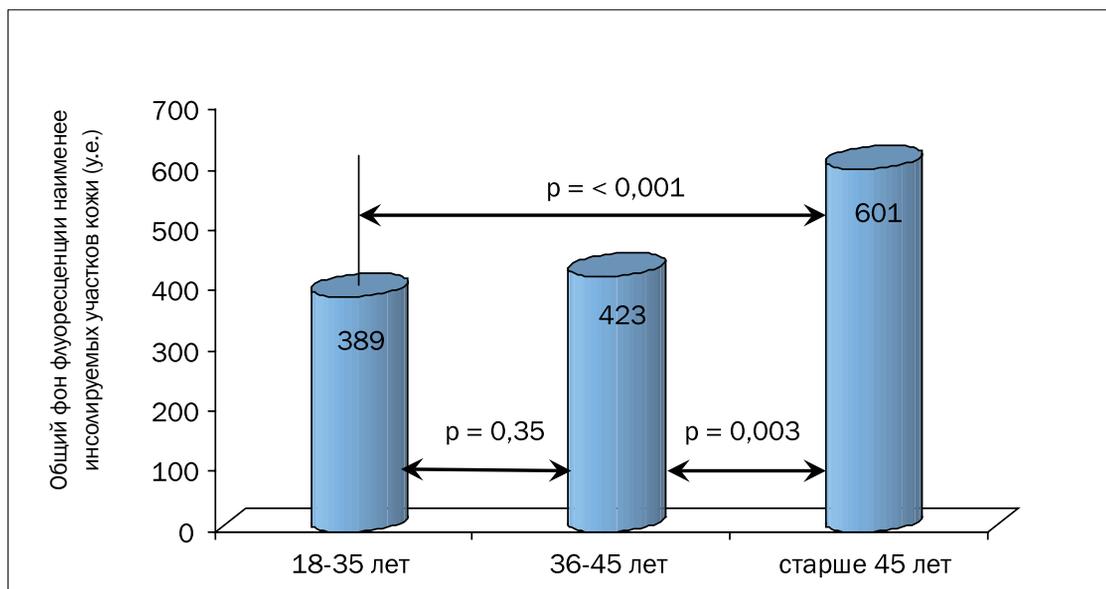
### Аутофлуоресценция кожи, не подверженной регулярной инсоляции

В качестве наименее подверженной инсоляции зоны нами был выбран участок кожи на внутренней поверхности плеча. В исследованном участке отсутствовали новообразования, пигментные пятна, элементы кожной сыпи, нарушения целостности кожи и декоративная косметика, в том числе средства автозагара, которые могут давать специфичную флуоресценцию или адсорбировать сигнал.

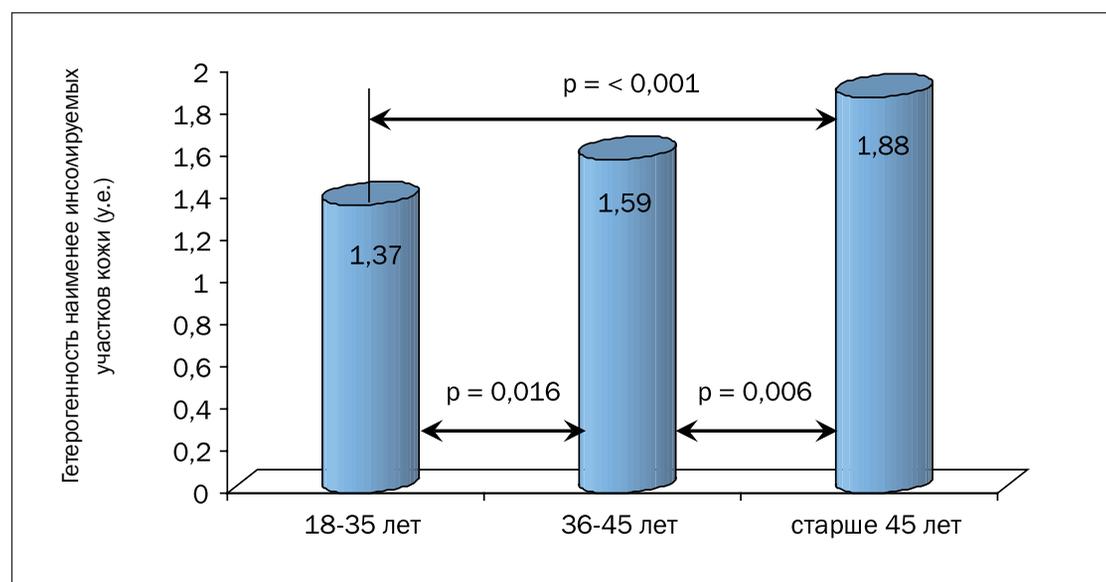
Как видно из гистограммы (рис. 2), с возрастом на малоинсолируемых участках кожи увеличивался общий фон флуоресценции. В группе женщин от 18 до 35 лет этот показатель составлял  $389\pm 16$  у.е., а в группе старше 45 лет увеличился до  $601\pm 44$  у.е. На участках кожи, наименее подверженных инсоляции, установлена значимая прямая корреляционная связь между общим фоном флуоресценции и возрастом ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ).

Коэффициент гетерогенности ( $H$ ) с возрастом увеличивается в пределах от  $1,370\pm 0,033$  в группе от 18 до 35 лет до  $1,880\pm 0,070$  в группе старше 45 лет (рис. 3).

Исходя из полученных данных, гетерогенность на участках кожи, наименее подверженных инсоля-



**Рис. 2.** Общий фон флуоресценции наименее инсолируемых участков кожи у пациентов разных возрастных групп



**Рис. 3.** Коэффициент гетерогенности аутофлуоресценции наименее инсолируемых участков кожи у пациентов разных возрастных групп

ции, значимо коррелировала с возрастом ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ).

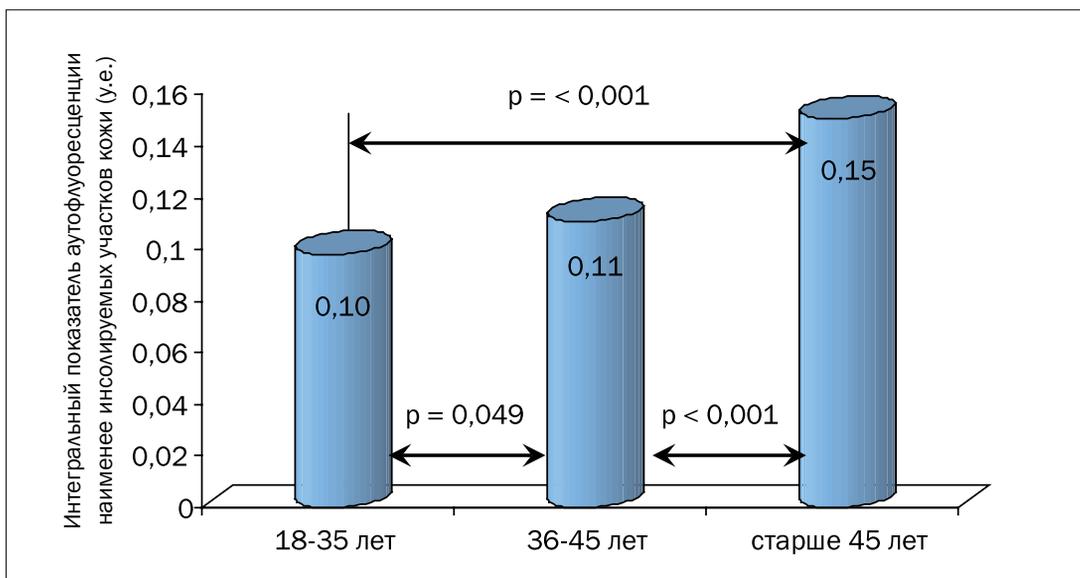
Интегральный показатель возрастных изменений аутофлуоресценции кожи (A), учитывающий изменения величины сигналов r, g и b по отношению к выбранному стандарту флуоресценции и отношения r/g и b/g ( $A = f(H, G, r/g, b/g)$ ), соответственно показателям G и H, также увеличивается, как видно из табл. 1 и рис. 4. В первой группе женщин (от 18 до 35 лет) интегральный показатель возрастных изменений аутофлуоресценции кожи составил  $0,100 \pm 0,003$  и увеличился до  $0,150 \pm 0,007$  в группе женщин старше 45 лет.

Между интегральным показателем аутофлуоресценции кожи (A) и возрастом пациенток, имелась значимая корреляция -  $r = 0,75$ ,  $p < 0,001$ .

Обобщенные данные представлены в табл. 1.

#### Аутофлуоресценция кожи, подверженной регулярной инсоляции

Тестируемым был выбран участок кожи лица из-за постоянного воздействия ультрафиолетового облучения. На данном участке у всех обследуемых прослеживались те же тенденции в изменениях, что и на малоинсолируемой области. С возрастом пока-



**Рис. 4.** Интегральный показатель возрастных изменений аутофлуоресценции (А) наименее инсолируемых участков кожи у пациентов разных возрастных групп

**Таблица 1.**

Показатели аутофлуоресценции наименее инсолируемых участков кожи

Группа	Показатели аутофлуоресценции		
	Н (коэффициент гетерогенности)	G (показатель общего фона флуоресценции)	A (интегральный показатель)
1 (18-35 лет) N=61	1,370±0,035	389±17	0,100±0,003
2 (36-45 лет) N=18	1,590±0,077	423±36	0,110±0,005
3 (старше 45 лет) N=27	1,880±0,071	601±44	0,150±0,007
Результаты ANOVA	$F_{\text{Фишера}} = 28,1;$ $p < 0,001$	$F_{\text{Фишера}} = 16,7;$ $p < 0,001$	$F_{\text{Фишера}} = 31,1;$ $p < 0,001$
p (1-2)	0,0044	0,35	0,049
p (2-3)	0,0066	0,0030	< 0,001
p (1-3)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

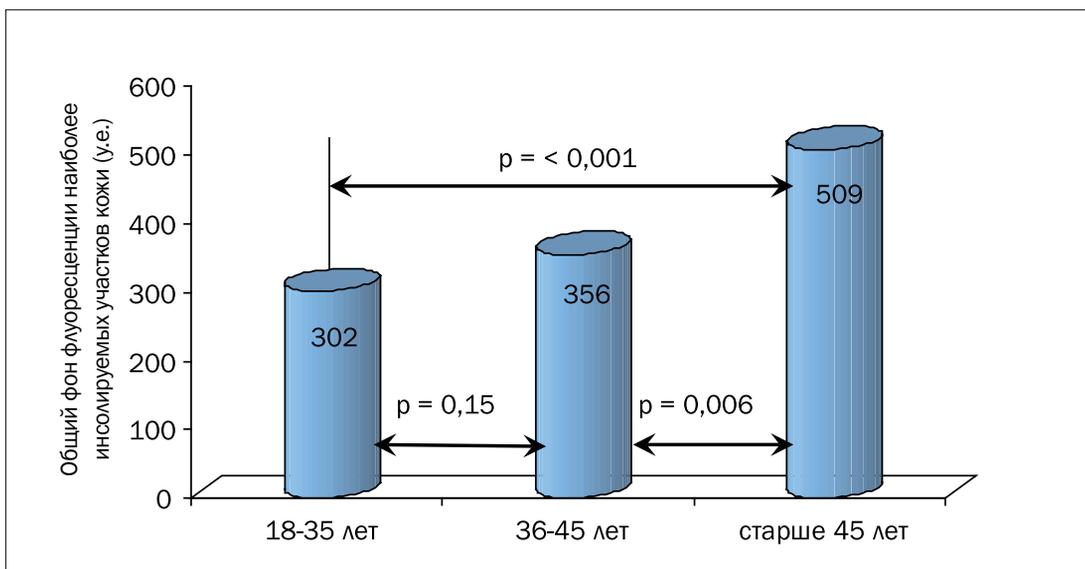
затель общего фона флуоресценции (G) увеличивается от  $302 \pm 17$  до  $509 \pm 43$  (рис. 5).

Коэффициент корреляции общего фона флуоресценции на участках кожи, наиболее подверженных инсоляции, составил 0,60 ( $p < 0,001$ ). Показатель гетерогенности (Н) также достоверно возрастал при увеличении возраста: от  $1,990 \pm 0,079$  до  $3,220 \pm 1,200$  (рис. 6).

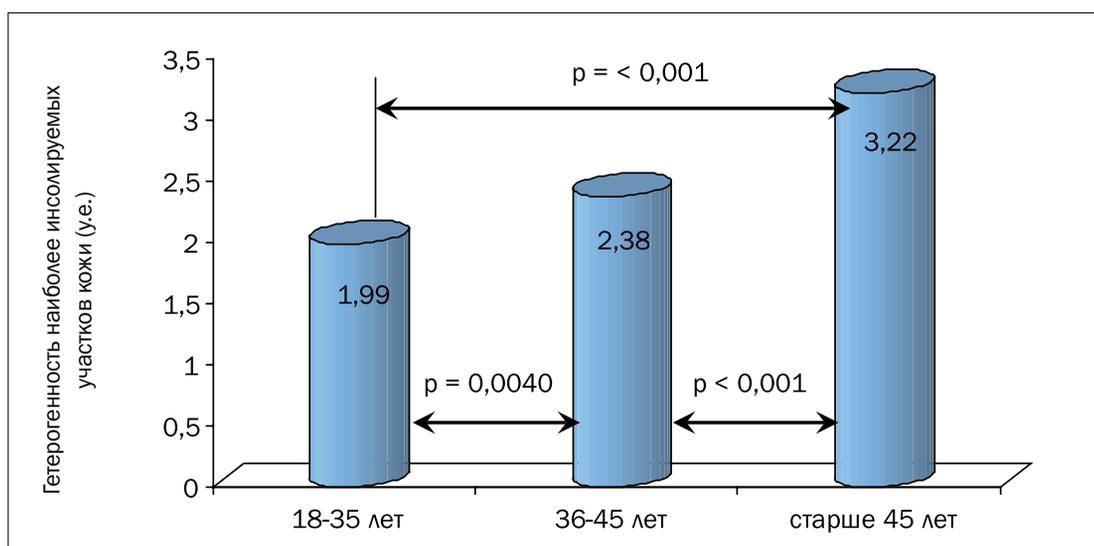
Приведенные данные демонстрируют корреляционную взаимосвязь при  $r=0,64$  ( $p < 0,001$ ).

Интегральный показатель возрастных изменений аутофлуоресценции кожи (А) соответственно вырос от  $0,300 \pm 0,009$  до  $0,520 \pm 0,028$  (табл. 2, рис. 7).

Более значительные изменения прослеживаются в третьей группе (старше 45 лет). В этой



**Рис. 5.** Общий фон флуоресценции наиболее инсолируемых участков кожи у пациентов разных возрастных групп



**Рис. 6.** Коэффициент гетерогенности аутофлуоресценции наиболее инсолируемых участков кожи у пациентов разных возрастных групп

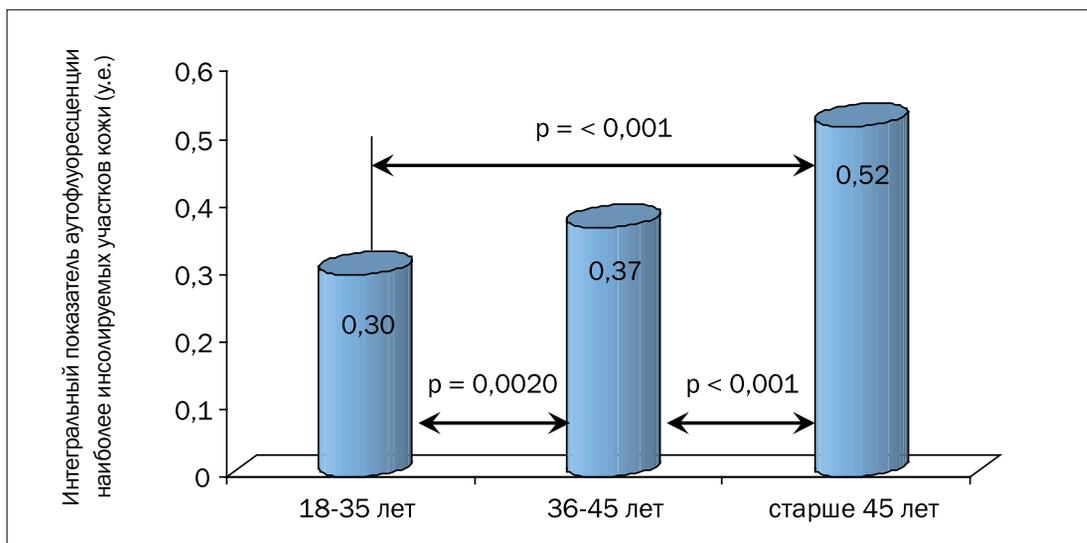
группе показатель G возрастает примерно в 1,5 раза ( $509/356=1,43$ ) по отношению к предыдущей группе. Показатели H ( $3,22/2,38=1,35$ ) и A ( $0,52/0,37=1,4$ ) также увеличиваются почти в 1,5 раза.

Прослеживается корреляционная взаимосвязь интегрального коэффициента аутофлуоресценции на участках кожи, подверженных инсоляции, с возрастом ( $r=0,79$ ,  $p<0,001$ ).

Обобщенные данные представлены в табл. 2.

### Обсуждение и выводы

При длине волны возбуждения около 400 нм, в канале g регистрируются излучения следующих флуорофоров кожи: флавины, липопигменты, AGEs (advanced glycation end-products), также в этот канал попадает 36% флуоресценции коллагена, 43% эластина и 40% NADH (external NADH oxidase). Наибольший вклад в общую картину флуоресценции кожи вносят коллаген, AGEs и NADH.



**Рис. 7.** Интегральный показатель аутофлуоресценции (A) наиболее инсолируемых участков кожи у пациентов разных возрастных групп

**Таблица 2.**

Показатели аутофлуоресценции наиболее инсолируемых участков кожи

Группа	Показатели аутофлуоресценции		
	H (коэффициент гетерогенности)	G (показатель общего фона флуоресценции)	A (интегральный показатель)
1 (18-35 лет) N=61	1,990±0,079	302±17	0,300±0,009
2 (36-45 лет) N=18	2,38±0,10	356±33	0,370±0,016
3 (старше 45 лет) N=27	3,22±0,20	509±43	0,520±0,028
Результаты ANOVA	$F_{\text{Фишера}} = 29,0;$ $p < 0,001$	$F_{\text{Фишера}} = 16,7;$ $p < 0,001$	$F_{\text{Фишера}} = 46,2;$ $p < 0,001$
p (1-2)	0,0040	0,15	0,0020
p (2-3)	< 0,001	0,0069	< 0,001
p (1-3)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

По данным литературы у людей в возрасте 50–70 лет увеличивается содержание NADH и конечных продуктов гликации AGEs по сравнению с возрастом 20–40 лет [5]. Этим можно объяснить усиление с возрастом аутофлуоресценции кожи.

По мере старения, как известно распределение меланина в коже становится более неравномерным,

а также уменьшается плотность капилляров. Меланин и оксигемоглобин крови являются поглощающими хромофорами, уменьшают соответственно сигнал аутофлуоресценции, что проявляется в увеличении гетерогенности наблюдаемой картины с возрастом.

В механизме фотостарения основное значение придается ультрафиолетовым лучам, которые прони-

кают в эпидермис и в самые верхние слои дермы. Эти лучи обладают сильным повреждающим действием и отвечают за многие острые и хронические побочные эффекты, связанные с воздействием солнечного света [6]. Инсоляция ускоряет развитие возрастных изменений аутофлуоресценции кожи. Различия аутофлуоресценции кожи на инсолированных и неинсолированных участках, сохраняются во всех возрастных группах.

Установлено, что и на инсолируемых, и на малоинсолируемых зонах с возрастом достоверно увеличивались общий фон флуоресценции кожи, коэффициент гетерогенности и интегральный показатель аутофлуоресценции, наиболее выраженное увеличение этих показателей отмечается в группе женщин старше 45 лет. Можно предполагать, что это связано с изменением свойств коллагена и накоплением конечных продуктов гликирования, а

также неравномерным распределением адсорбирующих хромофоров кожи.

Основным эндогенным флуорофором, флуоресцирующим в красной области спектра, является протопорфирин IX. Красная флуоресценция характерна для базально-клеточного рака кожи, псориазических бляшек, а также может появляться в результате жизнедеятельности анаэробной микрофлоры и пропионобактерий акне. Любые новообразования кожи, себорейные зоны и участки кожи с высыпными элементами, для которых характерна флуоресценция в области канала  $r$ , были заведомо исключены из нашего исследования. Статистически значимых изменений аутофлуоресценции по красному каналу ( $r$ ), также как и по каналу ( $b$ ) не наблюдалось во всех возрастных группах.

Описанные возрастные особенности аутофлуоресценции надо учитывать при проведении диагностических и лечебных мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kligman A.M. Early destructive effect of sunlight on human skin // *JAMA*. – 1969. – Vol. 210 (13). – P. 2377–2380.
2. Kligman L.H. Photoaging. Manifestation, prevention and treatment // *Clin Geriatr Med*. – 1989. – Vol. 5(1). – P. 235–251.
3. Потеекаев Н.Н., Гуткин Д.В. Новые подходы в коррекции возрастных изменений кожи // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2006. – № 3. – С. 43–48.
4. Balu M., Mazhar A., Hayakawa C.K. et al. In vivo multiphoton NADH fluorescence reveals depth-dependent keratinocyte metabolism in human skin // *Biophys J*. – 2013 Vol. 104(1). – P. 258–267.
5. Wood R.W. Secret communications concerning light rays // *J Physiol*. – 1919. – Т. IX.
6. Хлебникова А.Н. Дерматологические аспекты действия инсоляции // *Дерматология*. – 2009. – № 2. – С. 38–42.

## REFERENCES

1. Kligman A.M. Early destructive effect of sunlight on human skin, *JAMA*, 1969, Vol. 210 (13), pp. 2377–2380.
2. Kligman L.H. Photoaging. Manifestation, prevention and treatment, *Clin Geriatr Med*, 1989, Vol. 5 (1), pp. 235–251.
3. Potekaev N.N., Gutkin D.V. Novye podkhody v korrektsii vozrastnykh izmenenii kozhi (New approaches to management of age-related changes of skin), *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2006, No. 3, pp. 43–48.
4. Balu M., Mazhar A., Hayakawa C.K. et al. In vivo multiphoton NADH fluorescence reveals depth-dependent keratinocyte metabolism in human skin, *Biophys J*, 2013, Vol. 104 (1), pp. 258–267.
5. Wood R.W. Secret communications concerning light rays, *J Physiol*, 1919, T. IX.
6. Khlebnikova A.N. Dermatologicheskie aspekty deistviya insolyatsii (Dermatological aspects of influence of solar radiation), *Dermatologiya*, 2009, No. 2, pp. 38–42.

# НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕИНВАЗИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

И.П. Аминодова

ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»,  
ООО «Клиника современной медицины», Иваново, Россия

## Резюме

В статье представлены результаты оценки эффективности различных методов диагностики преинвазивных заболеваний шейки матки. В ходе исследования в два этапа проведен ретроспективный анализ историй болезни 353 пациенток с дисплазией шейки матки (впервые выявленной и рецидивом заболевания), наблюдавшихся в Ивановском областном онкологическом диспансере за период с 2002 по 2011 гг. Сопоставлена точность диагностики дисплазии при использовании одной или нескольких методик исследования, в том числе цитологического исследования, кольпоскопии и флуоресцентной цистоскопии. Флуоресцентную диагностику проводили с препаратом фотодитазин (ООО «ВЕТА-ГРАНД», регистрационное удостоверение №ЛС 001246) в дозе 1,0 мг/кг массы тела пациента. Окончательный диагноз определяли по результатам гистологического исследования. Показано, что точность диагностики цитологического исследования составляла 67,5–80,7%. Применение кольпоскопии позволило поставить точный диагноз в 67,9–74,4% случаев. Сочетанное применение цитологического исследования и кольпоскопии повысило точность диагностики до 82,1–88,9%. Наилучшие результаты показала одновременное применение цитологического исследования, кольпоскопии и флуоресцентной спектроскопии – в этом случае диагноз был поставлен верно у 92,0–96,7% пациенток. Анализ результатов диагностики показал, что при использовании всех методик обследования точность диагностики рецидива дисплазии была несколько ниже, чем при впервые развившемся процессе. Вероятно, снижение точности диагностики при повторной дисплазии связано с предшествующими диагностическими и лечебными манипуляциями на шейке матки. Таким образом, комплексное проведение диагностических мероприятий с включением методик флуоресцентной спектроскопии позволяет повысить точность диагностики преинвазивных заболеваний шейки матки.

**Ключевые слова:** дисплазия шейки матки, фотодитазин, флуоресцентная спектроскопия, диагностика.

**Для цитирования:** Аминодова И.П. Новые технологии в диагностике преинвазивных заболеваний шейки матки // *Biomedical Photonics*. – 2015. – Т. 4, № 4. – С. 11–16.

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

## NEW TECHNOLOGIES IN DIAGNOSIS OF PREINVASIVE CERVICAL LESIONS

Aminodova I.P.

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

## Abstract

Results of efficiency assessment of different diagnosis for preinvasive cervical lesions are represented in the article. During investigation the retrospective analysis of 353 patient histories of women with cervical intraepithelial neoplasia (primary and recurrent), who have been observed in Ivanovskiy regional oncological dispensary from 2002 to 2011, was performed. The accuracy rates of diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia for one or several methods including cytological study, colposcopy and fluorescence cystoscopy were compared. Fluorescence diagnosis was performed with drug fotoditazin (LLC «VETA-GRAND», marketing authorisation №LS 001246) at dose of 1,0 mg/kg body weight. The final diagnosis was determined by results of histological study. The accuracy of cytological study accounted for 67,5–80,7%. Using colposcopy the exact diagnosis was determined in 67,9–74,4% of cases. Combination of cytological study with colposcopy improved the accuracy of diagnosis up to 82.1–88.9%. The superior results were for concurrent use of cytological study with colposcopy and fluorescence diagnosis – in such case the diagnosis was correct in 92,0–96,7% of patients. The analysis of results showed that using all methods of diagnosis the accuracy of diagnosis for recurrent cervical intraepithelial neoplasia was lower than for primary lesions. The decrease of diagnosis accuracy is probably related to previous diagnosis and therapeutic manipulations on cervix. Thus, multimodal diagnosis investigation with methods of fluorescence spectroscopy allows to improve accuracy of diagnosis for preinvasive cervical lesions.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, fotoditazin, fluorescence diagnosis, diagnosis.

**For citations:** Aminodova I.P. New technologies in diagnosis of preinvasive cervical lesions, *Biomedical Photonics*, 2015, T. 4, No. 4, pp. 11–16 (in Russian).

**Contacts:** Aminodova I.P., e-mail: aminodovski@mail.ru

## Введение

В настоящее время злокачественные заболевания гениталий занимают первое место в структуре онкологической патологии у женщин. В общей структуре онкогинекологической заболеваемости женщин злокачественные опухоли шейки матки составляют около 20% и стабильно занимают второе место среди поражений органов репродуктивной системы, после рака эндометрия [1]. Следует отметить, что только в трети случаев рак шейки матки выявляется в I стадии. Тяжелая дисплазия – цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN-3), внутриэпителиальный и микроинвазивный рак шейки матки представляют собой последовательные этапы опухолевой трансформации, которая прогрессирует и перерождается в рак в 30% наблюдений. Очень важно, что диагностика заболевания на этих стадиях позволяет добиться полного выздоровления при использовании различных методов лечения [2–4]. Среди методов диагностики опухолевых и предопухолевых заболеваний шейки матки следует особо выделить флуоресцентную диагностику (ФД) – безопасный и эффективный метод, позволяющий диагностировать даже раннюю предраковую патологию с большой точностью, чувствительностью и специфичностью [5–10]. Основу флуоресцентной диагностики злокачественных новообразований составляют избирательность накопления фотосенсибилизатора в опухоли и возможность его обнаружения по спектрам экзогенной флуоресценции из освещаемой лазерным излучением области. Энергия испускаемого кванта, как правило, меньше энергии поглощенного кванта, а, следовательно, длина волны света флуоресценции больше длины волны поглощения [11, 12].

Возможности применения ФД при диагностике опухолевых и предопухолевых заболеваний шейки матки активно исследуются как в России, так и за рубежом. Так, например, в МНИОИ им. П.А. Герцена в результате многолетних исследований эффективности ФД с препаратом аласенс у пациентов с опухолями верхних дыхательных путей, верхних отделов пищеварительного тракта, толстой кишки, мочевого пузыря эндометрия, плевры и брюшины были получены следующие данные по эффективности диагностики: чувствительность составляла от 87,5% до 100%, специфичность – от 76% до 100%. При этом, ФД позволяет эффективно диагностировать скрытые очаги предрака, раннего рака и поверхностные рецидивы опухолей [5].

## Материал и методы

Нами проведен анализ эффективности различных методов диагностики при впервые развившейся дисплазии шейки матки и при рецидиве CIN.

На первом этапе исследования проведен ретроспективный анализ медицинской документации (109 амбулаторных карт) пациенток с дисплазией

шейки матки, направленных на консультацию в Ивановский областной онкологический диспансер (ИвООД) за период с 2002 по 2007 гг. Была сопоставлена точность диагностики CIN при использовании одной или нескольких методик исследования. Показанием для направления на консультацию в ИвООД послужили данные цитологического исследования у 109 женщин. У 90 из них дополнительно было проведено кольпоскопическое исследование. У 60 пациенток в дополнение к цитологическому исследованию и кольпоскопии была выполнена флуоресцентная диагностика. При выявлении очагов накопления проводили дополнительный забор цитологического материала, а по показаниям – прицельную биопсию. Затем сопоставляли результаты цитологического, кольпоскопического и флуоресцентного методов диагностики. У всех пациенток была оценена точность постановки диагноза при использовании различных методов диагностики (цитологическое исследование, кольпоскопия, флуоресцентная диагностика) или их сочетании.

Для проведения флуоресцентной диагностики использовался препарат фотодитазин, который является фотосенсибилизатором второго поколения (ООО «БЕТА-ГРАНД», регистрационное удостоверение №ЛС 001246). Локальную флуоресцентную спектроскопию проводили с помощью спектрально-флуоресцентной установки «Спектр-Кластер» для диагностики злокачественных новообразований, которая позволяет регистрировать спектр экзогенной флуоресценции введенного препарата в дозе 1,0 мг/кг. Для возбуждения флуоресценции фотодитазина применяли лазерное излучение длиной волны 636,5 нм. При исследовании проводилось измерение до 40 спектров флуоресценции, на основании которых рассчитывалась средняя величина нормированной флуоресценции FN для каждого типа тканей.

На втором этапе исследования нами был проведен анализ информативности различных методов диагностики CIN и ее эффективности при включении в комплекс обследования флуоресцентной спектроскопии при впервые диагностированной и рецидиве интраэпителиальной неоплазии за период с 2002 по 2011 гг. В этом исследовании были проанализированы 155 амбулаторных карт пациенток, впервые направленных на консультацию онколога по данным цитологического исследования и 89 карт женщин, прошедших консультацию с ИвООД по поводу подозрения на рецидив CIN. Части пациенток в дополнение к цитологическому исследованию были проведены кольпоскопия и флуоресцентная спектроскопия. У пациенток, включенных во второй этап исследования, также была оценена точность постановки диагноза при использовании различных методов диагностики (цитологическое исследование, кольпоскопия, флуоресцентная диагностика) или их сочетании.

## Результаты и обсуждение

При проведении ретроспективного анализа карт 109 пациенток была оценена точность постановки диагноза при использовании различных методов исследования или их сочетании. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Из 60 пациенток, которым в дополнение к цитологическому исследованию и кольпоскопии была проведена флуоресцентная диагностика, гистологически диагноз был подтвержден у 58 женщин – 96,7%. При проведении флуоресцентной спектроскопии (60 исследований) в одном случае был получен ложноотрицательный результат – не флуоресцировал участок слизистой, в котором при гистологическом исследовании обнаружена CIN II. У этой пациентки имелась сопутствующая выраженная гипертрофия шейки матки, обусловленная множественными ретенционными кистами на фоне длительно текущего торпидного дисбиоза влагалища (бактериального вагиноза). У одной пациентки были зарегистрированы высокие показатели накопления фотосенсибилизатора, характерные для тяжелой дисплазии, а по гистологии была диагностирована CIN I. У этой женщины по данным ПЦР отмечено инфицирование 4 типами ВПЧ (16,18,59,33) с высокой количественной нагрузкой (7,6), показатели SCC составили 2,1 (норма до 1,5 нг/мл). Таким образом, определение зон патологического накопления ФС было более информативно по сравнению с другими методиками обследования.

На следующем этапе были проанализированы 244 амбулаторных карты за период с 2007 по 2011 гг.: 155 карт пациенток, впервые направлен-

ных на консультацию онколога по данным цитологического исследования и 89 карт женщин, прошедших консультацию с ИвОД по поводу подозрения на рецидив CIN.

Данные, полученные при анализе амбулаторных карт 155 пациенток с впервые диагностированной дисплазией шейки матки представлены в табл. 2.

Цитологическое исследование мазков с экзоцервикса у обсуждаемой группы пациенток обнаружило высокоатипические клетки (ASCUS-H) у 97 обследованных, после биопсии диагноз подтвержден гистологически у 68 из них (точность методики 70,1%). При заборе материала для исследования с экзоцервикса и цервикального канала точность диагностики повысилась до 75,8% (диагноз подтвержден у 44 пациенток из 58). Показанием для проведения биопсии при расширенной кольпоскопии явились изменения в виде выраженного кератоза, мозаики, атипических сосудов и пунктуации, характерных для тяжелых поражений (HSIL). Данные изменения обнаружены у 34 обследованных, гистологическая верификация получена у 25 (73,5%) из них. Взятие материала для цитологического исследования под контролем кольпоскопии произведено у 65 пациенток, из них диагноз подтвержден у 56 женщин, то есть точность диагностики повысилась до 86,2%. 65 пациенткам в комплекс обследования дополнительно была включена флуоресцентная диагностика. Повышенное накопление фотосенсибилизатора было зарегистрировано у 50 из 65 обследованных. После проведения гистологического исследования биоптата диагноз подтвержден у 47 женщин, то есть точность диагностики составила 94,0%.

**Таблица 1.**  
Диагностика дисплазии шейки матки

	Число исследований	Диагноз подтвержден гистологически	Число ложноотрицательных результатов	Число ложноположительных результатов	Точность диагностики
Цитологическое исследование	109	88	9	12	80,7%
Кольпоскопия	90	67	17	6	74,4%
Цитологическое исследование + кольпоскопия	90	80	8	2	88,9%
Цитологическое исследование + кольпоскопия + флуоресцентная диагностика	60	58	1	1	96,7%

**Таблица 2.**

Эффективность комплексной диагностики впервые диагностированной дисплазии шейки матки

Показания для биопсии	Число исследований	Аномальные показатели HSIL	Гистологическое подтверждение диагноза	Точность диагностики
Цитологическое исследование с экзоцервикса	97	97	68	70,1%
Цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса	58	58	44	75,8%
Кольпоскопия	65	34	25	73,5%
Цитологическое исследование + кольпоскопия	65	65	56	86,2%
Цитологическое исследование + кольпоскопия + флуоресцентная диагностика	65	50	47	94,0%

Данные, полученные при анализе амбулаторных карт 89 пациенток с рецидивами дисплазии шейки матки представлены в табл. 3.

У 40 из 89 пациенток забор материала для исследования был произведен только с экзоцервикса, гистологическое подтверждение получено у 27 из них. Таким образом, точность диагностики составила 67,5%. Взятие мазков с экзо- и эндоцервикса произведено у 49 пациенток, диагноз подтвержден у 38 (77,6%) из них. Данные кольпоскопии послужили показанием для повторной биопсии у 28 обследованных, верификация диагноза получена у 67,9%. Сочетание HSIL при кольпоскопии и цитологическом исследовании выявлено у 56 женщин, диагноз вери-

фицирован у 82,1% из них. 50 пациенткам была дополнительно проведена флуоресцентная диагностика. Очаги патологического накопления фотосенсибилизатора в совокупности с изменениями на кольпоскопии и при цитологическом исследовании зарегистрированы у 50 женщин. Диагноз подтвердился после биопсии у 46 (92,0%) из них.

При использовании всех методик обследования точность диагностики повторно возникшей CIN была несколько ниже, чем при впервые развившемся процессе. Вероятно, снижение точности диагностики при повторной дисплазии связано с предшествующими диагностическими и лечебными манипуляциями на шейке матки. Многие исследователи

**Таблица 3.**

Эффективность комплексной диагностики рецидивов дисплазии шейки матки

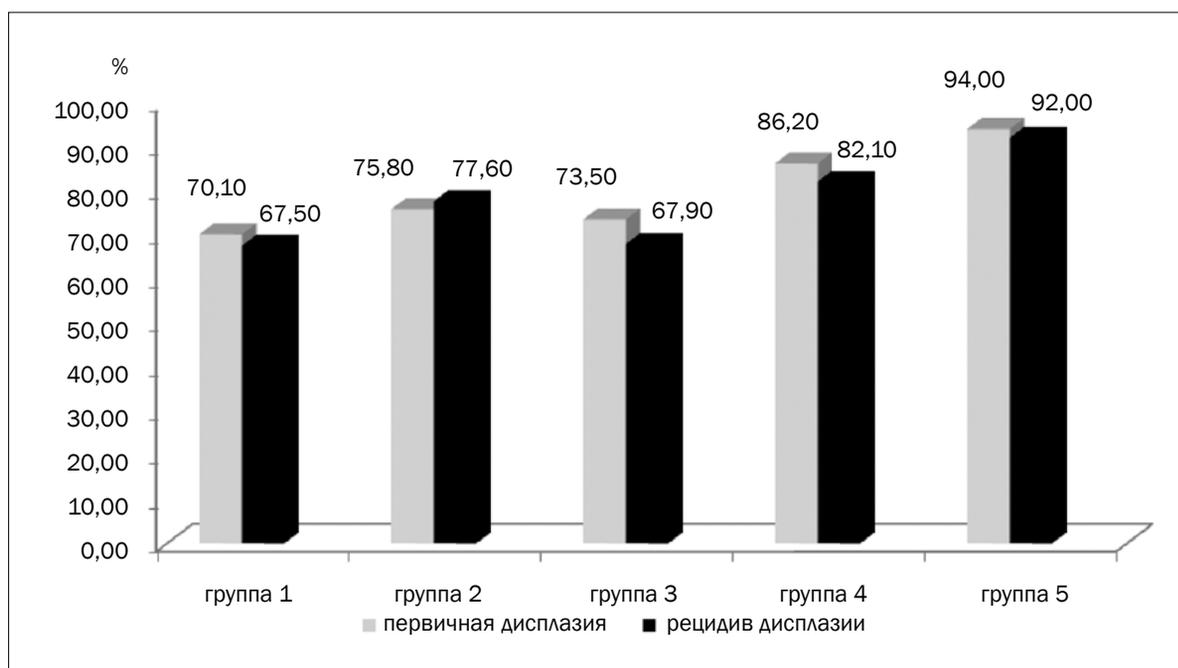
Показания для биопсии	Число исследований	Гистологическое подтверждение диагноза	Точность диагностики
Цитологическое исследование с экзоцервикса	40	27	67,5%
Цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса	49	38	77,6%
Кольпоскопия	28	19	67,9%
Цитологическое исследование + кольпоскопия	56	46	82,1%
Цитологическое исследование + кольпоскопия + флуоресцентная диагностика	50	46	92,0%

отмечают длительное сохранение воспалительных изменений в цитогамме после эксцизии. В исследуемой выборке почти у трети пациенток, перенесших в анамнезе конусовидную эксцизию шейки матки, на момент первичного обследования имели место воспалительные изменения, выявляемые при осмотре в зеркалах, при кольпоскопии и при цитологическом исследовании. Кроме того, после конизации шейки матки нередко происходит смещение зоны трансформации в цервикальный канал, что препятствует адекватному кольпоскопическому осмотру и полноценному забору материала для цитологического исследования.

Наиболее высокая точность диагностики отмечена при включении в комплекс обследования флуоресцентной спектроскопии: 94,0% при впервые выявленной и 92,0% при рецидиве CIN (рис.).

### Заключение

Комплексное проведение диагностических мероприятий с включением методик флуоресцентной спектроскопии является перспективным и целесообразным так как позволяет повысить точность диагностики дисплазии шейки матки, провести адекватное своевременное лечение и обеспечить вторичную профилактику рака шейки матки.



**Рис.** Информативность диагностических мероприятий при впервые выявленной и рецидиве тяжелой дисплазии:  
группа 1 – цитологическое исследование с экзоцервикса;  
группа 2 – цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса;  
группа 3 – кольпоскопия;  
группа 4 – цитологическое исследование + кольпоскопия;  
группа 5 – цитологическое исследование + кольпоскопия + флуоресцентная диагностика

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки // Практическая онкология. – 2002. – Т.3, №3 (11). – С. 145–155.
2. Михайлов И.Г., Максимов С.Я., Новик В.И. и др. Сравнительная оценка некоторых способов лечения генитальной ВПЧ-инфекции у женщин с различными генотипами вируса // Вопр. онколог. – 2000. – Т. 46 (3). – С. 340–343.
3. Кулаков В.И., Прилепская В.И., Минкина Г.Н., Роговская С.И. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2007. – 48 с.
4. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application // *Nat. Rev. Cancer*. – 2002. – Vol. 2. – P. 342–350.
5. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 3–7.
6. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В., Чулкова Е.А. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, №4. – С. 197–204.
7. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Возможности фотодинамической терапии для вторичной профилактики вирус-ассоциированного предрака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 3 (45). – С. 16–21.
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. Полсачев В.И., Зыков А.Е., Словоходов Е.К., Басанов Р.В., Смирнов А.Б., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия у гинекологических больных с предопухоловой и опухоловой патологией шейки матки // Хирург. – 2011. – № 7. – С. 19.
10. Зыков А.Е., Полсачев В.И., Словоходов Е.К., Басанов Р.В., Иванова-Радкевич В.И. Флуоресцентная диагностика у гинекологических больных предопухоловой и опухоловой патологией шейки матки // Хирург. – 2011. – № 6. – С. 47–50.
11. Dougherty T.J. Photodynamic therapy // *Photohem. Photobiol.* – 1993. – Vol. 58. – P. 895–900.
12. Красновский А.А. Первичные механизмы фотоактивации молекулярного кислорода. История развития и современное состояние исследований // Биохимия. – 2007. – Т. 72, вып. 10. – С. 1311–1331.

## REFERENCES

1. Khanson K.P., Imyanitov E.N. Sovremennye predstavleniya o kantserogeneze raka sheiki matki (Contemporary conceptions of cancerogenesis of cervical cancer), *Prakticheskaya onkologiya*, 2002, T.3, No. 3 (11), pp. 145–155.
2. Mikhailov I.G., Maksimov S.Ya., Novik V.I. i dr. Sravnitel'naya otsenka nekotorykh sposobov lecheniya genital'noi VPCh-infeksii u zhenshchin s razlichnymi genotipami virusa (Comparative analysis of certain methods of treating of genital HPV-infection in women with different virus genotypes), *Vopr. Onkolog.*, 2000, T. 46 (3), pp. 340–343.
3. Kulakov V.I., Prilepskaya V.I., Minkina G.N., Rogovskaya S.I. Profilaktika raka sheiki matki: rukovodstvo dlya vrachei (Prevention of cervical cancer: guidelines for physicians), M.: Meditsina, 2007, pp. 48.
4. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application, *Nat. Rev. Cancer*, 2002, Vol. 2, pp. 342–350.
5. Filonenko E.V. Flyuorestsentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya – obosnovanie primeneniya i vozmozhnosti v onkologii (Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of application and opportunities in oncology), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 3–7.
6. Chulkova O.V., Novikova E.G., Sokolov V.V., Chulkova E.A. Diagnostika i lechenie fonovykh i predrakovykh zabolevanii vul'vy (Diagnosis and treatment of underlying and pre-cancerous lesions of the vulva), *Prakticheskaya onkologiya*, 2006, T. 7, No. 4, pp. 197–204.
7. Trushina O.I., Novikova E.G. Vozmozhnosti fotodinamicheskoi terapii dlya vtorichnoi profilaktiki virus-assotsirovannogo predraka sheiki matki (Capabilities of photodynamic therapy for secondary prevention of virus-associated pre-cancer of the cervix), *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2011, No. 3 (45), pp. 16–21.
8. Grebenkina E.V., Gamayunov S.V., Kuznetsov S.S., Onoprienko O.V., Illarionova N.A., Shakhova N.M. Fotodinamicheskaya terapiya zabolevanii sheiki matki (Photodynamic therapy for cervical lesions), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 2, pp. 12–14.
9. Polsachev V.I., Zykov A.E., Slovkhodov E.K., Basanov R.V., Smirnov A.B., Ivanova-Radkevich V.I. Fotodinamicheskaya terapiya u ginekologicheskikh bol'nykh s predopukholevoi i opukholevoi patologiei sheiki matki (Photodynamic therapy in gynecologic patients with precancerous and malignant cervical pathology), *Khirurg*, 2011, No. 7, p. 19.
10. Zykov A.E., Polsachev V.I., Slovkhodov E.K., Basanov R.V., Ivanova-Radkevich V.I. Flyuorestsentnaya diagnostika u ginekologicheskikh bol'nykh predopukholevoi i opukholevoi patologiei sheiki matki (Fluorescent diagnostics at gynecologic patients with pretumoral and tumoral pathology of cervix uteri), *Khirurg*, 2011, No. 6, pp. 47–50.
11. Dougherty T.J. Photodynamic therapy, *Photohem. Photobiol.*, 1993, Vol. 58, pp. 895–900.
12. Krasnovskii A.A. Pervichnye mekhanizmy fotoaktivatsii molekulyarnogo kisloroda. Istoriya razvitiya i sovremennoe sostoyanie issledovaniy (Primary Mechanisms of Photoactivation of Molecular Oxygen. The History of the Development of Research and the Modern state of the Art), *Biokhimiya*, 2007, T. 72, V. 10, pp. 1311–1331.

## ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ОСАЖДЕНИЕ $I^{125}$ НА СЕРЕБРЯНЫЕ ПОДЛОЖКИ ДЛЯ МИКРОИСТОЧНИКОВ

Д.А. Подсобляев, Н.А. Нерозин, В.В. Шаповалов, Ю.А. Яковщиц, А.С. Болонкин, А.В. Дунин, А.А. Говердовский  
АО «ГНЦ РФ – ФЭИ им. А.И. Лейпунского», Обнинск, Россия

### Резюме

Разработан и апробирован метод осаждения  $I^{125}$  на серебряные подложки путем электрохимического нанесения из щелочной среды. Показано, что прямое нанесение  $I^{125}$  невозможно и происходит только после обработки подложек реагентами, обладающими восстановительными и комплексообразующими свойствами. По результатам серии экспериментов в качестве активирующего агента выбран гидразингидрат. Разработанная методика включает предварительную активацию поверхности серебряных подложек обработкой 0,01 мМ раствором гидразингидрата, а затем осаждение  $I^{125}$  из раствора  $NaI^{125}$  в 0,05 М растворе щелочи с объемной активностью  $I^{125}$  50 мКи/мл (потенциал нанесения 950 мВ). Активность образцов, полученных согласно предложенной методике при времени нанесения 30 или 60 мин, составила  $1,12 \pm 0,12$  мКи и  $1,43 \pm 0,14$  мКи, соответственно. Таким образом, предложенный метод является эффективным способом осаждения  $I^{125}$  на серебряные подложки, дает воспроизводимые результаты и может быть использован при организации производства микроисточников.

**Ключевые слова:** радионуклиды, микроисточники, серебряные подложки, осаждение  $I^{125}$ .

**Для цитирования:** Подсобляев Д.А., Нерозин Н.А., Шаповалов В.В., Яковщиц Ю.А., Болонкин А.С., Дунин А.В., Говердовский А.А. Электрохимическое осаждение  $I^{125}$  на серебряные подложки для микроисточников // *Biomedical Photonics*. – 2015. – Т. 4, № 4. – С. 17–20.

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

## ELECTROCHEMICAL PLATING OF $I^{125}$ ON SILVER MATRIX FOR MICROSOURCES

Podsoblyayev D.A., Nerozin N.A., Shapovalov V.V., Yakovschits Yu.A., Bolonkin A.S., Dunin A.V., A.A. Goverdovskiy

State Science Center of the Russian Federation – A.I. Leypunsky Institute of Physics and Power Engineering», Obninsk, Russia

### Abstract

A technique for plating of  $I^{125}$  on silver matrices by electrochemical plating at alkaline pH was developed and approved. The direct covering of  $I^{125}$  showed to be impossible and to take place only after pre-treatment of matrices by reagents with reductive and chelating properties. According to results of set of experiments the hydrazine hydrate was chosen as activating agent. The developed method includes preparatory activation of surface of silver matrices by processing with 0,01 mM hydrazine solution and then plating of  $I^{125}$  from  $NaI^{125}$  solution in 0,05 M alkaline solution with  $I^{125}$  volumetric activity of 50 mCi/ml (plating voltage of 950 mV). Radioactivity of samples made by developed method with time of coating for 30 or 60 min accounted for  $1,12 \pm 0,12$  mCi and  $1.43 \pm 0.14$  mCi, respectively. Thus, the developed method is efficient technique for plating of  $I^{125}$  on silver matrices, has replicable results and may be used for manufacturing of microsourses.

**Keywords:** radionuclide, microsource, silver matrix, plating of  $I^{125}$ .

**For citations:** Podsoblyayev D.A., Nerozin N.A., Shapovalov V.V., Yakovschits Yu.A., Bolonkin A.S., Dunin A.V., Goverdovskiy A.A. Electrochemical plating of  $I^{125}$  on silver matrix for microsourses, *Biomedical Photonics*, 2015, T. 4, No. 4, pp. 17–20 (in Russian).

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

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в последние годы во многих странах является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, достигающий 3% в год, что позволяет прогно-

зировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. [1].

Одним из методов радикального лечения локализованного РПЖ является внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия). Методика брахитерапии основана на имплантации закрытых источников,

содержащих радионуклид  $I^{125}$  или  $Pd^{103}$ , остающихся в ткани железа на протяжении всего периода жизни [2, 3]. В США ежегодно выполняется более 50 тыс. таких операций. В России в 2011 г. проведено 1050 имплантаций, а в 2012 г. – 2200 [4].  $I^{125}$  и  $Pd^{103}$  распадаются по механизму К-захвата. Распад  $I^{125}$  и  $Pd^{103}$  сопровождается низкоэнергетическим излучением (28 кэВ и 21 кэВ, соответственно [5]), что позволяет доставлять необходимую энергию в локализованные области и уменьшить повреждение здоровых тканей [6].

Одна из возможных конструкций микроисточников на основе  $I^{125}$  представляет собой серебряные вкладыши цилиндрической формы с нанесенным на них  $I^{125}$ , которые помещаются в титановую оболочку.

В ГНЦ РФ-ФЭИ проводятся работы по созданию участка по их производству [7].

### Материал и методы

Для разработки процесса нанесения  $I^{125}$  на серебряные подложки был выбран вариант электрохимического нанесения из щелочной среды. Выбор в пользу электрохимического метода был сделан потому, что такой процесс достаточно просто поддается регулированию.

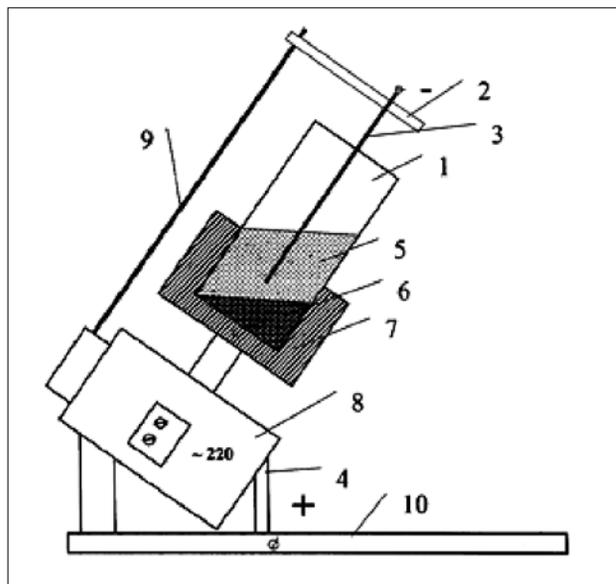
Нанесение  $I^{125}$  проводили на электрохимической установке непосредственно на подложки тех размеров, которые используются для изготовления микроисточников для брахитерапии. Нанесение йода осуществлялось из щелочной среды, что позволяет избежать выбросов йода, а также дает возможность использовать в процессе растворы  $I^{125}$ , полученные от производителей ( $NaI^{125}$  в 0,05М растворе гидроксида натрия) без дополнительной подготовки.

Для осаждения йода на серебряные подложки была создана установка, представленная на рис.

Установка представляет собой ванну (1) из нержавеющей стали, корпус которой является анодом. Катод (3) (проволока из платины) закрепляется на штанге (9) с держателем катода (2). Ванна, закрепленная в держателе (7), вращается с помощью электродвигателя (8). Нижний конец катода опускается в рабочий раствор, который представляет собой щелочной раствор  $NaI^{125}$ . На дно ванны помещаются подложки из серебряной проволоки в количестве 40÷600 штук.

На первой стадии эксперимента было проведено прямое нанесение  $I^{125}$  из слабого щелочного раствора на серебряные подложки в диапазоне потенциала 300÷1400 мВ и объемной активности  $I^{125}$  100÷1000 мКи/мл. Оказалось, что прямое нанесение  $I^{125}$  невозможно.

Далее были проверены следующие методики предварительной подготовки поверхности серебряных подложек для их активации путём обработки реа-



**Рис.** Кинематическая схема аппарата с ванной для электрохимического нанесения  $I^{125}$  на серебряные подложки: 1 – корпус; 2 – держатель катода; 3 – катод; 4 – опора; 5 – рабочий раствор; 6 – серебряные подложки; 8 – электродвигатель; 9 – штанга; 10 – основание

гентами с восстановительными и комплексообразующими свойствами:

- предварительная анодная поляризация в присутствии тиомочевины в концентрации 0,01 мМ;
- предварительная анодная поляризация в присутствии тиосульфата натрия в концентрации 0,01 мМ;
- предварительная анодная поляризация в присутствии гидразингидрата в концентрации 0,01 мМ.

### Результаты

Результаты экспериментов по проверке эффективности разных методик предварительной подготовки поверхности серебряных подложек приведены в табл. 1.

В экспериментах использовались серебряные подложки одинакового размера: диаметр 0,5 мм, длина 3 мм. Нанесение йода осуществлялось из 15 мл раствора с объемной активностью  $I^{125}$  145 мКи/мл.

Как видно из полученных результатов, наибольший эффект достигнут при обработке подложек тиомочевинной и гидразингидратом. Наиболее предпочтительным активизирующим реагентом является гидразингидрат, так как он при разложении не дает побочных продуктов в растворе (только  $H_2$  и  $N_2$  [8]).

Далее с целью оценки возможного разброса нанесенной активности были проведены эксперименты по нанесению  $I^{125}$  на серебряные подложки при следующих условиях: потенциал нанесения – 950 мВ, объемная активность  $I^{125}$  50 мКи/мл, объем раствора 15 мл. Потенциал нанесения и объемная активность были уменьшены, так как в реальных условиях про-

**Таблица 1.**

Зависимость количества нанесенного на одну подложку I<sup>125</sup> от природы обрабатывающего реагента и времени предварительной обработки

№ п/п	Обрабатывающий агент	Потенциал нанесения, мВ	Время нанесения, мин	Количество нанесенного I <sup>125</sup> , мКи
1	Тиомочевина	1200	5	1,33
2	Тиомочевина	1200	10	4,11
3	Тиомочевина	1200	20	6,37
4	Тиосульфат	1300	5	0,38
5	Тиосульфат	1300	10	0,34
6	Тиосульфат	1300	20	2,80
7	Гидразингидрат	1200	5	1,64
8	Гидразингидрат	1200	10	3,37
9	Гидразингидрат	1200	20	6,90

изводства микроисточников на подложку требуется наносить 0,8÷1,5 мКи за период времени, который поддается надёжному контролю. Время обработки гидразином составляло 10 мин.

Результаты экспериментов приведены в табл. 2 и 3.

Как видно из табл. 2 и 3, активность практически всех подложек (кроме одной) попала в диапазоны 1,12±0,12 мКи и 1,43±0,14 мКи. Из полученных результатов следует, что возможно нанесение необ-

ходимого количества I<sup>125</sup> на серебряные подложки микроисточников с хорошей статистикой по разбросу нанесённой активности.

### Заключение

Предложенный метод нанесения I<sup>125</sup> на серебряные подложки дает хорошие результаты по статистике нанесения и может быть использован при организации производства микроисточников.

**Таблица 2.**

Активность I<sup>125</sup>, нанесенного на подложку. Партия 67 штук. Время нанесения 30 мин

№ п/п	А, мКи								
1	0,50	15	1,04	29	1,06	43	1,11	57	1,16
2	1,00	16	1,04	30	1,07	44	1,11	58	1,17
3	1,00	17	1,04	31	1,08	45	1,12	59	1,18
4	1,01	18	1,04	32	1,08	46	1,12	60	1,18
5	1,01	19	1,05	33	1,08	47	1,13	61	1,19
6	1,01	20	1,05	34	1,08	48	1,14	62	1,20
7	1,02	21	1,05	35	1,08	49	1,14	63	1,21
8	1,02	22	1,05	36	1,08	50	1,15	64	1,22
9	1,02	23	1,05	37	1,09	51	1,15	65	1,22
10	1,02	24	1,06	38	1,09	52	1,15	66	1,23
11	1,03	25	1,06	39	1,09	53	1,15	67	1,25
12	1,03	26	1,06	40	1,10	54	1,16		
13	1,03	27	1,06	41	1,10	55	1,16		
14	1,03	28	1,06	42	1,11	56	1,16		

Таблица 3.

Активность  $I^{125}$ , нанесенного на подложку. Партия 47 штук. Время нанесения 60 мин

№ п/п	А, мКи						
1	1,29	15	1,35	29	1,44	43	1,54
2	1,29	16	1,36	30	1,45	44	1,55
3	1,29	17	1,39	31	1,46	45	1,56
4	1,29	18	1,39	32	1,46	46	1,56
5	1,30	19	1,39	33	1,46	47	1,57
6	1,30	20	1,40	34	1,48		
7	1,31	21	1,40	35	1,48		
8	1,31	22	1,41	36	1,49		
9	1,32	23	1,41	37	1,50		
10	1,33	24	1,41	38	1,51		
11	1,33	25	1,42	39	1,53		
12	1,34	26	1,42	40	1,54		
13	1,34	27	1,43	41	1,54		
14	1,35	28	1,43	42	1,54		

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов М.А., Ксенофонтов А.И., Наркевич Б.Я. Брахитерапия рака предстательной железы с использованием закрытых гранульных радионуклидных источников // Мед. физика. – 2009. – №4. – С. 91–104.
2. Koutrovelis P. Three-dimensional stereotactic posterior ischiorectal space computerized tomography guided brachytherapy of prostate cancer: a preliminary report // J. Urol. – 1998. – Vol. 159 (1). – P. 142–145.
3. Koutrovelis P., Zailas N., Goldson A. et al. // J. Brachyther. Int. – 1999. – Vol. 15. – P. 65–72.
4. Бирюков В.А. Низкодозная брахитерапия при раке предстательной железы: различные показания – различные результаты // Онкоурология. – 2013. – Т.9, №4. – С. 47–51.
5. Селинов И.П. Изотопы. Т.1. – М.: Наука, 1970. – 623 с.
6. Бабахейдари А.Э., Шамсае М., Ахмади П. Определение дозиметрических характеристик источника новой конструкции для брахитерапии на основе  $^{125}I$  методом Монте-Карло с помощью программы MCNPX // Радиохимия. – 2014. – Т.56, №3. – С. 252–256.
7. Пат. 2364665 РФ. Устройство для нанесения изотопа йода на серебряный поверхностный слой изделий / Ермолов Н.А., Нерозин Н.А., Подсобляев Д.А. и др. // Бюл. – 2009. – № 23.
8. Одрит Л., Огг Б. Химия гидразина. – М.: Изд. иностр. лит., 1954. – 238 с.

## REFERENCES

1. Kuznetsov M.A., Ksenofontov A.I., Narkevich B.Ya. Brachytherapy of prostate cancer using closed granular radionuclide sources, *Med fizika*, 2009, No. 4, p. 91–104.
2. Koutrovelis P. Three-dimensional stereotactic posterior ischiorectal space computerized tomography guided brachytherapy of prostate cancer: a preliminary report, *J Urol*, 1998, Vol. 159 (1), p. 142–145.
3. Koutrovelis P., Zailas N., Goldson A. et al., *J Brachyther Int*, 1999, Vol. 15, p. 65–72.
4. Biryukov V.A. Nizkodoznaya brakhiterapiya pri rake predstatel'noi zhelezy: razlichnye pokazaniya – razlichnye rezultaty (Low-dose brachytherapy for prostate cancer: different indications – different results), *Onkourologiya*, 2013, T. 9, No. 4, p. 47–51.
5. Selinov I.P. Izotopy, T. I., M.: Nauka, 1970, p. 1–623.
6. Babakheidari A.E., Shamsae M., Akhmadi P. Opredelenie dozimetricheskikh kharakteristik istochnika novoi konstruktsii dlya brakhiterapii na osnove  $^{125}I$  metodom Monte-Karlo s pomoshch'yu programmy MCNPX (Evaluation of the dosimetric characteristics of source for brachytherapy based on  $^{125}I$  by Monte Carlo calculation using MCNPX software), *Radiokhimiya*, 2014, T. 56, No. 3, p. 252–256.
7. Pat. 2364665 RF. Ustroistvo dlya naneseniya izotopa ioda na serebryanyi poverkhnostnyi sloi izdelii (Device for plating of iodine isotope on silver surface of the product), Ermolov N.A., Nerozin N.A., Podsoblyayev D.A. i dr., *Byul.*, 2009, No. 23.
8. Odril L., Ogg B. Khimiya gidrazina (Chemistry of hydrazine), M.: Izd. inostr. lit., 1954, p. 1–238.

## РОЛЬ БРАХИТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Д. Каприн, В.Н. Галкин, С.А. Иванов

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

### Резюме

Обзор посвящен применению метода брахитерапии в лечении локализованного рака предстательной железы (РПЖ). Приведены статистические данные по распространенности и выявляемости указанной патологии и их динамика за последние годы. Выполнен краткий анализ других методов, традиционно применяемых для лечения РПЖ: радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии. Обсуждены преимущества и недостатки этих методов. Приведена краткая историческая справка о развитии метода брахитерапии от первого опыта применения до широкого применения в клинической практике. Также в статье представлен подробный обзор ряда масштабных отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности брахитерапии у пациентов с РПЖ за последние 15 лет. Описаны две формы проведения брахитерапии в современной клинической онкологии: низкодозная с имплантацией постоянных микроисточников и высокодозная с временной установкой изотопов, с особенностями их применения у разных групп пациентов. Подробно описана процедура брахитерапии и три ее основных этапа: планирование, имплантация и контрольная оценка после имплантации. Сделан вывод о перспективности применения брахитерапии в лечении РПЖ, как малоинвазивного и эффективного метода.

**Ключевые слова:** брахитерапия, микроисточники, рак предстательной железы, радикальная простатэктомия.

**Для цитирования:** Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А. Роль брахитерапии в лечении локализованных форм рака предстательной железы // *Biomedical Photonics*. – 2015. – Т. 4, № 4. – С. 21–26.

**Контакты:** Иванов С.А., e-mail: mnioi@mail.ru

## ROLE OF BRACHYTHERAPY IN THE TREATMENT OF LOCALIZED PROSTATE CANCER

Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A.

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

### Abstract

The review is devoted to application of brachytherapy for treating the localized prostate cancer (PC). Statistics for incidence and detectability of this pathology and its dynamics for recent years are represented. Brief analysis of other methods which are conveniently used for treatment of PC, such as radical prostatectomy and external-beam radiotherapy, was performed. Advantages and disadvantages of these methods have been discussed. Brief history about the development of brachytherapy from first experience to wide-spread use in clinical practice is reported. The detailed review of series of large trials from Russia and other countries for efficiency and safety of brachytherapy in patients with prostate cancer for recent 15 years is also represented. Two types of brachytherapy in current clinical oncology i.e. low-dose technique with permanent implantation of microspheres and high-dose temporary isotope implantation, specifics of its application in different groups of patients have been described. The procedure of brachytherapy and its three main steps i.e. planning, implantation and control assessment after implantation have been characterized in details. The conclusion about benefits of using of brachytherapy in the treatment of prostate cancer as minimally invasive and efficient method was made.

**Keywords:** brachytherapy, microspheres, prostate cancer, radical prostatectomy.

**For citations:** Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A. Role of brachytherapy in the treatment of localized prostate cancer, *Biomedical Photonics*, 2015, T. 4, No. 4, p. 21–26 (in Russian).

**Contacts:** Ivanov S.A., e-mail: mnioi@mail.ru

Рак предстательной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди мужского населения большинства стран мира. В значительной степени такая статистика обусловлена возможностью раннего выявления рака предстательной железы, появившейся после введения анализа на простатспецифический антиген (ПСА) в рутинную клиническую практику в конце 1980-х гг. Увеличение продолжительности жизни также способ-

ствовало увеличению абсолютного числа пациентов с диагностированным раком простаты. В России в 2013 г. опухоли предстательной железы заняли четвертое место в структуре онкологических заболеваний среди мужчин после рака легкого, желудка и кожи [1]. В 2013 г. в РФ выявлено 31 569 больных раком предстательной железы. Рак предстательной железы преимущественно возникает у мужчин среднего и старшего возраста, средний возраст на момент поста-

новки диагноза составляет от 50 до 75 лет, однако, при отягощенном анамнезе по отцовской линии, имеется значительный риск развития болезни в более раннем возрасте [2].

В течение последнего десятилетия, 5-летняя выживаемости для рака предстательной железы устойчиво увеличилась с 73,4% в 1999–2001 гг. до 83,4% в 2005–2007 гг. [3]. В научном сообществе продолжается дискуссия относительно наиболее эффективного метода лечения локализованного рака предстательной железы. Помимо уменьшения продолжительности жизни, рак предстательной железы сопровождается ухудшением общего качества жизни, угнетением сексуальной функции, дизурическими расстройствами и нарушениями в работе кишечника. Все перечисленные проблемы могут как возникнуть до проведения лечения, так и обостриться после него. Рак предстательной железы представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему, для решения которой в настоящее время ведется активный поиск новых подходов к лечению. В связи с введением в рутинную практику программ по раннему выявлению больных, таких как ПСА-скрининг и применение многоточковой биопсии предстательной железы [4], значительно увеличилась доля пациентов с I и II стадией процесса. Например, клиническая стадия T1c в настоящее время представляет порядка 40–50% новых случаев рака предстательной железы [5].

Традиционными вариантами лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы являются: радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и брахитерапия. В то же время основными тенденциями современной медицины являются малоинвазивные технологии и персонализированный подход к лечению, основанный не только на выполнении радикального объема лечения, но и на получении наименьшего урона для сохранения качества жизни пациента. Это объясняет настороженное отношение урологов к хирургическому решению вопроса. Выполнение радикальной простатэктомии зачастую связано с техническими сложностями и сравнительно высокой частотой послеоперационных осложнений, которые обусловлены, прежде всего, анатомическими особенностями железы.

Другим традиционным методом лечения является проведение ДЛТ. Этот метод показывает высокую эффективность, однако его проведение вызывает у пациента определенные неудобства и осложнения: практически ежедневное посещение клиники на протяжении нескольких недель, высокие общие дозы облучения (70 Гр), возможное развитие лучевых язв, проктитов, циститов, риск развития импотенции и недержания мочи.

На сегодняшний день брахитерапия простаты, по мнению многих практикующих специалистов,

является наиболее приемлемой формой лучевой терапии. Минимально инвазивная, хорошо переносимая амбулаторная процедура, на которую с большей вероятностью соглашаются пациенты. Большим преимуществом брахитерапии является малый срок ограничения трудоспособности пациента (3 ч в амбулаторных условиях хирургического стационара для установки микроисточников и несколько дней реабилитации по сравнению с 4–6 нед пребывания в стационаре после радикальной операции).

Первые упоминания о возможности лечения рака предстательной железы с помощью местного применения радиоактивных изотопов относятся к началу XX века (1901 г.). В тот период предстательная железа облучалась посредством капсул, содержащих пролонгированный радиоизотоп  $Rd^{226}$ , временно устанавливаемых в простатическую часть уретры. Это ранняя методика брахитерапии является одной из старейших техник для облучения предстательной железы, предшествующая на несколько десятилетий началу использования лучевой терапии и опережая введение в медицинскую практику радикальной простатэктомии, впервые выполненной только в 1904 г.

Усовершенствование техники брахитерапии продолжил В. Barringer, когда в 1915 г. в онкологической клинике Memorial Sloan-Kettering cancer center в Нью-Йорке, впервые использовал полые иглы с микроисточниками радия внутри, которые устанавливал в предстательную железу. Он описал эту процедуру следующим образом: «Эти иглы 4–6 дюймов длиной и вставляются через промежность в предстательную железу. Палец в прямой кишке используется для направления установки иглы». Он пришел к выводу, что выполнение брахитерапии на ранних стадиях рака простаты приводит выраженной регрессии опухолевого очага, в некоторых случаях вплоть до полного его исчезновения.

После первоначального интереса к брахитерапии в Европе и США частота применения новой методики в середине XX века сократилась в связи с проблемой радиационного облучения операторов, вручную устанавливающих радиоактивные источники [6]. Основной причиной низкой эффективности проводимой терапии явилось то, что при открытой ретропубикальной технологии зерна йода устанавливались вручную, вследствие чего не достигалось оптимального распределения дозы в предстательной железе: наряду с зонами чрезмерной активности оставались холодные очаги. Расчет и распределение дозы при начальном использовании метода были довольно приближенными, так как не использовались компьютерные алгоритмы для точного определения дозы и расположения зерен. Тем не менее, развитие дистанционного подведения радиоизотопов, систем экранирования и использование новых радиоактивных источников

в 1950–1960 гг. кардинальным образом снизил риск радиационного облучения операторов и пациентов и способствовало возобновлению применения данной техники в онкологической практике [7]. Эти изменения вместе с более поздними достижениями в области навигации (УЗИ, МРТ, трехмерные изображения, компьютеризированные системы планирования лечения) обеспечили брахитерапии репутацию безопасного и эффективного метода для лечения многих видов рака.

В настоящее время выделяют две различные формы брахитерапии: низкодозная с имплантацией постоянных микроисточников и высокодозная с временной установкой изотопов. В большинстве своем используются постоянные микроисточники – изотопы  $I^{125}$  и  $Pd^{103}$ , которые устанавливаются в ткань предстательной железы и остаются в организме после имплантации. Период полураспада  $I^{125}$  составляет 60 дней, при имплантации источников они обеспечивают определенный лечебный уровень излучения на протяжении нескольких недель или месяцев, при этом ввиду низкого уровня проникновения излучения в ткани, микроисточники йода не приводят к травматизации прямой кишки и нейроваскулярных пучков. Основным преимуществом постоянной имплантации является то, что лечение проводится однократно и может выполняться амбулаторно или с последующим однодневным пребыванием в стационаре. Относительно небольшое количество медицинских центров практикуют использование временных имплантатов, с введением, как правило, изотопа  $Ir^{192}$ . Во время процедуры пациент подключен к роботизированной установке через системы полых игл, в предстательную железу имплантируются иглы, по которым вводится высокодозный препарат ( $Ir^{192}$ ) и после кратковременного облучения вновь извлекается. Есть ряд проблем, связанных с применением данной методики: трудности в контроле изменяющегося объема опухоли для каждого последующего сеанса лечения, необходимость повторной имплантации игл, стабилизация их в организме пациента во время процедуры, а также повышенный дискомфорт и неудобство для пациента. Контактная лучевая терапия источниками высокой мощности дозы  $Ir^{192}$  реализуется с помощью шланговых аппаратов типа «Selectron» с предварительным введением в простату интрастатов, согласно принятому дозиметрическому плану, под контролем ТРУЗИ за 2–6 фракций в течение 1–3 сут с разовой очаговой дозой 5–9 Гр. Высокодозную брахитерапию чаще применяют при распространенном опухолевом процессе, дополняя ее действие ДЛТ [8].

Низкодозная брахитерапия является безопасным и эффективным методом. Наиболее подходящими кандидатами для проведения низкодозной брахитерапии являются больные раком предстательной

железы низкого уровня риска. Основными показаниями к проведению являются: стадия опухолевого процесса с T1b-2aNOMO; индекс Глисона <6 (оценивается на достаточном количестве случайных биопсий); начальный уровень ПСА <10 нг/мл; более 50% биоптатов должны гистологически свидетельствовать о злокачественном процессе, объем простаты <50 см<sup>3</sup>, индекс IPSS <12 [9]. Анализ ряда исследований низкодозной брахитерапии у больных раком предстательной железы показал 5-летний показатель безрецидивной выживаемости в диапазоне от 71% до 93% и 10-летний от 65% до 85% [10–16].

Ввиду анатомических особенностей расположения предстательной железы воздействие на нее механических и физических методов лечения может привести к значительным осложнениям со стороны мочеполовой системы. Задержка и недержание мочи, воспаления мочевых путей, эректильная дисфункция – наиболее частые осложнения, возникающее на фоне или после проведенного лечения.

Группой исследователей из Германии в 2011 г. был проведен анализ баз данных кокрановского центрального регистра, MEDLINE (с 1950 г.), и EMBASE (с 1980 г.) для сравнительной оценки эффективности и безопасности методик лечения локализованного рака предстательной железы. Авторами приведены результаты рандомизированного контролируемого исследования (n = 174; период наблюдения до 68 мес), в котором сравнивались низкодозная брахитерапия и радикальная простатэктомия. В ходе анализа данных не удалось выявить существенных различий между группами по показателям выживаемости и качества жизни. 5-летняя биохимическая безрецидивная выживаемость в группах пациентов, которым была выполнена радикальная простатэктомия и низкодозная брахитерапия, составила 91,0% и 91,8%, соответственно. Из относительно тяжелых побочных явлений, зарегистрированных в течение 6 мес наблюдения в группах пациентов после проведения радикальной простатэктомии и низкодозной брахитерапии, наиболее часто встречались: недержание мочи (18,0% и 0%, соответственно); цистит (4,5% и 80,0%, соответственно); стриктура мочевыводящих путей (6,7% и 2,4%, соответственно). Таким образом, авторами сделан вывод, что низкодозная брахитерапия имеет существенные преимущества перед радикальной простатэктомией по безопасности и не отличается по безрецидивной выживаемости в течение 5 лет [17].

Многие исследователи указывают на то, что после брахитерапии пациенты отмечают появление уринарных симптомов раздражения, которые, однако, хорошо поддаются коррекции терапией  $\alpha$ -адреноблокаторами и нестероидными противовоспалительными средствами. Поздние осложнения оцениваются, как правило, как незначительные.

По данным J. Blasko 4–8% пациентов в послеоперационном периоде нуждаются в минимально инвазивных хирургических процедурах, таких как катетеризация или цистоскопия. Проктит возникает менее чем у 2% пациентов, получающих этот вид лечения в качестве основного. Недержание мочи в тех группах, где не выполнялась предварительная трансуретральная резекция (ТУР), развивается не более чем у 1% пациентов. У пациентов, которым предварительно была выполнена ТУР, недержание мочи достигало 50% случаев. В литературе имеется сообщение о 19 пациентах с предварительной ТУР, и только у одного развилось недержание мочи при напряжении после имплантации зерен. Такой низкий уровень недержания мочи был достигнут вследствие более отдаленного расположения зерен от уретры [18].

Прицельное действие брахитерапии в значительной степени сокращает объем поражения здоровых тканей, получающих ненужное излучение от микроисточников, что впоследствии приводит к уменьшению побочных эффектов со стороны мочеполовой и половой систем в сравнении с хирургией и более низкий уровень побочных эффектов со стороны кишечника, чем после проведения ДЛТ [19].

Снижение воздействия излучения на окружающую здоровую ткань также уменьшает риск возникновения вторичных радиационно-индуцированных злокачественных новообразований, в частности опухоли кишечника и мочевого пузыря [20]. Следует отметить, что после проведения ДЛТ исследования показали значительно повышенный риск развития вторичных злокачественных опухолей прямой кишки и мочевого пузыря [21–22]. В описанном в литературе ретроспективном исследовании наблюдались 30552 и 55263 пациентов с диагнозом рак предстательной железы, пациентам проводилась ДЛТ или выполнялась радикальная простатэктомия, соответственно. Риск развития рака прямой кишки в группе ДЛТ был выше в 1,7 раз [21]. Другой анализ показал, что относительный риск развития рака мочевого пузыря в группе ДЛТ выше в 2,34 раза по сравнению со здоровой контрольной группой [22].

В 2011 г. в онкологической клинике г. Амстердама проводилось исследование, включающее выборку из 1888 пациентов с диагнозом рак предстательной железы, получавших разное лечение в монорежиме: одной группе проводилась брахитерапия ( $n = 1187$ ; 63%), второй группе была выполнена простатэктомия ( $n = 701$ ; 37%). Анализ данных осуществлялся с целью выявления достоверной разницы в появлении второго новообразования после проведенного лечения (первично-множественный метакхронный рак (ПММР)), испытание проводилось с использованием данных голландского канцер-регистра. В общей сложности у 223 пациентов с медианой наблюдения 7,5 лет был

диагностирован ПММР: у 136 (11%) пациентов после брахитерапии и 87 (12%) – после простатэктомии. В целом, в исследовании не было найдено достоверной разницы в риске возникновения ПММР в группах пациентов после радикальной простатэктомии или брахитерапии. Это является важным фактором при рассмотрении брахитерапии в качестве радикального варианта лечения у более молодых пациентов [23].

К недостаткам брахитерапии рака предстательной железы относят необходимость проведения анестезии, невозможность выполнения радикального лечения опухоли при наличии экстрапростатической инвазии, необходимость тщательного отбора пациентов, возможность возникновения острой задержки мочеиспускания при проведении брахитерапии после предшествующей ТУР простаты, возможность развития недержания мочи.

Процедура выполнения брахитерапии включает три основных этапа: планирование, имплантация, контрольная оценка после имплантации.

В ходе планирования определяют оптимальную дозу распределения радиации на основании изображения, полученного с помощью данных УЗИ или КТ. Необходимо также идентифицировать прилегающие к простате прямую кишку, уретру, шейку мочевого пузыря. Контуры простаты, прямой кишки и уретры вводят в компьютер для планирования расположения игл и источников излучения для получения адекватной дозы радиации в простате, которая в то же время будет безопасна для прямой кишки и уретры. Несмотря на то, что имеются некоторые различия в реально используемых дозах, общепринятыми минимальными дозами при монотерапии для  $I^{125}$  являются 140–160 Гр. Шаблон для введения игл ограничивает расстояние между иглами 1 или 0,5 см, а интервал между зернами составляет не более 1 см. Существуют разные подходы к распределению зерен, но главным критерием является индивидуальная анатомия предстательной железы, при этом расчет осуществляется по принятым унифицированным стандартам.

По данным Российской ассоциации онкоурологов в период с 2000 по июнь 2008 гг. в Российской Федерации было выполнено 852 имплантации микроисточников  $I^{125}$ . В ноябре 2008 г. НИИ урологии опубликовал 5-летние результаты лечения 62 больных раком предстательной железы: 5-летняя онкоспецифическая выживаемость составила 85% [24].

В Российском научном центре рентгенорадиологии МЗ РФ имплантация микроисточников  $I^{125}$  больным локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы выполняется с 2006 г. За прошедший период проведена 371 операция, из них 234 брахитерапии в монорежиме до СОД 140 Гр. Оценка результатов лечения показала, что рецидив рака предстательной железы был зарегистрирован

у 31 (8,3%) больного из общей группы. Онкоспецифическая трехлетняя выживаемость составила 97%. Представленные данные в целом соответствуют таковым по данным крупномасштабных исследований (М. Zelefski, 1999 г.: пятилетняя онкоспецифическая выживаемость составила 89%; J. Blasko, 2001 г.: 83%) [25].

В целом анализ ряда исследований показывает, что метод демонстрирует результаты, сопоставимые с другими радикальными методами лечения локализованного рака предстательной железы, такими как радикальная простатэктомия и дистанционная лучевая терапия.

Выбор метода лечения локализованного рака предстательной железы продолжает оставаться дискуссионным и крайне актуальным вопросом. Хирургическое лечение не всегда является методом выбора в силу возраста пациента, выраженной сопутствующей патологии и высокой вероятности послеоперационных осложнений. Дистанционная лучевая терапия также имеет ограничения в применении, в частности, анатомические особенности расположения предстательной железы в непосредственной близости от органов высокого хирургического и радиологического риска и относительная радиорезистентность ткани опухолей предстательной железы требуют подведения к глубоко залегающей опухоли относительно высокого уровня локальных доз, что при использовании дистанционного облуче-

ния неизбежно сопровождается повышением риска осложнений средней и тяжелой степени со стороны мочевого пузыря, прямой кишки, уретры. Ряд исследований подтвердил увеличение риска развития радиоиндуцированных опухолей мочевого пузыря и прямой кишки. В связи с этим возникает необходимость применения прицельного малоинвазивного метода без существенного ухудшения качества жизни пациента после проводимого лечения. Внутритканевая лучевая терапия является высокоэффективным методом лечения локализованного рака предстательной железы. Она имеет ряд преимуществ перед другими радикальными методами лечения: уменьшение количества открытых операций, минимальная кровопотеря, возможность применения в качестве монотерапии, короткий срок пребывания в стационаре, короткий период реабилитации, однократность процедуры, меньшее количество осложнений. Немаловажным является высокий процент сохранения потенции по сравнению с радикальной простатэктомией и дистанционной лучевой терапией и сопоставимые с другими методами лечения (простатэктомия, лучевая терапия) онкологические результаты. В настоящее время методика брахитерапии рассматривается в качестве реальной альтернативы другим методам лечения локализованного рака предстательной железы, обеспечивающая стойкие онкологические результаты при приемлемой степени токсичности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость населения России в 2003 году. Статистические материалы. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 68 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. – 250 с.
3. DeAngelis R., Sant M., Coleman M.P. et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 23–34.
4. Godtman R.A., Holmberg E., Khatami A. et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial // *Eur Urol.* – 2013. – Vol. 63 (1). – P. 101–107.
5. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations // *World J Urol.* – 2008. – Vol. 26 (5). – P. 437–442.
6. Nag S. A brief history of brachytherapy // *Brachytherapy.* – 2009. – Vol. 7 (1). – P. 55–59.
7. Gupta V.K. Brachytherapy – past, present and future // *Journal of Medical Physics.* – 1995. – Vol. 20. – P. 31–38.
8. Zelefsky M.J., Nedelka M.A., Arican Z.L. et al. Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intraoperative

## REFERENCES

1. Zaboлеваemost' naseleniya Rossii v 2003 godu. Statisticheskie materialy (Incidence in Russian population in 2003. Statistical data), M.: GEOTAR-MED, 2004, p. 1–68.
2. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zaboлеваemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2013 (incidence and mortality), Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi, M.: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «FMITS im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2015, p. 1–250.
3. DeAngelis R., Sant M., Coleman M.P. et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study, *Lancet Oncol.* 2014, Vol. 15 (1), p. 23–34.
4. Godtman R.A., Holmberg E., Khatami A. et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial, *Eur Urol.* 2013, Vol. 63 (1), p. 101–107.
5. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations, *World J Urol.* 2008, Vol. 26 (5), p. 437–442.
6. Nag S. A brief history of brachytherapy, *Brachytherapy.* 2009, Vol. 7 (1), p. 55–59.
7. Gupta V.K. Brachytherapy – past, present and future, *Journal of Medical Physics.* 1995, Vol. 20, p. 31–38.
8. Zelefsky M.J., Nedelka M.A., Arican Z.L. et al. Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intraoperative brachytherapy planning

- brachytherapy planning technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy // *Brachytherapy*. – 2008. – Vol. 7 (1). – P. 1–6.
9. Sh D., Flynn A., Batterman J. et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer // *Radiother Oncol*. – 2000. – Vol. 57 (3). – P. 315–321.
  10. Grimm P.D., Blasko J.C., Sylvester J.E. et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125-I brachytherapy // *Int J Radiat Biol Phys*. – 2001. – Vol. 51 (1). – P. 31–40.
  11. Potters L., Klein E.A., Kattan M.W. et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation // *Radiother Oncol*. – 2004. – Vol. 71 (1). – P. 29–33.
  12. Sylvester J.E., Blasko J.C., Grimm R. et al. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy // *J Clin Oncol*. – 2004. – Vol. 22 (14). – P. 45–67.
  13. Potters L., Morgenstern C., Calugaru E. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer // *J Urol*. – 2005. – Vol. 173 (5). – P. 1562–1566.
  14. Stone N.N., Stock R.G., Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125-iodine brachytherapy for prostate cancer // *J Urol*. – 2005. – Vol. 173 (3). – P. 803–807.
  15. Zelefsky M.J., Kuban D.A., Levy L.B. et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2007. – Vol. 67 (2). – P. 327–333.
  16. Lawton C.A., DeSilvio M., Lee W.R. et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05) // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2007. – Vol. 67 (1). – P. 39–47.
  17. Peinemann F., Grouven U., Hemkens L.G. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. – *Cochrane Database Syst Rev*, 2011.
  18. Grimm P., Sylvester J. *Advances in Brachytherapy* // *Rev Urol*. – 2004. – Vol. 6, Suppl 4. – P. 37–48.
  19. Ferrer M., Suárez J.F., Guedea F. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2008. – Vol. 72 (2). – P. 421–432.
  20. Takam R., Bezak E., Yeoh E. Risk of second primary cancer following prostate cancer radiotherapy: DVH analysis using the competitive risk model // *Phys Med Biol*. – 2009. – Vol. 54 (3). – P. 611–625.
  21. Baxter N.N., Trepper J.E., Durham S.B. et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128 (4). – P. 819–824.
  22. Liauw S.L., Sylvester J.E., Morris C.G. et al. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2006. – Vol. 66 (3). – P. 669–673.
  23. Hinnen K.A., Schaapveld M., van Vulpen M. Prostate brachytherapy and second primary cancer risk: a competitive risk analysis // *J Clin Oncol*. – 2011. – Vol. 29 (34). – P. 4510–4515.
  24. Аполухин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и др. 10-летний опыт брахитерапии рака предстательной железы: клинические результаты и экономические оценки // *Вестник РНЦПР Минздрава России*. – 2011. – Т. 3, № 11. – С. 114–127.
  25. Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2009/218 от 27.07.2009. Брахитерапия локализованного рака предстательной железы / А.Д. Каприн, Г.А. Паншин, И.А. Альбицкий и соавт. – 21 с.
- technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy, *Brachytherapy*, 2008, Vol. 7 (1), p. 1–6.
9. Sh D., Flynn A., Batterman J. et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer, *Radiother Oncol*, 2000, Vol. 57 (3), p. 315–321.
  10. Grimm P.D., Blasko J.C., Sylvester J.E. et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125-I brachytherapy, *Int J Radiat Biol Phys*, 2001, Vol. 51 (1), p. 31–40.
  11. Potters L., Klein E.A., Kattan M.W. et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation, *Radiother Oncol*, 2004, Vol. 71 (1), p. 29–33.
  12. Sylvester J.E., Blasko J.C., Grimm R. et al. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy, *J Clin Oncol*, 2004, Vol. 22 (14), p. 45–67.
  13. Potters L., Morgenstern C., Calugaru E. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer, *J Urol*, 2005, Vol. 173 (5), p. 1562–1566.
  14. Stone N.N., Stock R.G., Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125-iodine brachytherapy for prostate cancer, *J Urol*, 2005, Vol. 173 (3), p. 803–807.
  15. Zelefsky M.J., Kuban D.A., Levy L.B. et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, Vol. 67 (2), p. 327–333.
  16. Lawton C.A., DeSilvio M., Lee W.R. et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05), *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, Vol. 67 (1), p. 39–47.
  17. Peinemann F., Grouven U., Hemkens L.G. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011.
  18. Grimm P., Sylvester J. *Advances in Brachytherapy*, *Rev Urol*, 2004, Vol. 6, Suppl. 4, p. 37–48.
  19. Ferrer M., Suárez J.F., Guedea F. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, Vol. 72 (2), p. 421–432.
  20. Takam R., Bezak E., Yeoh E. Risk of second primary cancer following prostate cancer radiotherapy: DVH analysis using the competitive risk model, *Phys Med Biol*, 2009, Vol. 54 (3), p. 611–625.
  21. Baxter N.N., Trepper J.E., Durham S.B. et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study, *Gastroenterology*, 2005, Vol. 128 (4), p. 819–824.
  22. Liauw S.L., Sylvester J.E., Morris C.G. et al. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, Vol. 66 (3), p. 669–673.
  23. Hinnen K.A., Schaapveld M., van Vulpen M. Prostate brachytherapy and second primary cancer risk: a competitive risk analysis, *J Clin Oncol*, 2011, Vol. 29 (34), p. 4510–4515.
  24. Аполухин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и др. 10-летний опыт брахитерапии рака предстательной железы: клинические результаты и экономические оценки (10-year experience on brachytherapy for prostate cancer: clinical results and economic assessments), *Vestnik RNTsRR Minzdrava Rossii*, 2011, T. 3, No. 11, p. 114–127.
  25. Razreshenie na primenenie novoi meditsinskoi tekhnologii FS № 2009/218 ot 27.07.2009. Brakhiterapiya lokalizovannogo raka predstatel'noi zhelezy (Permission for use of new medical technology FS № 2009/218 dated 27.07.2009. Brachytherapy of localized prostate cancer), A.D. Kaprin, G.A. Pan'shin, I.A. Al'bitskii i soavt., p. 1–21.

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ ПИЩЕВОДА (4-ЛЕТНЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.В. Филоненко, А.Н. Урлова, Н.Н. Волченко

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

### Резюме

Приведены результаты 4-летнего клинического наблюдения за пациентом со стенозирующим неоперабельным раком пищевода в ретроперикардальном сегменте. С учетом сопутствующей кардиальной патологии (инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз) был разработан план паллиативного лечения пациента. С целью сохранения проходимости пищевода была выполнена многокурсовая эндоскопическая фотодинамическая терапия по разработанной в МНИОИ им. П.А. Герцена методике. С 2011 по 2014 гг. проведено 13 курсов фотодинамической терапии с препаратом фотосенс. Пациент находился под динамическим наблюдением 4 года 3 мес до смерти в 2015 г. Весь срок наблюдения пациент питался через рот, без признаков дисфагии, без выраженной потери веса, с хорошим качеством жизни.

**Ключевые слова:** рак пищевода, фотодинамическая терапия, фотосенс.

**Для цитирования:** Филоненко Е.В., Урлова А.Н., Волченко Н.Н. Успешное комбинированное эндоскопическое лечение больного неоперабельным раком средней трети пищевода (4-летнее клиническое наблюдение) // *Biomedical Photonics*. – 2015. – Т. 4, № 4. – С. 27–30.

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

## COMBINED ENDOSCOPIC TREATMENT IN THE PATIENT WITH INOPERABLE MIDDLE THIRD ESOPHAGEAL CANCER (4-YEAR CLINICAL FOLLOW-UP)

Filonenko E.V., Urlova A.N., Volchenko N.N.

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

### Abstract

The results of 4-year clinical follow-up in the patient with obstructive inoperable retropericardial esophageal cancer are represented. According to cardiac co-morbidity (myocardial infarction, postinfarction cardiosclerosis) the palliative care for patient was managed. To preserve patency of esophagus multiple courses of endoscopic photodynamic therapy by means of the approach developed in P.A. Herzen MCRI were performed. From 2011 to 2014 thirteen courses of photodynamic therapy with photosens were conducted. The patient was under follow-up for 4 years and 3 months to his death in 2015. For follow-up period the patient had oral feeding with no signs of dysphagia, not significant weight loss and with good quality of life.

**Keywords:** esophageal cancer, photodynamic therapy, photosens.

**For citations:** Filonenko E.V., Urlova A.N., Volchenko N.N. Combined endoscopic treatment in the patient with inoperable middle third esophageal cancer (4-year clinical follow-up), *Biomedical Photonics*, 2015, T. 4, No. 4, p. 27–30 (in Russian).

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

Лечение рака пищевода является актуальной проблемой современной онкологии, несмотря на имеющиеся достижения в этой области. В структуре заболеваемости мужского населения России рак пищевода занимает 14-е место и составляет 2,4% [1]. Смертность при раке пищевода в 2012 г. составила 4,64 случая на 100 тыс. населения. К моменту постановки диагноза I ст. заболевания выявляют у 3,6% пациентов, II ст. – у 25%, III ст. – у 36,2%, IV ст. – у 29,2% [2]. Летальность на первом году с момента установления диагноза составляет 59,4%. По данным зарубежных авторов 5-летняя выживаемость при раке пищевода составляет около 17% [3]. Согласно данным МНИОИ им. П.А. Герцена этот показатель достигает 45% при отсутствии регионарных метастазов и 20–25% при их наличии (при комбинированном лечении) [4]. При выходе опухоли за пределы стенки органа прогноз заболевания крайне неблагоприятный: менее 10% пациентов доживают до 5 лет при комбинированном лечении с предоперационной лучевой терапией.

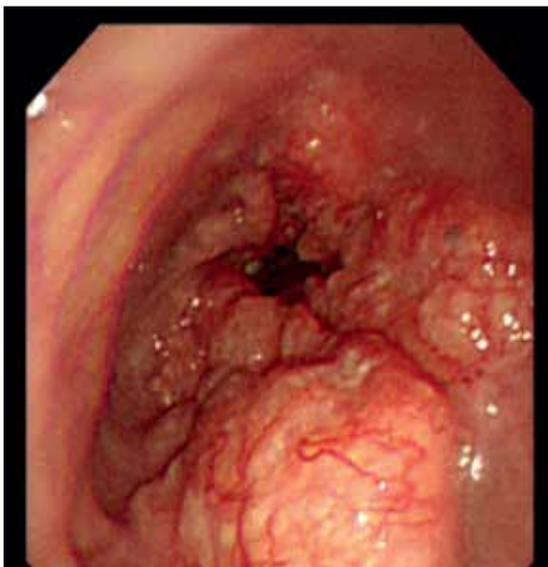
В МНИОИ им. П.А. Герцена была разработана методика эндоскопической фотодинамической терапии (ФДТ) больных раком пищевода при невозможности выполнения хирургического или комбинированного лечения.

Приводим клиническое наблюдение длительного эндоскопического лечения больного раком пищевода III стадии T4N1M0. Больной М., 62 лет, в августе 2010 г. впервые отметил затруднение прохождения пищи. В сентябре 2010 г. обратился с жалобами на дисфагию в поликлинику по месту жительства, где больному было проведено эндоскопическое исследование пищевода с биопсией и выявлена опухоль средней и

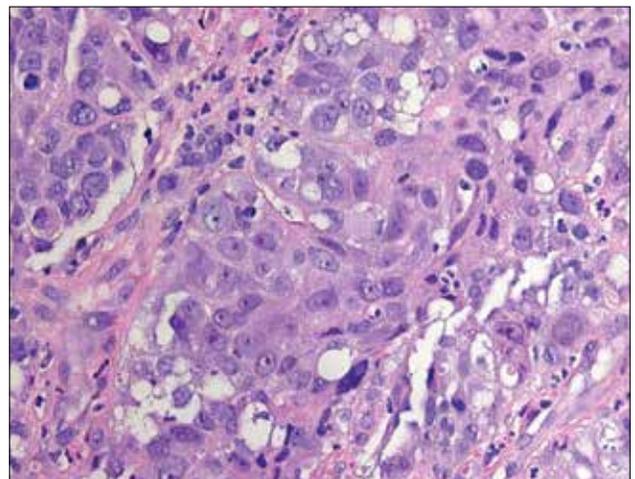
нижней трети пищевода – малодифференцированный плоскоклеточный рак.

Для дообследования и лечения пациент обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена, где при комплексном обследовании был выявлен стенозирующий рак пищевода в ретроперикардиальном сегменте. Данные компьютерной томографии органов грудной полости, выполненной в декабре 2010 г.: в клетчатке средостения увеличенные трахеобронхиальные лимфатические узлы, размерами до 15 мм; в ретроперикардиальном сегменте пищевода определяется циркулярное утолщение стенок размерами до 13 мм; наружная стенка на отдельных участках отчетливо не прослеживается; в перикардиальной области лимфатический узел размерами до 19 мм. Данных о метастазировании в отдаленные органы и другой очаговой патологии не получено. Согласно результатам эзофагогастродуоденоскопии в январе 2011 г. (рис. 1): устье пищевода расположено на 18 см; просвет и слизистая пищевода до уровня 32 см не изменены; на 32 см визуализируется верхний край опухолевой инфильтрации, расположенной циркулярно, опухоль распространяется в дистальном направлении до уровня 39 см с сужением просвета на 2/3. Дистальнее 39 см просвет и слизистая пищевода не изменены; розетка кардии расположена на 45 см, смыкается.

На консилиуме с участием хирургов, радиологов и химиотерапевтов выработан план паллиативного лечения с учетом сопутствующей кардиальной патологии (инфаркт миокарда в 2008 г., постинфарктный кардиосклероз) – проведение эндоскопического лечения.



а



б

**Рис. 1.** Стенозирующий рак пищевода: а – эндософото до лечения; б – Микрофотография. Инфильтративный рост малодифференцированного плоскоклеточного рака. Окраска гематоксилином и эозином (x400).

В Центре Лазерной и Фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена в январе, марте, мае, сентябре и декабре 2011 г. проведены 5 курсов эндоскопической реканализации с использованием аргоноплазменной коагуляции и ФДТ с препаратом фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия). Для проведения сеансов эндоскопического лечения применяли фиброэзофагогастроскоп (Olympus Corporation, Япония), для ФДТ в качестве источника света с длиной волны 675 нм использован лазерный аппарат

«ЛФТ-БИОСПЕК» (ООО «Биоспек», Россия). Лечение пациент перенес хорошо, достигнут эффект реканализации, в течение года больной питался полутвердой пищей, поправился на 3 кг (рис. 2а,б). Через 15 мес от начала лечения, в марте 2012 г. выполнено эндоскопическое стентирование опухолевого стеноза пищевода (рис. 3а).

В последующем, в марте, ноябре 2012 г., феврале, июне, октябре 2013 г. и в феврале и ноябре 2014 г. проведено 7 курсов эндоскопической ФДТ (рис. 3б) с препаратом фотосенс через стент.



а



б

**Рис. 2.** Стенозирующий рак пищевода: а – сеанс ФДТ; б – частичная регрессия и расширение просвета в зоне опухоли после курса ФДТ



а



б

**Рис. 3.** Эндосфото: а – стент в просвете пищевода; б – сеанс ФДТ через стент

Компьютерная томография органов грудной полости, проведенная в марте 2014 г., показала, что стенка пищевода от уровня бронхиального отдела пищевода в каудальном направлении с переходом на кардинальный отдел пищевода циркулярно утолщена от 6 до 11 мм за счет опухолевой инфильтрации, вовлекающей все слои органа, с признаками распространения в прилежащую клетчатку; в просвете пищевода визуализируется ранее установленный стент; на уровне верхнего этажа средостения в правой трахеоэзофагеальной борозде визуализируется измененный лимфатический узел размерами 11x8 мм; аналогичные единичные лимфатические узлы отмечаются в обла-

сти малого сальника размерами до 7–8 мм; субплеврально в S6 правого легкого визуализируется единичное очаговое образование до 5 мм в диаметре.

При контрольной эзофагогастродуоденоскопии показано, что проходимость стента не нарушена, выше и ниже стента просвет и слизистая пищевода не изменены.

Срок динамического наблюдения за пациентом после начала эндоскопического лечения составил 4 года 3 мес. Пациент питался через рот, дисфагии не было. В первые годы лечения пациент прибавил в весе, в последний год не было значительной потери веса. Пациент умер в апреле 2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (смертность и заболеваемость) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 250 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году (смертность и заболеваемость) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 232 с.
3. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics, 2013 // CA: Cancer J Clin. – 2013. – Vol. 63 (1). – P. 11-30.
4. Избранные лекции по клинической онкологии / Под редакцией В.И. Чиссова, С.А. Дарьяловой. – М., 2000. – 736 с.

## REFERENCES

1. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (smertnost' i zaboлеваemost') (Malignant neoplasms in Russia in 2012 (incidence and mortality), Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi, M.: FGBU «MNIОI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2014, p. 1–250.
2. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2012 godu (Status of cancer care for Russian population in 2012), Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi, M.: FGBU «MNIОI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2013, p. 1–232.
3. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. *Cancer Statistics*, 2013, CA: Cancer J Clin, 2013, Vol. 63 (1), p. 11–30.
4. Izbrannyye lektsii po klinicheskoi onkologii (Selected lectures on clinical oncology), Pod redaktsiei V.I. Chissova, S.L. Daryalovoi, M., 2000, p. 1–736.

## ПРОФЕССОРУ МИХАИЛУ АЛЕКСАНДРОВИЧУ КАПЛАНУ – 75 ЛЕТ

31 октября 2015 г. исполнилось 75 лет крупному учёному, руководителю отдела фотодинамической диагностики и терапии Медицинского радиологического научного центра (МРНЦ) им. А.Ф. Цыба, академику РАЕН и вице-президенту ЛАН, доктору медицинских наук, профессору Каплану Михаилу Александровичу.

По окончании Калининского медицинского института с 1963 по 1965 гг. Михаил Александрович работал заведующим хирургическим отделением центральной районной больницы г. Лихославля Калининского облздравотдела. С 1965 г. М.А. Каплан – младший научный сотрудник Института медицинской радиологии АМН СССР (ИМР). В 1969 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изучение обмена витамина В<sub>12</sub> методом радиометрии всего тела при воспалительных и опухолевых заболеваниях желудка и 12-перстной кишки» и продолжил работу старшим научным сотрудником ИМР. В 1984 г. Михаил Александрович защитил докторскую диссертацию «Комплексная оценка функционального состояния организма человека с помощью радиометрии всего тела и органов» и возглавил отделение радиоизотопной диагностики заболеваний внутренних органов ИМР. С этого времени М.А. Каплан начал исследования механизмов действия лазерного излучения на биологические объекты, разработку новых терапевтических лазерных аппаратов и медицинских технологий.

Под руководством М.А. Каплана совместно с Калужским медико-техническим лазерным центром ЛАН были разработаны и внедрены в практическую медицину лазерные терапевтические аппараты «Узор», «Улей», «Укол», «Улан».

С 1990 г. профессор М.А. Каплан – главный редактор журнала «Физическая медицина». В 1992 г. присвоено звание профессор. С 1995 г. Михаил Александрович – руководитель лечебно-диагностического Центра ликвидаторов аварии на ЧАЭС на базе МРНЦ РАМН. Одним из основных направлений научной деятельности профессора М.А. Каплана в это время являлась разработка нового метода комплексного лечения больных с заболеваниями сер-



дечной мышцы различного генеза с помощью аутологичных кардиомиобластов, низкоинтенсивного лазерного излучения и магнитно-импульсной терапии. С 1998 г. профессор М.А. Каплан возглавляет созданный им отдел лазерной диагностики и терапии Медицинского радиологического научного центра.

В начале 90-х гг. М.А. Каплан начал научно-исследовательские работы по экспериментальной, а впоследствии и клинической фотодинамической терапии. За последние 20 лет в отделе проведены экспериментально-клини-

ческие работы по изучению эффективности новых отечественных фотосенсибилизаторов (фотогем, фотосенс, фотодитазин) для фотодинамической терапии злокачественных новообразований. Под непосредственным научным руководством проф. М.А. Каплана была разработана новая методика лечения – электрохимический лизис злокачественных опухолей.

Михаил Александрович – автор более 344 научных работ, в том числе 5 монографий, по вопросам лазерной медицины, в том числе флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии. Под руководством М.А. Каплана выполнено и защищено 15 докторских и кандидатских диссертаций.

Михаил Александрович – в настоящее время преподает в МРНЦ им. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Профессор М.А. Каплан – постоянный участник российских и международных конференций по лазерной медицине, фотодинамической терапии, член Учёных советов, проблемных и аттестационных комиссий, член редакционных коллегий журналов «Biomedical Photonics» и «Лазерная медицина». Награжден Орденом Почета и медалью ордена «За заслуги перед отечеством» II степени.

**Редакция журнала, друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют юбиляра, желают ему долгих лет плодотворной творческой жизни, крепкого здоровья, успехов в науке и педагогической деятельности.**

## ПРЕСС-РЕЛИЗ IV ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ФОТОДИАГНОСТИКА»



### 25–26 сентября 2015 г. в Санкт-Петербурге прошла IV Всероссийская конференция «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»

С каждым годом растет интерес к конференции «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика». Ежегодно стабильно увеличивается число ее участников: в этом году в работе конференции приняли участие более 300 специалистов из 22 научно-исследовательских центров, 60 практикующих медицинских организаций, 23 образовательных учреждений и 14 научно-производственных компаний и компаний-разработчиков лазерного

оборудования. Расширяется и география участников: на съезде 2015 г. были представлены 8 из 9 Федеральных округов Российской Федерации (Центральный, Северо-Западный, Сибирский, Приволжский, Южный, Уральский, Северо-Кавказский и Дальневосточный), 11 из 12 экономических районов Российской Федерации (Центральный, Центрально-Черноземный, Восточно-Сибирский, Дальневосточный, Северный, Северо-Кав-

казский, Северо-Западный, Поволжский, Уральский, Волго-Вятский и Западно-Сибирский), 33 из 85 субъектов Российской Федерации (4 республики – Адыгея, Башкортостан, Татарстан, Чечня; 7 краев – Алтайский, Камчатский, Краснодарский, Красноярский, Пермский, Приморский, Ставропольский; 19 областей – Брянская, Воронежская Ивановская, Иркутская, Калужская, Липецкая, Мурманская, Нижегородская, Новгородская, Ново-



в гинекологии и урологии», «ФД и ФДТ в онкодерматологии», «Экспериментальные аспекты ФД и ФДТ», «Антимикробная ФДТ», «ФД и ФДТ в дерматологии и косметологии», в рамках которых было сделано 70 устных докладов. Докладчики отмечали, что за последние годы значительно расширился спектр показаний к применению методов ФД и ФДТ, в том числе за счет появления нового лазерного оборудования и новых методик лечения и диагностики, при этом сохраняется стабильно высокий интерес врачей и организаторов здравоохранения к дальнейшему внедрению методов в разных регионах России.

В перерывах между секциями участники конференции активно обсуждали представленный в докладах материал, обменивались опытом применения ФД и ФДТ в клинической практике, обсуждали новости в области синтеза и производства новых фотосенсибилизаторов, достижения в разработке и производстве лазерной аппаратуры и устройств доставки. Участие в конференции предоставило специалистам из регионов уникальную возможность общения с ведущими российскими специалистами в области ФД и ФДТ: клиницистами, биологами, физиками, химиками.

сибирская, Омская, Пензенская, Ростовская, Саратовская, Свердловская, Томская, Тульская, Челябинская, Ярославская; 2 города федерального значения – Москва и Санкт-Петербург; 1 автономный округ – Ханты-Мансийский).

Участников конференции приветствовали ректор ГБОУ ВПО «Первый СПбГМУ им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ академик РАН, проф. С.Ф. Багненко; генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ чл.-корр. РАН, профессор А.Д. Каприн, зав. лабораторией ИОФ им. А.М. Прохорова РАН профессор В.Б. Лощенов и президент ИГХТУ чл.-корр. РАН, профессор О.И. Койфман.

На пленарном заседании, организованном в первый день проведения конференции, выступили ведущие российские специалисты в области ФД и ФДТ. В докладе профессора Е.Ф. Странадко были обобщены результаты многолетних исследований, подтверждающих клиническую и социально-экономическую эффективность ФДТ у онкологических пациентов. Доклад профессора Е.В. Филоненко был посвящен особенностям современного этапа развития метода ФДТ в России. Профессора Г.В. Папаян и Н.Н. Петрищев в своем выступле-

нии уделили основное внимание преимуществам, возможностям и результатам применения фотодинамической терапии в экспериментальной и клинической практике. В сообщении профессора В.А. Титовой метод ФДТ рассматривался с позиции импортзамещающих технологий в онкологии.

В программе конференции было представлено 9 секций: «Биомедицинские нанотехнологии для ФД и ФДТ», «Новые фотосенсибилизаторы и средства их доставки для ФД и ФДТ», «ФД и ФДТ заболеваний головы и шеи», «ФД и ФДТ в пульмонологии и абдоминальной хирургии», «ФД и ФДТ





Во второй день конференции была организована постерная секция, включившая 14 докладов, и выставка оборудования для ФД и ФДТ. Также прошло награждение победителей конкурса моло-

дых ученых, которым были вручены ценные призы. В этот же день на заседании Президиума Правления Национальной Фотодинамической Ассоциации были подведены итоги конференции,

принята резолюция, отмечены достижения и существующие проблемы, намечены основные направления дальнейшего развития и внедрения в медицинскую практику методов ФД и ФДТ.

## ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

**Н**астоящие 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, желательнo шрифтом Times New Roman Cyr, перенос слов не делается. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы и литературу – в пределах 12 страниц формата A4. Все страницы должны быть пронумерованы (нумерация страниц начинается с титульной).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Пример оформления списка литературы:

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

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

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

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

Публикация статей в журнале бесплатная.

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

#### Статьи следует направлять по адресу:

[pdt-journal@mail.ru](mailto: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](http://www.fotoditazin.com)  
[www.фотодитазин.рф](http://www.фотодитазин.рф)